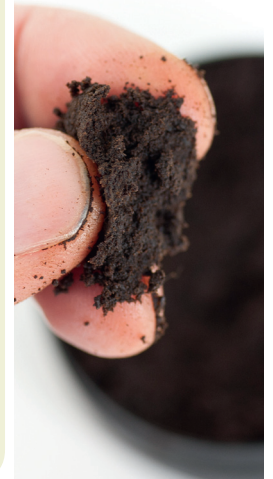
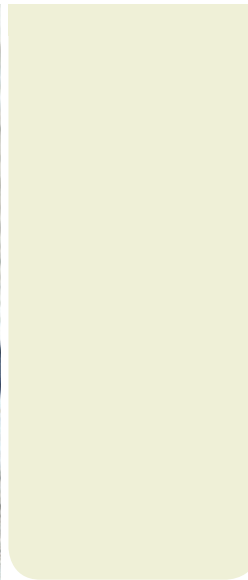


2014



# Helserisiko ved bruk av snus



# Helserisiko ved bruk av snus

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt

November 2014

**Tittel:**

Helserisiko ved bruk av snus

**Bestilling:**

Rapporten kan lastes ned som pdf  
på Folkehelseinstituttets nettsider: [www.fhi.no](http://www.fhi.no)

**Design omslag:**

Per Kristian Svendsen og Grete Søymer

**Layout omslag:**

Unni Harsten

**Foto omslag:**

Colourbox

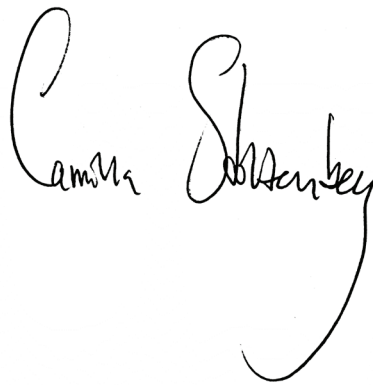
ISBN elektronisk versjon 978-82-8082-644-2

## Forord

Helserisiko ved bruk av snus ble senest vurdert i en kunnskapsoppsummering av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i 2005, og samme år i Sverige av Folkhälsoinstitutet i samarbeid med Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet. I tiden som har gått, har bruken av snus i den norske befolkning økt sterkt. Særlig uttalt har bruken økt blant unge. Mange har stilt spørsmål ved hvilken betydning den økte bruken av snus kan ha for folkehelsen. I perioden siden spørsmålet om mulige helseeffekter av bruk av snus ble vurdert for omkring 10 år siden, har det imidlertid skjedd mye når det gjelder forskning om mulige helseeffekter, og det er behov for en oppdatering.

Helse- og omsorgsdepartementet ga derfor i 2013 Folkehelseinstituttet i oppdrag å vurdere helserisiko ved snusbruk i Norge, med utgangspunkt i tidligere vurderinger og forskningslitteratur som er publisert i tiden etter. Den foreliggende rapporten er svar på oppdraget.

Oslo, november 2014

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Camilla Stoltenberg'. The signature is written in a cursive, flowing style with a large loop at the end.

Camilla Stoltenberg

# Innhold

<b>Forord</b> .....	<b>3</b>
<b>Innhold</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Sammen drag/Summary</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Innledning</b> .....	<b>22</b>
2.1 Mandat .....	22
2.2 Arbeidsgruppe som har utarbeidet helserisikovurderingen .....	22
2.3 Fortolkning av mandatet.....	23
<b>3. Rapportens arbeidsgrunnlag</b> .....	<b>24</b>
3.1 Generelt om helserisikovurdering .....	24
3.2 Arbeidsgrunnlag og tidligere rapporter .....	24
3.3 Litteratursøk og inklusjon av studier .....	25
3.3.1 Identifisering av litteratur .....	25
3.3.2 Inklusjonskriterier .....	26
3.3.3 Søkestrategi og vurdering av identifisert litteratur.....	27
3.4 Metodeutfordringer .....	30
3.4.1 Generelt om å undersøke sammenheng mellom helseskade og en ytre påvirkning .....	30
3.4.2 Eksperimentelle metoder .....	30
3.4.2.1 Cellestudier og molekylære studier .....	30
3.4.2.2 Dyrestudier .....	31
3.4.2.3 Forsøk med mennesker .....	31
3.4.3 Epidemiologiske studier.....	31
3.4.3.1 Forskjellige typer epidemiologiske studier .....	32
3.4.3.2 Styrker og svakheter med årsaksrettet epidemiologisk forskning.....	33
3.4.3.3 Feil (resultatskjevhet) og feilkilder .....	33
3.4.4 Kvalitetsvurdering av epidemiologiske studier.....	35
3.4.5 Samlet vurdering av studier .....	35
3.5 Publikasjoner med finansiell støtte fra tobakksindustrien .....	36
<b>4. Eksponering</b> .....	<b>38</b>
4.1 Hva er snus? .....	38
4.2 Hvordan brukes snus? .....	38
4.3 Bruk av snus i Norge.....	38
4.3.1 Hvor mye snus tas inn i Norge og hvor kommer snusen fra? .....	38
4.3.2 Hvor mye snus bruker en som snuser?.....	39
4.3.2.1 Selvrappo rtert forbruk av snus.....	39
4.3.3 Status for snusbruk og røyking i Norge .....	40
4.3.3.1 Særlig sterk økning blant unge .....	41
4.3.4 Dobbel tbruk – bruk av snus og røyking.....	42
4.3.5 Snusbruk og sosioøkonomiske ulikheter.....	42
4.3.5.1 Opplevd familieøkonomi .....	42

4.3.5.2 Utdanning .....	43
4.3.6 Geografiske forskjeller.....	43
4.3.7 Bruk av snus før og i svangerskapet .....	44
4.3.8 Konklusjoner.....	45
4.4 Eksponering for nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) .....	45
4.4.1 Nikotin .....	45
4.4.2 Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA).....	46
4.4.3 Konklusjoner.....	47
<b>5. Helsefarevurdering av innholdstoffer .....</b>	<b>48</b>
5.1 Nikotin .....	48
5.1.1 Bakgrunn.....	48
5.1.2 Opptak, distribusjon og utskillelse.....	48
5.1.3 Effekter .....	49
5.1.4 Hjerte- og karsykdom .....	49
5.1.4.1 Konklusjoner - nikotin og hjerte- og karsystemet.....	50
5.1.5 Kreft.....	50
5.1.5.1 <i>In vitro</i> toksisitet.....	50
5.1.5.2 Dyrestudier .....	51
5.1.5.3 Mennesker .....	52
5.1.5.4 Konklusjoner - nikotin og kreft.....	53
5.1.6 Effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer.....	53
5.1.6.1 Konklusjoner - nikotins effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer .....	54
5.1.7 Reproduktiv helse .....	54
5.1.7.1 Forplantningsevne.....	54
5.1.7.2 Redusert fostervekst.....	54
5.1.7.3 Prematur fødsel.....	55
5.1.7.4 Dødfødsel, perinatal dødelighet, og krybbedød (SIDS).....	55
5.1.7.5 Konklusjoner - nikotin og effekter på reproduktiv helse .....	55
5.1.8 Lungeutvikling.....	55
5.1.8.1 Konklusjoner - nikotin og effekter på lungeutvikling.....	57
5.1.9 Kognitive funksjoner .....	57
5.1.9.1 Nikotin og tilstander der det kan foreligge kognitiv svikt .....	58
5.1.9.2 Konklusjoner - nikotins effekter på kognitiv utvikling og funksjon .....	59
5.1.10 Nikotin og gateway-hypotesen.....	59
5.1.11 Konklusjoner om nikotin .....	60
5.2 TSNA .....	60
5.2.1 Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) .....	60
5.2.1.1 Bakgrunn .....	60
5.2.1.2 Forekomst og kilder til eksponering .....	61
5.2.1.3 Kreft.....	62
5.2.1.4 Tidligere konklusjoner fra internasjonale organisasjoner .....	65

5.2.2 Konklusjoner om TSNA .....	65
<b>6. Helsefarevurdering av snus .....</b>	<b>66</b>
6.1 Dødelighet .....	66
6.1.1 Tidligere vurderinger .....	66
6.1.2 Nyere studier .....	66
6.2 Kreft .....	66
6.2.1 Tidligere vurderinger .....	66
6.2.2 Litteratursøk .....	68
6.2.3 Kreft i bukspyttkjertelen .....	68
6.2.3.1 Tidligere vurderinger .....	68
6.2.3.2 Nyere studier .....	69
6.2.4 Kreft i munnhulen .....	71
6.2.4.1 Tidligere vurderinger .....	71
6.2.4.2 Nyere studier .....	72
6.2.5 Kreft i spiserøret .....	74
6.2.5.1 Tidligere vurderinger .....	74
6.2.5.2 Nyere studier .....	74
6.2.6 Andre kreftformer .....	75
6.2.6.1 Tidligere vurderinger .....	75
6.2.6.2 Nyere studier .....	76
6.2.6.3 Dyrestudier .....	77
6.2.6.4 Andre kreftrelaterte effekter .....	77
6.2.7 Samlet vurdering .....	77
6.2.7.1 Nye studier .....	78
6.2.7.2 Avgrensning mellom snus og annen røykfri tobakk .....	78
6.2.7.3 Bruk av kunnskap fra dyrestudier og molekylærbiologiske studier .....	78
6.2.7.4 Utfordringer ved epidemiologiske studier av tobakksbruk .....	78
6.2.8 Konklusjoner .....	80
6.3 Uønskede svangerskapsutfall .....	80
6.3.1 Tidligere vurderinger .....	80
6.3.2 Nye studier .....	81
6.3.3 Samlet vurdering .....	85
6.3.4 Konklusjoner .....	86
6.4 Hjerte- og karsykdom .....	86
6.4.1 Tidligere vurderinger .....	86
6.4.2 Nyere studier .....	87
6.4.2.1 Primærlitteratur .....	87
6.4.2.2 Sekundærlitteratur .....	90
6.4.3 Samlet vurdering .....	91
6.4.4 Konklusjoner .....	93
6.5 Diabetes, fedme og andre metabolske forstyrrelser .....	93
6.5.1 Tidligere vurderinger .....	93
6.5.2 Nyere studier .....	94
6.5.2.1 Primær litteratur .....	94



6.5.2.2 Sekundær litteratur.....	96
6.5.3 Samlet vurdering.....	97
6.5.4 Konklusjoner.....	97
6.6 Munnhelse.....	97
6.6.1 Tidligere vurderinger .....	97
6.6.2 Nyere studier.....	99
6.6.3 Konklusjoner.....	101
6.7 Andre uønskede helseutfall .....	102
6.7.1 Nevrologiske sykdommer, kronisk betennelse og andre helseutfall .....	102
6.7.1.1 Tidligere vurderinger .....	102
6.7.1.2 Nyere studier.....	102
6.7.1.3 Nevrologiske sykdommer .....	103
6.7.1.4 Kronisk betennelsestilstander .....	104
6.7.1.5 Andre helseutfall.....	104
6.7.2 Samlet vurdering.....	105
6.7.3 Konklusjoner.....	105
6.8 Øker bruk av snus blant unge ikke-røykere risiko for senere røyking?.....	106
6.8.1 Tidligere vurderinger .....	106
6.8.2 Nyere studier.....	106
6.8.3 Samlet vurdering.....	110
6.8.4 Konklusjoner.....	111
6.9 Dose-responsvurdering.....	111
<b>7. Risikokarakterisering.....</b>	<b>113</b>
7.1 Kreft.....	113
7.2 Uønskede svangerskapsutfall .....	114
7.3 Hjerne- og karsykdommer.....	114
7.4 Diabetes mellitus type 2 (DMT2), overvekt og andre metabolske forstyrrelser.....	114
7.5 Munnhelse.....	115
7.6 Risiko for røyking .....	115
<b>8. Konklusjoner.....</b>	<b>116</b>
8.1 Eksponering .....	116
8.2 Helsefarene.....	116
8.3 Risiko .....	117
<b>9. Referanser .....</b>	<b>120</b>
<b>Vedlegg 1.....</b>	<b>134</b>
<b>Vedlegg 2.....</b>	<b>136</b>
<b>Vedlegg 3.....</b>	<b>137</b>

## 1. Sammendrag/Summary

Helserisiko ved bruk av snus ble senest vurdert i en kunnskapsoppsummering av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i 2005, og samme år i Sverige av Statens folkhälsoinstitutet i samarbeid med Karolinska Institutet. I tiden som har gått, har bruken av snus i den norske befolkning økt sterkt. Særlig uttalt har bruken økt blant unge. Mange har stilt spørsmål ved hvilken betydning den økte bruken av snus kan ha for folkehelsen. I perioden siden spørsmålet om mulige helseeffekter av bruk av snus ble vurdert for omkring 10 år siden, har det imidlertid skjedd mye når det gjelder forskning, og det er behov for en oppdatering. Helse- og omsorgsdepartementet ga derfor i 2013 Folkehelseinstituttet i oppdrag å vurdere snus med følgende mandat:

*Det skal lages en helserisikovurdering av snusbruk i Norge. Arbeidet bør ta utgangspunkt i den svenske rapporten "Hälsorisker med svenskt snus" fra 2005 og suppleres med et sammendrag og en vurdering av senere relevante vitenskapelige publikasjoner. Det skal gis oversikt over potensielle helseskader ved snusbruk dokumentert ved ulike metoder (epidemiologiske studier, kliniske studier og dyrestudier) samt en vurdering av eksponering og risiko. Folkehelseinstituttet står fritt til å organisere arbeidet slik det anses mest hensiktsmessig, herunder bruk av ev. ekstern ekspertise.*

Det ble etablert en faglig utredningsgruppe bestående av:

Assisterende direktør, prof. dr. med. Jan Alexander, avdelingsdirektør, dr. scient. Per E. Schwarze, seniorforsker, toksikolog, dr. scient. Rune Becher og forsker, toksikolog, MSc, Elisabeth Øya, alle Folkehelseinstituttet. I tillegg har følgende bidratt til arbeidet: overlege, dr. med. Tom K. Grimsrud, Kreftregistret (metodeutfordringer, kreft, svangerskapsutfall, hjerte- og karsykdom, og diabetes og andre metabolske forandringer), seniorforsker, PhD, Liv Grøtvedt, Folkehelseinstituttet (snus og risiko for senere røyking, eksponering), instituttsjef, dr. odont, dr. scient. Jon Dahl, NIOM, Oslo (munnhelse) og seniorforsker, tannlege, dr. scient. Håkon Valen Rukke, NIOM, Oslo (munnhelse). Det systematiske litteratursøket på snus ble gjennomført av bibliotekar Wenche Jacobsen. Karin Melsom har vært ansvarlig for redigering av rapporten.

I tiden etter 2005, da de norske og svenske utredningene om snus ble publisert, er det publisert flere sammenstillinger av kunnskap om helserisiko ved bruk av snus eller røykfri tobakk. New Zealand Health Technology Assessment publiserte i 2007 rapporten Systematic review of health effects of modified smoked tobacco products. Året etter, i 2008, publiserte EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) en omfattende uttalelse (opinion): Health Effects of Smokeless Tobacco Products.

I arbeidet har gruppen summert opp konklusjoner fra de fire tidligere rapportene og vurdert ny vitenskapelig litteratur i lys av disse. I tillegg har Verdens helseorganisasjons kreftinstitutt, International Agency for Research on Cancer (IARC), vurdert røykfri tobakk inklusive snus og dens innholdsstoffer med hensyn til kreft ved flere anledninger, i 2007 og 2012. Når det gjelder vurdering av risiko for kreft, har gruppen lagt til grunn IARCs vurderinger i tillegg til ny litteratur om snus og kreftrisiko.

Surgeon General, US Department of Health, publiserte i 2014 en omfattende rapport om tobakk: The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress. Rapporten omhandler i det alt vesentlige vurdering av røyking, men inneholder også et kapittel

om nikotin, som beskriver helseeffekter av tobakk som kan tilskrives nikotin. Dette er i høy grad også relevant for snus. Når det gjelder nikotin, viste primærlitteraturen seg å være svært omfattende, og det ville føre for langt å gjennomgå denne. Gruppen har derfor i sin omtale av nikotin hovedsakelig lagt til grunn nikotinkapitlet i rapporten fra US Surgeon General, i tillegg til artikler utvalgt fra PubMed.

Det ble for snus utført et systematisk litteratursøk fra 2004 og frem til februar 2014. Det ble gjort en utvelgelse og kritisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen (både epidemiologiske og eksperimentelle studier) om helseeffekter ved bruk av skandinavisk snus/røykfri tobakk, den betydning bruk av snus og røykfri tobakk blant unge har for oppstart av røyking, samt det norske bruksmønsteret av snus.

Foruten snus og nikotin, er også tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) i snus blitt omtalt spesielt. Når det gjelder TSNA, baserer rapporten seg på omtalen av TSNA i IARCs vurderinger (IARC 2007 og 2012), samt artikler utvalgt etter et søk i PubMed.

I alt ble 134 vitenskapelige artikler fra litteratursøkene inkludert og vurdert. I tillegg ble 6 studier finansiert av tobakksindustrien omtalt.

I tråd med beslutningen i ledende medisinske tidsskrifter og Verdens helseorganisasjon (WHO) og i samråd med Helse- og omsorgsdepartementet, har arbeidsgruppen i denne vurderingen valgt å legge liten eller ingen vekt på vurderinger og synspunkter presentert i publikasjoner som er finansiert av tobakksindustrien.

## **Eksponering**

Snus er et røykfritt oppmalt tobakksprodukt, som brukes i munnen mellom tannkjøttet og leppen. Så langt oss bekjent produseres ikke snus i Norge. Den samlede import av snus og skråtobakk var 1815 tonn i 2013, den alt overveiende del fra Sverige. I tillegg kommer privat import fra grensehandel.

Som andre tobakksprodukter inneholder snus det biologisk aktive og avhengighetsskapende stoffet nikotin. I tillegg inneholder snus kreftfremkallende tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA) og andre kreftfremkallende stoffer som f.eks. polisykliske aromatiske hydrokarboner (PAH).

I 2013 brukte den voksne befolkningen 9 % snus daglig, mens 4 % brukte snus av og til. Flere menn enn kvinner snuste. Mens 14 % menn og 4 % kvinner snuste daglig, var tallene for dem som brukte snus av og til henholdsvis 5 % for menn og 3 % for kvinner. Snusbruken var særlig stor i aldergruppen 16–24 år. Mens 33 % av mennene brukte snus daglig eller av og til, gjaldt dette 23 % av kvinnene. Det var noe geografisk variasjon i det Trøndelagsfylkene og Nordland hadde den høyeste andelen brukere, mens Finnmark, Telemark og Aust-Agder lå lavest.

Snusbruken i befolkningen øker, og økningen i snusbruk har skjedd over de siste 20 årene for menn og de siste 10 årene for kvinner, fra noen få prosent til dagens tall. Økningen reflekteres i at importen er økt med tre ganger fra 2009 til 2013.

Økningen i bruk av snus er aller størst i de yngste aldersgruppene, både blant menn og kvinner. Økningen kan nærmest karakteriseres som epidemilignende, og det foreligger ingen tegn til at den stopper opp. Snusbruken blant åttendeklassinger viste betydelige forskjeller, og var høyest blant dem med dårligst opplevd familieøkonomi. Det var imidlertid liten forskjell i snusbruk blant voksne når det gjelder utdannelsesnivå. Vi

har begrenset kunnskap om omfanget av snusbruk i svangerskapet, men det er indikasjoner på at bruk av snus blant gravide øker. Omkring 20 % av brukerne så ut til å fortsette med snus i svangerskapet. Den sterkt økende bruken blant unge kvinner øker risikoen for at flere gravide vil bruke snus i årene som kommer.

Samlet i alle aldersgrupper er det 5 % som både bruker snus og røyker. Blant dem som bruker snus, er det omkring halvparten som også røyker. Det er vanligst å bruke snus daglig og røyke av og til.

Mengden snus som brukes varierer. I gjennomsnitt brukes 10,6 doser daglig. En dose porsjonssnus svarer til 0,9 gram. Denne bruksmengden tilsvarer ca. 3 bokser per uke for bokser med 24 porsjoner per boks. Det er anslått at snusbrukere har snus liggende inne i munnen i gjennomsnitt 11–14 timer/dag.

Innholdet av nikotin i ulike snusprodukter varierer, fra noen få milligram/gram (mg/g) opptil 20 mg/g snus, som finnes i de sterkeste snusproduktene på markedet, og er typisk 7–8 mg/g. Innholdet av nikotin er i samme størrelsesorden som for røyketobakk. Eksponeringen for nikotin er noe større fra en dose snus enn fra en sigarett, men vil kunne variere med nikotinmengden i snusen som brukes og hvor lenge den holdes inne i munnen.

Inntaket av TSNA vil variere betydelig med type snus som brukes og bruksmønsteret. Nivåene av TSNA i den svenske snusen er 0,48–3,1 µg/g snus. Hvis en antar at TSNA blir frigjort i samme grad som nikotin, 60 til 90 %, kan den lokale eksponeringen i munnhulen, ved et forbruk på 10 snusporsjoner per dag, komme opp i nivåer på ca 2,6 til 25 µg/dag som dels kan tas opp direkte eller svelges. Totalnivåene av NNAL, som er en markør for inntaket av TSNA i urin, var i en studie like eller litt høyere i brukere av røykfri tobakk sammenlignet med røykere.

## Helsefarene

### *Nikotin*

Et av de viktigste virkestoffene i tobakk er nikotin. Nikotinabsorpsjonen fra fuktig snus går raskt, og nikotinnivået i blodet hos snusbrukere og røykere er vist å være relativt likt. Nikotin omsettes raskt til uvirksomme nedbrytningsprodukter slik at halvparten av nikotinet er borte etter 2 timer. Nikotin virker primært via acetylkolinreseptorer (nikotinkolinerg type) og fører til frigivelse av forskjellige signalmolekyler. Disse reseptorene finnes foruten i nervesystemet også i en rekke andre organer og vev som muskler, lunge, endotel, hjerne, nyrer og hud. Nikotin har et betydelig vanedannende potensial. Den dødelige dosen med nikotin har i farmakologisk litteratur blitt oppgitt til mellom 30 og 60 milligram hos voksne. Grunnlaget for disse tallene er imidlertid uklart, og det er mulig at dødelig dose for voksne er høyere (~500 mg).

Nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet, og fører til økt hjerterefrekvens og økt blodtrykk, men betydningen for langsiktige effekter er uavklart. Dyreforsøk har vist at nikotineksposering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt atferdsendringer. Likeledes kan nikotin hemme lungeutvikling og – funksjon hos fosteret og senere i livet, på lignende måte som er funnet etter tobakksrøyking under graviditet. Det kan ikke utelukkes at nikotin fra bruk av snus i svangerskapet kan ha lignende virkning hos mennesker. Nikotin kan også påvirke prosesser i cellene som er av betydning for kreftutvikling, men kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å fastslå om nikotin kan forårsake eller fremme kreftutvikling hos mennesker. Nikotin synes også å kunne virke både

dempende og stimulerende på immunsystemet. Det er imidlertid uavklart om dette kan ha betydningen for helse.

### *Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)*

Samlet sett er de kreftfremkallende effektene av tobakksspesifikke nitrosaminer (NNK og NNN) i dyreforsøk overbevisende dokumenterte, og eksponering for disse stoffene er i dyreforsøk vist å medføre stor risikoøkning for dannelse av flere kreftformer. Det foreligger ikke ny kunnskap som tilsier at de overordnede vurderingene til IARC om at NNK og NNN er kreftfremkallende for mennesker ikke fortsatt gjelder.

NNK/NNN er vist både å være kreftfremkallende og å skade arvematerialet (gentoksisk). Derfor kan kreftrisiko ikke helt utelukkes selv ved lave eksponeringsnivåer. Risikoen for kreftutvikling øker ved økende eksponering. Siden NNK/NNN er både kreftfremkallende og skader arvematerialet, må man derfor anta at enhver eksponering kan medføre en viss kreftrisiko.

### *Snus*

De grundigste vurderingene av kreftfremkallende egenskaper ved snus og annen røykfri tobakk har tidligere konkludert med at snus er kreftfremkallende (Statens folkhälsoinstitut 2005; IARC 2012). Det er publisert få artikler etter IARCs gjennomgang i 2009 (IARC 2012). Disse inneholder ikke informasjon som endrer tidligere konklusjoner om at snus er kreftfremkallende. Ny informasjon støtter holdepunktene for at snus forårsaker kreft eller forverrer kreftsykdom. På grunnlag av epidemiologiske studier, kunnskap fra eksperimentelle studier og tilstedeværelse av kreftfremkallende tobakks-spesifikke nitrosaminer (TSNA) og andre stoffer som kan påvirke kreftutvikling, f.eks. PAH, vurderes røykfri tobakk, inklusive skandinavisk snus, som kreftfremkallende. Det er overbevisende holdepunkter for at bruk av røykfri tobakk øker risikoen for kreft i bukspyttkjertelen, spiserøret og munnhulen. Det er noen holdepunkter for at bruk av røykfri tobakk øker risikoen for kreft i magesekk, lunge, tykktarm og endetarm. Det er ikke grunnlag for å vurdere svensk snus som vesensforskjellig i denne sammenheng.

På grunnlag av foreliggende studier er det imidlertid ikke mulig å fastslå hvor stor risikoøkningen ved bruk av snus vil være for å få kreft. Graden av økt kreftrisiko vil sannsynligvis være avhengig av hvor tidlig man begynner å bruke snus, hvor hyppig og mye snus som brukes, hvor mange år man bruker snus og innholdet av skadelige stoffer i snusproduktet. Det er noen holdepunkter for at bruk av snus gir dårligere prognose ved kreftsykdom.

Det er overbevisende holdepunkter for at snusbruk i svangerskapet kan føre til redusert fødselsvekt, økt risiko for prematur fødsel og dødfødsel. Det er enkelte indikasjoner på at snusbruk i svangerskapet kan bidra til svangerskapsforgiftning, og øke risikoen for pustestans (neonatal apné) og leppe-/ganemisdannelser.

Det er få eller ingen holdepunkter for at bruk av snus gir økt risiko for å få hjerte- og karsykdom, hjerteinfarkt eller hjerneslag. Det er overbevisende holdepunkter for at snusbruk kan føre til økt risiko for å dø etter hjerteinfarkt eller hjerneslag. Å slutte med snus etter gjennomgått hjerteinfarkt halverte ifølge én studie dødelighet. Risikoreduksjonen er i samme størrelsesorden som effekten av å slutte å røyke. Akutte effekter av snusbruk er økt hjerterytme og økt blodtrykk, og hjertets funksjon kan påvirkes. Det er få eller ingen holdepunkter for at bruk av snus over lang tid er

forbundet med permanent økt blodtrykk. Det er indikasjoner på at bruk av snus kan være forbundet med økt risiko for hjertesvikt.

Det er holdepunkter for at et høyt forbruk av snus er forbundet med en økt risiko for diabetes mellitus type 2. Særlig gjelder dette storforbrukere av snus (5 eller fler bokser per uke). Det er noen holdepunkter for at snusbruk kan være forbundet med økt risiko for vektøkning eller overvekt/fedme. Det er enkelte indikasjoner på at bruk av snus kan være assosiert med forstyrrelser i fettstoffskiftet.

Bruk av snus gir forandringer i munnhulen, hvorav de fleste sees som hvite og/eller røde slimhineskader (flekker). Disse kalles nå snus-induserte skader. Noen av disse skadene har blitt klassifisert som mulige forstadier til kreft, men de fleste av disse skadene går tilbake når man slutter å snuse. Det kan forekomme lokal varig tilbaketrekking av tannkjøttet i området der snusen plasseres. Dette kan føre til blottlegging av tannhalser og ising i tennene. Det er ikke vist at snusbruk medfører økt forekomst av generell tannkjøttbetennelse (gingivitt) og generelle periodontale endringer. Det er mulig at snusbruk kan medføre misfarging av tenner.

Når det gjelder snusbruk og nevrologiske lidelser med unntak av hjerneslag, er det få studier, men det er noen indikasjoner på at bruk av snus kan være forbundet med en redusert risiko for å utvikle multippel sklerose (MS).

Snusbruk og mulig innvirkning på andre helsetilstander har vært undersøkt, men det er gjennomgående få studier. Det er derved for lite grunnlag til å konkludere om snusbruk påvirker risiko for andre helseeffekter.

De tidligere rapportene har ikke omtalt bruk av snus og mulig betydning for psykisk helse. Det ble i våre litteratursøk ikke funnet studier som omtalte dette temaet.

Et viktig spørsmål er om snusbruk blant unge øker risiko for senere røyking. Det foreligger flere studier, men disse viser motstridende resultater. Det er overvekt av holdepunkter for at snusbruk øker risiko for senere røyking, men studiene har mangler. Holdepunktene for at bruk av snus ikke øker risiko for senere røyking er svake, og studiene er i større grad mangelfulle.

### *Dose-responsvurderinger*

I svært få av studiene som ligger til grunn for identifisering av de uønskede helseeffektene som er forbundet med bruk av snus, har det vært sett på graden av snusbruk. Dette gjelder snusens innhold av nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer, hvor mye snus som har vært brukt, på hvilket tidspunkt snus har vært brukt og hvor lenge snus har vært brukt. Bortsett fra ved risiko for utvikling av diabetes mellitus type 2, der økt risiko særlig er observert for dem med et forbruk på 5 bokser snus eller mer per uke, har vi ikke informasjon fra studiene om doseforhold.

## Risikokarakterisering

### *Kreft*

Av de tre kreftformene som er sikkert knyttet til bruk av snus, er kreft i bukspyttkjertelen den mest vanlige. I oppfølgingsstudier av snusbrukere kan det være vanskelig å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke når man undersøker sjeldne kreftformer. Det er ikke mulig å kvantifisere krefttrisikoen forbundet med bruk av snus. En økende bruk av snus vil trolig føre til en økende befolkningsrisiko for snus og TSNA-relaterte kreftformer, og et økt antall tilfeller av disse kreftformer. Samtidig er flere av de snusrelaterte kreftformene også relatert til røykevaner i befolkningen. Krefttrisikoen vil derfor være knyttet til den samlede bruk av snus og røyking i befolkningen.

### *Uønskede svangerskapsutfall*

Bruk av snus i svangerskapet er forbundet med redusert fødselsvekt, økt risiko for prematur fødsel og dødfødsel. På bakgrunn av dyrestudier og kunnskap om nikotinrelaterte effekter av røyking, kan det ikke utelukkes at snus også vil kunne forstyrre fosterutviklingen på kritiske punkter, selv om dette ikke er påvist i epidemiologiske studier. Med den sterkt økende bruken blant unge kvinner, vil risikoen for at flere gravide kommer til å bruke snus øke i årene fremover. Konsekvensene vil kunne bli en økning i uønskede svangerskapsutfall og utviklingsforstyrrelser i fosteret og barnet.

### *Hjerte- og karsykdommer*

Hjerte- og karsykdommer er, til tross for bedret prognose etter hjerteinfarkt eller hjerneslag, fortsatt blant de ledende årsaker til sykdom og for tidlig død i befolkningen. Bruk av snus synes særlig å være knyttet til økt risiko for tidlig død etter oppstått hjerneslag eller hjerteinfarkt. Bruken av snus i den eldre del av befolkningen, som i størst grad rammes av hjerte- og karsykdommer, øker ikke i samme grad som blant de unge. Det er grunn til å fraråde bruk av snus som middel til å slutte å røyke for dem som har gjennomgått hjerteinfarkt eller slag.

### *Diabetes mellitus type 2 (DMT2), overvekt og andre metabolske forstyrrelser*

Risiko for å få DMT2 er særlig stor ved et forbruk av snus på 5 bokser eller mer per uke. Dette forbruksnivået, ligger betydelig over gjennomsnittet blant snusbrukere, som ligger på ca 3 bokser per uke. Hvor stor andel som bruker  $\geq 5$  bokser per uke vet vi ikke. Dersom effektene av snus er knyttet til nikotineksposering, vil også bruken av snus med høyt nikotininnhold, f.eks. 20 mg/g, som er på markedet, ha betydning for hvem som utsettes for risiko. Vi kjenner ikke til hvordan forbruksmønsteret er for disse produktene.

### *Munnhelse*

Økt snusbruk i befolkningen vil på lang sikt kunne føre til dårligere munnhelse i form av flere personer med snusinduserte skader i munnslimhinnen, som i de fleste tilfeller tilheles hvis man slutter med snus. Lokalt der snusen plasseres kan det oppstå varig tilbaketrekking av tannkjøttet.

*Risiko for røyking*

Vi har i denne vurderingen sett spesielt på risiko for påfølgende start av røyking blant unge snusbrukere. Resultatene fra studiene er ikke entydige, men heller i retning av en økt risiko. Det kan ikke utelukkes at den betydelige økte bruken av snus blant unge og nikotin-avhengigheten som derved oppstår, vil kunne føre til økt røyking.

Den vanligste formen for dobbeltbruk er daglig bruk av snus og røyking av og til. Vi mangler kunnskap om hvorvidt bruk av snus kan bidra til å opprettholde røykevaner.



## Summary

### Introduction

In 2005, the health risks from using Scandinavian snus were evaluated in knowledge summaries from both the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, and in Sweden by the Swedish Institute of Public Health together with the Karolinska Institute. Since then, snus consumption in the Norwegian population has increased greatly, particularly among young people. Many have questioned whether the increased use of snus may have an impact on public health. Over the last ten years, significant new research on the impact on health from using snus has accumulated, emphasising the need for an update. In 2013, the Ministry of Health and Care Services commissioned the Norwegian Institute of Public Health to evaluate snus with the following mandate:

*A health risk assessment of snus consumption in Norway will be carried out. The work should be based on the Swedish report "Health risks of Swedish snus" from 2005, and will be supplemented by a review and analysis of recent, relevant scientific publications. An overview of potential health hazards from snus documented by various methods (epidemiological studies, clinical trials and animal studies) will be provided, including an assessment of exposure and associated risk. The Norwegian Institute of Public Health is free to organise its work as necessary, including the use of external expertise.*

An academic working group was established, including:

Jan Alexander, Prof. MD, PhD, Deputy Director-General, Per E Schwarze, PhD, Department Director, Rune Becher PhD, toxicologist and senior scientist and Elisabeth Øya MSc, toxicologist and scientist, all from the Norwegian Institute of Public Health.

The following people have also contributed:

Tom K. Grimsrud, MD, Senior Medical Officer at the Cancer Registry of Norway (methodological challenges, cancer, pregnancy outcomes, cardiovascular diseases, and diabetes and metabolic syndrome), Liv Grøtvedt PhD, senior scientist at the Norwegian Institute of Public Health (snus and risk for subsequent smoking, exposure), Jon Dahl, Dr. odont., Director, Nordic Institute of Dental Materials (oral health), Håkon Valen Rukke, dentist, PhD, senior scientist at Nordic Institute of Dental Materials (oral health), Wenche Jacobsen, librarian at the Norwegian Institute of Public Health (systematic literature search on snus), and Karin Melsom, senior adviser at the Norwegian Institute of Public Health (report editing).

Since the Norwegian and Swedish summary reports on snus were published in 2005, several summaries and comprehensive reviews on health risks posed by the use of snus or smokeless tobacco have been issued. In 2007, the New Zealand Health Technology Assessment published the report, "Systematic review of the health effects of modified smokeless tobacco products." In 2008, the EU Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) published a comprehensive review: "Health Effects of Smokeless Tobacco Products."

The working group summarised the conclusions from the four previous reports and has considered newer scientific literature. In 2007 and 2012, the International Agency for Research on Cancer (IARC), under the World Health Organization, evaluated smokeless tobacco, including snus and its components, with regard to cancer. When

assessing the cancer risk, the working group based its assessment on the IARC evaluations together with new scientific literature.

In 2014, the Surgeon General at the US Department of Health published a comprehensive report about tobacco: "The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress." The report provides a general assessment of smoking, but also contains a chapter that describes the health effects from tobacco that are attributable to nicotine. This chapter is highly relevant for snus. The primary literature about nicotine is very extensive, and it would be outside the scope of the mandate to perform a comprehensive review based on original studies. Therefore, the working group has mainly based its opinions about nicotine on the information provided in the nicotine chapter of the US Surgeon General's report.

A systematic literature search on snus from 2004 to February 2014 was performed. A selection and critical review of the existing scientific evidence (both epidemiological and experimental studies) was made on the health effects of using Scandinavian snus/smokeless tobacco, the impact of snus/smokeless tobacco use among young people on later initiation of smoking, and the pattern of snus consumption in Norway.

Besides snus and nicotine, tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in snus have also been evaluated. For TSNA, the report uses the IARC evaluations (IARC 2007 and 2012) as well as selected scientific articles from a PubMed literature search.

In total, 134 scientific articles from literature searches were included and evaluated. In addition, 6 articles funded by the tobacco industry were described.

In line with the decision taken by leading medical journals and the World Health Organization (WHO), and in consultation with the Ministry of Health and Care Services, the working group has decided to place little or no weight on the evaluations and opinions presented in publications funded by the tobacco industry.

## **Exposure**

Snus is a smokeless, ground tobacco product, which is held in the mouth between the gum and lip. To the best of our knowledge, snus is not produced in Norway. In 2013, the total import of snus and chewing tobacco was 1,815 tonnes, mostly from Sweden. In addition, there is private import from trade along the border.

Like other tobacco products, snus contains the biologically active and addictive substance, nicotine. Snus also contains carcinogenic tobacco-specific nitrosamines (TSNA) and other carcinogenic substances such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH).

In 2013, snus was used daily by 9% of the adult population, while 4% used it occasionally. More men than women used snus. While 14% of men and 4% of women used snus daily, the figures for occasional snus use were 5% of men and 3% of women, respectively. Snus use was particularly high in the 16–24 year age group, where 33% of men used snus daily or occasionally compared to 23% of women. There was some geographical variation; Trøndelag and Nordland counties had the highest percentage of users, while Finnmark, Telemark and Aust-Agder had the lowest.

Snus consumption in the population is rising, and it has increased over the last 20 years for men and for the past 10 years for women from a few per cent to the current figures. This is reflected in the threefold increase in import of snus from 2009 to 2013.

The increase in the snus consumption is greatest in the youngest age groups among both men and women. The increase could almost be described as an epidemic, and there are no signs of it stopping. Snus consumption among eighth graders showed significant differences and was highest among those that perceived that their family had the poorest economy. However, there was little difference in snus consumption among adults in terms of education level. We have limited knowledge about the extent of snus consumption in pregnancy, but there are indications that it is increasing. Approximately 20% of users appeared to continue to use snus during pregnancy. The rapidly rising use among young women increases the risk that more pregnant women will use snus in the years to come.

In all the age groups, 5% both use snus and smoke. Half of the snus users also smoke. It is most common to use snus daily and smoke occasionally.

The amount of snus that is used varies and is on average 10.6 daily doses, where one dose is equivalent to 0.9 grams for portion snus. This corresponds to about 3 boxes per week (24 portions per box). The average user holds snus in the mouth for 11–14 hours per day.

The nicotine content in various snus products varies from a few milligrams/grams (mg/g) up to 20 mg/g snus in the strongest snus products on the market, but is typically 7–8 mg/g. The nicotine content is in the same order of magnitude as for smoking tobacco. Nicotine exposure is somewhat greater from one dose of snus than from one cigarette, but may vary with the nicotine content in the snus and how long it is kept in the mouth.

TSNA exposure will vary considerably with the type of snus and usage patterns. The level of TSNA in Swedish snus is 0.48 to 3.1 micrograms/g, ( $\mu\text{g/g}$ ). Assuming that the TSNA is released to the same degree as nicotine (60–90%), the local exposure in the oral cavity can, based on 10 snus portions per day, reach levels of 2.6 to 25  $\mu\text{g/day}$ , which may be absorbed directly or swallowed. In one study, the total levels of NNAL in the urine, which is a marker for TSNA intake, was similar or slightly higher in users of snus compared with smokers.

## **Health hazards**

### *Nicotine*

One of the main active ingredients in tobacco is nicotine. Nicotine absorption from moist snus is rapid, and the nicotine levels in the blood of snus users and smokers are shown to be relatively similar. Nicotine is quickly metabolised to inactive degradation products, so that half of the nicotine is gone after 2 hours. Nicotine acts primarily via the nicotinic acetylcholine receptors, causing the release of different signalling molecules. Besides the central and peripheral nervous system, these receptors are present in other organs and tissues such as muscle, lung, endothelium, kidneys, and skin. Nicotine has a significant addictive potential. In pharmacological literature, the lethal dose of nicotine has been reported to range from 30 to 60 mg in adults. The basis for these figures is unclear, and it is possible that the lethal dose for adults may be higher (~500 mg).

Nicotine has acute effects on the cardiovascular system and causes increased heart rate and increased blood pressure, but the long-term effects are less clear. Animal studies have shown that nicotine exposure in utero and in young animals leads to adverse structural and functional changes in the brain and behavioural changes.

Likewise, nicotine inhibits lung development and function in the foetus and later in life, in a similar way as that observed following tobacco smoking during pregnancy. It cannot be ruled out that nicotine from snus during pregnancy may have a similar effect in humans. Nicotine may also affect cellular processes that are involved in cancer development, but there is insufficient scientific evidence to determine whether nicotine can cause or promote cancer development in humans. Nicotine also appears to be both suppressive and stimulating to the immune system. However, it is unclear whether this has implications for health.

#### *Tobacco-specific nitrosamines (TSNA)*

Overall, the carcinogenic effects of tobacco-specific nitrosamines (NNK and NNN) in animal experiments have been convincingly documented, and exposure to these substances in animal studies have shown to be potent inducers of cancer in several organs. There is no new information to indicate that the IARC evaluations about NNK and NNN being carcinogenic to humans are no longer valid.

NNK / NNN have been shown to be carcinogenic and to damage genetic material (genotoxic). Therefore, cancer risk cannot be completely excluded, even at low exposure levels. The risk of developing cancer increases with increasing exposure. Since NNK/NNN are both carcinogenic and genotoxic, it should be assumed that any exposure is associated with some cancer risk.

#### *Snus*

The most comprehensive assessments of the carcinogenic properties of snus and other smokeless tobacco have previously concluded that snus is carcinogenic (Swedish Institute of Public Health 2005; IARC 2012). Few studies have been published since the IARC review in 2009 (IARC 2012). These do not contain information that modify previous conclusions that snus is carcinogenic. New information supports evidence that snus causes or may worsen cancer. Smokeless tobacco (including Scandinavian snus) is considered to be carcinogenic, based on epidemiological studies, experimental studies, the presence of carcinogenic tobacco-specific nitrosamines (TSNA) as well as other substances that may impact cancer development, e.g. PAH. There is convincing evidence that the use of snus increases the risk of cancer of the pancreas, oesophagus and oral cavity. There is some evidence that the use of snus increases the risk of cancer of the stomach, lung, colon and rectum. There is no reason to consider Swedish snus as essentially different in this respect.

Based on the present studies, it is impossible to determine how great the increased cancer risk would be with the use of snus. The degree of increased cancer risk will probably depend on when snus use began, how frequently and how much snus is used, how many years it has been used and the content of harmful substances in the snus product. There is some evidence that snus use gives a poorer cancer prognosis.

There is convincing evidence that snus consumption during pregnancy may lead to reduced birth weight, increased risk of premature birth and stillbirth. There are some indications that it may contribute to pre-eclampsia, and increase the risk of respiratory failure (neonatal apnoea) among new-born babies and lip/palate malformations.

There is little or no evidence that the snus consumption increases the risk of cardiovascular disease, myocardial infarction or stroke. There are indications that it may be associated with increased risk of heart failure. There is convincing evidence that it may lead to an increased risk of death after myocardial infarction or stroke. In

one study, quitting snus after a myocardial infarction halved mortality. The risk reduction is of the same magnitude as the effect of quitting smoking. The acute effects of snus consumption are increased heart rate and blood pressure, and cardiac function may also be affected. There is little or no evidence that long-term snus consumption is associated with a permanent increase in blood pressure.

There is evidence that a high consumption of snus is associated with an increased risk for diabetes mellitus type 2. This applies particularly to heavy users of snus (5 or more boxes per week). There is some evidence that snus consumption may be associated with increased risk of weight gain and overweight/obesity as well as lipid metabolism disorders.

Using snus causes changes in the oral cavity, most of which is seen as white and/or red mucosal lesions (spots). These are called snus-induced lesions. Some of these injuries have been classified as possibly pre-cancerous, but most of the lesions resolve when snus consumption ceases. There may be local permanent gum recession in the area where the snus is placed. This can lead to exposure of the neck of the tooth with subsequent tooth sensitivity. There is no evidence that using snus causes increased rates of general gum inflammation (gingivitis) and periodontal changes.

There are few studies of snus and neurological disorders, with the exception of stroke, but there are some indications that the snus consumption may be associated with a reduced risk of developing multiple sclerosis (MS).

There are some studies concerning use of snus and the possible impact on other health conditions. However, they are few and there is insufficient basis to make conclusions about any effects on risk.

The previous reports have not addressed the snus consumption and its possible impact on mental health. No new studies that discussed this topic were found in our literature search.

An important question is whether snus consumption among young people increases the risk for subsequent smoking. There have been several studies, but their results conflict. The weight of evidence suggests that it may increase the risk for subsequent smoking, but the studies have limitations. However, the evidence that it does not increase the risk for subsequent smoking is weak, and the studies suffer from major limitations.

### *Dose-response considerations*

In only a few of the studies was there any attempt to characterise (and quantify) snus exposure. This applies to the content of nicotine and TSNA, how much snus has been used, when, and for how long. Apart from the risk of developing diabetes mellitus type 2, where an increased risk was observed for those with a consumption of 5 snus boxes or more per week, there was no information about doses in the studies.

## **Risk characterisation**

### *Cancer*

Of the three forms of cancer that are linked to snus consumption, pancreatic cancer is the most common. In the follow-up studies of snus users, it can be difficult to achieve sufficient statistical power when examining rare cancers. It is not possible to quantify the cancer risks associated with the use of snus. An increasing consumption will probably lead to a higher population risk of snus and TSNA-related cancers, resulting in an increased incidence. Meanwhile, several of the snus-related cancers are also related to the smoking habits of the population. Cancer risk will therefore be related to the combined use of snus and smoking in the population. In comparison, when tobacco is not used, the use of snus will increase the total cancer risk. However, the increase is probably less than the strong cancer risk associated with smoking, since smoking provides additional exposure to combustion products that could contribute to the development of lung cancer.

### *Adverse pregnancy outcomes*

The use of snus during pregnancy is associated with lower birth weight, increased risk of premature birth and stillbirth. Based on animal studies and knowledge of nicotine-related effects of smoking, it cannot be ruled out that snus could also interfere with foetal development at critical time points, although this has not been observed in epidemiological studies. With the rapidly increasing consumption among young women, the risk of more pregnant women using snus will increase in the coming years. The consequences could be an increase in adverse pregnancy outcomes and developmental disorders in the foetus and infant.

### *Cardiovascular diseases*

Despite a generally improved prognosis after myocardial infarction or stroke, cardiovascular diseases remain among the leading causes of disease and premature death in the population. Snus use seems to be particularly associated with an increased risk of early death after a stroke or myocardial infarction. Snus consumption among the older part of the population that is most likely to suffer from cardiovascular disease, is not increasing to the same extent as among the young. There is reason to discourage the use of snus as a means to quit smoking for those who have had a myocardial infarction or a stroke.

### *Diabetes mellitus type 2 (DMT2), obesity and other metabolic disturbances*

There is a particular risk of developing DMT2 with a consumption level of 5 or more snus boxes per week. This consumption level is significantly above the average consumption of about 3 boxes per week. We do not know the fraction of users that consume more than 5 boxes per week. However, if the effect of snus is related to nicotine exposure, the use of snus with a higher nicotine content, e.g. 20 mg/g, would also affect those with lower consumption. We do not know consumption patterns for these products.

### *Oral health*

In the long term, increased snus use in the population could lead to poorer oral health with snus-induced lesions in the oral mucosa, which in most cases will heal if usage stops. There can be permanent recession of the gums at the sites where the snus is placed.

*Risks of starting to smoke*

In this assessment, we addressed the risk for subsequent onset of smoking among young snus users. The results of the studies are not definitive but they indicate an increased risk. It cannot be ruled out that the significantly increased snus consumption among adolescents, and the resulting nicotine dependence, could lead to increased smoking.

The most common form of combined tobacco use is daily snus consumption and occasional smoking. We lack knowledge about whether snus might maintain smoking habits.

## 2. Innledning

### 2.1 Mandat

Helse- og omsorgsdepartementet ga i 2013 Folkehelseinstituttet i oppdrag å vurdere helserisiko ved snusbruk. Helse- og omsorgsdepartementet viser til oppdrag i tildelingsbrev for 2013 og drøftelser omkring mandatet. Det endelige mandatet ble oversendt Folkehelseinstituttet 28. juni 2013.

Følgende mandat legges til grunn for arbeidet:

*Det skal lages en helserisikovurdering av snusbruk i Norge. Arbeidet bør ta utgangspunkt i den svenske rapporten "Hälsorisker med svenskt snus" fra 2005 og suppleres med et sammendrag og en vurdering av senere relevante vitenskapelige publikasjoner. Det skal gis oversikt over potensielle helseskader ved snusbruk dokumentert ved ulike metoder (epidemiologiske studier, kliniske studier og dyrestudier) samt en vurdering av eksponering og risiko. Folkehelseinstituttet står fritt til å organisere arbeidet slik det anses mest hensiktsmessig, herunder bruk av ev. ekstern ekspertise.*

### 2.2 Arbeidsgruppe som har utarbeidet helserisikovurderingen

Det ble etablert en intern/ekstern faglig utredningsgruppe i november 2013 som har bestått av:

- Assisterende direktør, prof. dr. med. Jan Alexander, Folkehelseinstituttet, Oslo (leder)
- Avdelingsdirektør, dr. scient. Per E Schwarze, Divisjon for miljømedisin, Folkehelseinstituttet, Oslo
- Seniorforsker, toksikolog, dr. scient. Rune Becher, Divisjon for miljømedisin, Folkehelseinstituttet, Oslo
- Forsker, toksikolog, MSc. Elisabeth Øya, Divisjon for miljømedisin, Folkehelseinstituttet, Oslo (koordinator)

Disse har også bidratt til arbeidet:

- Overlege, dr. med. Tom K. Grimsrud, Kreftregistret (metodeutfordringer, kreft, svangerskapsutfall, hjerte- og karsykdom, og diabetes og andre metabolske forandringer)
- Seniorforsker PhD, Liv Grøtvedt, Divisjon for epidemiologi, Folkehelseinstituttet, Oslo (snus og risiko for senere røyking, eksponering)
- Instituttssjef, dr. odont, dr. scient. Jon Dahl, NIOM, Oslo (munnhelse)
- Seniorforsker, tannlege, dr. scient. Håkon Valen Rukke, NIOM, Oslo (munnhelse)

Det systematiske litteratursøket på snus ble gjennomført av bibliotekar Wenche Jacobsen. Utvelgelsen av relevant litteratur ble gjort av Jan Alexander, Per Schwarze, Elisabeth Øya, Rune Becher, Liv Grøtvedt og Tom K. Grimsrud. Karin Melsom har vært ansvarlig for redigering av rapporten.

Kapittel 4.3 om bruk og eksponering for snus i Norge er delvis basert på et kapittel i Folkehelse rapporten 2014 ved forskningssjef Leif Edvard Aarø, professor Rolv Skjærven, forsker Siri Hauge Opdal og seniorforsker Liv Grøtvedt, alle ved Folkehelseinstituttet (Folkehelseinstituttet, 2014), og delvis data fra rapporten Tal om



tobakk ved Rita Lindbak og Arnfinn Helleve, Helsedirektoratet 2013 (Helsedirektoratet; Lindbak R, 2013).

### **2.3 Fortolkning av mandatet**

Mandatet innebærer at det bare er helserisiko ved bruk av snus som skal vurderes. Følgelig omfatter ikke vurderingen at helserisiko ved bruk av snus sammenlignes med helserisiko forbundet med røyking og påstått skadereduksjon. Gruppen har først og fremst sett på studier der mulige helseeffekter som kan være forbundet med snus er undersøkt. Flere helseeffekter av tobakksbruk har vært tilskrevet nikotin, og helseeffekter som kan være utløst av nikotin er blitt omtalt. Imidlertid ville det ha ført for langt å gjøre en risikovurdering av nikotin basert på en full systematisk oversikt. Kapitlet om nikotin er derfor basert på en omtale av nikotin i en omfattende rapport om tobakk fra amerikanske helsemyndigheter.

### 3. Rapportens arbeidsgrunnlag

#### 3.1 Generelt om helserisikovurdering

En helserisikovurdering er en vitenskapelig prosedyre som består av flere trinn. Hensikten er å vurdere om en gitt miljøpåvirkning eller eksponering, i dette tilfellet snus, kan utgjøre en risiko for helseskader eller uønskete helseeffekter i en befolkning.

Begrepet «risiko» brukes her som sannsynlighet for at helseskader skal oppstå. Størrelsen på risikoen omfatter imidlertid *ikke* helseskadens alvorlighetsgrad (slik det ofte gjøres ved f.eks. beregning av nytte ved ulykkesforebygging). I vurderingen beskrives mulige helseskader som kan oppstå, og alvorlighetsgraden av helseskaden vil bli tatt hensyn til når det skal iverksettes tiltak for å redusere risikoen for helseskader.

En risikovurdering gjennomføres tradisjonelt i flere trinn:

1. Eksponeringskarakterisering: Beskrivelse av befolkningens eksponering, dvs. eksponeringens karakter, styrke og omfang, så godt dette lar seg gjøre.
2. Beskrivelse av helseskader/farer som kan oppstå som følge av eksponeringen. Dette trinnet består gjerne av to deler:
  - a. Helsefareidentifisering: Hvilke skadelige effekter kan oppstå.
  - b. Helsefarekarakterisering: Ved hvilke eksponeringsbetingelser, (dose: mengde, hyppighet, varighet og tidsvindu) kan helseskader opptre.
3. Risikokarakterisering: Beskrivelse av risiko. Dette innebærer å sammenstille trinn 1 og trinn 2. Dermed kan man angi de helsefarene (beskrevet under pkt. 2) som vil kunne opptre ved den gitte eksponeringen (beskrevet under pkt. 1).

Denne rapporten er bygd opp i samsvar med en slik *trinnvis* fremgangsmåte for helserisikovurdering.

#### 3.2 Arbeidsgrunnlag og tidligere rapporter

I mandatet fremgår det at arbeidet med helserisikovurderingen skulle ta «utgangspunkt i den svenske rapporten "Hälsorisker med svenskt snus" fra 2005 og suppleres med et sammendrag og en vurdering av senere relevante vitenskapelige publikasjoner». Tidligere samme år som den svenske rapporten ble publisert, ble også en kunnskapsoppsummering om snus fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten publisert. I tiden etter er det publisert flere sammenstillinger av kunnskap om helserisiko ved bruk av snus eller røykfri tobakk. New Zealand Health Technology Assessment publiserte i 2007 rapporten Systematic review of health effects of modified smokeless tobacco products. Året etter, i 2008, publiserte EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) en omfattende uttalelse (opinion): Health Effects of Smokeless Tobacco Products.

Den norske rapporten, utarbeidet av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i 2005, baserte seg hovedsakelig på epidemiologiske studier. Resultatene fra 30 studier ble inkludert i kunnskapsgrunnlaget. Mandatet omfattet helseeffekter som død, kreft, hjerte-og karsykdom, diabetes, svangerskapsutfall og munnhelse hos mennesker. Skandinavisk og amerikansk røykfri tobakk ble vurdert hver for seg, siden innholdet av noen skadelige stoffer var rapportert å være forskjellig. En svakhet ved rapporten er at dyreeksperimentelle studier av effekter knyttet til snus og innholdsstoffer i snus ikke ble vurdert (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005).

Den svenske rapporten utarbeidet av Statens folkhälsoinstitut i 2005, baserte seg på et langt større antall studier enn den norske, og disse omfattet både eksperimentelle og epidemiologiske studier. I rapporten ble i hovedsak svensk snus vektlagt, men også studier basert på andre snustyper ble inkludert. I rapporten ble det påpekt at ikke alle studier er entydige, dosene varierer mellom studiene og er generelt høye, videre er tilførselsmetodene ulike, og få individer er inkludert i studiene. Rapporten angir ikke hvordan litteratursøket ble utført eller hva grunnlaget for utvelgelsen av studier var basert på (Statens folkhälsoinstitut, 2005).

Rapporten utarbeidet av New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA) i 2007 ble kun basert på epidemiologisk dokumentasjon. Bare 18 studier ble inkludert, alle disse var svenske og omhandlet kun svensk snus. Rapporten overlapper en del med den norske rapporten (New Zealand Health Technology Assessment; Broadstock, 2007).

I tillegg til de norske, svenske og new zealandske rapportene, kom det fra SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) i 2008 en rapport om røykfri tobakk, med spesiell vekt på fuktig snus. Dette er en omfattende rapport, som inkluderer både befolkningsstudier og eksperimentelle studier (SCENIHR, 2008).

I tillegg til rapportene ovenfor har Verdens helseorganisasjons kreftinstitutt, International Agency for Research on Cancer (IARC) ved flere anledninger perioden fra 2005, i 2007 og 2012 vurdert røykfri tobakk inklusive snus og dens innholdsstoffer med hensyn til kreft (IARC, 2007, 2012). Surgen General, US Department of Health, publiserte i 2014 en omfattende rapport om tobakk: *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress*. Rapporten omhandler i det alt vesentlige vurdering av røyking, men kapitlet om nikotin i rapporten, som beskriver helseeffekter av tobakk som kan tilskrives nikotin, er i høy grad relevant for snus (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

For å besvare mandatets oppgave om å vurdere senere relevant vitenskapelig litteratur, ble det utført litteratursøk f.o.m. 2005. Dette er beskrevet nedenfor.

I arbeidet har gruppen summert opp konklusjoner fra de fire tidligere rapportene og vurdert ny vitenskapelig litteratur i lys av disse. Når det gjelder vurdering av risiko for kreft som følge av bruk av snus, har gruppen lagt til grunn IARCs vurderinger i tillegg til ny litteratur om snus og kreftrisiko. Når det gjelder nikotin, er litteraturen svært omfattende, og det ville føre for langt å gjennomgå primærlitteraturen på dette området. Gruppen har derfor i sin omtale av nikotin hovedsakelig lagt til grunn nikotinkapitlet rapporten fra US Surgeon General. Det ble utført et manuelt søk på tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) i PubMed avgrenset f.o.m. 2007.

### **3.3 Litteratursøk og inklusjon av studier**

#### *3.3.1 Identifisering av litteratur*

Identifisering av litteratur om effekter av skandinavisk snus (røykfri tobakk), nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) er basert på inklusjonskriterier som beskrevet under. I tillegg til krav om studiepopulasjon, intervensjon, sammenligningsgruppe/kontroll og endepunkter, er det stilt krav til studiekvalitet (studiedesign). Det ble gjennomført systematiske søk i følgende databaser: Medline, EMBASE, PsycINFO, ISI Web of Science og Cochrane Library.

### 3.3.2 Inklusjonskriterier

Det ble søkt etter litteratur til problemstillingene:

1. Helseeffekter av snusbruk
2. Eksponeringen i Norge
3. Den funksjon snus og røykfri tobakk har ved oppstart av røyking
4. Effekter av nikotin
5. Effekter av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

Studier som tilfredsstilte følgende kriterier ble inkludert:

#### **Problemstilling 1:**

- Populasjon: alle
- Intervensjon: bruk av svensk/skandinavisk snus (røykfri tobakk)
- Sammenligningsgruppe: de som ikke bruker tobakk
- Endepunkt: helseeffekter (dødelighet, kreft, hjerte- og karsystemer, munnhelse, diabetes, overvekt, metabolske forstyrrelser, uønskede svangerskapsutfall og andre helseutfall)

#### **Problemstilling 2:**

- Populasjon: den norske befolkningen
- Intervensjon: bruk av svensk/skandinavisk snus (røykfri tobakk)
- Sammenligningsgruppe: de som ikke bruker tobakk
- Endepunkt: brukerfrekvens/eksponering (hvem og hvor mange er brukere)

#### **Problemstilling 3:**

- Populasjon: snusbrukere eller brukere av røykfri tobakk og tidligere snusbrukere eller tidligere brukere av røykfri tobakk
- Intervensjon: bruk av svensk/skandinavisk snus og røykfri tobakk
- Sammenligningsgruppe: de som ikke bruker tobakk
- Endepunkt: røykeinitiering

#### **Problemstilling 4:**

- Populasjon: alle
- Intervensjon: effekter av nikotin
- Sammenligningsgruppe: de som ikke eksponeres for nikotin
- Endepunkt: helseeffekter (opptak av nikotin (toksikokinetikk), dødelighet, kreft, hjerte- og karsykdommer, diabetes, munnhelse, svangerskapsutfall og andre helseutfall)

#### **Problemstilling 5:**

- Populasjon: *in vivo* dyreeksperimentelle studier og *in vitro* forsøk
- Intervensjon: effekter av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)
- Sammenligningsgruppe: ueksponerte dyr eller celledsystemer
- Endepunkt: toksikokinetikk, biologiske virkningsmekanismer og kreft (alle typer)

Et siste inklusjonskriterium var studiedesign. Prosjektgruppen ønsket å finne gode studier innenfor disse studietypene:

- Systematiske oversikter og meta-analyser
- Kontrollerte studier
- Kohortstudier
- Kasus-kontroll-studier
- Eksperimentelle *in vitro/in vivo* studier

Utredningen har omfattet identifisering og kritisk vurdering av både epidemiologiske og *in vitro* og *in vivo* eksperimentelle studier. Det ble ikke foretatt en vurdering av andre innholdsstoffer i snus foruten nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA). I vurderingen ble også enkelte tverrsnittstudier og reviewer omtalt.

### 3.3.3 Søkestrategi og vurdering av identifisert litteratur

Studier som ikke inngikk i tidligere vurderinger (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2005, Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet 2005, New Zealand Health Technology Assessment 2007, EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2008) eller International Agency for Research on Cancer (IARC 1985, 2007 og 2012) ble vurdert i denne rapporten. Hele søkestrategien er gjengitt i Vedlegg 1 og 2.

Det ble utført et systematisk litteratursøk på problemstilling 1–3, hvor problemstilling 1 og 2 ble utført under ett og samme søk. Alle tre problemstillingene inkluderer epidemiologiske studier, men problemstilling 1 inkluderer også eksperimentelle studier. Et u håndterbart stort antall publikasjoner av problemstilling 4 og 5 medførte at det ikke ble gjennomført et systematisk søk av nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA).

#### Søkestrategi – problemstilling 1–2

Disse problemstillingene inkluderer både epidemiologiske, dyreeksperimentelle og *in vitro* studier. Det ble gjort et eksplorativt søk på alle synonymer av snus/røykfri tobakk avgrenset til de nordiske landene. Hvilket betyr at eksempelvis skandinaviske land (norsk/Norge eller svensk/Sverige, dansk/Danmark, finsk/Finland eller islandsk/Island) er nevnt i tittel, nøkkelord eller abstract. Videre er søket avgrenset til publiseringer i perioden 2004–16.12.2013 på engelsk eller skandinaviske språk. Det ble gjennomført systematiske søk i følgende databaser (antall treff i parentes):

Medline (320)

EMBASE (306)

PsycINFO (101)

ISI Web of Science (270)

Cochrane Library (17)

Totalt antall treff var 1014 referanser. Referanser til svært mange av studiene var indeksert (= lagt inn) i flere av basene, disse ble da gjennomgått og identiske referanser ble fjernet.

Etter dublettsjekken var det gjenværende antall på totalt 381 referanser.

Det ble utført et oppdateringssøk på snus f.o.m. 01.12.2013 t.o.m. 17.02.2014. Oppdateringssøket er basert på søkestrategien fra 16.12.2013. Det resulterte i 45 nye treff. Litteratursøket er gjort i Medline, EMBASE, PsycINFO og ISI web of science.

Det systematiske litteratursøket for problemstilling 1 og 2 ga totalt 426 referanser som ble gjennomgått. Jan Alexander, Per Schwarze, Rune Becher, Elisabeth Øya, Tom K. Grimsrud og Liv Grøtvedt deltok i utvelgelsen av artikler. Minst 2 personer gjennomgikk tittel og/eller abstract til alle referansene. I alt ble 179 artikler i fulltekst relatert til problemstilling 1 innhentet. Av disse ble det identifisert 77 artikler som sammenfalt med nevnte inklusjonskriterier. En rekke artikler ble ekskludert, hovedsakelig fordi de hadde irrelevant problemstilling eller endepunkt. I ettertid ble 12 artikler (Arefalk et al., 2014; Gupta & Subramoney, 2004, 2006; Henley et al., 2007; Henley et al., 2005; Nyren et al., 2011; O'Reilly et al., 2005; Ostberg et al., 2008; Quandt et al., 2005; Steyn et al., 2006; Wallström et al., 2011; Wilson et al., 2014) inkludert pga deres relevans. Av disse 89 artiklene var 6 publikasjoner finansiert av tobakksindustrien. Det ble identifisert en rekke artikler relatert til problemstilling 2, snusbruk, men for denne problemstillingen valgte gruppen hovedsakelig å legge egne data og publisert statistikk til grunn. Dette inkluderte blant annet Folkehelse rapporten 2014 ([www.fhi.no](http://www.fhi.no)), Tal om tobakk 2013 ([www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)), Tall om import fra Statistisk sentralbyrå ([www.ssb.no](http://www.ssb.no)), Norgeshelse ([www.fhi.no](http://www.fhi.no)), Ungdata 2013 ([www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)) og enkelte artikler.

### **Søkestrategi – problemstilling 3**

Denne problemstillingen inkluderer epidemiologiske studier. Det er ikke søkt på review-artikler, men på studier som viser utviklingsforløp. Det ble gjort et eksplorativt søk på alle synonymer av snus/røykfri tobakk med geografisk avgrensning til de nordiske land, USA, Sør-Afrika, Australia og New Zealand. Videre er søket avgrenset til publiseringer i perioden 1994–2014. Det ble gjennomført systematiske søk i databasene MEDLINE og EMBASE, som ga et totalt antall treff på 286 referanser etter at dubletter ble fjernet. Av totalt 286 referanser ble det skaffet fulltekst av 11 artikler etter gjennomgang av litteratursøket. 10 av disse kvalifiserte som relevante til denne problemstillingen.

### **Søkestrategi – problemstilling 4**

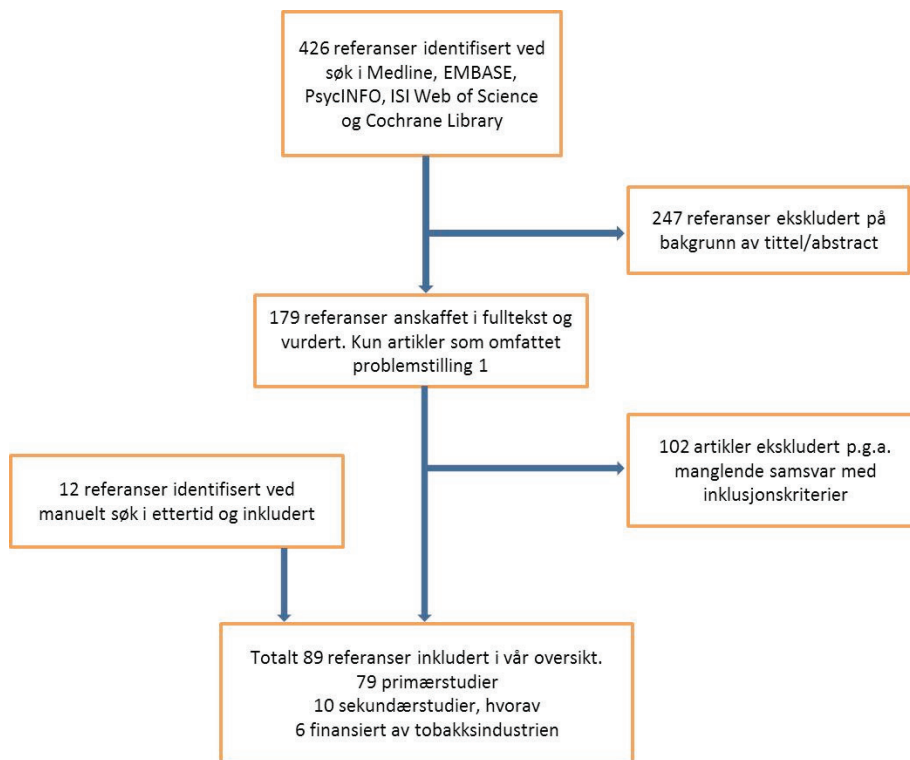
Effekter av nikotin ble hovedsakelig basert på nikotinkapittelet i Surgeon and General Report 2014, og i tillegg til 19 utvalgte artikler fra PubMed.

### **Søkestrategi – problemstilling 5**

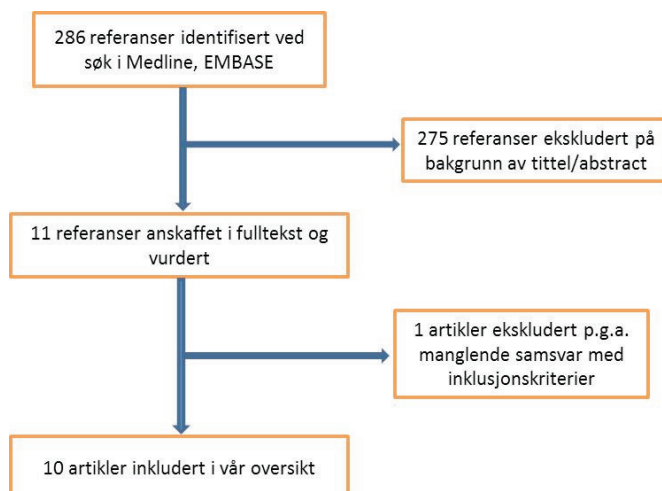
Denne problemstillingen baseres hovedsakelig på IARC-rapporten fra 2007 og 2012, US Surgeon and General report 2014, SCRENIHR 2008, den svenske vurderingen fra 2005, og eventuelt nyere data publisert i ettertid. Det ble utført et manuelt søk i PubMed 12.05.2014 på søkeordet «tobacco-specific nitrosamines» avgrenset f.o.m. januar 2007 t.o.m. mars 2014. Totalt antall treff var 250 referanser. Ut fra titler og abstracts ble 22 artikler valgt ut til å danne grunnlaget for dette kapitlet samt delkapittel om eksponering for TSNA. Kun artikler som inneholdt data om eksponering og effekter av tobakksspesifikke nitrosaminer i røykfri tobakk ble inkludert.

## Manuelt søk

Prosjektgruppen gikk inn på hjemmesider til relevante organisasjoner og institusjoner, blant annet WHO, for å finne alle relevante rapporter samt utførte manuelle søk på Google Scholar og vanlig internettsøk for å finne eventuelt grått materiale og for å fange opp artikler som er publisert på nordisk språk. De manuelle søkene fant blant annet rapporter fra IARC 1985, 2007 og 2012, ENVIRON 2010 Swedish Match (fra snusprodusent; ikke inkludert), SCENIHR 2008, Statens folkehelseinstitutt 2005 (Sverige), Kunnskapssenteret 2005 (Norge), New Zealand Health Technology Assessment 2007 og U.S. Surgeon and General 2014.



Figur 1: Flyttdiagram over identifisert litteratur relatert til problemstilling 1 og 2.



Figur 2: Flyttdiagram over identifisert litteratur relatert til problemstilling 3.

### 3.4 Metodeutfordringer

#### 3.4.1 Generelt om å undersøke sammenheng mellom helseskade og en ytre påvirkning

Kapittel om metodeutfordringer bygger på et tilsvarende kapittel i Folkehelseinstituttets rapport om svake høyfrekvente elektromagnetiske felt – en vurdering av helserisiko og forvaltningspraksis (Rapport 2012:3).

Vitenskapelig forskning om sammenhengen mellom miljø og helse har som målsetting å etablere kunnskap om virkninger av miljøfaktorer både i positiv og negativ forstand, for enkeltmennesker så vel som for grupper av mennesker. De fleste former for sykdom og helseskade vil være et resultat av et komplekst sett av ulike årsaksfaktorer, hvorav miljøpåvirkninger bare er en del. Biologisk variasjon kan være årsak til store individforskjeller i hva man tåler av eksponeringer. Tidligere erfaringer og eksponeringer (oppvekst, tidligere sykdom, læring, livsstil, osv.) har stor betydning for hvordan mennesker reagerer når de utsettes for fysiske agens, kjemikalier eller andre miljøfaktorer, og for hvor store belastninger individet tåler før det oppstår helseproblemer.

Det er i de fleste situasjoner uakseptabelt å benytte mennesker til utprøving, dersom behandlingen kan føre til negativ helseeffekt som ikke er reversibel. Testing gjøres derfor først og fremst på forsøksdyr og celler.

Effekter av eksponering over lang tid, ved lave nivåer, utgjør en spesiell utfordring. Eksperimentelle studier har stor betydning også for å avdekke mekanismen bak helseskade. Kunnskap om mekanismer er oftest helt nødvendig for vurdering av helserisiko. Virkninger på integrerte funksjoner i hele organismer eller organsystemer lar seg best studere på hele dyr. Virkninger på celle- eller organellnivå, som DNA-skader og mutasjoner, genregulering, enzymaktiviteter, hormon/reseptorvekselvirkninger og membranegenskaper, studeres på molekylært nivå, i enkeltceller eller i cellekulturer. Resultater fra slike studier må vurderes sammen med funn i hele organismer.

Ved toksikologisk testing av kjemikalier som kan gi langtids effekter, er spesiell oppmerksomhet rettet mot kreft og effekter på reproduksjon (forplantning og foster).

Kompliserte prosesser som f.eks. utvikling av kreft, kan best undersøkes ved en kombinasjon av organisme-, celle- og molekylærstudier. Dersom man f.eks. finner mutasjoner eller DNA-endringer i celler, er ikke det tilstrekkelig til å avgjøre hvorvidt et stoff eller en behandling kan føre til kreft; det trengs dyreforsøk og/eller epidemiologiske studier for å kunne trekke en slik konklusjon. Likevel vil cellulære og molekylære studier kunne gi nyttig støtteinformasjon når man vurderer kjemikalier, stråling, legemidler eller plantevernmidler med hensyn til mulighet for å kunne føre til kreft og andre kroniske sykdommer.

#### 3.4.2 Eksperimentelle metoder

##### 3.4.2.1 Cellestudier og molekylære studier

Cellestudier og molekylære studier er egnet til å klarlegge om eksponeringen har en biokjemisk eller biologisk virkning, hva slags virkning, og i tilfelle hvilke fysiske, kjemiske og biologiske mekanismer som er involvert. Slik kunnskap kan være



avgjørende i vurderingen av helsesisiko. Forsøk kan utføres med celler fra dyr eller mennesker, men en ulempe er at betydningen for den menneskelige organisme kan være uklar. Forsøk med celler og subcellulære strukturer som blant annet organeller, enzymer og molekyler, supplerer og erstatter nå i økende grad forsøk med dyr.

#### **3.4.2.2 Dyrestudier**

Forsøksdyr (vanligvis rotter eller mus) representerer en komplett organisme med fysiologiske reguleringsmekanismer som ikke kan gjenskapes i cellekulturer. Derfor benyttes dyreforsøk til å studere effekter på organismenivå (f.eks. hjerte- og karsystemet eller nervesystemet) og til å undersøke effekter på cellenivå. Dyreforsøk av kortere og lengre varighet er også egnet til å studere om eksponeringen forårsaker mulige skadelige effekter på ulike organsystemer, og andre effekter som f.eks. dannelse av svulster og kreft. Eksperimenter med dyr kan også klargjøre hvilke egenskaper ved en eksponering som har betydning for ulike effekter, men også her er det usikkerhet forbundet med å trekke slutninger om virkning på mennesker.

#### **3.4.2.3 Forsøk med mennesker**

Eksperimentelle studier med mennesker (frivillige forsøkspersoner) kan være forsvarlige i tilfeller der virkningene er forbigående og lite alvorlige. Slike studier er spesielt nyttige for å undersøke effekter som oppstår kort tid etter eksponeringen. Eksempler på effekter som er målt ved eksponering for snus/nikotin, er fysiologiske endringer i hjerterytme og blodtrykk.

#### *3.4.3 Epidemiologiske studier*

Epidemiologiske studier (befolkningsstudier) brukes for å avdekke sammenhenger mellom ulike former for påvirkning og opptreden av sykdom hos mennesker. Dette er som regel observasjonsstudier, hvor deltakerne først og fremst observeres, i motsetning til et laboratorieeksperiment, der undersøkeren også definerer forsøksbetingelsene. Prinsippet er at man følger en gruppe mennesker over tid, og beregner om de oftere rammes av en spesiell sykdom (f.eks. kreft i bukspyttkjertelen) etter å ha vært utsatt for en eller flere miljøpåvirkninger (f.eks. bruk av snus), sammenlignet med individer som ikke har vært utsatt for de samme miljøpåvirkningene. Slike studier gir mulighet til å identifisere risikofaktorer for mennesker, men ofte vil enkeltstående studier være beheftet med usikkerhet. Derfor avstår en som regel fra å konkludere noe om årsaksforhold inntil det foreligger flere studier, fortrinnsvis studier der usikkerhetsfaktorene er bedre beskrevet eller tatt høyde for i de statistiske analysene.

Epidemiologiske studier er spesielt betydningsfulle og relevante når det gjelder å undersøke mulige effekter av kjemikalier, mat, miljø, arbeid og livsstil på menneskets helse. Verdens helseorganisasjons kreftforskningsinstitutt, International Agency for Research on Cancer (IARC), vurderer og klassifiserer kjemikalier og fysiske agens i forhold til deres kreftfremkallende evne. WHO klassifiserer påvirkninger som sikkert "kreftfremkallende for mennesker" (i klasse I) dersom det finnes gode epidemiologiske studier hvor man med rimelig grad av sikkerhet kan utelukke at feilkilder kan forklare de observerte sammenhengene. Epidemiologiske studier tillegges altså stor vekt, og er derfor viet spesiell oppmerksomhet nedenfor. WHO kan også klassifisere påvirkningen som sikkert kreftfremkallende, selv om de epidemiologiske studiene i seg selv ikke er nok til avgjøre spørsmålet, hvis det samtidig foreligger tilstrekkelige holdepunkter for at påvirkningen fører til kreft hos forsøksdyr, og det i tillegg finnes sterke

holdepunkter fra studier av mennesker for at påvirkningen virker på en måte som man vet øker risikoen for kreft.

### 3.4.3.1 Forskjellige typer epidemiologiske studier

Epidemiologiske studier kan gjennomføres med ulike metoder. Det er tre hovedtyper av befolkningsundersøkelser: kohortstudier, kasus-kontrollstudier og tverrsnittstudier. De to førstnevnte benyttes oftest når hensikten er å avdekke årsaksforhold til sykdom.

I *kohortstudier* defineres en gruppe personer som ikke har den studerte sykdommen ved studiestart. Befolkningsgruppen (kohorten) følges ofte over lang tid. Ved start, eller i løpet av oppfølgingstiden, kartlegges det hvilke miljøforhold og andre risikofaktorer de enkelte deltakerne er utsatt for, og det registreres etter hvert hvem som rammes av den sykdommen man studerer.

I *kasus-kontrollstudier* identifiseres en gruppe pasienter med sykdommen, og i tillegg en kontrollgruppe. Kontrollgruppen gir informasjon om hvordan eksponeringen er i befolkningen som sykdomstilfellene er oppstått i. Eksponeringen i sykdomsgruppen blir så sammenliknet med eksponeringen i kontrollgruppen. Dersom sykdommen har sammenheng med eksponeringen, vil sykdomsgruppen være høyere eksponert enn kontrollgruppen.

Det er fordeler og ulemper ved begge disse typer epidemiologiske studier. Både kohortstudier og kasus-kontrollstudier tar sikte på å måle graden av sammenheng (assosiasjon) mellom eksponering og sykdom. Fordelen med kohortstudier er at opplysninger om eksponering foreligger forut for opplysninger om sykdom. Videre gir de mulighet for å undersøke forekomst av mange ulike sykdommer. Ulempen er at et system må etableres for oppfølging av personene, og at disse ofte må følges i lang tid for å få et nødvendig antall sykdomstilfeller. Kohortstudier er derfor dyre og tidkrevende.

Kasus-kontrollstudier kan vanligvis gjennomføres raskere og rimeligere enn kohortstudier, fordi det er mer effektivt å bruke en representativ kontrollgruppe enn en hel befolkningsgruppe. Kasus-kontrollstudier er vanskelige å gjennomføre pålitelig fordi utvelgelse av gruppene, spesielt kontrollgruppen, kan medføre en seleksjon som gir feil resultater (assosiasjoner). Slike skjeve (invalid) resultater kan man ikke stole på. Det kan også være et problem dersom informasjon om eksponeringen samles inn i ettertid, fordi opplysningene kan være farget av om deltakeren er syk (kasus) eller frisk (kontroll). Forskjellig kvalitet på eksponeringsopplysningene mellom kasus og kontroller kan føre til forvrengning av resultatene. Vanligvis tillegges derfor resultatene fra kohortstudier mer vekt enn resultatene fra kasus-kontrollstudier.

Når gjentatte befolkningsundersøkelser av høy kvalitet viser sammenheng mellom sykdom og eksponering, vil man kunne konkludere med at det eksisterer en sannsynlig årsakssammenheng. Dette gjelder selv om den biologiske mekanismen ikke er kjent.

*Tverrsnittstudier* er en tredje form for epidemiologiske studier hvor tidsdimensjonen ikke inngår i analysen. I sin enkleste form registrerer tverrsnittstudier alle data i en studiepopulasjon på et gitt tidspunkt. Dette gir mulighet for å beregne sykdomsforekomst (sykdomsprevalens), og man kan analysere om denne er assosiert med eksponeringsnivå. Men tidsrekkefølgen kan ikke klarlegges sikkert, det vil si vi kan ikke utelukke at sykdommen kommer forut for eksponeringen. Slik omvendt

kausaltet (reverse causality) er et mulig problem i tverrsnittsstudier. Dette og andre problemer gjør at tverrsnittsstudien ikke egner seg for årsaksrettet forskning. Derfor er tverrsnittsstudier tillagt liten vekt i vurderingen av hvilke helseeffekter snus kan forårsake.

### 3.4.3.2 Styrker og svakheter med årsaksrettet epidemiologisk forskning

Epidemiologiske studier har mange fordeler: Det er mulig å observere store befolkningsgrupper over lange perioder, de er etisk forsvarlige fordi vi ikke påvirker utbredelsen eller fordelingen av mulige risikofaktorer, og de er relevante fordi de tar utgangspunkt i eksponerings-situasjoner fra det virkelige liv. Men observasjonsstudier har mange ulemper og problemer sammenliknet med dyreeksperimenter, der man har tilnærmet full kontroll over deltakerne og påvirkningene de utsettes for. I observasjonsstudier kan det foreligge intrikate seleksjonsprosesser, mens man i en dyrestudie kan randomisere, dvs. avgjøre ved tilfeldig trekking hvem som blir eksponert eller ikke. Vi kan tenke oss at de som bruker snus, skiller seg fra andre befolkningsgrupper på flere andre av livets områder, også med hensyn til andre mulige risikofaktorer for sykdom. Disse metodeproblemene kan føre til systematiske feil som illuderer eller maskerer sammenhenger mellom eksponering og sykdom.

I tillegg kommer tilfeldige feil – presisjonsproblemet – som epidemiologiske studier har til felles med eksperimentelle studier. Både systematiske feil og tilfeldige feil kan føre til at risikomålene avviker fra den sanne risikoen.

### 3.4.3.3 Feil (resultatskjevhet) og feilkilder

Resultatskjevhet (bias) i epidemiologiske studier deles ofte i tre kategorier: Utvalgsskjevhet, rapporteringsskjevhet og effektforveksling.

*Utvalgsskjevhet (seleksjonsbias)* har vi dersom den sanne sammenhengen mellom eksponering og sykdom blant alle som i utgangspunktet fyller kriteriene for å delta, er forskjellig fra den sammenhengen vi finner i vår studie, fordi de som deltar "ikke er representative for alle som ideelt skulle deltatt (studiebasen)", enten det gjelder eksponering eller sykdomsrisiko. I studier som bygger på intervju eller spørreskjema, kan svarprosenten være ulik blant dem som bruker snus i forhold til dem som røyker eller ikke bruker noen form for tobakk. Påvirkning og omtale i media eller gjennom sosiale nettverk kan gjøre at også de som snuser, responderer ulikt på en invitasjon til medvirkning i en studie av helseeffekter ved bruk av snus. Erfaringene og synspunktene blant deltakerne er derfor ikke nødvendigvis representative for hele brukergruppen eller for allmennheten.

*Rapporteringsskjevhet, informasjonsskjevhet eller misklassifisering (informasjonsbias)* innebærer systematiske feil eller mangler i informasjonsinnhenting. Slike skjevheter kan gjelde både beskrivelsen av påvirkningen (eksponeringen), i dette tilfellet snus, og innsamling av data om skadevirkninger (sykdom eller død).

Kvaliteten på data fra dødsattester eller helseregistre kan variere, og usikkerhet i diagnosen vil kunne svekke muligheten for å oppdage sammenhenger mellom sykdom og bruk av snus. Selv i et sykdomsregister av høy kvalitet kan usikkerhet påvirke resultatene. I en norsk studie fra 1996 kom sammenhengen mellom røyking og kreft i bukspyttkjertel vesentlig tydeligere frem når man avgrenset analysene til de krefttilfeller der diagnosen var bekreftet mikroskopisk (Engeland et al., 1996).

Dersom kvaliteten på eksponeringsdata er forskjellig for syke og friske, eller kvaliteten på dataene samvarierer med andre viktige årsaksfaktorer som ikke er målt, kan det være umulig å vite om den beregnede risikoen er høyere eller lavere enn den sanne risikoen. Det kan hende at graden av nikotinavhengighet, skyldfølelse eller pågående helseplager påvirker de svarene som avgis i et intervju. Noen ganger kan syke (kasus) overrapporterer eksponering dersom de selv har en mistanke om årsaken til sykdommen, eller de kan underrapportere for å lette sin egen skyldfølelse. Deltakerne kan ha bevisste eller ubevisste ønsker om å bagatellisere bruken eller konsekvensene. Rapporteringen kan også påvirkes av ønsker eller håp om økonomisk erstatning, eller av personens forhold til den som spør eller gjennomfører studien.

Et objektivt mål for eksponering kan man få ved målinger foretatt i biologiske prøver. Når det gjelder snusprodukter, har både metabolitter av nikotin og TSNA vært brukt som markører for eksponering. Slike målinger har i liten grad vært utført i epidemiologiske studier av snusbruk og helseutfall. I noen tilfeller har biologiske målinger blitt brukt til å validere spørreskjemaer (Post et al., 2005).

Feil eller mangler kan også være tilfeldig fordelt. Det vil i så fall tendere til å svekke mulighetene for å påvise en helserisiko. Potensielt viktige detaljer om bruk av snus kan være manglende registrert i intervjuer eller spørreskjemaer fra gamle helseundersøkelser. Det kan dreie seg om mengde (antall porsjoner per dag, antall bokser per uke, antall år med snusbruk, og perioder med lavere eller uten bruk av snus), kjemisk sammensetning av snusproduktet, og opplysninger om hvor snusen plasseres i munnhulen.

Høyere nikotinnivåer i snusen kan øke den kjemiske avhengigheten, og senking av nikotinnivåer kan føre til økt forbruk for at brukeren skal oppnå de tilvente nikotindosene.

Tiden som hver snusporsjon blir liggende i munnen, ser ut til å påvirke opptaket av helseskadelige stoffer i stor grad (Lemmonds et al., 2005), men slike sider ved bruken er sjelden registrert i epidemiologiske studier. Lokale effekter i munnhulen kan være påvirkelige av endringer i snusens plassering, mens dette ikke gjelder ved systemisk eksponering via opptak i munnhulen.

*Effektforveksling* (confounding, konfundering) har man dersom den beregnete sammenhengen mellom eksponering og sykdom ikke er uttrykk for en reell årsakssammenheng, men bare er tilsynelatende, fordi gruppene ikke er sammenlignbare med hensyn til andre risikofaktorer for den sykdommen som studeres. Det gjelder i første rekke tobakksrøyking, hvor adferden til og med kan være påvirket av en felles kjemisk avhengighet til nikotin. Risikoen for de aktuelle kreftformene kan dessuten påvirkes av forhold som alkoholkonsum, overvekt, infeksjoner (humant papillomavirus, HPV), andre kjemiske eksponeringer, og av individuell sårbarhet. Hvis disse faktorene er jevnt fordelt og altså opptrer uavhengig av bruk av snus, vil de ikke forstyrre analysene eller tolkningen.

Men mulighetene for at det foreligger skjevfordeling er ofte til stede og kan skape usikkerhet både i tolkningen av enkeltstudier og i vurderingen av samlestudier (meta-analyser og sammenslåtte studier).

Slik manglende sammenlignbarhet er ganske vanlig i epidemiologiske studier, fordi observasjonsstudier ikke baseres på randomisering (tilfeldig utvelgelse av hvem som skal eksponeres). Effektforveksling blir ofte sett på som mindre alvorlig enn

seleksjonsbias og informasjonsbias, både fordi resultatskjevheten ved effektforveksling ofte er relativt moderat, og fordi man i mange tilfeller kan korrigere for resultatskjevheten.

#### *3.4.4 Kvalitetsvurdering av epidemiologiske studier*

Kvalitetsvurderingen av epidemiologiske studier bør i særlig grad være innrettet på å oppdage resultatskjevhet som skyldes systematiske feil. Er det grunn til mistanke om seleksjonsskjevhet, informasjonsskjevhet eller effektforveksling? Kan vi stole på assosiasjonen som er funnet? Dersom vi er rimelig overbeviste om at systematiske feil ikke ødelegger resultatene, vil vurderingen av presisjonen (dvs hvor presis er måling av eksponering og effekt) være av interesse.

Store studier vil ha mulighet til å måle risikoen mer presist. Hvis den sanne risiko er lav eller moderat høy, kan små studier mangle statistisk styrke til å identifisere den, og resultatene kan i større grad være offer for tilfeldig variasjon og ligge rundt null. Det er først og fremst antall sykdomstilfeller som avgjør den statistiske styrken i en studie. I tillegg kan man risikere å overse en risiko dersom deltakernes alder ved studiens slutt er for lav (eller observasjonstiden er for kort) til at skadevirkningene gir seg tydelig til kjenne.

Av de 3 kreftformene som man i dag knytter til bruk av snus og annen røykfri tobakk, er kreft i bukspyttkjertel den mest vanlige (ca 710 nye tilfeller årlig blant norske kvinner og menn i perioden 2008–2012 (Cancer Registry of Norway, 2014)), mens kreft i spiserør og tunge/munnhule rammer henholdsvis ca 230 og 200 personer årlig). Kreft i bukspyttkjertel er en svært alvorlig kreftform som førte til over 700 dødsfall i Norge i 2012, mot ca 200 dødsfall av kreft i spiserøret og ca 70 dødsfall av kreft i tunge/munnhule. Siden de aktuelle kreftsykdommene ved bruk av snus ikke er blant de vanligst forekommende, kan det være vanskelig å avdekke små eller moderate økninger i risiko. Studier med lav statistisk styrke for å avdekke en mulig sammenheng mellom snuseksponering og en helseeffekt, og som ikke viser noen sammenheng, omtales derfor ofte som non-positiv. dvs. den kan ikke avkrefte at det er en sammenheng mellom eksponeringen og helseutfallet.

For å kunne vurdere resultater i epidemiologiske studier kritisk, er det viktig at metodebeskrivelsen og rapporteringen av studien er av høy kvalitet. En viktig del av diskusjonen av en epidemiologisk studie vil fokusere på årsaksvurderingen. Det finnes ikke faste kriterier for en slik årsaksvurdering, men fortsatt brukes ni holdepunkter (guidelines) som ble formulert av Austin Bradford Hill i 1965 (Hill, 1965). Det er et absolutt krav at årsaken skal komme før virkningen. Et annet sentralt kriterium er forventningen om en høyere sykdomsrisiko hos dem som har opplevd den sterkeste påvirkningen (dose–respons). Som nevnt ovenfor, kan størrelsen på dosen være vanskelig å bestemme når bruken av snus er mangelfullt registrert (mengde, varighet, type, og bruksmønster). I forbindelse med svangerskap og fosterskader kan det være avgjørende å ha gode data om når i svangerskapet det ble brukt snus.

#### *3.4.5 Samlet vurdering av studier*

For å kunne trekke konklusjoner om mulige effekter må vi ta hensyn til resultatene fra alle relevante studier, både eksperimentelle og epidemiologiske, og forsøke å se disse i sammenheng. Noen av de oppsummeringene som er referert til i denne rapporten, har benyttet et nokså snevert utvalg av studier. Det gjelder eksempelvis de oppsummeringene som ble utarbeidet i Norge og i New Zealand (fra henholdsvis 2005 og

2007), hvor arbeidet i hovedsak bygde på epidemiologiske studier av skandinavisk snus, og derfor utelot en lang rekke informative studier, både epidemiologiske og eksperimentelle.

Når det gjelder enkeltstudier, er det like viktig å vurdere studiedesign og metodene, som å se på hvilke resultater som ble oppnådd. Dersom det er vesentlige metodiske svakheter, og det foreligger stor sannsynlighet for at resultatene er misvisende, kan vi ikke tillegge studien noe særlig vekt. Hvis det er et lite antall prøver, forsøksdyr eller personer med i studien, vil resultatene være statistisk usikre selv om studien ellers har god kvalitet. Studien må da tillegges mindre vekt enn en omfattende studie med god kvalitet. I tillegg til størrelsen på studien, er det andre viktige elementer som påvirker kvaliteten: kontroll og kartlegging av eksponeringen for snus, kontroll på andre faktorer som kan påvirke resultatet, bruk av gode og relevante metoder for å registrere effekter, og hvorvidt relevante statistiske metoder ble benyttet ved analyse av observasjonene. Valg av type celler, dyr og utvalgskriterier for mennesker som skal delta i en studie, kommer i tillegg, som en vesentlig del av studiedesignet.

### **3.5 Publikasjoner med finansiell støtte fra tobakksindustrien**

I litteratursøket fremkom det også flere studier som enten var utført på oppdrag fra tobakksindustrien eller hadde finansiell støtte fra tobakksindustrien. Det kan også nevnes at det i de tidligere rapportene er referert til slike studier. Det har lenge vært en diskusjon i fagmiljøene om hvordan man skal forholde seg til fagpublikasjoner med slik tilknytning til tobakksindustrien. I teksten som følger gjør arbeidsgruppen rede for hvordan den har forholdt seg til slike publikasjoner og bakgrunnen for dette. Arbeidsgruppen har også tatt opp spørsmålet med Helse- og omsorgsdepartementet.

WHO publiserte i 2009 en rapport som blant annet tar opp tobakksindustriens strategier for å fremme sine økonomiske interesser (WHO, 2009 a). Strategien har blant annet gått inn på å påvirke resultater fra forskning og deres bruk (WHO, 2009 b). I 2012 var tobakksindustriens innblanding i og motarbeidelse av myndighetenes arbeid mot tobakksbruk tema for Verdens dag mot tobakk (World No Tobacco Day) (WHO, 2012).

I 2013 bestemte redaktørene av flere anerkjente vitenskapelige tidsskrifter (British Medical Journal, Thorax, Heart, BMJ Open og BMJ-tidsskriftet Tobacco Control) å ikke lenger akseptere artikler som er finansiert av tobakksindustrien (Godlee et al., 2013). Det var fra før en rekke andre velrennomerte tidsskrifter som praktiserte et slikt regelverk (PLoS Medicine, PLoS One, PLoS Biology og Journal of Health Psychology). Begrunnelsen til redaktørene i 2013 var blant annet at det foreligger økende holdepunkter for at det kan være umulig å oppdage skjevhet i fremstilling og fordreining av resultater, og at kilden til finansiering kan påvirke utfallet av studier på måter som ikke lar seg gjennomskue (Barnes & Bero, 1998; Bero et al., 2005; Bero et al., 1994). I BMJs leder (Godlee et al., 2013) anføres det videre at tobakksindustrien med sin forskning med vitende og vilje har spredt uvitenhet og «tvil» for å øke salget av sine produkter. Det stilles videre spørsmål om tobakksindustriens rolle når det gjelder nye tobakksprodukter i arbeidet med «skadereduksjon». Dette gjelder f.eks. lansering av snus som et røykeavvenningsmiddel (Piano et al., 2010).

Denne situasjonen tilsier at artikler som er skrevet eller betalt av tobakksindustrien bør betraktes med skepsis. Et slikt syn er også i tråd med WHO's tobakkskonvensjon (WHO, 2003), som er undertegnet av Norge. I samråd med Helse- og omsorgsdepartementet har derfor Folkehelseinstituttet i sin rapport tydeliggjort

tilknytning til tobakksindustrien der dette fremgår av publikasjonene. Vi har videre valgt å legge lite vekt på vurderinger og synspunkter presentert i sekundærlitteratur som oversiktsartikler og metaanalyser der disse er finansiert av tobakksindustrien.

## 4. Eksponering

### 4.1 Hva er snus?

Snus består av oppmalt tobakk (40–45 %) blandet med vann (45–60 %), salt (1,5–3,5 %), natrium bikarbonat (1,5–3,5 %), fuktighetsbevarende stoffer som glyserol og propylenglykol (1,5–3,5 %) samt naturlige eller syntetiske smakstilsetninger/ aromastoffer (<1 %) (Statens folkehelseinstitutt, 2005). Nikotin fra tobakksbladene er en viktig ingrediens i alle tobakksprodukter. Det er godt dokumentert at nikotin er avhengighetsfremkallende (SCENIHR, 2008). I tillegg har nikotin biologiske virkninger blant annet på nervesystemet, hjerte- og karsystemet og en rekke andre organer (se kapittel 6.4).

All tobakk, også snus, inneholder små mengder kreftfremkallende stoffer, som f.eks. nitrosaminer. Disse kalles tobakks-spesifikke nitrosaminer (se kapittel 5.2). TSNA finnes dels naturlig i tobakksplanten, dels dannes de som en følge av hvordan tobakksbladene behandles etter innhøsting. Også andre kreftfremkallende stoffer som krom (Cr), nikkel (Ni), polonium210 (Po210) og polisykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) kan finnes i små mengder i røykfrie tobakksprodukter. Dessuten finnes det små mengder aldehyder som kan være irriterende og kreftfremkallende (SCENIHR, 2008).

Snus er et av mange røykfrie tobakksprodukter. Andre eksempler på røykfri tobakk som brukes i varierende grad i ulike deler av verden, er tyggetobakk/skrå, naswar (Afghanistan) og toombak (deler av Afrika og arabiske halvøy). Det finnes også flere typer snus, og det er flere fremstillingsmåter for snus. I Norge og Skandinavia for øvrig brukes i all hovedsak såkalt svensk eller skandinavisk snus (IARC, 2007; SCENIHR, 2008).

### 4.2 Hvordan brukes snus?

I Skandinavia plasseres snusen, som enten er et løst pulver som klemmes sammen til en kompakt klump (løssnus) eller pulver som er pakket i små tynne poser av cellulose (porsjonssnus), vanligvis under overleppen. Amerikanerne derimot plasserer gjerne snusen mellom kinnet og tannkjøttet. Snusen blir liggende i ro til virkningen har gått over, da tas den ut og kastes.

Eksponeringen er noe forskjellig ved bruk av løssnus og porsjonssnus. Det er sannsynlig at noe av pulveret fra løssnus svelges, mens dette i liten grad skjer med porsjonssnus, hvor pulveret er kapslet inn av en cellulosepose. Dosen kan være noe større ved bruk av løssnus siden 'baking', som avgjør størrelsen på snusporsjonen, utføres av brukeren selv. Hvor lenge snusen er inne i munnen og hvor hyppig den byttes ut med en ny, er svært individuelt. Noen bruker opptil flere porsjonssnuser samtidig hvis de vil øke dosen.

### 4.3 Bruk av snus i Norge

#### 4.3.1 Hvor mye snus tas inn i Norge og hvor kommer snusen fra?

Så langt vi vet produseres det ikke snus i Norge. Den dominerende mengden snus på det norske markedet importeres fra Sverige. I tillegg importeres det en del fra Danmark. Snus/røykfri tobakk fra andre land utgjør en svært liten andel av den totale importerte mengden (se tabell 1). Tallene viser en sterk økning, ca. 3 ganger i perioden



2009–2013, i mengde snus på markedet. I tillegg til de oppgitte tallene innføres det trolig en god del snus via grensehandel som ikke synliggjøres i tallmaterialet fra SSB.

**Tabell 1. Import til Norge av skråtobakk og snus (mengde oppgitt i kg) fra ulike land for 2009–2013**

Import til Norge av skråtobakk og snus fra ulike land. Mengde i kg					
	2009	2010	2011	2012	2013
Danmark	13 315	17 801	36 959	283 905	36 145
Filippinene	-	-	-	3	48
Frankrike	-	-	29	-	45
Nederland	-	-	-	1 750	334
Storbritannia	24	18	22	24	18
Sveits	-	-	-	4 324	842
Sverige	586 479	1 313 421	1 643 013	1 343 055	1 774 625
Tyskland	-	23	26	182	60
USA	450	1 258	1 072	864	899
<b>Totalt</b>	<b>602 277</b>	<b>1 334 531</b>	<b>1 683 132</b>	<b>1 636 119</b>	<b>1 815 029</b>

Kilde: SSB, tabell over utenrikshandel med varer, etter varenummer, import/eksport, land, tid og statistikkvariabel.

#### 4.3.2 Hvor mye snus bruker en som snuser?

##### 4.3.2.1 Selvrapportert forbruk av snus

Av dem som bruker snus daglig, finner en den høyeste bruken på 11,6 doser (pris snus) om dagen i aldersgruppen 25–34 år. De eldste brukerne (45–74 år) ligger lavest med 9 doser per dag (tabell 2). Blant kvinner og menn som snuser daglig, er gjennomsnittsforkret nesten helt likt. Basert på disse tallene vil antall snusbokser per uke for daglig brukere, 16-74 år ligge på 3-4 bokser. Forskjellen er langt større blant dem som snuser av og til, med en ukentlig bruk på 10,1 doser blant menn og 5,5 blant kvinner. Rundt tre av fire snusere bruker porsjonssnus. Løssnus er vanligere blant menn enn blant kvinner, og blant de eldre brukerne (Folkehelseinstituttet, 2014; Helsedirektoratet; Lindbak R, 2013). Det er anslått at snusbrukere har snus liggende inne i munnen i gjennomsnitt 11–14 timer/dag (IARC, 2007).

Tabell 2. Gjennomsnittlig forbruk av doser (pris) med snus pr. dag og pr. uke for personer i alderen 16–74 år som bruker snus daglig eller av og til, fordelt på aldersgrupper, sammenslåtte data for 2010–2012.

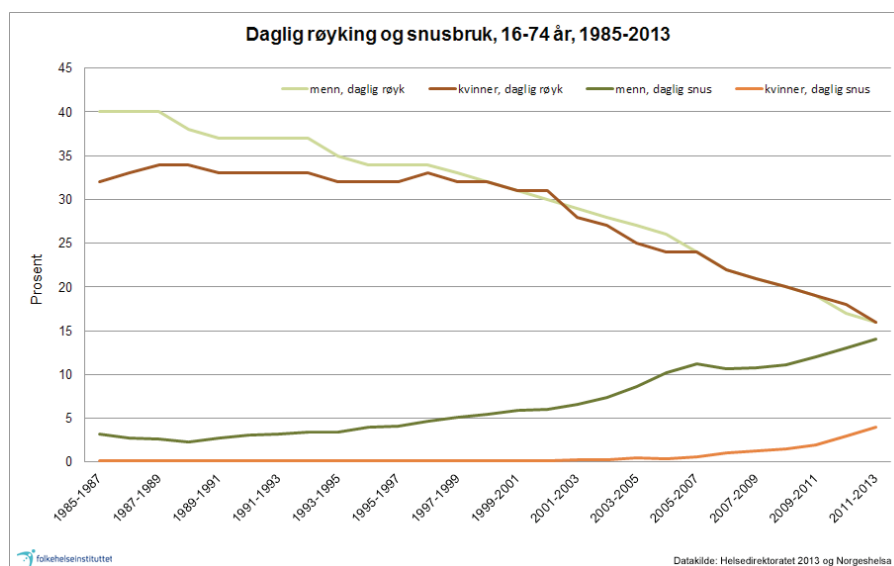
	Bruker snus daglig, doser per dag	Bruker snus av og til, doser per uke
Totalt	10,6	9,2
Menn	10,6	10,1
Kvinner	10,4	5,5
16-24 år	11,1	7,1
25-34 år	11,6	11,3
35-44 år	9,6	10,5
45-74 år	9	8,5
Utvalg (N)	231	126

Kilde: SSB/Helsedirektoratet

#### 4.3.3 Status for snusbruk og røyking i Norge

I 2012 brukte 32 % av den norske befolkningen tobakk, enten som kun snusbrukere, kun røykere eller dobbeltbrukere (Bye, 2013). I 2013 hadde omfanget av daglig røyking sunket til 15 % blant menn og 14 % blant kvinner. Samtidig har daglig snusbruk økt betydelig (fig 3). Tall fra 2013 viser at 9 % av den voksne befolkningen brukte snus daglig, mens 4 % brukte snus av og til. Fordelt per kjønn viser tall fra 2013 at 14 % av mennene og 4 % av kvinnene brukte snus daglig, mens 5 % av mennene og 3 % av kvinnene brukte snus av og til (fig 3). Dersom trendene fortsetter, vil det i årene fremover være mer vanlig for menn å snuse enn å røyke.

Forekomsten av snusbruk i befolkningen svarer til at omtrent 350 000 personer bruker snus daglig, mens rundt 175 000 personer brukte snus av og til.

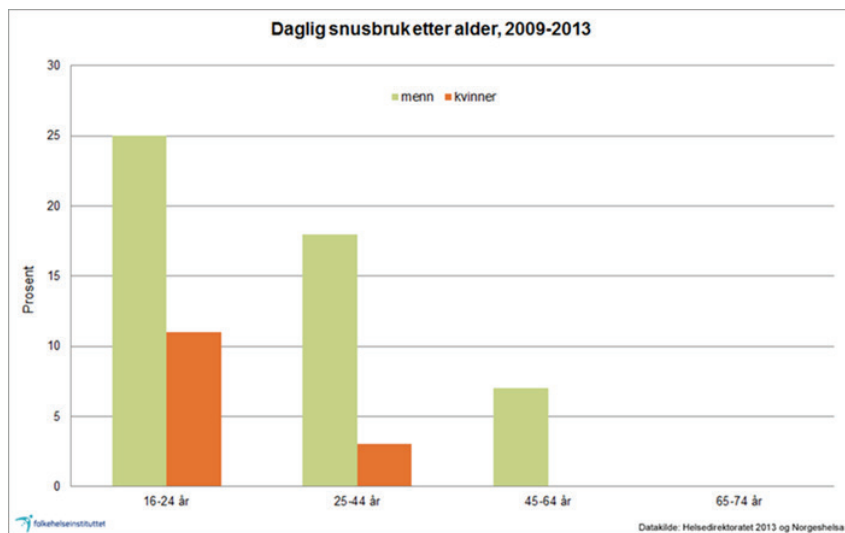


Figur 3: Daglig røyking og snusbruk 1985-2013 blant menn og kvinner 16-74 år. Kilde: Helsedirektoratet 2013 og Norgeshelsa.

Daglig bruk av snus i befolkningen varierer mye med kjønn og alder. Tall fra 2009–2013 viser at snusbruken tiltar med synkende alder. Blant menn over 65 år var det

nesten ingen daglige snusbrukere. I alderen 45–64 år brukte 7 % av mennene snus daglig, i alderen 25–44 år en av fem, og blant de yngste (16–24 år) brukte en fjerdedel av mennene snus daglig. Snusbruken er mindre blant kvinner og opptrer stort sett bare i aldersgruppene opp til 44 år (fig 4).

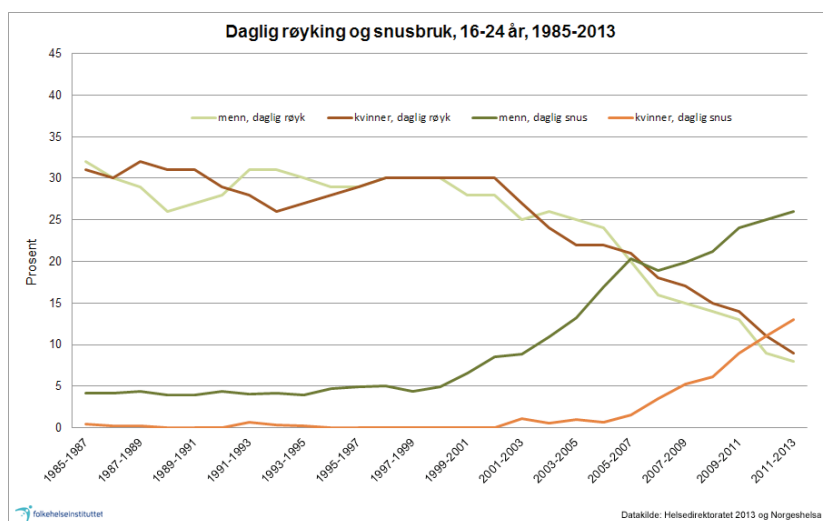
Det er ingen nødvendig sammenheng mellom nedgangen i røyking og økende snusbruk (fig 3 og 5). For eksempel er det vist en tilsvarende nedgang i røyking også i land der snus ikke er tillatt omsatt (Lifestyle Statistics Health and Social Care Information Centre, 2013).



Figur 4: Daglig bruk av snus etter kjønn og alder. Kilde: Helsedirektoratet 2013 og Norgeshelsa.

#### 4.3.3.1 Særlig sterk økning blant unge

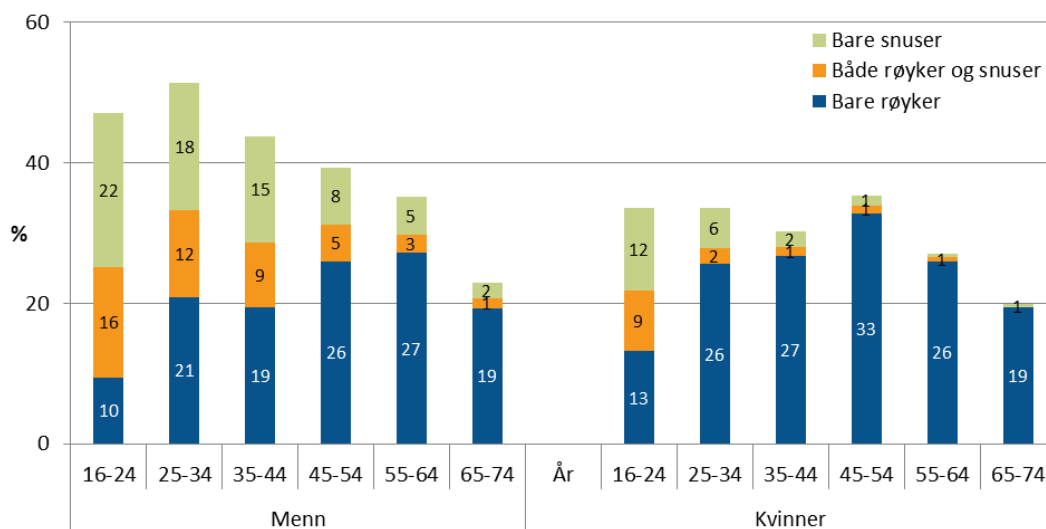
Særlig for menn i aldersgruppen 16-24 år kan man snakke om en snusepidemi i og med at bruken har økt mer enn 5 ganger i løpet av de siste 10-14 årene. Blant menn i denne aldersgruppen brukte 27 % snus daglig (fig 4 og 5) og 6 % av og til. For kvinner i samme aldersgruppe (16-24 år) startet økningen senere, fra noen få prosent i 2005 til 14 % som brukte snus daglig og 9 % av og til i 2013.



Figur 5: Daglig røyking og snusbruk 1985-2013 blant menn og kvinner 16-24 år. Kilde: Helsedirektoratet 2013 og Norgeshelsa.

#### 4.3.4 Dobbelbruk – bruk av snus og røyking

Den vanligste formen for dobbeltbruk er å snuse daglig og røyke av og til. Andelen dobbeltbrukere (snusbruk og røyking) var på 5 % for alle aldre og begge kjønn samlet. Dette svarer til noe under halvparten av dem som bruker snus. Dobbelbruk er mer utbredt i yngre enn i eldre aldersgrupper, i alderen 16–24 år var 16 % av mennene og 8 % av kvinnene kombinasjonsbrukere i perioden 2010–2012. I alderen 16–24 år brukte 48 % av mennene og 34 % av kvinnene tobakk (Helsedirektoratet; Lindbak R, 2013). Det ser ut til at det særlig er i gruppen menn i alderen 16–44 år og kvinner i alderen 16–24 år at man finner flest dobbeltbrukere. Over halvparten av menn i alderen 25–34 år bruker en eller annen form for tobakksprodukt daglig eller av og til (fig 6).

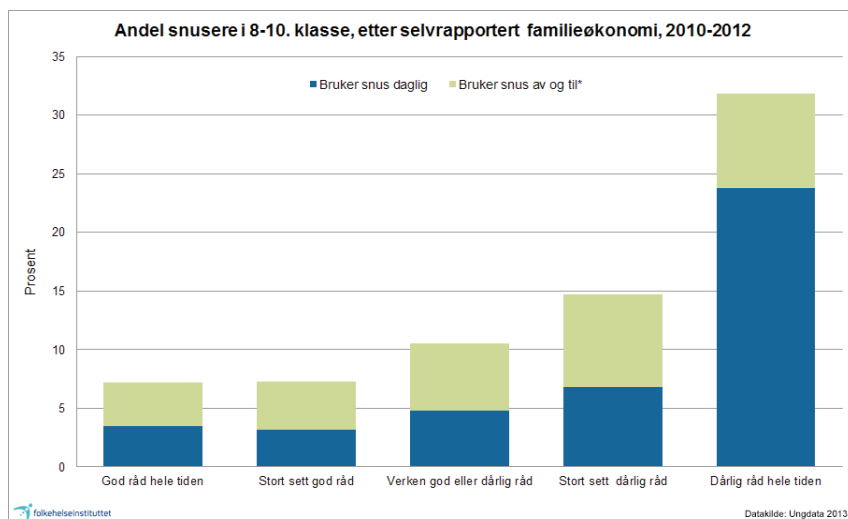


Figur 6. Del av menn og kvinner i alderen 16–74 som bare røyker, bare bruker snus eller begge deler, fordelt på alder og kjønn, sammenslåtte data for 2010–2012 (N=6 617) (Kilde: SSB/Helsedirektoratet 2013).

#### 4.3.5 Snusbruk og sosioøkonomiske ulikheter

##### 4.3.5.1 Opplevd familieøkonomi

De som blir snusbrukere allerede i ungdomsskolealderen skiller seg ut når det gjelder sosioøkonomisk status. Figur 7 viser sosioøkonomiske ulikheter målt som opplevd familieøkonomi.

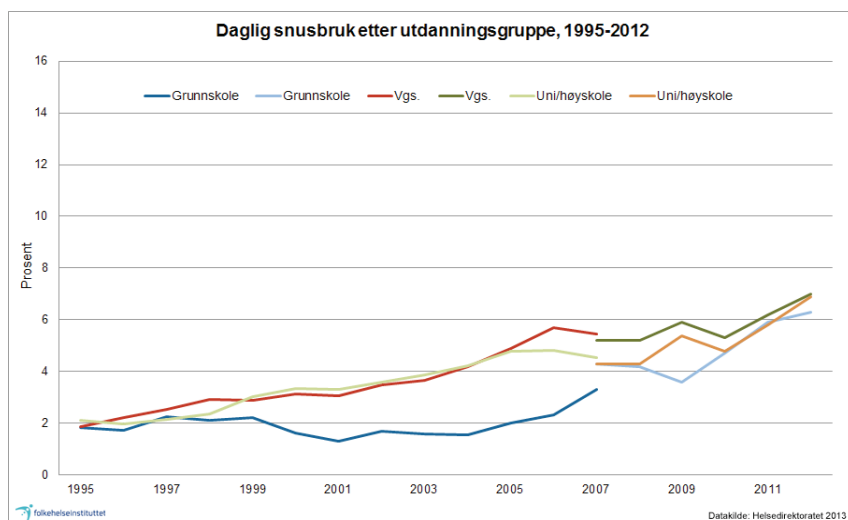


Figur 7: Bruk av snus i grupper for selvrapportert familieøkonomi. Kilde: Ungdata, 2013.

\* Av og til betyr her ukentlig eller sjeldnere enn en gang i uken.

#### 4.3.5.2 Utdanning

På slutten av 1990-tallet var snusbruken lavere i gruppen med lav utdanning enn i de andre utdanningsgruppene, men forskjellene har jevnet seg ut over tid. Snusbruken har siden økt parallelt i alle grupper. Sammenlignet med gruppen med lavest utdanning var det en høyere andel i gruppen med videregående- og universitetsutdanning som brukte snus fra slutten av 1990-tallet og et tiår fremover. De siste årene har det vært liten forskjell på daglig bruk av snus i de tre utdanningsgruppene (fig 8).



Figur 8: Daglig bruk av snus etter utdanning i perioden 1995-2012. Kilde: Helsedirektoratet 2013. Bruddet i tidsseriene skyldes endrede kriterier for fullført videregående utdanning fra og med 2007.

#### 4.3.6 Geografiske forskjeller

Trøndelagsfylkene har, ved siden av Nordland, den høyeste andelen snusbrukere, hvis man ser samlet på den voksne befolkningen 16-74 år i perioden 2008-2012. I disse fylkene brukte 10 % snus daglig, mens 5-6 % brukte snus av og til. Finnmark, Telemark og Aust-Agder hadde lavest andel snusbrukere. Oslo og Østlandsområdet

ligger rundt landsgjennomsnittet (Helsedirektoratet; Lindbak R, 2013). Det er bare mindre forskjeller i prosentdelen som bruker snus av og til fordelt etter fylke.

I aldersgruppen 16 til 44 år er andelen som bruker snus lik i Norge og Sverige (Grøtvedt pers. med.).

#### *4.3.7 Bruk av snus før og i svangerskapet*

Vi vet relativt lite om bruk av snus i svangerskapet. Vi har imidlertid noe informasjon fra Den norske mor og barn-undersøkelsen (MoBa) som rekrutterte i perioden 1999 til 2009. Økningen i bruk av snus blant unge kvinner har imidlertid i stor grad skjedd etter 2009. MoBa har omkring 100 000 deltakere. Ved svangerskapsuke 15 besvarte mor spørsmål om bruk av snus før svangerskapet og ved uke 13 i svangerskapet. Mor besvarte også spørsmål om snus senere i svangerskapet (ved uke 30).

Deltakerne i MoBa er ikke et representativt utvalg av gravide i den norske befolkning i løpet av denne perioden. Deltakerne i MoBa har høyere utdanning, sosioøkonomisk status og er eldre. Mens det ved starten av MoBa var store forskjeller i snusbruk mellom utdanningsgruppene, med lavest andel snusbrukere blant dem med høy utdanning, var disse forskjellene i ferd med å forsvinne ved slutten av perioden. Blant kvinner har særlig snusbruken i aldersgruppen 16–24 år vært sterkt økende. De yngste aldersgruppene er også, sammen med de lavt utdannede, underrepresentert i MoBa. Vi vil derfor forvente en lavere snusbruk blant deltakerne i MoBa enn generelt blant kvinner som blir gravide i Norge i dag.

I hele materialet var bruksfrekvensen av snus før graviditeten omkring 2,8 %. Av disse var det ca. 40 % som kombinerte bruk av snus og røyking. Det var en klar overvekt av yngre kvinner som brukte snus, mens det var liten forskjell mellom utdanningsgruppene med hensyn til snusbruk. I løpet av rekrutteringsperioden 1999 til 2009 økte snusbruken før graviditet fra omkring 1 til mellom 4 og 5 %. Hvorvidt dette var daglig eller av og til-bruk foreligger det ikke informasjon om. Tallene samsvarer med utvikling av snusbruk blant kvinner generelt i denne perioden. Til sammenligning var det 28 % som røykte før svangerskapet. Hvorvidt dette var daglig eller av og til-røyking er det ikke informasjon om. Andelen som røykte var høyest i de yngste aldersgruppene og lavest blant dem med høyest utdanning.

Når det gjelder bruk av snus i svangerskapet (uke 13), var den på ca. 0,6 %, dvs. 20 % fortsatte å bruke snus i graviditeten. Andelen som fortsatte å bruke snus i svangerskapet var stabil og slik at bruk av snus i svangerskapet også økte i denne 10-årsperioden, fra omkring 0,3 % til 1 %. Det ble også spurt om snusbruk ved uke 30, og vi finner en endring i bruk av snus. Det var fortsatt like mange, 0,6 %, som brukte snus ved slutten av svangerskapet, men bare omkring 60 % av disse hadde også brukt snus tidlig i svangerskapet, mens 40 % hadde svart at de ikke brukte snus tidlig i svangerskapet.

Tall fra Medisinsk fødselsregister i 2013 viser at 8 % av gravide kvinner røykte ved svangerskapets begynnelse og 5 % ved svangerskapets slutt. Dette stemmer godt med tallene fra MoBa der 8,3 % av deltakerne røykte ved uke 13 i svangerskapet. Det utgjorde ca. 30 % av dem som rapporterte at de røykte før graviditeten. Andelen som røykte i svangerskapet var høyest i de yngste aldersgruppene og lavest blant dem med høy utdanning. Blant dem som både brukte snus og røykte før svangerskapet var det omkring 33 % som fortsatte med snusbruk, røyking eller kombinert bruk.

Mye taler for at snusbruken blant dem som blir gravide er høyere enn det som ble funnet blant deltakerne i MoBa. For det første har snusbruken blant kvinner økt betydelig siden 2009 (fig 6); den har økt sterkest, 2–3 ganger fra 2007–2009 til 2011–2013 i de yngre aldersgruppene som etter hvert vil være blant dem som blir gravide. Dersom ca. 20 % fortsetter å snuse gjennom svangerskapet, vil vi kunne forvente en utvikling hvor en større andel kvinner snuser i svangerskapet.

#### 4.3.8 Konklusjoner

- I den voksne befolkningen bruker 9 % snus daglig, mens 4 % brukte snus av og til (2013). Flere menn enn kvinner snuser. Mens 14 % menn og 4 % kvinner snuste daglig, var tallene for dem som bruker snus av og til henholdsvis 5 % for menn og 3 % for kvinner.
- Snusbruken er særlig stor i aldergruppen 16–24 år. I 2013 brukte 33 % av mennene og 23 % av kvinnene snus daglig eller av og til.
- Snusbruken i befolkningen øker og økningen i snusbruk har skjedd over de siste 20 årene for menn og de siste 10 årene for kvinner.
- Økningen i bruk av snus er størst i de yngste aldersgruppene både blant menn og kvinner.
- Det foreligger ingen tegn til at den økende snusbruken stopper opp.
- Samlet i alle aldersgrupper er det 5 % som både bruker snus og røyker. Det er vanligst å bruke snus daglig og røyke av og til.
- Snusbruken blant åttendeklassinger viser betydelige forskjeller og er høyest blant dem med dårligst opplevd familieøkonomi.
- Målt ved utdannelsesnivå er det liten forskjell i snusbruk blant voksne.
- Begrenset kunnskap om omfanget av snusbruk i svangerskapet viser indikasjoner på at bruk av snus blant gravide er økende. Den sterkt økende bruken blant unge kvinner øker risikoen for at flere gravide vil bruke snus i årene som kommer.

## 4.4 Eksponering for nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

### 4.4.1 Nikotin

Svensk snus produseres med varierende mengde nikotin. Mengden varierer fra noen få mg/gram snus opptil over 20 mg nikotin/gram snus for de aller sterkeste typene som har kommet på markedet de senere årene. Den vanligste mengden er rundt 7–8 mg nikotin/gram. Vekten på en porsjon svensk snus ligger oftest på rundt ett gram (0,9 – 1,0 g). Tilsvarende varierer også nikotininnholdet i sigaretter med merke og type sigarett i tillegg til hvilket land de kommer fra. Tall fra USA har vist at nikotininnholdet er rundt 12–14 mg/sigarett, men at mengden nikotin sigaretten avgir ved røyking synes å ha økt de siste årene (Land et al., 2014).

Den oppgitte nikotinmengden per gram snus utgjør således omtrentlig den mengden nikotin man får inn i munnen ved å ta en porsjon snus. Hvor mye nikotin som tas opp i blodet vil avhenge av hvilken type snus man bruker, hvor lenge man har snus-

porsjonen i munnen, men også hvor sur eller alkalisk snusen er. Nikotin er en svak base, og ved alkalisering øker den formen for nikotin (fri nikotin) som raskest tas opp gjennom munnslimhinnen (SCENIHR, 2008).

Mengden nikotin i blodbanen ligger i noenlunde samme størrelsesorden ved snusing og røyking. Dette støttes av studier der man har målt nikotinnivåene i blodplasma etter både røyking og snusbruk. Disse viser at mengden nikotin i plasma ganske raskt blir relativt lik, men at blodkonsentrasjonen synes å holde seg på et høyere nivå i lengre tid ved snusbruk (IARC, 2007). Det er anslått at en røyker absorberer opp mot 1-1,5 mg nikotin fra hver sigarett (Benowitz et al., 2009). Basert på rapporterte blodkonsentrasjoner vil nikotinopptaket fra hver snusporsjon bli noe større enn den man får fra sigaretter (SCENIHR, 2008).

For menn og kvinner i alderen 16-74 år er det anslått at antall snusporsjoner per dag ligger på ca. 10 (Helsedirektoratet; Lindbak R, 2013). Totaleksponering i munnhulen for 10 porsjoner snus blir for den vanligste snusen 63-80 mg nikotin. Studier av frigjøring av nikotin fra snus i en modell som er bekreftet med data fra frivillige, viser at ca. 60 til 90 % av nikotinet frigjøres fra snusen over tid (Li et al., 2013).

#### 4.4.2 Tobakks spesifikke nitrosaminer (TSNA)

TSNA er den viktigste og vanligste gruppen kreftfremkallende stoffer i (røykfri) tobakk. Spesielt viktige stoffer i denne gruppen er 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK), NNK nedbrytningsprodukter (metabolitter) 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butan-1-ol (NNAL) samt N-nitrososornikotin (NNN). Eksponering for TSNA, inkludert NNK, NNAL og NNN, skjer ved å bruke tobakksprodukter som snus og tyggetobakk, ved egen røyking eller eksponering for passiv røyking.

TSNA dannes i tobakksplanten ved en reaksjon mellom nikotin og nitritt. De dannes også i varierende grad under produksjon av tobakksprodukter (IARC, 2007). Videre kan f.eks. NNK dannes i munnhulen ved snusbruk eller bruk av tyggetobakk, ved at nitrat fra spyttet kan omdannes til nitritt av bakterier i munnhulen. Det er indikasjoner på at nikotin fra røykesluttprodukter som nikotinplaster og nikotintyggegummi kan omdannes til NNN i kroppen hos mennesker (Stepanov et al., 2009).

Små mengder av TSNA finnes også i enkelte matprodukter (fra små mengder nikotin i planter beslektet med tobakksplanten), men nivåene ligger 100 til 1000 ganger lavere enn nivåene man finner i snus og andre røykfrie tobakksprodukter (Stepanov et al., 2008 a). Disse kildene spiller derfor en neglisjerbar rolle sammenlignet med tobakk.

Inntaket av TSNA vil variere betydelig med type snus som brukes og bruksmønsteret. Endringer i produksjonsprosessen og lagring har bidratt til at snus har lavere nivåer av TSNA enn det man påviste før (tabell 1) (McNeill et al., 2006; SCENIHR, 2008; Stanfill et al., 2011; Stepanov et al., 2012 a; Stepanov et al., 2012 b; Stepanov et al., 2008 a).



Tabell 1. Noen nitrosaminkonsentrasjoner i svensk og amerikansk snus

Snus type	Svensk*	Amerikansk**	Andre***
TSNA (µg/g tobakk)	0,48-3,1	0,52->8	~1 opp til > 100
NNK (µg/g tobakk)	0,10-0,46		
NNN (µg/g tobakk)	0,29-1,66		

\*Stanfill et al., 2011; Stepanov et al., 2008; McNeill et al., 2006

\*\*Stepanov et al., 2012a,b; SCENIHR, 2008

\*\*\*Stanfill et al., 2011; SCENIHR, 2008

Ikke alle stoffer, inkludert TSNA, frigjøres fullstendig fra snusen. For TSNA har det blitt anslått at rundt 1/3 av mengden i snusen (Digard et al., 2013 a; Digard et al., 2013 b)(finansiert av tobakksindustri). Siden TSNA og nikotin begge kan gå over i fri form (ikke-protonert) under alkaliske forhold, er det rimelig å anta at nikotin og TSNA blir frigjort fra snus i omtrent samme grad. Som nevnt ovenfor kan ca. 60 til 90 % av nikotinet frigjøres fra snusen over tid (Li et al., 2013).

Hvis en i verste fall antar at 90 % av TSNA-mengden frigjøres, kan TSNA-eksponeringen ved snusbruk beregnes som følger: Ved inntak av en porsjon snus med vekt på 0,9 g og et TSNA-innhold på mellom 0,48 og 3,1 µg/g tobakk, blir eksponeringen fra en porsjon snus på mellom 0,4 og 2,5 µg. For menn og kvinner i alderen 16-74 år er det anslått at antall snusporsjoner per dag ligger på ca. 10 TSNA (Helsedirektoratet; Lindbak R, 2013). Det vil si en eksponering for TSNA i verste fall på opptil 4 - 25 µg/dag. Ved 60 % frigjøring blir det laveste tallet 2,6 µg/dag. Til sammenligning vil en sigarett røyker som røyker 20 sigaretter per dag bli eksponert for ca 7 µg TSNA per dag (anslagsvis 0,35 µg/sigaret) (SCENIHR, 2008). Sigarett røyk inneholder imidlertid også forbrenningsprodukter som er kreftfremkallende.

NNAL er et viktig nedbrytningsprodukt av NNK (IARC, 2007). NNAL skiller sakte ut fra urin og kan derfor påvises i lang tid etter at man har sluttet å bruke tobakk (Goniewicz et al., 2009). I en studie av Hecht og medarbeider fant man at totalnivåene av NNAL i urin var høyere i urin fra brukere av røykfri tobakk sammenlignet med urin fra røykere (Hecht et al., 2007). Dette indikerer at bruk av røykfri tobakk kan føre til liknende eksponering for NNK som den man får ved å røyke.

#### 4.4.3 Konklusjoner

- Snus inneholder det biologisk aktive og avhengighetsskapende stoffet nikotin og kreftfremkallende tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA).
- Fra en dose snus er eksponeringen for nikotin noe større enn fra en sigarett (absorbert mengde 1,8 mg), og for TSNA er den ved 60–90 % frigjøring mellom 0,26 og 2,5µg, mens den fra en sigarett er ca. 0,35 µg.

## 5. Helsefarevurdering av innholdsstoffer

### 5.1 Nikotin

#### 5.1.1 Bakgrunn

Et av de viktigste virkestoffene i tobakk er nikotin. Vi har derfor valgt å omtale nikotin i eget kapittel i tillegg til omtale av snus. Nikotin ble omtalt i de svenske og norske snusrapportene samt i SCENHIR-rapporten (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005; SCENIHR, 2008; Statens folkhälsoinstitut, 2005). US Surgeon General i USA publiserte i januar 2014 en rapport om helseeffekter av tobakksbruk, først og fremst røyking i anledning 50-årsdagen for den første rapporten fra US Surgeon General som knyttet tobakksbruk til alvorlige uønskede helseeffekter. Uønskede helseeffekter og mulige virknings-mekanismer av nikotin ble i denne rapporten omtalt i et eget kapittel (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Litteraturen om nikotins farmakologi og uønskede helseeffekter er svært omfattende, og vi har derfor funnet det hensiktsmessig å bygge vårt nikotinkapittel i all vesentlig grad på gjennomgangen av nikotins effekter i US Surgeon Generals report fra januar 2014. I tillegg ble det inkludert 19 artikler fra et søk i PubMed.

Eksponering for nikotin fra snus er nærmere omtalt i kapittel 4.4 Eksponering for nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA).

#### 5.1.2 Opptak, distribusjon og utskillelse

Nikotin er et naturlig forekommende alkaloid (et nitrogenholdig organisk molekyl) som finnes i tobakksplanten. Nikotin er en svak base og opptak er i stor grad pH-avhengig. Ved høy (alkalisk) pH foreligger nikotin i ikke-ionisert form som tas lettere opp via epitelet i lunge, munnslimhinne, nesehule og hud enn den ioniserte formen (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Nikotins biotilgjengelighet (dvs mengden nikotin som når kroppens celler), er høyest ved opptak via lunger og munnslimhinne, siden nikotin da går direkte over i blod-sirkulasjonen i kroppen før det passerer gjennom leveren der nikotin vil omdannes.

Ved røyking tas nikotin raskt opp (10-20 sekunder etter inhalasjon) i blodbanen fra lungene hos røykere, mens nikotin fra snus tas opp noe langsommere til blodbanen, men i tilnærmet like store mengder som ved røyking (SCENIHR, 2008).

Nikotinabsorpsjonen fra fuktig snus når en topp etter ca 30 minutter. Denne maksimumsverdien er i samme størrelsesorden som det man ser ved røyking. Blodnivåene av nikotin faller imidlertid saktere når man er ferdig med å snuse sammenlignet med sigaretter, hvilket kan skyldes absorpsjon av nikotin som har blitt svelget og nikotin som har blitt værende i munnhuleepitelet. I tillegg har man snusorsjonen lenger i munnen enn det man har sigaretten. Det fører til at den absorberte dosen av nikotin er minst dobbel så stor fra røykfri tobakk sammenlignet med sigaretter (IARC, 2007). Ikke overraskende er det vist at opptaket av nikotin fra forskjellige snusprodukter er størst fra det merket som hadde høyest nikotininnhold. (SCENIHR, 2008).

Mindre enn 5 % av nikotin er protein-bundet i plasma (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Nikotin fordeles til vev og organer som lever, nyrer, milt, lunger og hjerne, muskelvev og mage/tarm. Tidsforløpet for nikotinakkumulering i

hjerne og andre organer og påfølgende farmakologiske effekter, er særlig avhengig av eksponeringsvei og opptakshastigheten ved inntak (SCENIHR, 2008). Mer enn 80 % av den nikotin som tas opp i kroppen metaboliseres/ nedbrytes i leveren av cytokrom P450-enzymmer.

Halveringstiden for nikotin i kroppen ligger på rundt 2 timer. Et hovednedbrytningsprodukt er kotinin. Halveringstiden for kotinin er 15-20 timer. Ettersom kotininkonsentrasjonen i serum og andre vev er opptil 10 ganger høyere enn nikotinkonsentrasjonene målt på samme tid, anses måling av kotinin å være en bedre indikator på nikotineksposering enn måling av nikotin. (Benowitz et al., 2009; SCENIHR, 2008).

Nikotin og nikotinmetabolitter skilles ut gjennom urin, avføring, spytt, magesaft, svette og morsmelk (SCENIHR, 2008). Dyreforsøk med radioaktivt merket nikotin har vist at rundt 55 % av radioaktiviteten skilles ut i urinen.

### 5.1.3 Effekter

Nikotinmolekylet har samme størrelse og form som acetylcholin, et signalstoff som i kroppen overfører nerveimpulser. Nikotin virker primært via en type acetylcholinreseptorer (nikotinkolinerge reseptorer, nAChR) og sekundært ved økt frigivelse av forskjellige signalmolekyler i og utenfor sentralnervesystemet. Disse reseptorene finnes foruten i nervesystemet i en rekke organer og vev som muskler, lunge, endotel, hjerne, nyrer og hud (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse reseptorene aktiverer flere signalveier i cellene som er involvert i fysiologiske funksjoner. Nikotins påvirkning av denne reseptoren kan også formidle mange av nikotinetts uønskede effekter.

Nikotin har et betydelig vanedannende potensial. Trolig spiller nikotin også en viktig rolle for flere av helseskadene ved bruk av snus.

Den dødelige dosen med nikotin har i farmakologisk litteratur blitt anslått til mellom 50 og 60 milligram hos voksne (IPCS INCHEM, 2014). Grunnlaget for disse tallene er imidlertid uklart, og det er mulig at dødelig dose for voksne er høyere (~ 500 mg) (Mayer, 2014).

### 5.1.4 Hjerte- og karsykdom

Nikotin har veldokumenterte akutte effekter på hjerte- og karsystemet, f.eks. økning av hjertefrekvensen og blodtrykket (SCENIHR, 2008).

Hvorvidt nikotineksposering spiller en rolle i utvikling av åreforkalkning (aterosklerose) og akutt koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt) er omdiskutert (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Ved å virke via det sympatiske nervesystemet vil sannsynligvis nikotin øke hjertefrekvensen, påvirke hjertemuskelens funksjon og motstanden i hjertemuskelens blodårer. I tillegg vil nikotin kunne redusere følsomheten for insulin, noe som igjen kan øke risikoen for åreforkalkning. Samlet kan disse effektene av nikotin tenkes å bidra til økt risiko for kardiovaskulær sykdom hos både røykere og snusbrukere.

I dyreforsøk (aterosklerose-musemodeller) fremmet nikotininntak via munnen både plakkprogresjonen i blodårer og nydannelse av blodårer. Nikotinkolinerge reseptorer er påvist i det innerste cellelaget i karveggen (endotelceller) og immunceller. Nikotin kan via nikotinreseptoren i disse cellene indusere deling av glatte muskelceller i

åreveggen og vandring av celler til blodkar (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I en musemodell der dyrene manglet denne reseptoren, ble den nikotininduserte effekten på nydannelse av blodårer (angiogenesen) redusert. Dette kan tyde på at disse reseptorene og deres aktivering via nikotin kan spille en rolle i åreforkalkning (aterosklerosedannelse) i dyremodeller.

#### 5.1.4.1 Konklusjoner - nikotin og hjerte- og karsystemet

- Nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet og kan øke hjertefrekvens, blodtrykk og motstanden i hjertets blodårer samt påvirke hjertemuskelens funksjon
- Hvorvidt nikotinesponering spiller en rolle i utvikling av åreforkalkning (aterosklerose) er uavklart

#### 5.1.5 Kreft

##### 5.1.5.1 *In vitro* toksisitet

Ved å binde seg til nikotinkolinerge reseptorer aktiverer nikotin flere signalveier i cellene som også er knyttet til kreftutvikling (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

En rekke *in vitro*-studier har sett på effekter av nikotin på cellulære signalveier, særlig i lungeceller, men også celler fra andre relevante organer. I slike cellulære systemer er det påvist en rekke effekter av nikotin også ved konsentrasjoner tilsvarende dem man finner i blodet hos røykere (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dette er konsentrasjoner som også vil kunne være aktuelle for dem som bruker snus (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Kunnskap om effekter av nikotin på viktige signalveier i cellene er derfor nyttig og viktig for vurderingen av mulige effekter knyttet til bruk av snus.

En av flere mulige virkningsmekanismer påvist i cellekulturer er at nikotin kan påvirke proliferasjon (celledeling) ved å stimulere frisettingen av vekstfaktor som kan stimulere til cellevekst (via aktivering av Ras-Raf-ERK (MAPK/ERK) signalkaskaden) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

I lungeceller er det vist at nikotin via PI3 kinase-Akt signalveien, kan hemme programmert enkeltcelledød (apoptose) i levende vev. Apoptose er en naturlig prosess som skal bidra til at blant annet skadede celler fjernes i vev, f. eks. når disse har fått en skade i DNA. Hemmes denne mekanismen, kan forstadier til kreftceller unnslipe de kontrollmekanismer som normalt vil sørge for at de fjernes.

Proteinet fibronektin spiller en viktig rolle i fysiologiske prosesser som cellevekst, celleadhesjon og differensiering, og er viktig for prosesser som sårtilheling og fosterutvikling. Eksperimentelle studier med celler i kultur tyder på at nikotinesponering kan endre fibronektinnivåene og derved fremme celledeling (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Det er videre holdepunkter for at nikotin kan fremme kreftcellers evne til å spre seg ved å redusere cellenes feste og indusere en endring av cellene fra modne (differensierte) epitelceller til mer umodne, og invaderende kreftceller (epitelial-mesenkymal endring) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). En annen viktig komponent i kreftutvikling/kreftspredning er nydannelsen av blodkar (angiogenese). En rekke mekanismer som fremmer slik kardannelse blir stimulert av nikotin via nikotinkolinerge reseptorer i endotelcellene (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Resultatene har ikke vært entydige når det gjelder skader på arvematerialet (gentoksiske effekter) av nikotin. Flere *in vitro*-studier, der det er benyttet forskjellige testmetoder for å evaluere gentoksiske effekter, har ikke kunnet påvise slike effekter. Samtidig har andre studier, hvor man blant annet benyttet noen av de samme *in vitro*-testene, funnet gentoksiske effekter av nikotin. Det er således uavklart om nikotin er gentoksisk.

### 5.1.5.2 Dyrestudier

Flere dyreeksperimentelle studier tyder på at nikotin ikke er kreftfremkallende (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), og i ett tilfelle ble nikotin funnet å ha en antitumoreffekt. Disse studiene har omfattet både inhalasjonseksponering og eksponering via morsmelk. Et unntak er en nylig studie i en musemodell, der man fant at nikotin ga bløtdelstumoror både i eksponerte mus og i avkom etter eksponering i fosterlivet. Andre tumoror inkludert lungetumoror ble ikke påvist i den samme studien (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Denne musemodellen benyttes ofte for å studere kreftfremkallende egenskaper av tobakksrøyk. Mangelen på induksjon av lungekreft i denne studien kan skyldes forhold som eksponeringsvei og doseforhold. I et annet modellsystem induserte nikotin lungesvulster i hamster under spesielle forsøksbetingelser som medførte høyere økt oksygenmetning (hyperoksi) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Noen studier har vist at nikotin kan virke som en tumor promotor, det vil si at nikotin kan fremme tumordannelse forårsaket av kreftfremkallende stoffer som f.eks. nitrosaminene 7,12-dimethylbenz(a)anthracen (DMBA), *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidin (MNNG) and *N*-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamid (FANFT) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I tillegg har man i dyremodeller der man tar tumorvev/celler fra en art og plasserer i en annen art (xenograft modell), vist at nikotin kan fremme tumorvekst og spredning i de sistnevnte dyrene (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I fortsettelsen av en av disse studiene utviklet mus lungesvulster etter eksponering for det kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminet 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). I en gruppe av dyr som ble gitt nikotin i tillegg (tre ganger i uken, 1 mg/kg kroppsvekt) førte dette til økt antall og økt størrelse på svulstene i lungene (Davis et al., 2009).

I andre eksperimentelle modeller der man undersøkte om nikotin fremmet tumordannelse etter eksponering NNK fant man ikke en slik effekt (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dyremodellene som ble benyttet inkluderte kryssninger mellom forskjellige musestammer, en modell der dyrene hadde en mutasjon (*k-Ras*) som medførte at de var mer utsatt for å utvikle lungetumoror, samt en modell der NNK-transformerte lungekreftceller ble overført til genetisk like dyr. Nikotin ble gitt via drikkevann, og dosene var lik de mennesker kunne få i seg ved å

bruke nikotin erstatningsprodukter (NRT). Det ble i ingen av disse forsøkene observert tumorfremmende effekter av nikotin. En annen studie med mus påviste heller ikke at nikotin hadde noen effekter på tumorforekomst forårsaket av NNK, uansett om nikotin ble gitt før eller etter NNK eksponering (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

### 5.1.5.3 Mennesker

Det finnes svært lite data om kreftrisiko hos mennesker relatert til nikotineksponeering alene. En studie, "The Lung Health Study", er den eneste som gir noe informasjon ved å følge brukere av nikotinerstatningsprodukter (NRT) over lengre tid (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Studien var imidlertid opprinnelig ikke lagt opp for å studere eventuell kreftrisiko knyttet til nikotin, men var en 5 års randomisert studie for å evaluere effekten av røykeslutt på kronisk lungesykdom og lungefunksjon. Blant de 5887 personene som initialt deltok, fortsatte man å følge i overkant av tre tusen i ytterligere 7 år (n = 3,220). Deltakerne ble tilbudt NRT uten hensyn til randomisering eller studiedesign. Selv om deltakerne ble anbefalt å bruke NRT bare i 6 måneder, var det mange som fortsatte å bruke midlet over lang tid. Totalt ble det diagnostisert 75 lungekrefttilfeller blant røykere og personer som hadde sluttet å røyke i den gruppen man fortsatte å følge i 7 år, men bruk av NRT ble ikke knyttet til hverken lungekreft eller andre kreftformer. Med den korte oppfølgingstiden og det lave antallet krefttilfeller kan man imidlertid verken avkrefte eller bekrefte hvorvidt nikotin bidrar til kreftutvikling utover det å ha røykt selv.

Videre er det vanskelig å avklare nikotinetts rolle i kreftutvikling ved hjelp av epidemiologiske studier der det brukes tobakksprodukter, fordi slike produkter vil inneholde flere stoffer med kreftfremkallende egenskaper. Selv om nikotinnivåene både røykere og brukere av røykfri tobakk utsettes for er i samme størrelsesorden, så er risikoen for kreft i munnhule, spiserør og bukspyttkjertel lavere hos dem som bruker røykfri tobakk sammenlignet med dem som røyker (IARC, 2012). Ikke overraskende tyder dette på at det er andre eksponeringsfaktorer enn nikotin som bidrar vesentlig til kreftutviklingen. Samtidig kan man ikke utelukke muligheten for at det kan være en forskjell i risiko forårsaket av eksponeringsvei, siden røykfri tobakk fører til nikotineksponeering via slimhinnen i munnen og svelging, mens røyking fører til eksponering via lungene.

#### 5.1.5.4 Konklusjoner - nikotin og kreft

- Kunnskapsgrunnlaget for å fastslå om nikotin skader arvematerialet (er gentoksisk) er ikke entydig.
- Nikotin aktiverer signalveier som i tillegg til å være viktige i en normalt fungerende celle også er kjent å være involvert i kreftutvikling.
- Selv om eksperimentelle *in vitro* data antyder relevant biologisk aktivitet av nikotin mht. kreftutvikling, støttes ikke en slik sammenheng av nyere dyreeksperimentelle studier.
- Samlet tyder ikke resultatene fra dyreeksperimentelle studier på at nikotin er kreftfremkallende i seg selv. I noen modellsystemer fremmer nikotin kreftutvikling men dette synes ikke å være i tilknytning til kreftutvikling induisert av tobakksspesifikke nitrosaminer.
- Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å fastslå om nikotin kan forårsake eller fremme kreftutvikling hos mennesker.

#### 5.1.6 Effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer

Nikotin synes å ha både stimulerende og dempende effekter på immunsystemet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Avhengig av situasjonen kan dette være både gunstig og ugunstig for helsetilstanden. Som beskrevet innledningsvis blir mange av nikotins effekter mediert via nikotinkolinerge reseptorer (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse reseptorene finnes blant annet uttrykt på immunceller slik at nikotin kan ha direkte effekter på disse cellene.

Signalisering via nikotinkolinerge reseptorer kan ha gunstige immunsuppressive effekter via det som kalles den kolinerge anti-inflammatoriske signalveien (Rosas-Ballina & Tracey, 2009; Tracey, 2009). Det har blitt vist at nikotineksponering signifikant forsinket start og tydelig reduserer alvorlighetsgraden av sykdomssymptomer i en eksperimentell musemodell for multippel sklerose (Hao et al., 2011; Nizri et al., 2009; Shi et al., 2009). Effektene av nikotin synes å skyldes modulering av flere immunfunksjoner, som produksjon av betennelsesmediatorer og påvirkning av hvilke celler som opptrer i betennelsen.

Samtidig kan nikotin også aktivere det sympatiske nervesystemet, noe som i seg selv kan ha sterke immun-regulatoriske effekter.

Studier med humane immunceller har vist at nikotin kan stimulere dendrittiske celler (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse cellene, som er en viktig del av immunforsvaret, presenterer antigener for andre celler i immunsystemet. Samtidig er nikotin i andre eksperimentelle studier vist å kunne hemme produksjon av antistoffer i B-celler, reduserer proliferasjon av T-celler, og induserer en tilstand der signalering via T-cellerreseptor er svekket (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse effektene har vært knyttet til svekket forsvar mot bakterier og virus i nikotinbehandlede dyr.

### 5.1.6.1 Konklusjoner - nikotins effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer

- Nikotin kan påvirke immunsystemet enten direkte via nikotinkolinerge reseptorer på immunceller eller indirekte via nervesystemet.
- Mens noen effekter av nikotin kan virke dempende, synes andre å stimulere immunsystemet. Det er uavklart hvilke betydning dette har for eventuelle helseutfall.

#### 5.1.7 Reproduktiv helse

Reproduktiv helse refererer til sykdommer og tilstander som påvirker mannlige og kvinnelige forplantningsorganene i alle stadier av livet, samt graviditet og fødselsutfall.

Røyking før og under svangerskapet utgjør en hovedårsak til redusert fertilitet, i tillegg til økt sykkelighet og dødelighet hos mor, foster og spedbarn. Kunnskap om hvilken betydning nikotin har for disse helseutfallene kommer i stor grad fra studier som sammenligner effekten av snusbruk og røyking før og under graviditet, siden snusprodukter ikke utsetter brukere for forbrenningsprodukter, mens nikotin er en av hovedkomponentene i begge tobakksprodukter. Det er imidlertid et problem at det foreligger langt færre studier som har undersøkt disse helseutfallene hos kvinner som bruker snus.

I SCENIHRs gjennomgang av mulige effekter av nikotin på reproduktiv helse vises det til at de fleste dyreforsøk i høye doser reduserer blodstrømmen i livmor og morkake og kan føre til oksygenmangel hos fosteret (SCENIHR, 2008).

I US Surgeon Generals gjennomgang (2014) konkluderes det med at foreliggende kunnskap støtter hypotesen om at nikotin spiller en nøkkelrolle i de uønskede effektene røyking har på reproduktiv helse som for tidlig fødsel og dødfødsel. Røyking har også vært knyttet til flere uønskede helseutfall under fosterutviklingen og eksperimentell forskning, og farmakologisk forståelse tyder på at nikotin har en spesifikk betydning for disse utfallene.

##### 5.1.7.1 Forplantningsevne

Det er indikasjoner fra dyreforsøk at nikotineksponering kan føre til forandringer i testiklene som kan tenkes å påvirke forplantningsevnen (Aydos et al., 2001).

##### 5.1.7.2 Redusert fostervekst

Det har lenge vært antatt at eksponering i fosterlivet for mors tobakksrøyking gir redusert fostervekst ved at nikotin fører til kontraksjon av blodkarene i livmor/morkake (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Det har imidlertid også vært innvendinger mot denne hypotesen, fordi det er lite sannsynlig at nikotinetts karkontraherende (vasokonstriktive) effekt er stor nok til å påvirke den store sirkulasjonsreserven og redusere den totale blodgjennomstrømmingen i morkaken (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Betydningen av en slik vasokonstriktiv effekt av nikotin i praksis vil kunne vise seg i studier av kvinner



som bruker snus under graviditeten. Når det gjelder svangerskapsutfall blant snusbrukere vises til kapittel 6.3 Uønskede svangerskapsutfall.

### 5.1.7.3 Prematur fødsel

Betydningen av nikotin for prematur fødsel er først og fremst belyst i studier av kvinner som bruker snus under svangerskapet. Se kapittel 6.3 Uønskede svangerskapsutfall.

### 5.1.7.4 Dødfødsel, perinatal dødelighet, og krybbedød (SIDS)

Betydningen av nikotin for dødfødsel og perinatal dødelighet er belyst i studier av kvinner som bruker snus under svangerskapet. Se kapittel 6.3 Uønskede svangerskapsutfall.

Dyreforsøk har gitt indikasjoner på hvordan nikotin kan øke risikoen for krybbedød og perinatal dødelighet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I slike dyremodeller er det vist at den fysiologiske, beskyttende responsen mot oksygenmangel (hypoksi) er svekket hos fosteret etter nikotineksponeering.

Skade på reguleringen av åndedrettet er funnet i dyreeksperimenter, der nikotin er tilført under drektigheten (Hafstrom et al., 2002 a, 2002 b).

### 5.1.7.5 Konklusjoner - nikotin og effekter på reproduktiv helse

- Det er grunn til å tro at nikotin spiller en viktig rolle for flere av de uønskede effekter på reproduktiv helse som man ser i forbindelse med røyking.
- Selv om det er relativt få studier som har undersøkt reproduktive helseutfall hos kvinner som bruker snus kan det ikke utelukkes at nikotineksponeering i den størrelsesorden man finner ved snusbruk vil kunne føre til uønskede effekter på reproduktiv helse.

### 5.1.8 Lungeutvikling

Hos mennesker foregår lungeutviklingen gjennom fosterlivet og fortsetter til tidlig voksenalder. Lungenes utvikling er nøye regulert, og miljøfaktorer både i fosterlivet og etter fødselen kan samvirke med disse prosessene. Utviklingen av alveolene er særlig utsatt for påvirkninger sent i svangerskapet og i nyfødtp perioden (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Forsøk med Rhesus aper, hvor man spesifikt har sett på effektene av nikotineksponeering, har påvist redusert lungestørrelse og lungevolum, økt andel av bestemte kollagen typer (type I og type III kollagener), mindre elastin i lungevevet, økt alveolevolum og økt overflate på luftveisveggen (airway wall area) I disse studiene lå nikotindosen som gav effektene på mellom 1 og 1,5 mg nikotin/kg/dag under svangerskapet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Til sammenligning er at anslått at en person som snuser 10 porsjoner om dagen får i seg 37 og 72 mg nikotin per dag noe som for en person på 70 kg tilsvarer mellom 0,5 og 1 mg/kg/dag).

Nikotin passerer placenta og binder seg til de nikotinkolinerge reseptorene på forskjellige steder i lungene, i bronkiale epiteliale celler, alveolære epitelceller, neuroendokrine celler, kjertelceller, glatte muskelceller i luftveier og blodårer, fibroblaster og lungemakrofager hos fosteret (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Hos aper som ble eksponert for enten 1,0 mg eller 1,5 mg nikotin/kg/dag under svangerskapet fant man økt antall nikotinkolinerge reseptorer i lungene), økt deponering av bindevevsprotein (kollagen) i luftveisveggene og økt antall alveolære type II-celler og neuroendokrine celler (Sekhon et al., 1999; Sekhon et al., 2002). Blant mekanismer som er foreslått som en forklaring på hvordan nikotin kan påvirke lungeutvikling, finner man fremskyndet celledifferensiering, redusert celledeling og forstyrrelser i utviklingen av alveolene som følge av endret uttrykk eller deponering av bindevevsprotein elastin (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

I dyrestudier er det også vist at at nikotin kan forårsak en redusert luftstrøm ved utpust og økt motstand i luftveiene tilsvarende det man finner i studier med mennesker som er eksponert for nikotin (Sekhon et al., 2001; U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

I lam som er eksponert for nikotin (0,5 og 1,5 mg/kg/dag) i fosterlivet er det funnet fremskyndet modning av cellene i lungenes gassutvekslingssone og redusert luftgjennomstrømning i de øvre luftveier (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), hyperreaktive øvre luftveier, og endringer i sammensetningen av veggene i de øvre luftveier med derved påvirkning av luftpassasjen (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Basert på resultater fra flere befolkningsstudier har man tidligere ment at det er en årsakssammenheng mellom mors daglige røyking i svangerskapet og en reduksjon i lungefunksjon og lungenes elastisitet hos det nyfødte/barnet. Mors røyking under graviditet har også blitt knyttet til nedsatt lungefunksjon hos barna når de når skolealder (U.S. Department of Health and Human Services, 2014) selv om man justerer for barnas nåværende og tidligere eksponering for passiv røyking (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Selv om disse effektene ikke kan knyttes direkte til nikotin, kan resultatene fra dyreforsøkene tale for at nikotin kan ha hatt betydning for den reduserte lungeutvikling og funksjonsnivå som er observert hos spedbarn/barn etter eksponering for tobakksrøyk i fosterlivet.

Det ikke utelukkes at bruk av snus hos gravide kan føre til uønskede effekter av nikotin på lungeutvikling i fosteret.

### 5.1.8.1 Konklusjoner - nikotin og effekter på lungeutvikling

- Eksponering for røyking i fosterlivet hemmer lungeutvikling og -funksjon. Disse effektene kan vedvare inn barndom og eventuelt videre i livet.
- Studier i aper som har en lungeutvikling lik menneskers, og i andre dyremodeller, viser at nikotin i svangerskapet kan forstyrre avkommets lungeutvikling.
- Siden nikotinnivåene i blodet er i samme størrelsesorden hos dem som røyker og dem som bruker snus, kan det ikke utelukkes at uønskede effekter av nikotin på lungeutvikling også kan ramme fosterets lunger ved snusbruk hos gravide.

### 5.1.9 Kognitive funksjoner

Med kognitive funksjoner menes evnen til erkjennelse, tenkning og læring. Det finnes en rekke studier som både i forsøksdyr og i mennesker har sett på sammenhenger mellom nikotineksposering, påvirkning av nikotinkolinerge reseptorer i ulike hjerneavsnitt og kognitive funksjoner. I disse studiene er det observert både positive og negative effekter (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Gjennom fosterlivet og senere er det flere «utviklingsmessige kritiske vinduer» hvor kognitive funksjoner kan påvirkes av eksponering for kjemikalier generelt, men hvor også eksponering for nikotin kan ha skadelige følger. Den påvirkningen av det kognitive system kan skje ved at nikotin binder seg til ulike undergrupper av nikotinkolinerge reseptorer i hjernen, noe som potensielt kan føre til avvik i celledeling, utvikling av nervetråder og signaloverføring mellom hjernecellene (synaptisk aktivitet) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Omfattende dyrestudier har vist at prenatal eksponering for nikotin under svangerskapet kan påvirke utviklingen av avkommets nervesystem, inkludert nervecellenes deling, økt cellemodning i stedet for celledeling, endret dannelse av nerveutløpere (aksoner) fra hjernecellene og forbindelser mellom nervecellene (synapser) samt forstyrret regulering av celledød (apoptose) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I tillegg har dyreforsøk vist en sammenheng mellom prenatal nikotineksposering og forstyrret adferd og hyperaktivitet, kognitive forstyrrelser og engstelse. Det er også påvist en økt tendens til selv-administrering av nikotin hos avkommet etter fødsel (Levin et al., 2006; U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Selv om dyreforsøk har vist en sterk sammenheng mellom prenatal nikotineksposering og engstelse hos rotter, er en tilsvarende sammenheng ikke like etablert hos mennesker.

I unge rotter som eksponeres for en enkelt dose nikotin mellom 0,1 og 0,4 mg/ kg kroppsvekt er det observert effekter på hjernen. En annen studie har gitt samme mengde nikotin daglig i perioden fra dag 22 til dag 55 post partum (0,24 mg daglig, svarende til fra 5,7 mg/kg/dag til 1,8 mg/kg/dag). Effektene hos unge dyr var forskjellig fra dem man ser etter eksponering av eldre dyr. I tillegg synes noen av nikotineffektene i hjernen å være kjønnsselektive (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Nikotineksposering av unge rotter synes også å forårsake

senere mer langvarige strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Nikotin eksponering påvirker også atferden til unge rotter.

Menneskets hjerneutvikling fortsetter imidlertid også etter fødselen. Spesielt områder involvert i høyere kognitiv funksjoner utvikles gjennom hele ungdomstiden (dvs den perioden hvor mange begynner å snuse) og inn i voksenlivet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Det kolinerge system som utvikles i ungdomstiden spiller en sentral rolle i modningen av kognitiv funksjoner (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dette vil derfor kunne være en spesielt følsom periode for påvirkning av nikotin.

Det er uklart om nikotin har positive eller negative effekter på kognitiv funksjon hos voksne som ikke bruker tobakk. Spørsmålet er bl.a. blitt belyst i en metaanalyse av studier hvor den akutte effekten av nikotin (gitt hovedsakelig som nikotin-erstatningsprodukt) på kognitiv funksjon er blitt undersøkt hos ikke-røykere og røykere avholdende i to timer eller mindre. Resultatene viste at nikotintilførsel førte til kognitiv forbedring i noen parametre (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). For å skille ut effekten av nikotin på abstinenssymptomer versus direkte effekter, ble resultatene stratifisert etter røykestatus. Virkningene på noen parametere var signifikant hos røykere, men ikke blant ikke-røykere. Andre effekter var betydelig i ikke-røykere men ikke hos røykere. Dette kan indikere at nikotin kan ha noen positive effekter på kognitive prestasjoner som er unike for ikke-røykere (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

#### **5.1.9.1 Nikotin og tilstander der det kan foreligge kognitiv svikt**

Effekten av nikotin har vært undersøkt ved flere tilstander der det kan foreligge kognitiv svikt og forstyrrelser i kolinerge funksjoner i hjernen.

##### *Alzheimers sykdom*

Alzheimers sykdom er en vanlig neurodegenerativ form for demens der de som rammes opplever en kontinuerlig forverring av kognitive evner. Selv om røyking er anerkjent som en risikofaktor for Alzheimers sykdom (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), har nikotin også blitt rapportert å forbedre noen av pasientenes symptomer (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dette kan skyldes at pasienter med Alzheimer har mangler i de kolinerge systemer og tap av nikotinbindingssteder (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Imidlertid er det få funn fra randomiserte studier som støtter at nikotintilførsel forbedrer Alzheimers symptomer. En Cochrane-oversikt fra 2001 og oppdatert i 2010, konkluderte med at det ikke foreligger resultater som kan støtte nikotin som behandling for Alzheimers sykdom (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

##### *Parkinsons sykdom*

Parkinsons sykdom er en neurodegenerativ sykdom der de som rammes vil kunne utvikle kognitiv svikt og påfølgende demens i senere stadier. Både dopaminerge og kolinerge systemer svekkes ved Parkinsons sykdom. Dette kan føre til defekter i signaloverføring mediert av dopamin og acetylkolin, og derfor kan aktivering av det kolinerge systemet via nikotin tenkes å spille en rolle i bedring av kognitive funksjoner. (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Det er imidlertid få kontrollerte studier av nikotineffekter på kognitiv funksjon hos pasienter med

Parkinsons sykdom, og i tillegg har resultatene vært motstridende (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

#### *ADHD og Schizofreni*

Flere lidelser karakterisert ved oppmerksomhetsrelaterte kognitive defekter, som ADHD og schizofreni, er preget av høy prevalens av røyking blant personer med disse lidelsene. Den høye røykeprevalensen har vært forklart med nikotins forstekende effekt på kognitive funksjoner (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Noen undersøkelser har indikert at nikotin kan bedre symptombildet hos personer med ADHD og schizofreni (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Men i en Cochrane Review fra 2012, hvor randomiserte kontrollerte studier med pasienter med schizofreni eller schizofrenilignende sykdom ble vurdert, oppfylte ingen studier inklusjonskriteriene. Betydningen av nikotin ved disse lidelsene er derfor uavklart.

#### **5.1.9.2 Konklusjoner - nikotins effekter på kognitiv utvikling og funksjon**

- Dyreforsøk har vist at nikotinesponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt adferdsendringer. Noen effekter synes å være kjønnsselektive.
- Effektene på hjernen av nikotinesponering i unge dyr er forskjellige fra dem i eldre dyr.
- Fra dyreforsøk er det holdepunkter for at nikotinesponering i fosterlivet øker senere selvadministrering av nikotin hos avkommet.
- Det er uklart om nikotintilførsel har positive eller negative effekter på kognitiv funksjon hos voksne som ikke bruker tobakk.

#### *5.1.10 Nikotin og gateway-hypotesen*

Den såkalte gateway-hypotesen for nikotin innebærer at unge begynner med rusmidler i stadier og rekkefølger der nikotin er involvert (Kandel & Kandel, 2014). Det har i befolkningsstudier vært observert at bruk av sigaretter og alkohol er forbundet med en økt risiko for senere bruk av narkotiske stoffer. Hypotesen er senere blitt utprøvd i dyreforsøk. En studie viste at forbehandling av mus med nikotin økte responsen på kokain, målt ved avhengighetsrelatert adferd og synaptisk aktivitet i områder av hjernen som er knyttet til avhengighet og belønning (Levine et al., 2011). Det ble videre vist at den forsterkende effekten nikotin hadde på kokainresponsen, skyldtes at nikotin økte aktiveringen av FosB genen, et gen som er involvert i avhengighet og belønning.

### 5.1.11 Konklusjoner om nikotin

- Et av de viktigste virkestoffene i tobakk er nikotin. Nikotinabsorpsjonen fra snus går raskt, og nikotinnivået i blodet hos snusbrukere og røykere er vist å være relativt likt. Nikotin omsettes raskt til uvirksomme nedbrytningsprodukter, slik at halvparten av nikotinet er borte etter 2 timer.
- Nikotin virker primært via acetylkolinreseptorer (nikotinkolinerg type) og fører til frigivelse av forskjellige signalmolekyler. Disse reseptorene finnes foruten i nervesystemet i en rekke organer og vev som muskler, lunge, endotel, hjerne, nyrer og hud.
- Nikotin har et betydelig vanedannende potensial.
- Nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet, men betydningen for langsiktige effekter er uavklart.
- Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å fastslå om nikotin kan forårsake eller fremme kreftutvikling hos mennesker.
- Mens noen effekter av nikotin kan virke dempende, synes andre å stimulere immunsystemet. Det er uavklart hvilken betydning dette har for eventuelle helseutfall.
- Basert på studier i forsøksdyr og relativt få studier av reproduktive helseutfall hos kvinner, kan det ikke utelukkes at nikotinesponering vil kunne føre til uønskede effekter på reproduktiv helse.
- Studier av nikotinesponering i dyr og studier av røyking under graviditet viser at nikotin kan hemme lungeutvikling og -funksjon hos fosteret og senere i livet. Det kan ikke utelukkes at nikotin fra bruk av snus kan ha lignende virkning hos mennesker.
- Dyreforsøk har vist at nikotinesponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt adferdsendringer. Det kan ikke utelukkes at nikotin fra bruk av snus kan ha lignende virkning hos mennesker.

## 5.2 TSNA

### 5.2.1 Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

#### 5.2.1.1 Bakgrunn

Kunnskapsstatus om tobakksspesifikke nitrosaminer har vært oppdatert og gjennomgått ved flere anledninger siden den norske kunnskapsoppsummeringen i 2005. Den følgende gjennomgangen baserer seg på IARC's rapporter i 2007 og 2012 (IARC, 2007, 2012), SCENIHR-rapporten fra 2008 (SCENIHR, 2008), US Department of Health and Human Services; US Surgeon Generals report 2014 (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), samt den svenske vurderingen fra 2005 (Statens folkhälsoinstitut, 2005). I tillegg er det for de seneste årene gjort et litteratursøk for å oppdatere kunnskapsstatus. Søket ble gjennomført i PubMed med søkeordene

«tobacco-specific nitrosamines». Det totale antallet artikler i søket for årene 2007 til mars 2014 var 250. Ut fra titler og abstracts ble 22 artikler valgt ut til å danne grunnlaget for dette kapitlet samt delkapittel om eksponering for TSNA. Kun artikler som inneholdt data om eksponering og effekter av tobakksspesifikke nitrosaminer i røykfri tobakk ble inkludert.

### 5.2.1.2 Forekomst og kilder til eksponering

Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) er en gruppe stoffer som dannes fra tobakksalkaloider (bl.a. nikotin) og er kjemisk relatert til nikotin. TSNA er den viktigste og vanligste gruppen kreftfremkallende stoffer i røykfri tobakk. De finnes i hovedsak bare i tobakk og produkter man får fra tobakk/tobakksplanten. I tobakksplanten finnes TSNA særlig i bladene, men innholdet i planten varierer med blant annet dyrkningsrelaterte forhold (jord/grunnforhold, gjødslingsbruk, landbruksprosedyrer). Størstedelen av TSNA dannes imidlertid under behandling av tobakksplanten etter innhøsting. I prosesseringen av tobakksplanten brukes det forskjellige metoder (f.eks. lufttørking, soltørking, røykbehandling) for å fjerne klorofyll (endre farge) og gi forskjellige smaks kvaliteter. Avhengig av behandlingsmetode vil det dannes varierende mengder TSNA. I tillegg dannes det TSNA under forbrenning av tobakken som ferdig produkt (røyking) (SCENIHR, 2008; Statens folkhälsoinstitut, 2005).

Spesielt viktige tobakksspesifikke nitrosaminer er 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK), NNK nedbrytningsprodukter (metabolitter) 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butan-1-ol (NNAL) samt N-nitrosoornikotin (NNN). Eksponering for TSNA, inkludert NNK, NNAL og NNN, skjer ved å bruke tobakksprodukter som snus og tyggetobakk, ved egen røyking eller eksponering for passiv røyking. Små mengder av TSNA finnes også i enkelte matprodukter (fra planter beslektet med tobakksplanten), men nivåene ligger 100 til 1000 ganger lavere enn nivåene man finner i snus og andre røykfrie tobakksprodukter (SCENIHR, 2008; Stepanov et al., 2008 a). Disse kildene spiller derfor en neglisjerbar rolle sammenlignet med tobakk.

Forsøk med rotter har indikert at bruk av nikotinerstatningsprodukter kan føre til dannelse av NNK og NNN i kroppen. Hos mennesker ble det påvist kortvarige høye nivåer av NNN lik de nivåene man så ved røyking i 13 av 34 deltakere som brukte nikotinholdig tyggegummi eller nikotinholdige pastiller som røykeavvenningsproduktene, mens nivåene hos 1 av 9 deltakere som brukte røykeplaster var kortvarig forhøyet i forhold til nivåene ved tidspunkt for røykeslutt (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Det ble imidlertid ikke detektert dannelse av NNK-metabolitter i personer som brukte røykeavvenningsprodukter (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Når det gjelder eksponering for TSNA fra snus, se omtale i kapittel 4.4 Eksponering for nikotien og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA).Effekter

### 5.2.1.3 Kreft

De fleste studier av TSNA er studier på celler (fra dyr og mennesker) og dyr. IARC har ved flere anledninger vurdert TSNA (IARC, 2007, 2012). Det er entydig vist at forsøksdyr utvikler kreft etter eksponering for NNK, NNAL og NNN. Det er verdt å merke seg at NNK er et av få kjente kreftfremkallende stoffet som, gitt systemisk, fører til lungekreft i de tre typer gnagere som benyttes i kreftstudier; mus, rotter og hamstere. I dyreforsøk er NNK, NNAL og NNN i varierende grad blitt knyttet til induksjon av svulster i flere organer, blant annet i munnhule, spiserør og bukspyttkjertel.

Det er ikke funnet epidemiologiske studier som spesifikt har undersøkt forholdet mellom kreft hos mennesker og eksponering for disse tre nitrosaminene. Imidlertid er det mye som tyder på at disse spiller en viktig rolle for kreftutvikling i flere organsystemer, inkludert lunger, spiserør, bukspyttkjertel og munnhule hos røykere, selv om tobakksrøyk også inneholder andre kreftfremkallende forbindelser.

Studier i celler og dyremodeller er viktige for å forstå mekanismene for hvordan stoffer som TSNA kan virke skadelig. Slik kunnskap er viktig for å kunne forstå funn gjort i befolkningsundersøkelser. Samlet sett vil eksperimentelle studier sammen med befolkningsundersøkelser (der det foreligger) danne grunnlaget for helserisikovurderinger av et stoff eller en stoffgruppe.

Det foreligger mest kunnskap om NNK, derfor vil særlig dette nitrosaminet bli omtalt i den følgende teksten. NNK er et lungespesifikt kreftfremkallende stoff som gir adenokarsinom (en krefttype som utgår fra epitelceller med sekretoriske egenskaper) i flere dyrearter, uavhengig av eksponeringsvei. NNK-induserte tumorer opptrer også i nesehule, lever og bukspyttkjertel hos forsøksdyr (IARC, 2007). Videre er det vist at når NNK gis til drektige mus, får avkommet lunge- eller leversvulster (IARC, 2007). Eksponering for NNK-metabolitten NNAL er også vist å gi lungesvulster i mus.

### DNA-skade og mutasjoner

I kroppen vil de tobakksspesifikke nitrosaminene enten bli omdannet (metabolsk aktivert) til skadelige omdannelsesprodukter (metabolitter) som kan skade DNA, eller til nedbrytningsprodukter som blir utskilt. Disse omdannelsesprosessene utføres av aktiverings- eller avgiftningenszymer i cellene. Ulike CYP450-enzymmer kan både aktivere og uskadeliggjøre nitrosaminene. Disse enzymmer finnes blant epitelceller (overflateceller) i lunger og i munnhulen.

Aktive omdannelsesprodukter (metabolitter) kan danne addukter (bindingsprodukter) med DNA, enten ved metylering (alkylering) eller pyridyloxobutylering til henholdsvis metyl-DNA eller POB-DNA. Dannelse av DNA-addukter er et tidlig og viktig trinn i kreftutvikling. Hvis slike addukter ikke fjernes, kan det føre til mutasjoner (ikke-reversible DNA-skader) etter celledeling. Når slike mutasjoner endrer gener som er viktige i regulering av cellevekst, cellemodning og celledød, kan cellene miste normale styringsmekanismer og kreftceller oppstå. DNA-addukter har blitt påvist i celler og vev hos gnagere i forbindelse med kreftutvikling etter NNK (og NNN) eksponering. NNK-eksponering gir først og fremst addukter til DNA i neselimhinnen, lungene og lever hos gnagere mens NNN danner addukter i spiserør og neselimhinne hos rotter (Hecht, 1999).



Eksempelvis er det hos mus eksponert for NNK påvist mutasjoner forårsaket av DNA-addukter i det genet som koder for Ras-protein i lungekreftvevet (IARC, 2007). Ras-protein er nettopp et slikt protein som er viktig for å regulere cellevekst/modning og celledød. Studier der man har brukt både celler fra dyr og mennesker, viser at begge celletyper metabolsk aktiverer NNK og NNAL og at det dannes DNA-addukter. Dette indikerer at mekanismene knyttet til lungekreftutvikling hos mennesker er lik dem man ser i forsøksdyr (Richter et al., 2009). Videre er både metyl- og POB-DNA-addukter påvist hos mennesker. Sannsynligvis skyldes metyl-DNA-adduktene både eksponering for egen røyking og passiv røyking. I tillegg kan de i noen grad være forårsaket av andre kilder via matinntak eller kroppsegen dannelse av nitrosoforbindelser. POB-DNA adduktene hos mennesker skyldes hovedsakelig eksponering for tobakksspesifikke nitrosaminer.

Både metyl-DNA og POB-DNA-addukter er av betydning i NNK-indusert kreftutvikling, men særlig metylering av DNA synes å spille en viktig rolle. Metyl DNA-adduktet O<sup>6</sup>-metylguanin har vært knyttet til kreftutvikling ved at det fører til mutasjoner. Dette adduktet har også blitt assosiert med kreft hos mennesker (IARC, 2007). NNK-eksponering fører til genomisk instabilitet. Det vil si det er høy forekomst av mutasjoner i det genetiske materialet (genomet).

DNA-adduktet O<sup>6</sup>-metyldeoxyguanosine, som kan dannes etter eksponering for NNK og omdannelsesproduktet NNAL, ble ikke påvist i avstøtte munnhuleceller hos snusbrukere (IARC, 2007). Imidlertid ble det i to nylig publiserte studier (Balbo et al., 2013; Zhao et al., 2013) rapportert at NNN og spesielt formen (S)-NNN, ga høye nivåer av addukter i celler i munnhule og spiserør hos rotter. Dette var forenlig med at (S)-NNN var mer kreftfremkallende, noe som ble bekreftet ved at (S)-NNN-eksponering ga totalt 89 godartede og ondartede svulster i de 20 rottene som var med i forsøket (Balbo et al., 2013). Den andre formen, (R)-NNN, var mindre aktiv, men virket synergistisk sammen med (S)-NNN. I røykfri tobakk på det amerikanske markedet finnes særlig (S)-NNN-formen. Disse funnene kan være relevante for snusbrukere med tanke på risiko for kreft i munnhulen. Videre er det i dyreforsøk observert at metabolitter av TSNA gir DNA-addukter i pankreas (Zhang et al., 2009). Nikotininntak kan også føre til dannelse av NNN i kroppen og dermed dannelse av de samme adduktene, slik at både nikotin og NNN fra snus kan være kilde til mutagene DNA-addukter (Stepanov et al., 2009; Stepanov et al., 2008 b; Zhao et al., 2013).

Gener klart assosiert med metabolsk aktivering/nedbrytning av NNK er også utsatt for NNK-induserte mutasjoner. Det er f.eks. påvist NNK-medierte mutasjoner i genet for CYP2A13, et metaboliserende enzym som uttrykkes hovedsakelig i luftveiene (IARC, 2007). En direkte sammenheng mellom NNK- og CYP-mutasjoner er imidlertid ikke avklart.

### **Epigenetiske påvirkninger**

Reversible endringer i genuttrykket som ikke skyldes endringer i selve arvestoffet, kalles epigenetiske endringer. Epigenetiske mekanismer bidrar til å regulere hvilke gener som skal uttrykkes og i hvor stor grad. Reversibel DNA-metylering, som er forskjellig fra en direkte skadelig metylering beskrevet ovenfor, innebærer at metylgrupper bindes til bestemte steder på DNA-molekylet, og er en av de viktigste epigenetiske mekanismene for å endre genuttrykk.

Avvikende metyleringsmønstre i DNA i form av økt eller redusert metylering sammenlignet med normalt vev, har blitt knyttet til en rekke krefttyper hos

mennesker. Typisk ser man økt metylering, dvs. inaktivering av gener som beskytter mot kreftutvikling (tumor suppressor gener) og redusert metylering, og dermed aktivering av gener som fremmer kreftutvikling (onkogener).

Flere eksperimentelle studier med celler i kultur viser at NNK påvirker metyleringsmønsteret i gener som er viktig for regulering av celleproliferasjon og celledød (Harada et al., 2013; IARC, 2007). Eksempelvis er det i humane cellelinjer vist at NNK-eksponering fører til opphopning av DNA metyltransferase (DNMT1), et nødvendig enzym for kobling av en metylgruppe til DNA, samt økt metylering (skrudd av) av tumor suppressorgener, noe som potensielt kan øke risikoen for kreftutvikling (Lin et al., 2010).

### **Effekter på signalveier**

De kreftfremkallende egenskapene til NNK er også knyttet til aktivering av forskjellige cellulære signalveier involvert i regulering av celledeling, celledød og induksjon av betennelsesresponser. Ved at NNK blant annet kan binde seg til nikotin acetylkolinreseptor (nAChR), aktiveres videre signalveien (PKC/Raf/MEK/ERK1/2) med påfølgende oppregulering av proteiner (Bcl2 og c-Myc), som samvirker i prosesser som celledeling, celledød, transformasjon (dvs genetiske endringer som fører til at cellene blir kreftceller) og tumordannelse (IARC, 2007).

Andre eksempler på interaksjon mellom NNK og viktige signalveier inkluderer aktivering av signalveien PI3K/Akt. Denne signalveien fremmer celledeling, men har i tillegg en særlig rolle i å dirigere mekanismer som beskytter cellene mot celledød/apoptose, dvs. cellene stimuleres til ikke å dø. Når celler med mutasjoner stimuleres til ikke å dø, øker risikoen for at de vil kunne utvikle seg til kreftceller (IARC, 2012; Statens folkhälsoinstitut, 2005; U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Signalveien PI3K/Akt medvirker ved NNK-indusert transformasjon av celler og tumorspredning (metastasedannelse). Aktiv Akt har blitt påvist i luftveiseepitel og lungesvulster fra NNK-behandlede mus og humant lungekreftvev fra røykere. Det er også vist at NNK (og nikotin) øker uttrykket (forekomsten) av proteinet survivin, en hemmer av apoptose, i normale humane bronkiale epitelceller. Dette kan redusere apoptosen, føre til økt kardannelse og økt cellulær transformasjon (IARC, 2012).

### **Eksempler på andre effekter av NNK/TSNA**

I en modell for kort- og langtidseksponering av alveolære epiteliale celler fra mus for en lav konsentrasjon av NNK, ble transformasjon til en malign celletype observert, avhengig av varigheten av eksponeringen (Mennecier et al., 2014).

En studie av slimhinneforandringer i rotter fant at alle røykfrie tobakksprodukter ga dysplasier (kreftlignende celleforandringer) i slimhinnen, men i de produktene som hadde lavere TSNA-nivåer, fant man færre lesjoner (Schwartz et al., 2010).

NNK-indusert cytotoxicitet er dokumentert i pancreas- og leverceller fra pattedyr (IARC, 2007).

I forsøk med munnhuleceller i kultur er det vist mer omfattende skader (signifikant reduksjon i celleantall, DNA dobbeltråd brudd og apoptose) ved eksponering for ekstrakter av sudanesisk røykfri tobakk (toombak) med høyere nivåer av TSNA enn det man så ved eksponering for ekstrakter av svensk snus (Costea et al., 2010).

#### 5.2.1.4 Tidligere konklusjoner fra internasjonale organisasjoner

IARC konkluderer som følger om tobakksspesifikke nitroaminer:

- Det er utilstrekkelige holdepunkter ut fra studier i mennesker (*inadequate evidence*) for å fastslå at tobakksspesifikke nitrosaminer er kreftfremkallende i mennesker.
- Det er tilstrekkelig holdepunkter (*sufficient evidence*) fra eksperimentelle dyrestudier til å fastslå at NNN, NNK og metabolitten NNAL er kreftfremkallende.

I sitt videre arbeid med å klassifisere NNK og NNN la IARC til grunn at NNK og NNN er de vanligst forekommende sterke kreftfremkallende stoffene i røykfri tobakk. Opptak og metabolisme av disse stoffene er klart vist hos brukere av røykfri tobakk. I rotter er det vist at kombinert eksponering for NNK og NNN gir kreft i munnhulen, noe som er forenlig med tumorinduksjon ved eksponering for røykfri tobakk. Videre er en av mekanismene bak de kreftfremkallende egenskapene metabolsk aktivering av NNK og NNN (cytokrome P450-mediert  $\alpha$ -hydroxylation), med påfølgende dannelse av DNA-addukter, som er vanlig å finne hos brukere av tobakk.

På denne bakgrunn klassifiserer IARC NNK og NNN som kreftfremkallende for mennesker (*Gruppe 1*).

En tilsvarende klassifisering ble gjort av US National Toxicology Program (NTP) i 2005, der det fastslås at det er overveiende sannsynlig at NNK er et humant karsinogen (reasonably anticipated to be a human carcinogen).

#### 5.2.2 Konklusjoner om TSNA

- De kreftfremkallende effektene av tobakksspesifikke nitrosaminer (NNK og NNN) i dyreforsøk overbevisende dokumenterte, og eksponering for disse stoffene er i dyreforsøk vist å medføre stor risikøkning for dannelse av flere kreftformer. Det foreligger ikke ny kunnskap som tilsier at de overordnede vurderingene til IARC ikke fortsatt gjelder.
- NNK/NNN er vist både å være kreftfremkallende og å skade arvematerialet i forsøk med dyr. Mekanismene bak NNK/NNN-indusert kreftutvikling involverer blant annet permanente endringer i arvestoffet (mutasjoner) i såkalte kreftgener (onkogener eller tumorsupressor-gener). Disse endringene kan påvirke celler i kroppen, slik at de kan ende opp som kreftceller. I tillegg vil NNK/NNN påvirke signalveier i cellene som er viktig for celledeling, cellemodning og celledød.
- Kunnskap om kreftfremkallende stoffers egenskaper er viktig for hvordan man vurderer kreftrisiko ved ulike doser. Er stoffet gentoksisk, dvs. skader arvematerialet, kan kreftrisiko ikke helt utelukkes selv ved lave eksponeringsnivåer, men risikoen øker ved økende eksponering. Siden NNK/NNN er både kreftfremkallende og skader arvematerialet, må man derfor anta at enhver eksponering kan medføre en viss kreftrisiko.

## 6. Helsefarevurdering av snus

### 6.1 Dødelighet

#### 6.1.1 Tidligere vurderinger

*Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

I 2005 var det ingen skandinaviske studier av mulig sammenheng mellom total dødelighet og bruk av skandinavisk snus. Imidlertid hadde en svensk studie (Bolinder et al., 1994) funnet økt dødelighet ved kardiovaskulær sykdom eller hjerteinfarkt. Den samme studien fant ingen forhøyet dødelighet av kreft blant svenske bygningsarbeidere. En amerikansk studie fant ingen økning i total dødelighet ved bruk av amerikansk røykfri tobakk (Accortt et al., 2002). I rapporten ble det gitt uttrykk for at dette ikke ga grunnlag for å konkludere noe angående snusbruk og dødelighet.

*Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Rapporten omtalte studien til Bolinder og medarbeidere (1994), hvor forfatterne fant en økt risiko for dødelighet ved kardiovaskulær sykdom eller hjerteinfarkt. Betydning av snusbruk for generell dødelighet ble ikke nærmere vurdert.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

Også denne rapporten omtalte studien til Bolinder og medarbeidere (1994), hvor det ble funnet økt risiko for dødelighet ved kardiovaskulær sykdom, men ikke økt risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom. Samme studien viste heller ingen økning i dødelighet forårsaket av kreft. I rapporten omtales studiens styrke som at den hadde skilt mellom snusbrukere og røykere, og at det ikke deltok dobbeltbrukere. Det var ikke kontrollert for kosthold og alkoholbruk, samtidig med at snusen brukt under studien inneholdt større mengder av TSNA en dagens snus. Resultatene ble av den grunn ansett for å være mindre relevante for snusen på dagens marked.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2008*

Rapporten omtalte ingen studier utover Bolinder og medarbeidere (1994), se ovenfor.

#### 6.1.2 Nyere studier

Det ble i litteratursøket identifisert studier som har sett på dødelighet som et av flere endepunkter når det gjelder kardiovaskulær sykdom, kreftsykdom (en studie om overlevelse etter kreftsykdom) og nevrologiske studier (én studie). Disse er omtalt under kapitlene 6.2 Kreft og 6.4 Hjerte- og karsykdom. Utover disse studiene ble det ikke funnet relevante nye studier med dødelighet som endepunkt.

## 6.2 Kreft

#### 6.2.1 Tidligere vurderinger

*Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

Kunnskapssenterets rapport fra 2005 vurderte hovedsakelig epidemiologiske studier og skilte mellom studier av amerikansk og skandinavisk snus. Rapporten konkluderte at kunnskapsgrunnlaget ikke var tilstrekkelig for å gi noe klart svar om kreftfaren ved snusing. Nærmere bestemt fant forfatterne ikke grunnlag for å ta stilling til hvorvidt skandinavisk snus gir munnhulekreft, og de fant ikke grunnlag for å avgjøre om det

forelå risiko for kreft i bukspyttkjertel, verken for amerikansk eller skandinavisk snus. De fant heller ikke grunnlag for å konkludere for andre kreftformer. Det var dissens i gruppen fordi flertallet valgte å se bort ifra dyrestudier.

*Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Denne svenske rapporten vurderte både eksperimentelle studier (dyreforsøk og celleforsøk) og epidemiologiske studier av skandinavisk og ikke-skandinavisk snus. Rapporten viste til at IARC i 1984 og 2004 (IARC, 1985, 2007) konkluderte at oral bruk av røykfri tobakk er kreftfremkallende, og at de i 2005 fastslo at røykfri tobakk forårsaker kreft i munnhule og bukspyttkjertel. IARC foretok ingen særskilt klassifisering av såkalt svensk eller skandinavisk snus.

I den svenske rapporten ble det referert til epidemiologiske studier som viste økt risiko for kreft i munnhule og bukspyttkjertel, men det fantes også studier som ikke viste slik risiko. Det samme gjaldt for kreft i spiserøret. Studiene har varierende grad av metodiske styrker og svakheter, men disse kan medføre både undervurdering og overvurdering av reelle risikonivåer. Svenskene fant ikke grunnlag for å se på svensk snus som en egen type røykfri tobakk ulik de andre typene snus som brukes i vestlige land, til tross for at noen svenske snusprodukter har reduserte nivåer av tobakks-spesifikke nitrosaminer. De epidemiologiske studiene tyder på at bruk både av skandinavisk og ikke-skandinavisk snus øker risikoen for kreft. På bakgrunn av dyrestudier og epidemiologiske studier konkluderte arbeidsgruppen bak rapporten med at svensk snus er kreftfremkallende.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

Rapporten bygde på totalt 18 epidemiologiske arbeider (16 originalstudier og to systematiske oversikter), hvor man i alle hadde studert risikoen for ulike sykdommer ved bruk av snus med redusert innhold av nitrosaminer (ofte kalt svensk snus). Av artikler som omhandlet kreft, var det totalt 6 publiserte kasus-kontrollstudier (kreft i øvre deler av luftveier og magesekk og spiserør), to oversiktsartikler, en dødelighetsstudie (total kreftdødelighet ikke nærmere spesifisert), og en studie av forekomst av lymfomer.

Ingen av de utvalgte kreftstudiene viste resultater som tilsa at det er økt risiko for kreft ved bruk av snus, men den statistiske styrken var ikke tilstrekkelig til å påvise moderat forhøyete risikonivåer. Det forelå kun enkeltstudier for kreft andre steder enn i munnhule og svelg. Mulig forstyrrende faktorer (potensielle confoundere) var til dels mangelfullt tatt hensyn til. Tre av kreftstudier og en av de to oversiktsartiklene var støttet av tobakksindustrien.

*International Agency for Research on Cancer (IARC 1985, 2007 og 2012)*

IARC har vurdert kreftfaren ved røykfri tobakk ved 3 anledninger. Dette gjøres ved at det utnevnes uavhengige internasjonale ekspertgrupper som gjennomgår en mest mulig fullstendig dokumentasjon av kjemiske/fysiske påvirkningen, eksponeringsforhold, epidemiologiske studier, dyreeksperimenter samt studier av virkningsmekanismer på cellulært nivå. Vurderingene av røykfri tobakk fant sted i 1984, i 2004 og i 2009. Rapporten fra 1985 fastslo at det foreligger tilstrekkelig med holdepunkter for at oral bruk av snus som vanligvis brukes i Nord-Amerika og Vest-Europa, er kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 1). De konkluderte på samme måte for røykfri tobakk generelt (dvs inkludert tyggetobakk). I 2004 ble klassifiseringen som kreftfremkallende igjen slått fast, og i forhold til forrige rapport ble det lagt til at røykfri tobakk forårsaker kreft i munnhulen og bukspyttkjertelen. Snus (moist snuff)

ble også funnet kreftfremkallende for forsøksdyr. I tillegg ble det funnet tilstrekkelige holdepunkter for at to tobakksspesifikke nitrosaminer (NNK og NNN), som begge finnes i snus, er kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 1) og for forsøksdyr. Arbeidsgruppen la vekt på å vurdere muligheten for forstyrrende innvirkning fra røyking, alkoholbruk og virusinfeksjoner (humant papilloma virus, HPV). I hovedkonklusjonen skilte man ikke mellom skandinavisk snus og andre typer røykfri tobakk, men i den forutgående vurderingen ble amerikanske studier og europeiske studier behandlet hver for seg.

IARC's siste vurdering fra 2009 (trykt 2012) var en oppdatering av rapporten fra 2007, og inneholdt nyere studier publisert i perioden 2004 til 2009. Rapporten stadfestet konklusjonen fra 2004 (røykfri tobakk er kreftfremkallende for mennesker, Gruppe 1, og for forsøksdyr), og det ble også funnet tilstrekkelige holdepunkter til å fastslå at røykfri tobakk forårsaker kreft i spiserør, i tillegg til munnhule og bukspyttkjertel.

Hovedkonklusjonen i IARC's vurdering fra 2009 gjaldt også røykfri tobakk som samlet gruppe, men i vurderingen av enkeltstudiene skilte arbeidsgruppen mellom ulike former for røykfri tobakk og geografiske områder.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2008*

I 2008 publiserte SCENIHR en rapport som konkluderte med at røykfri tobakksprodukter inneholder kreftfremkallende nitrosaminer, riktignok i ulike mengder, at produktene er kreftfremkallende, og at bukspyttkjertelen er mest utsatt. Flere røykfri tobakksprodukter forårsaker også forandringer i munnhulen med høy risiko for kreftutvikling. SCENIHR peker på at holdepunktene for kreftfremkallende egenskaper av svensk snus er mindre klare.

## 6.2.2 Litteratursøk

I litteraturstudiet ble 17 nye relevante studier identifisert, hvorav 11 primærstudier og 6 sekundærstudier. Flere av disse ble omtalt av IARC - frem til 2009. Relevante enkeltstudier i perioden 2005-2009 og nye studier etter IARC's vurdering fra 2009 til 2014 er beskrevet under omtalen av de ulike kreftformene nedenfor.

### 6.2.3 Kreft i bukspyttkjertelen

#### 6.2.3.1 Tidligere vurderinger

*Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

Forfatterne henviste til 3 epidemiologiske artikler rettet mot kreft i bukspyttkjertelen, en norsk og to amerikanske. Som en konklusjon ble det pekt på at den norske studien (Boffetta et al., 2005) ga indikasjoner på at det kan være en sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i bukspyttkjertelen når man justerer for røyking.

*Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Forfatterne påpekte at de sterkeste holdepunktene for kreftrisiko ved bruk av røykfri tobakk foreligger for kreft i munnhule og kreft i bukspyttkjertel. Tobakksspesifikke nitrosaminer er påvist i sekret fra bukspyttkjertelen hos røykere, og de samme stoffene gir kreft i bukspyttkjertel hos forsøksdyr.

Forfatterne viste til epidemiologiske studier fra Norge av skandinavisk snus og evt annen røykfri tobakk, og til studier fra USA av uspesifisert røykfri tobakk. De

diskuterte feilkilder og finner det mest sannsynlig at risikoen for kreft i bukspyttkjertelen ved røykfri tobakk er underestimert, dvs. at den reelle risikoen er høyere enn den beregnede. Rapporten konkluderte med at det ikke finnes grunnlag for å avvise de funn som tyder på økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos snusere. Som en generell konklusjon bygd på eksperimentelle og epidemiologiske funn, betraktet forfatterne svensk snus som kreftfremkallende, og i vurderingen slår de fast at de sterkeste holdepunktene foreligger for kreft i bukspyttkjertelen.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

I rapporten tas det ikke stilling til kreft i bukspyttkjertelen, for ingen av de 18 inkluderte publikasjonene omhandlet dette helseutfallet. Den norske publikasjonen av Boffetta og medarbeidere fra 2005 (Boffetta et al., 2005) som omfattet både snus- og skråbruk i Norge ble utelukket på bakgrunn av inklusjons- og eksklusjonskriteriene, fordi den ikke klart skilte mellom skrå (tyggetobakk) og svensk snus. Studiestart for den norske undersøkelsen var i 1966, resultatene har vært kritisert for ikke å være gyldige for moderne svensk snus, og for manglende korreksjon for forstyrrende effekt av alkoholbruk. I et tilsvarende svar til kritikken slår Boffetta og medarbeidere (Boffetta et al., 2006) fast at innholdet i snus og skrå har sammenlignbare mengder av karsinogene forbindelser, og de presenterer tall for kreftrisiko knyttet til snusbruk der de har justert for alkoholinntak.

*International Agency for Research on Cancer (IARC 1985, 2007 og 2012)*

IARC spesifiserte ikke hvilke kreftformer som ble forårsaket av røykfri tobakk før i rapportene fra 2007 og 2012, der begge slår fast at røykfri tobakk forårsaker kreft i bukspyttkjertelen hos mennesker.

I hovedkonklusjonene ble det ikke skilt mellom skandinavisk snus og andre typer røykfri tobakk, men omtalen av de enkelte studier ble gjennomført regionsvis (Amerika/Nord-Amerika og Europa). Det vises også til en meta-analyse foretatt av Boffetta og medarbeidere (Boffetta et al., 2008), se omtale lenger nede i denne rapporten.

Oppsummeringsavsnittet for de epidemiologiske studiene i IARCs rapport lyder (i vår oversettelse): «I Nord-Amerika viste tre kasus-kontrollstudier ingen sammenheng; en kohortstudie og to kasus-kontrollstudier viste en ikke-signifikant økt risiko; og en kasus-kontrollstudie viste en økning i risiko med grensesignifikans. Mens disse studiene tok hensyn til røyking, var det ingen som justerte for BMI («body mass index», kroppsmasseindeks) eller alkohol, som er potensielt viktige risikofaktorer for kreft i bukspyttkjertelen. I Europa var det to kohortstudier som viste en betydelig økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen ved bruk av røykfri tobakk. Begge kontrollerte for røyking, mens den ene også justerte for BMI og fant den høyeste risikoen i den høyeste eksponeringskategorien. Det er sterke holdepunkter for en årsakssammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i bukspyttkjertel.»

### 6.2.3.2 Nyere studier

#### Primærstudier

*Luo et al., 2007 (omtalt i IARC)*

Opplysninger om bruk av snus for 125 000 aldri-røykende svenske bygningsarbeidere ble samlet inn i perioden 1978–92, og gruppen ble fulgt til 2004 i det svenske krefregisteret. 37 000 av dem hadde brukt snus, og risikoen for kreft i

bukspyttkjertelen var forhøyet i forhold til dem som aldri hadde brukt tobakk: 2,0 (95 % KI 1,2–3,3) (Luo et al., 2007).

*Bertuccio et al., 2011*

Som del av et konsortium (forskingsamarbeid) som studerte kreft i bukspyttkjertelen, foretok Bertuccio og medarbeidere en samlet analyse («pooled analysis») av individdata fra 6 uavhengige kasus-kontrollstudier – hvorav 5 fra USA og 1 fra Canada, Europa og Australia – gjennomført i perioden 1983–2009. 4 av studiene hadde informasjon om daglig forbruk av snus, og 5 av studiene hadde informasjon om varighet av snusbruken. Ulik registrering gjorde det umulig å undersøke dose-responsammenheng i et samlet materiale. Tyggetobakk og snus ble sett under ett. Analysen av risiko forbundet med noensinne å ha brukt snus («ever smokeless tobacco user» versus «never tobacco») viste ikke tegn til økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen (relativ risiko (RR) 1,0 (95 % KI 0,8–1,3)). I en av enkeltstudiene var det en statistisk signifikant økt risiko for slik kreft ved høyt snusforbruk. Denne studien og en annen av de 6 studiene var tidligere inkludert i den vurderingen som IARC gjorde i 2009 (Bertuccio et al., 2011).

I et etterfølgende brev til tidsskriftets redaksjon pekte svenske snusforskere på de potensielle svakhetene (f, eks. misklassifisering av eksponering, utvalg av kontroller (se kapittel 3.4 Metodeutfordringer)), som hefter ved denne type kasus-kontrollstudier, og diskuterte feilkilder som kunne forklare de ulike konklusjonene. De oppfordret til en forsiktig tolkning, spesielt i lys av at det er funnet sammenheng mellom snus og kreft i bukspyttkjertelen i oppfølgingsstudier (kohortstudier), som må anses å være mer pålitelige (Nyren et al., 2011).

### **Sekundærstudier**

*Boffetta et al., 2008 (omtalt i IARC)*

Boffetta og medarbeidere baserte denne oversiktsartikkelen med meta-analyser på studier som inngikk i IARCs gjennomgang i 2004 (IARC, 2007), og på nye søk etter studier fra perioden oktober 2004 til september 2007. I meta-analysen ble det beregnet et samleestimat av den relative risiko for kreft i bukspyttkjertelen knyttet til bruk av snus (sammenlignet med aldri-brukere av tobakk) i USA på 1,4 (95 % konfidensintervall (KI) 0,7–2,7) og i de nordiske land på 1,8 (95 % KI 1,3–2,5) (Boffetta et al., 2008).

Det er i tillegg publisert tre metaanalyser om bukspyttkjertelkreft i forkant av IARCs møte i 2009, som alle ble finansiert av tobakksindustrien. Disse er kort omtalt nedenfor.

*Sposiello-Wang et al., 2008*

Sposiello-Wang utførte en meta-analyse rette mot kreft i bukspyttkjertel ved å ta utgangspunkt i 11 originalstudier, henholdsvis 4 kohort- og 7 kasus-kontrollstudier. Analyseresultater fra 7 av de 11 studiene kunne inngå i meta-analysen. Ingen vurdering ble gjort av eksperimentelle studier. Resultatet antydte en økt risiko for kreft i bukspyttkjertel ved bruk av snus. Studien var betalt av tobakksindustrien (Sposiello-Wang et al., 2008).

*Lee and Hamling 2009a*

Forfatterne samlet 89 epidemiologiske studier av sammenhengen mellom røykfri tobakk og alle former for kreft, 62 fra USA og 18 fra Skandinavia. Analyseresultater fra en del av studiene ble brukt i en serie med meta-analyser. I meta-analysene for kreft i



bukspyttkjertel ble det funnet en antydning økt risiko, og forfatterne henviste til studien av Sposiello-Wang (2008), se ovenfor, hvor den ene medforfatteren også bidro. Studien var betalt av tobakksindustrien (Lee & Hamling, 2009 a).

#### *Lee and Hamling 2009b*

Forfatterne kommenterte her resultatene fra to review-artikler vedrørende snus og kreft i bukspyttkjertelen, nemlig Boffetta og medarbeidere fra 2008 (Boffetta et al., 2008) og sin egen fra 2009 (Lee & Hamling, 2009 a). Sammenligningen viste at meta-analyser kan ende opp med ulike resultater avhengig av hvilke studier som inkluderes, og avhengig av hvilke resultater som trekkes ut av enkeltstudiene. Risikoberegningene som var foretatt av Lee og Hamling var lavest. Kommentarartikkelen var betalt av tobakksindustrien (Lee & Hamling, 2009 b).

### 6.2.4 Kreft i munnhulen

#### 6.2.4.1 Tidligere vurderinger

##### *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

Forfatterne fant ingen studier som viste økt risiko for munnhulekreft hos brukere av skandinavisk snus, men studiene hadde ikke tilstrekkelig statistisk styrke til å vise en eventuelt moderat forhøyet risiko. Forfatterne fant en god studie som viste at bruk av amerikansk snus øker risikoen for kreft i munnhulen blant hvite kvinner. Andre amerikanske studier viste inkonsistente resultater og metodiske svakheter.

##### *Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Rapporten viste til dyreforsøk som tyder på at snus induserer kreft i munnhulen. Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) som finnes i snus, øker risikoen for flere typer kreft i dyreforsøk.

Forfatterne viste til 7 epidemiologiske studier som vurderte munnhulekreft og bruk av skandinavisk snus, og 21 som vurderte munnhulekreft og bruk av ikke-nordisk snus (eller snus og annen røykfri tobakk). Resultatene ga sprikende anslag for risikoen for munnhulekreft, både for skandinavisk og amerikansk snus. Likevel var antall studier som viste en økt kreftrisiko, flere enn antall studier som ikke viste det. Andelen positive studier var lavere for nordisk fuktig snus, men forfatterne fant ikke grunnlag for å se på slik snus som en egen type røykfri tobakk ulik de andre typene snus som brukes i vestlige land, til tross for at noen nordiske snusprodukter har reduserte nivåer av tobakksspesifikke nitrosaminer.

##### *New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

Rapporten bygde på 3 studier av munnhulekreft og bruk av snus med redusert innhold av nitrosaminer og 2 oversiktsartikler, der risikoen for munnhulekreft var vurdert for brukere av henholdsvis røykfri tobakk generelt og svensk snus. Forfatteren konkluderte med at studiene ikke påviste økt risiko for kreft i munnhulen ved bruk av snus sammenlignet med fravær av tobakksbruk.

##### *International Agency for Research on Cancer (IARC 1985, 2007 og 2012)*

Rapporten fra 1985 konkluderte med at snus slik det vanligvis brukes i Nord-Amerika og Vest-Europa er kreftfremkallende, men spesifiserte ikke hvilke kreftformer som var involvert. Rapporten fra 2007 konkluderte at røykfri tobakk forårsaker kreft i munnhulen (og bukspyttkjertelen). Arbeidsgruppen fra 2009 gikk gjennom dokumentasjonen på områdene kjemisk eksponering, epidemiologi, toksikologi, og

molekylærbiologi, inkludert virkemåter ved kreftutvikling, og arbeidsgruppen konkluderte at røykfri tobakk forårsaker kreft i munnhulen.

I hovedkonklusjonene fra 2007- og 2012-rapportene ble det ikke skilt mellom skandinavisk snus og andre typer røykfri tobakk, men vurderingen tok for seg dokumentasjonen for ulike regioner (Amerika/USA og Europa). Det ble vist til en meta-analyse foretatt av Boffetta og medarbeidere (Boffetta et al., 2008), der det beregnes et samleestimat av den relative risiko (i forhold til aldri-brukere av tobakk) knyttet til bruk av snus i USA på 2,6 (95 % KI 1,3–5,2) og for nord-europeiske land 1,0 (95 % KI 0,7–1,3). Samletallet for nord-europeiske land tydet altså ikke på noen økt risiko, men IARC's rapport viser til enkeltresultater og senere publiserte resultater fra Nord-Europa som trakk i motsatt retning (økt risiko for munnhulekreft eller kreft i munnhule og svelg).

Oppsummeringsavsnittet for de epidemiologiske studiene i IARC's rapport lyder (i vår oversettelse): «Røykfri tobakk viste sammenheng med kreft i munnhulen i en kohortstudie i Nord-Europa og i flere kasus-kontrollstudier, hvorav noen hadde justert for røyking og andre hadde justert både for røyking og alkohol. Det var forhøyet risiko for alle typer røykfri tobakk som ble undersøkt: snus og skrå i USA, snus i Nord-Europa, toombak i Sudan, røykfri tobakk brukt som tannkrem i India og naswar i Pakistan. Kasuistikker tyder på at shammah brukt i Saudi-Arabia er en risikofaktor for kreft i munnhulen. Ikke alle rapportene var positive (viste sammenheng), blant annet gjaldt det studier i Skandinavia og USA, inkludert to kohorter med små utvalg. Holdepunktene er sterkest for munnhule, men det er også holdepunkter for økt risiko i deler av svelget (hypopharynx, eller oropharynx og hypopharynx sett under ett). Dose-respons-sammenheng med intensitet av snusbruk ble funnet i én studie og med varighet i en annen. Det er uklart om risikoen er forhøyet hos tidligere snusbrukere. Tre metaanalyser av studier fra Nord-Europa og USA var generelt konsistente. En meta-analyse fant en samlet relativ risiko på 1,8 (95 % KI 1,1–2,9) for studier som justerte for røyking eller blant ikke-røykere; i en annen var den relative risikoen 1,72 (95 % KI 1,01 - 2,94) blant aldri-røykere og 1,87 (95 % KI 0,82 - 4,27) ved ytterligere justering for alkohol blant aldri-røykerne. Som konklusjon er det sterke holdepunkter for at røykfri tobakk fører til kreft i munnhulen.»

#### 6.2.4.2 Nyere studier

##### Primærstudier

*Luo et al. 2007 (omtalt i IARC)*

Opplysninger om bruk av snus for 125 000 aldri-røykende svenske bygningsarbeidere ble samlet inn i perioden 1978–92, og gruppen ble fulgt til 2004 i det svenske kreftregisteret. 37 000 av dem hadde brukt snus, og deres risiko for kreft i munnhule var ikke høyere enn hos dem som aldri hadde brukt tobakk: 0,8 (95 % KI 0,4–1,7). Dette funnet bygde på i alt 10 tilfeller av munnhulekreft (Luo et al., 2007).

*Roosaar et al., 2008 (omtalt i IARC)*

Blant 10 000 svenske menn ble det samlet inn tobakksvaner i 1973–74, og de ble fulgt med tanke på kreft til 2002. Blant dem som hadde brukt snus var risikoen for kreft i munnhule og svelg (sett under ett) forhøyet i forhold til aldri-brukere av snus: relativ risiko 3,1 (95 % KI 1,5–6,6). Det var korrigert for alkoholbruk og røyking i analysen. Beregninger utført bare blant aldri-røykere viste også forhøyet relativ risiko, men ikke statistisk signifikant (2,3 (95 % KI 0,7–8,3)) (Roosaar et al., 2008).

*Hirsch et al., 2012*

Forfatterne presenterte en kasuistikk med 16 tilfeller av munnhulekreft diagnostisert ved svenske sykehus. Svulstene hadde oppstått blant mannlige snusere med gjennomsnittlig alder 73 år, og kreften oppsto på samme sted som snusen hadde blitt plassert. Forfatterne opplyste at munnhulekreft oftest forekommer andre steder i munnhulen: munnens gulv, eller fortil, eller på siden av tungen. Pasientene hadde brukt snus i 43 år i gjennomsnitt. Av de 16 pasientene var 5 tidligere røykere og 1 var nåværende røyker (Hirsch et al., 2012).

**Dyrestudier**

*Det ble identifisert to relevante dyrestudier i tillegg til de som allerede er omtalt i IARCs vurderinger.*

*Schwartz et al., 2010*

En studie av forandringer i munnslimhinne hos rotter viste at alle røykfrie tobakksprodukter forårsaket skader i form av dysplasier (celleforandringer som kan være forstadier til kreft), men de produktene som hadde lavere TSNA-nivåer, ga mindre skade (Schwartz et al., 2010).

**Sekundærstudier***Greer 2011*

Denne oversiktsartikkelen retter seg mot flere typer skader av tannhelse og munnhule, inkludert kreft ved bruk av snus. Den er ikke basert på systematisk søk. Ingen av de inkluderte originalartiklene om snus og munnhulekreft var publisert etter 2008, og alle hadde vært vurdert av IARC i en eller flere av de 3 IARC-arbeidsgruppene (1984, 2004, 2009)(Greer, 2011).

Det er publisert tre metaanalyser om kreft i munnhulen i forkant av IARCs møte i 2009, som alle ble finansiert av tobakksindustrien. Disse er kort omtalt nedenfor.

*Lee and Hamling 2009a*

Forfatterne samlet 89 epidemiologiske studier av sammenhengen mellom røykfri tobakk og alle former for kreft, 62 fra USA og 18 fra Skandinavia. Analyseresultater fra en del av studiene ble brukt i en serie med meta-analyser. 41 av studiene kunne inngå i meta-analyser av kreft i munnhule og svelg, og den største samlede analysen viste signifikant økt risiko ved bruk av amerikansk og skandinavisk røykfri tobakk. Forfatterne påpekte at resultatene for kreft i munnhule/svelg var svært like resultatene fra meta-analyser publisert 2 år tidligere under deltakelse fra en av de to forfatterne (Weitkunat et al., 2007). Sistnevnte artikkel ble referert i IARCs evaluering fra 2009 (IARC, 2012). Begge de to review-artiklene (fra 2007 og 2009) var betalt av tobakksindustrien (Lee & Hamling, 2009 a).

*Lee and Hamling 2009b*

Forfatterne sammenlignet resultatene vedrørende kreft i munnhule/svelg fra to review-artikler, en av Boffetta og medarbeidere (Boffetta et al., 2008) og sin egen review-artikkel fra året etter (Lee & Hamling, 2009 a). Resultatene fra meta-analysene varierte etter hvilke studier som var inkludert, og etter hvilke resultater som ble trukket ut av enkeltstudiene. Boffetta og medarbeidere rakk ikke å få med en svensk kohortstudie publisert i 2008, som viste forhøyet risiko for kreft i munnhule/svelg ved bruk av snus. Risikonivåene som ble beregnet av Lee og Hamling, var lavere enn de tilsvarende resultatene fra Boffetta og medarbeidere, men begge fant signifikant økt

risiko for kreft i munnhule/svelg ved bruk av amerikansk eller svensk snus. Lee og Hamlings kommentarartikkel var betalt av tobakksindustrien (Lee & Hamling, 2009 b).

*Lee 2013*

Lee oppdaterte sine tidligere reviewer ved å omtale kasuistikken publisert av Hirsch og medarbeidere i 2012 (Hirsch et al., 2012). Han påpekte at det ikke lar seg gjøre å regne ut et mål for sannsynlighet eller risiko på bakgrunn av en kasuistikk. Lee blir betalt av tobakksindustrien (Lee, 2013).

### 6.2.5 Kreft i spiserøret

#### 6.2.5.1 Tidligere vurderinger

*Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

Resultater vedrørende spiserørskreft ble funnet i en systematisk oversiktsartikkel og en nyere enkeltstående studie. Disse artiklene ga ikke grunnlag for å konkludere hvorvidt det er en sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i spiserør.

*Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Rapporten refererer til 5 studier av skandinavisk snus og spiserørskreft, hvorav 4 antydte opptil 40 % økt risiko (ikke-signifikant). I 6 amerikanske studier var det holdepunkter for økt risiko for spiserørskreft i halvparten av dem. Forfatterne kommenterer at flertallet av studier tyder på en liten risikoøkning, og at de ikke fant holdepunkter for ulik effekt av amerikansk og skandinavisk snus.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

Forfatteren fant 2 svenske studier av spiserørskreft og bruk av snus, og begge antydte økt risiko (ikke-signifikant). Rapportens konklusjon var at man ikke fant holdepunkter for noen sterk sammenheng mellom bruk av snus og spiserørskreft, men at studiene ikke kunne utelukke en moderat økt risiko.

*International Agency for Research on Cancer (IARC 1985, 2007 og 2012)*

IARC spesifiserte hvilke kreftformer som var involvert i rapportene fra 2007 og 2012. Først i rapporten trykt i 2012 fant ekspertgruppen grunnlag for å konkludere med at røykfri tobakk forårsaker kreft i spiserøret hos mennesker.

I hovedkonklusjonene ble det ikke skilt mellom skandinavisk snus og andre typer røykfri tobakk, men enkeltstudiene ble vurdert regionvis. De fire studiene fra Nord-Europa viste alle forhøyet risikoanslag, men bare en av dem var statistisk signifikant. To meta-analyser viste signifikant økt risiko for spiserørskreft i nordiske land.

#### 6.2.5.2 Nyere studier

##### Primærstudier

*Zendehdel et al., 2008 (omtalt i IARC)*

Blant svenske bygningsarbeidere ble snus brukt av 41 000 aldri-røykere ifølge opplysninger samlet inn i perioden 1971–93. De ble fulgt med tanke på kreft ut 2004, og det ble funnet økt risiko for kreft i spiserør: relativ risiko 3,5 (95 % KI 1,6–7,6) (Zendehdel et al., 2008).

## Sekundærstudier

Det er publisert to metaanalyser om kreft i spiserøret i forkant av IARCs møte i 2009, som alle ble finansiert av tobakksindustrien. Disse er kort omtalt nedenfor.

### *Lee and Hamling 2009a*

Studien tok utgangspunkt i 89 epidemiologiske studier av sammenhengen mellom røykfri tobakk og alle former for kreft, 62 fra USA og 18 fra Skandinavia. Analyse-resultater fra en del av studiene ble brukt i en serie med meta-analyser. 10 av studiene kunne inngå i meta-analyser av kreft i spiserøret, og den største samlede analysen viste signifikant økt risiko ved bruk av amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk. Review-artikkelen var betalt av tobakksindustrien (Lee & Hamling, 2009 a).

### *Lee and Hamling 2009b*

Forfatterne sammenlignet resultatene vedrørende snus og spiserørskreft fra to reviewer, en av Boffetta og medarbeidere ((Boffetta et al., 2008) og sin egen review-artikkel fra året etter (Lee & Hamling, 2009 a). Resultatene fra meta-analysene varierte avhengig av hvilke risikoanslag som ble hentet ut fra en av enkeltstudiene. Risiko-nivåene beregnet av Lee og Hamling var lavest, 13 % økt (ikke-signifikant) mot 60 % økt (signifikant) hos Boffetta og medarbeidere. Lee og Hamlings kommentarartikkel var betalt av tobakksindustrien (Lee & Hamling, 2009 b).

## 6.2.6 Andre kreftformer

### 6.2.6.1 Tidligere vurderinger

#### *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

Med bakgrunn i få studier fant forfatterne at det ikke var grunnlag for å konkludere om det er en sammenheng mellom bruk av amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk og utvikling av kreft i strupehode, magesekk, lunger, nyrer, urinblære eller prostata.

#### *Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Med bakgrunn i få studier fant forfatterne fant ikke overbevisende holdepunkter for at snus skulle kunne forårsake kreft i nese/bihuler, strupe, lunger, magesekk, tykktarm, urinveier, prostata, eller sarkom eller kreft i lymfe/benmarg.

#### *New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

Forfatterne fant ikke noen studier med signifikant økt risiko for kreft i magesekk ved bruk av svensk snus, men de påpekte at små risikoøkninger ved høyt forbruk ikke kunne utelukkes.

#### *International Agency for Research on Cancer (IARC 1985, 2007 og 2012)*

I tillegg til dokumentasjonen for kreft i bukspyttkjertel, munnhule og spiserør, vurderte ekspertgruppen i 2009 dokumentasjonen for en rekke andre kreftformer:

**Magesekk:** Det var visse holdepunkter for en økt risiko, men de var ikke sterke nok til at man konkluderte med en årsakssammenheng.

**Lunger:** For lungekreft er det også noen holdepunkter for høyere risiko knyttet til bruk av røykfri tobakk sammenlignet med ingen tobakksbruk, blant annet etter røykeslutt. Men lungekreft ble ikke klassifisert som forårsaket av røykfri tobakk.

Tilsvarende konklusjon gjaldt også tykktarms- og endetarmskreft, kreft i galleganger og galleblære, alle fordøyelsesorganer sett under ett, kreft i nese/bihuler, strupekreft, sarkom, brystkreft, livmorhalskreft, prostatakreft, kreft på penis, urinblærekreft, nyrekreft, hjernekreft, non-Hodgkin-lymfom, leukemi, myelomatose, og plateepitelkarsinom i hud (vanlig hudkreft).

#### 6.2.6.2 Nyere studier

*Henley et al., 2005 (omtalt i IARC)*

Oppfølging av dødsårsaker i to store grupper i USA, basert på kartlegging av tobakksvaner med spørreskjema i henholdsvis 1959 og 1982 viste noe ulike resultater i de to gruppene. Blant mer enn 7000 brukere av røykfri tobakk i 1959 (i forhold til aldri-brukere av tobakk) var det økt risiko for død av kreft i fordøyelsesorganene (1,3 (95 % KI 1,1–1,5)). Det var kun 4 dødsfall av kreft i munnhule og svelg (som antydnet en dobling av risikoen). Om lag 2500 brukere av røykfri tobakk i 1982 hadde økt dødelighet av kreft (alle former sett under ett: 1,2 (95 % KI 1,0–1,4)), økt risiko for død av lungekreft (2,0 (95 % KI 1,2–3,2)), og bare ett dødsfall av kreft i munnhule/svelg. Forfatterne fant ikke grunnlag for sikre konklusjoner med hensyn til kreftrisiko (Henley et al., 2005).

*Fernberg et al., 2006*

Denne svenske studien var ikke inkludert i IARCs vurdering fra 2009 (IARC, 2012), men ble omtalt i rapporten fra New Zealand (2007). Forskerne undersøkte risikoen for lymfom (non-Hodgkin-lymfom og Hodgkins lymfom) ved bruk av snus. Resultatene ga ingen holdepunkter for økt risiko for non-Hodgkin lymfom blant snusbrukere sammenlignet med aldri-brukere av tobakk. For Hodgkins lymfom ble det antydnet økt risiko for menn som hadde brukt snus i mer enn 30 år, men funnet var basert på kun 4 tilfeller (3,8 (95 % KI 1,2–11,6)) (Fernberg et al., 2006).

*Henley et al., 2007 (omtalt i IARC)*

En stor amerikansk oppfølgingsstudie av røykesluttere hvorav 4000 skiftet til røykfri tobakk og 112 000 sluttet med all tobakk, viste forhøyet risiko for lungekreft hos dem som fortsatte med røykfri tobakk (relativ risiko 1,5 (95 % KI 1,2–1,7)) sammenlignet med ingen tobakk. Det var tilsvarende også økt dødelighet for alle årsaker sett under ett, for koronar hjertesykdom, og for hjerneslag (Henley et al., 2007).

*Luo et al., 2007 (omtalt i IARC)*

Opplysninger om bruk av snus for 125 000 aldri-røykende svenske bygningsarbeidere ble samlet inn i perioden 1978–92, og gruppen ble fulgt til 2004 i det svenske kreftregisteret. 37 000 av dem hadde brukt snus, og risikoen for lungekreft i denne gruppen var ikke høyere enn blant dem som aldri hadde brukt tobakk: 0,8 (95 % KI 0,5–1,3). Dette funnet bygde på i alt 19 tilfeller av lungekreft (Luo et al., 2007).

*Zendehdel et al., 2008 (omtalt i IARC)*

Blant svenske bygningsarbeidere ble snus brukt av 41 000 aldri-røykere ifølge opplysninger samlet inn i perioden 1971–93. De ble fulgt med tanke på kreft til og med 2004, og det var økt risiko for kreft i øvre del av magesekken: relativ risiko 1,4 (95 % KI 1,1–1,9) (Zendehdel et al., 2008).

*Nordenvall et al., 2011*

En svensk studie av kreft i tykktarm og endetarm viste en svak sammenheng med tobakksrøyking. En tilsvarende sammenheng ble funnet for bruk av snus blant ikke-røykere, men antall snusere og krefttilfeller var lavere, og funnet var ikke statistisk

signifikant. Forfatterne tolket funnene som en svak støtte til sammenhengen mellom tobakksbruk og risiko for tykk- og endetarmskreft (Nordenvall et al., 2011).

### 6.2.6.3 Dyrestudier

*Stenström et al., 2007 (omtalt i IARC)*

I denne studien ble snus tilsatt fôr til mus. Dette ga magesvulster i en gastrin transgen mus. Dersom de transgene musene var infisert med *H.pylori*, doblet forekomsten av magesvulster seg. I villtypemus induserte snus bare svulster dersom de også var infisert med *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Stenstrom et al., 2007).

### 6.2.6.4 Andre kreftrelaterede effekter

*Nordenvall et al., 2013*

I denne svenske studien så forskerne på overlevelse etter kreftdiagnose og kreftspesifikk dødelighet blant røykere, ikke-røykende snusere og personer som aldri hadde brukt tobakk. De fant at både røykere og ikke-røykende snusere hadde 15 % økt dødelighet av sin kreftsykdom sammenlignet med aldri-brukere av tobakk. Lignende funn er gjort tidligere i en amerikansk studie, der det var økt kreftdødelighet (død av alle kreftformer sett under ett) blant kvinnelige snusbrukere (relativ risiko 1,7 (95 % KI 1,0–2,8; på grensen til statistisk signifikans)) (Accortt et al., 2002), og i studien til Henley og medarbeidere (Henley et al., 2005) som er nevnt ovenfor (Nordenvall et al., 2013).

*Wilson KM et al., 2014 (kun abstract)*

Foreløpige resultater fra en studie blant svenske bygningsarbeidere ble presentert på en vitenskapelig konferanse om prostatakraft i oktober 2014. Tobakksvaner ble registret mellom 1971 og 1992, og nye krefttilfeller registrert frem til 2007. Blant 9500 menn som fikk diagnosen prostatakraft, ble det undersøkt om den etterfølgende risiko for å dø varierte med bruk av tobakk. Det ble justert for alder, periode for kreftdiagnose, og kroppsmasseindeks målt ved start av oppfølgingen for kreft. Sammenlignet med pasienter som aldri hadde brukt tobakk, hadde både pasienter som røykte, og pasienter som brukte snus, økt risiko for å dø av prostatakraft når sykdommen først hadde inntruffet (relativ risiko for snusere 1,24 (95 % KI 1,03–1,49)). Begge grupper hadde også økt risiko for å dø uansett årsak (relativ risiko for snusere 1,19 (95 % KI 1,04–1,37)). Økningen i risiko var like stor ved bruk av snus som ved røyking (Wilson et al., 2014).

### 6.2.7 Samlet vurdering

Gjennomgangen av tidligere oppsummeringer og nyere litteratur viser at svaret på spørsmålet om det foreligger en kreftisiko ved bruk av skandinavisk/ svensk snus (dvs snus med reduserte nivåer av nitrosaminer), avhenger av den informasjonen man legger til grunn. Dersom man for 10 år siden betraktet skandinavisk/svensk snus som et unikt produkt, og samtidig var selektiv i utvelgelsen av vitenskapelig litteratur, kunne spørsmålet være vanskelig å avgjøre. Dersom man betrakter snus og annen røykfri tobakk som en samlet gruppe produkter med større eller mindre variasjon i kjemisk sammensetning og bruksmønster, har både IARC (1985, 2007, 2012) og svenske forskere (etter oppdrag fra svenske helsemyndigheter, 2005) konkludert at røykfri tobakk og skandinavisk/svensk snus er kreftfremkallende. Dokumentasjonen er mest overbevisende for kreft i bukspyttkjertel og spiserør, og svakere for skandinavisk/svensk snus med lavere nivåer av nitrosaminer enn for andre typer røykfri tobakk.

### 6.2.7.1 Nye studier

Det er kommet en rekke studier etter 2005 om snus og kreftrisiko. De fleste av disse er omtalt i IARCs vurdering fra 2009 (IARC, 2012). Det er få studier som er kommet etter 2009. Ingen av disse endrer IARCs konklusjoner. Det er verdt å merke seg at det er vist dårligere overlevelse av kreft hos dem som bruker snus, både når man studerer alle kreftformer samlet (Nordenvall et al., 2013), og prostatakreft alene (Wilson et al., 2014). Den reduserte overlevelsen er tilsvarende den som er funnet blant røykere.

Vi vil nedenfor diskutere de valg vi har gjort under arbeidet med vurdering av kreftfremkallende egenskaper ved bruk av snus og annen røykfri tobakk.

### 6.2.7.2 Avgrensning mellom snus og annen røykfri tobakk

Tema for denne vurderingen er svensk snus som er det dominerende produktet på det norske marked. De ulike formene for røykfri tobakk har likevel mange felles trekk. Blant annet fremstilles de av tobakksplanter, de inneholder nikotin, og de inneholder tobakksspesifikke kreftfremkallende stoffer (nitrosaminer). Det er ingen lovregulert spesifisering av hva som er skandinavisk eller svensk snus. All snus inneholder TSNA, men den svenske tobakksindustrien hevder å produsere snus under betingelser som skal føre til redusert innhold av TSNA (se kapittel 5.2 TSNA). Likevel kan den kjemiske sammensetningen av de enkelte produktene variere (se kapittel 4. Eksponering). I forbindelse med vurdering av helseskader av andre tobakksprodukter har det vært vanlig å gruppere dem grovt og betrakte hver gruppe for seg eller samlet. Således har tobakksrøyking omfattet røyking av sigaretter, sigarer, sigarillos og pipe, selv om kjemisk innhold, bruksmønster og skadevirkninger kan variere. En slik tilnærming vil på flere måter være hensiktsmessig også for røykfri tobakk, både fordi man kan benytte et bredere kunnskapsgrunnlag, og fordi man tydeligere og raskere kan oppdage skadevirkninger knyttet til bruk av produkter med høyere konsentrasjoner av visse skadelige stoffer.

### 6.2.7.3 Bruk av kunnskap fra dyrestudier og molekylærbiologiske studier

Behovet for rask og dokumenterbar biologisk kunnskap, sammen med de etisk betingete begrensningene som umuliggjør eksperimenter med mennesker, har ført til at kunnskap om helseskader ved adferd og miljøpåvirkning i økende grad må baseres på eksperimenter med dyr og studier av virkningsmekanismer. Dette erkjennes av IARC, som har benyttet dyrestudier i sine vurderinger helt siden 1970-tallet. I vurderingen må man alltid ta høyde for ulikheter mellom dyr og mennesker, men på celleplan og i molekylærbiologiske studier kan man under visse betingelser sannsynliggjøre at virkemekanismen og derved effekten vil være identisk uavhengig av art.

Vi har valgt å benytte kunnskap om røykfri tobakk av alle typer, men å ha særlig oppmerksomhet rettet mot svensk snus som er mest utbredt i Norge. Vi har også valgt å basere vurderingen på kunnskap opparbeidet ved dyrestudier og molekylærbiologiske studier. Vi har i tillegg valgt å se med skepsis på industrifinansiert forskning, og lagt mer vekt på funn og vurderinger gjort av forskere som er uavhengige av tobakksindustrien.

### 6.2.7.4 Utfordringer ved epidemiologiske studier av tobakksbruk

I forbindelse med epidemiologisk forskning på helseeffekter av røyking foreligger en rekke tilleggsutfordringer når det gjelder slik forskning knyttet til røykfri tobakk. Den relativt sett svakere dokumentasjonen for noen av skadevirkningene ved bruk av snus



kan ha metodiske forklaringer, særlig knyttet til eksponeringsbeskrivelse, f.eks. er det ofte dårligere beskrevet mengde og varighet av snusbruk enn i de studiene hvor man har sett på effekter av sigarettøyking (se kapittel 3.4 Metodeutfordringer).

Et annet viktig forhold er lengden av observasjonstiden fra påvirkningen starter til kreftsykdommen diagnostiseres. Det oppdages fortsatt nye helseskader ved tobakksrøyking, noe som bl.a. skyldes at observasjonstiden i nyere studier har vært lengre. Eksempler på kreftformer der sammenheng med røyking er fastslått i de senere år, er kreft i tykktarm og endetarm, og visse typer eggstokkreft (IARC, 2012).

Videre blir snus av mange brukere benyttet avvekslende med røyketobakk. Det kan da være vanskelig å få frem et korrekt bilde av bidraget til helseskader fra henholdsvis røyketobakken og fra snusen. Den svenske rapporten fra 2005 (Statens folkhälsoinstitut, 2005) pekte på at de tydeligste eksemplene på mistenkte feil/mangler ved røykedataene viste skjevhet i retning av å underestimere sammenhenger mellom snus og helseskade.

Til slutt nevnes at bukspyttkjertelkreft og kreft i spiserøret og munnhule, er blant de mindre hyppige kreftformer. Store studier er derfor nødvendig for å kunne oppdage økt risiko av eksponeringer.

Sveriges befolkning har gjennom en årrekke hatt den største andel brukere av skandinavisk snus, og studier av kreftisiko fra Sverige står sentralt i vurderingen, både for IARC og for denne evalueringen. De 4 uavhengige instansene som har sett på kreftisiko og som er referert til i denne rapporten, har utført arbeidet for det norske Nasjonalt kunnskapssenter, det svenske Statens folkhälsoinstitut, for helsemyndighetene i New Zealand, og for IARC.

Rapporten fra Norge i 2005 (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005) og New Zealand i 2007 (New Zealand Health Technology Assessment; Broadstock, 2007) tok begge utgangspunkt i et smalere utvalg av kreftstudier, og så bort ifra andre typer studier (forsøksdyr). Den svenske rapporten fra 2005 (Statens folkhälsoinstitut, 2005) og IARCs rapporter (den siste trykt i 2012; (IARC, 1985, 2007, 2012)) bygde på vurdering både av eksperimentelle og epidemiologiske studier. De to sistnevnte konkluderte at svensk eller skandinavisk snus var kreftfremkallende, og pekte på at holdepunktene var sterkest for kreft i bukspyttkjertelen og munnhulen.

## 6.2.8 Konklusjoner

- De grundigste vurderingene av kreftfremkallende egenskaper ved snus og annen røykfri tobakk har tidligere konkludert med at snus er kreftfremkallende (Statens folkhälsoinstitut 2005; IARC 2012). Artikler publisert etter IARCs vurdering i 2009 er relativt få, og inneholder ikke informasjon som endrer tidligere konklusjoner om at snus er kreftfremkallende. Ny informasjon støtter holdepunktene for at snus forårsaker kreft eller forverrer kreftsykdom.
- På grunnlag av epidemiologiske- og eksperimentelle studier og tilstedeværelse av kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA), vurderes røykfri tobakk inklusive skandinavisk snus som kreftfremkallende.
- Det er overbevisende holdepunkter for at bruk av røykfri tobakk øker risikoen for kreft i bukspyttkjertelen, spiserøret og munnhulen. Det er ikke grunnlag for å vurdere svensk snus som vesensforskjellig fra annen røykfri tobakk i denne sammenheng.
- Det er noen holdepunkter for at bruk av snus øker risikoen for kreft i magesekk, lunge, tykktarm og endetarm.
- På grunnlag av foreliggende studier er det ikke mulig å fastslå i hvor stor grad bruk av snus øker risiko for å få kreft. Graden av økt kreftrisiko vil sannsynligvis være avhengig av hvor tidlig man begynner å bruke snus, hvor hyppig og mye snus som brukes, hvor mange år man bruker snus og innholdet av skadelige stoffer i snusproduktet.
- Det er noen holdepunkter for at bruk av snus gir dårligere prognose ved kreftsykdom.

## 6.3 Uønskede svangerskapsutfall

### 6.3.1 Tidligere vurderinger

#### *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

I den norske rapporten omtales en svensk primærstudie (England et al., 2003) med data fra 1999–2000. Det er en prospektiv kohortstudie som inkluderte 789 mødre som brukte snus under svangerskapet og 11 495 ikke-brukere av tobakk. Det ble påvist en sammenheng mellom snusbruk og økt forekomst av for tidlig fødsel (justert OR = 1,98 (95 % KI 1,46–2,68)), preeklampsi (svangerskapsforgiftning; justert OR = 1,58 (95 % KI 1,09–2,27)) samt redusert fødselsvekt (39 g (95 % KI 6–72g)). Det ble justert for fosterets alder ved fødsel (gestational age), kjønn, mors alder, høyde, BMI, paritet og sivilstatus. Kombinasjonsbrukere av snus og sigaretter var ekskludert fra analysene. Gruppene var ulike med hensyn til sosiale og psykologiske faktorer. Data om snusbruk sent i svangerskapet var begrenset (40 %). Rapporten fra Kunnskapssenteret konkludert med at én studie alene ikke ga grunnlag for sikre konklusjoner.

#### *Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

I den svenske rapporten omtales den samme studien som i den norske rapporten. I

den svenske rapporten konkluderes det med at resultatene (England et al., 2003) taler for at snusbruk under graviditet øker risikoen for prematur fødsel, preeklampsi og redusert fostervekt. Det påpekes at nikotin absorberes raskt fra munnslimhinnen og passerer raskt over i fosterets kretsløp. Nikotinkonsentrasjonen i fostervann, blod fra navlestrengen og morsmelk er høyere enn nikotinkonsentrasjonen i mors blod. Rapporten understreker at kunnskapsgrunnlaget på daværende tidspunkt var begrenset.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA) 2007*

Rapporten bruker også den samme studien av England og medarbeidere 2003 som grunnlag for sin konklusjon om at snusbruk synes å være assosiert med redusert fødselsvekt, for tidlig fødsel og preeklampsi.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2008*

I denne rapporten vises det til at nikotin i dyrestudier kan påvirke blodforsyning til fosteret og fosterutviklingen (se også kapittel 5.1 Nikotin). I tre epidemiologiske studier var det rapportert redusert fødselsvekt hos barn født av mødre som brukte røykfri tobakk, fra henholdsvis India, Sør-Afrika (ikke-signifikant) og Sverige. I den indiske studien ble det funnet en gjennomsnittlig reduksjon i fødselsvekt på 105 g (95 % KI 30–181 g) og en reduksjon i svangerskapslengde på 6,2 dager (95 % KI 3,0–9,4) (Gupta & Subramoney, 2004). I Sør-Afrika har de sett på fødselsvekt og svangerskaps-lengde i forhold til tobakksbruk inklusive bruk av snus (Steyn et al., 2006). En ikke-signifikant sammenheng med redusert fødselsvekt ble funnet. SCENIHR referer også til den samme svenske studien som det er referert til ovenfor (England et al., 2003). Rapporten konkluderte med at det foreligger holdepunkter for uønskede svangerskapsutfall (for tidlig fødsel, redusert fostervekt, preeklampsi og redusert gestasjonsalder) av røykfri tobakk under svangerskapet, men at det ikke kunne trekkes sikre konklusjoner.

### 6.3.2 Nye studier

Det systematiske litteratursøket avdekket 11 relevante studier som omfattet snusbruk og graviditet. To av studiene omhandlet tyggetobakk (England et al., 2013; England et al., 2012), men siden nikotineksposeringen fra tyggetobakk er relativt lik snus ble de inkludert i denne vurderingen. Ni gjenværende studier var av god kvalitet.

To nye svenske studier er publisert om snusbruk og redusert fødselsvekt (Baba et al., 2013; Juarez & Merlo, 2013), ytterligere to studier undersøkte snusbruk og økt risiko for prematur fødsel (Baba et al., 2012; Wikstrom et al., 2010 a). I tillegg er det publisert to studier som omhandler snusbruk og dødfødsel (Baba et al., 2014; Wikstrom et al., 2010 b). Risikoen for svangerskapsforgiftning (preeklampsi) ved bruk av snus ble undersøkt i en studie (Wikstrom et al., 2010 c). En artikkel omfattet snusbruk og risiko for neonatal apné (Gunnerbeck et al., 2011). Samme forfatter publiserte en annen studie om sammenhengen mellom snusbruk under svangerskapet og økt risiko for leppe-/ganespalte hos nyfødte (Gunnerbeck et al., 2014).

### Fødselsvekt

*Gupta and Subramoney (Sreevidya) 2004 (omtalt i SCENIHR)*

I studien ble det samlet inn opplysninger om tobakksvaner blant 1167 gravide indiske kvinner, og etterfølgende informasjon om fødselsutfall. 202 av kvinnene brukte røykfri

tobakk i svangerskapet. Relativ risiko for lav fødselsvekt (under 2500 g) var 1,6 (95 % KI 1,1–2,4), og den økte til 2,1 (95 % KI 1,1–4,0) for dem som brukte røykfri tobakk 5 ganger daglig eller mer, begge tall sammenlignet med kvinner som ikke brukte tobakk. Det ble justert for mors alder, utdanning og sosioøkonomisk status, mors vekt, anemi, antall svangerskapskontroller, og for tidlig fødsel. Gjennomsnittlig reduksjon i fødselsvekt hos mødre som brukte røykfri tobakk var 105 g (95 % KI 30–181 g). Det ble i studien også funnet økt forekomst av for tidlig fødsel blant mødre som brukte røykfri tobakk, med en relativ risiko for fødsel før 32 uker på 4,9 (95 % KI 2,1–11,8). Denne analysen ble justert for mors alder, utdanning og sosioøkonomisk status, vekt, anemi og antall svangerskapskontroller. Kvinner som brukte røykfri tobakk 5 ganger daglig eller mer var også mest utsatt for å føde for tidlig (Gupta & Subramoney, 2004).

*Steyn et al., 2006 (omtalt i SCENIHR)*

I en studie fra Sør-Afrika ble tobakksvaner kartlagt for 1593 gravide som møtte til svangerskapskontroll, og informasjon om fødselsutfall ble innhentet fra fødejournaler. 120 kvinner brukte røykfri tobakk i svangerskapet, og de tilhørte den afrikanske delen av befolkningen og den laveste sosioøkonomiske tredelen. Fødselsvekten til barn av snusende mødre var antydningvis lavere, men forskjellen var liten (–17 g) og ikke statistisk signifikant. Det ble justert for fostervekst, kjønn, mors blodtrykk og alder, paritet, utdanningslengde, alkoholkonsum, om svangerskap var ønsket, arbeid under graviditeten, sivilstatus og sykehusinnleggelse (Steyn et al., 2006).

*Baba et al., 2013*

En populasjonsbasert kohortstudie basert på det nasjonale svenske fødselsregisteret ( $n > 800\,000$ ) bygde på informasjon om kvinner født i Norden og deres tobakksvaner 3 måneder før graviditet og tidlig i svangerskapet fra 1999 til 2010. Studien vurderte forandringer i snusvaner og risiko for redusert fødselsvekt (small for gestational age; SGA). Det ble justert for mors alder, paritet, BMI, høyde, sivilstatus, utdannelse, diabetes og hypertensjon. Bruk av svensk snus under svangerskapet økte risikoen for lav fødselsvekt (justert OR 1,26 (95 % KI 1,09–1,46)) (Baba et al., 2013).

*Juárez and Merlo, 2013*

I en observasjonsstudie ble mulige sammenhenger mellom bruk av svensk snus og barnets fødselsvekt undersøkt ved sammenligning av søsken av flergangsfødende som hadde rapportert ulike tobakksvaner under svangerskapene. Studien ble basert på data fra det svenske fødselsregisteret fra 2002 til 2010. 8861 søsken ble plukket ut av disse, og de 4104 mødre hadde minst ett svangerskap hvor de brukte snus og minst ett annet svangerskap hvor de ikke brukte snus. Sammenlignet med tradisjonell analyse tydet søskenanalysen på at snus i svangerskapet var assosiert med en mindre og ikke signifikant reduksjon (20 g) av fødselsvekten. Det ble i studien justert for svangerskapslengde, fødselsrekkefølge, kjønn, mors alder og sivilstatus. Studien bygger på en selektert gruppe mødre som har rapportert ulike tobakksvaner i svangerskapene. Det er en mulighet for at endringer i snusvaner kan henge sammen med annen endring i levesett, særlig sårbarhet, eller svangerskapskomplikasjoner. Det er også mulig at det kan foreligge større grad av feilrapportering i denne undergruppen (Juárez & Merlo, 2013).

*England et al., 2012*

I en stor populasjonsbasert retrospektiv studie med 502 fødsler fra 1997 til 2005 ble sammenhengen mellom mors bruk av røykfri tobakk og spebarns fødselsstørrelse undersøkt. Studiepopulasjonen var homogen med hensyn til sosioøkonomisk status og kultur av innfødte kvinner i vest-Alaska. Gjennomsnittlig fødselsvekt for spebarn av

kvinner som brukte røykfri tobakk var redusert med 78 g sammenlignet med spebarn født av dem som ikke brukte tobakk ( $p=0,18$ ) etter justering for konfunderende faktorer (spebarnets kjønn, svangerskapslengde, mors alder, høyde, BMI, paritet og sivilstand). Studien omfattet kun kommersiell tyggetobakk og et hjemmelaget produkt (iqmik), og har begrenset relevans for skandinavisk snus, med mindre effektene skyldes nikotininnholdet (England et al., 2012).

### **Prematur fødsel**

*Gupta and Subramoney (Sreevidya) 2004*

(Se omtale ovenfor)

*Wikström et al., 2010a*

En stor svensk populasjonsbasert kohortstudie undersøkte sammenhengen mellom bruk av svensk snus og betydelig for tidlig fødsel (<32 uker) eller moderat for tidlig fødsel (32–36 uker). Studien hentet opplysninger fra det nasjonale svenske fødselsregisteret, og inkluderte mer enn 7600 gravide som hadde brukt snus i graviditeten. Det var kun kvinner født i nordiske land, og fødsler fra perioden 1999–2006. Snusbruk medførte økt risiko for både betydelig (justert OR 1,38 (95 % KI 1,04–1,83)) og moderat (justert OR 1,25 (95 % KI 1,12–1,40)) for tidlig (prematuro) fødsel, sammenlignet med mødre som ikke brukte tobakk. Det ble justert for konfunderende faktorer som mors alder, BMI, paritet og sosioøkonomisk status (utdanningslengde) og sivilstand. Snus var en risikofaktor for både spontane og induerte premature fødsler (Wikstrom et al., 2010 a).

*Baba et al., 2012*

En populasjonsbasert kohortstudie ( $n=776\ 836$ ) som bestod en homogen studiepopulasjon (kun kvinner født i nordiske land) mellom 1999 og 2009, og hentet opplysninger fra det nasjonale svenske fødselsregisteret, undersøkte hvorvidt snusslutt tidlig i svangerskapet påvirket risiko for for tidlig (prematuro) fødsel. Risikoen for dem som sluttet med snus var normal (justert OR OR = 0,92 (95 % KI 0,84–1,01)). Kvinner som fortsatte å snuse under graviditeten hadde økt risiko for prematur fødsel (justert OR 1,29 (95 % KI 1,17–1,43)). Samme risiko ble funnet hos kvinner som røykte i svangerskapet (OR 1,30 (95 % KI 1,25–1,36)). Styrken til denne studien er dens design, informasjon om snusbruk både før og tidlig i svangerskapet, den store homogene studiepopulasjonen og korrigeringsfaktor for konfunderende faktorer (mors alder, BMI, paritet, utdannelse og sivilstand). Forfatterne konkluderte med at kvinner som slutter å snuse tidlig i svangerskapet reduserer risikoen for prematur fødsel, og at nikotin i svangerskapet ser ut til å øke risikoen for prematur fødsel (Baba et al., 2012).

*England et al., 2013*

I en populasjonsbasert kasus-kontrollstudie av innfødte kvinner i vest-Alaska, basert på 1123 fødsler mellom 1997 og 2005, fra en homogen populasjon med hensyn til sosioøkonomisk status og kultur, ble følgende svangerskapskomplikasjoner studert i forhold til mors bruk av røykfri tobakk: prematur fødsel, svangerskapsassosiert hypertensjon (høyt blodtrykk), og (for tidlig) løsning av placenta. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant assosiasjon mellom bruk av røykfri tobakk og de undersøkte helseutfallene. Den justerte odds ratio for prematur fødsel var ikke signifikant, OR 1,23 (95 % KI 0,78–1,93), men sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og prematur fødsel kan ikke utelukkes. Studien omfatter kun kommersiell tyggetobakk og et hjemmelaget produkt (iqmik), og har begrenset relevans for bruk av skandinavisk snus (England et al., 2013).

## **Dødfødsel**

*Wikström et al., 2010b*

I en stor populasjonsbasert kohortstudie (n=610 879) ble sammenhengen mellom mors snusbruk i svangerskapet og risikoen for dødfødsel undersøkt. Studiepopulasjonen bestod av en homogen gruppe av kvinner født i Norden og deres svangerskap mellom 1999 og 2006, valgt ut på bakgrunn av opplysninger fra det nasjonale svenske fødselsregisteret. Sammenlignet med dem som ikke brukte tobakk hadde gravide kvinner som snuste en økt risiko for dødfødsel (justert OR 1,6 (95 % KI 1,1–2,3)), og risikoen var høyere for prematur (<37 uker) dødfødsel (2,1 (1,3–3,4)) enn for dødfødsel ved fullgått termin. Det ble justert for en rekke mulig konfunderende faktorer (mors alder, BMI, paritet, antall år formell utdanning, kronisk hypertensjon, diabetes før svangerskapet). Svakheterne er mangel på informasjon om bruk av alkohol eller andre narkotiske stoffer, vold i hjemmet, forskjeller i kosthold og infeksjoner, samt at informasjon om tobakkseksponering ble innhentet kun ved ett tidspunkt tidlig i graviditeten. Kvinner som både røykte og brukte snus daglig ble ekskludert (Wikstrom et al., 2010 b).

*Gupta and Subramoney 2006*

Denne studien viste økt risiko for dødfødsel hos kvinner som brukte røykfri tobakk i India. 1217 kvinner ble intervjuet under graviditeten, og 96 % av dem kontaktet etter fødselen for registrering av komplikasjoner. 17 % av kvinnene brukte tyggetobakk, og risikoen for dødfødsel var økt med en faktor på 2–3 i forhold til dem som ikke brukte tobakk (justert hasardratio 2,6 (95 % KI 1,4–4,8)). Det ble justert for alder, utdanning og sosioøkonomisk bakgrunn, yrkesaktivitet, paritet, antall svangerskapskontroller, og hvor fødselen skjedde. Andre faktorer som religiøs tilknytning, språk, boforhold, mors høyde og vekt, tid siden siste svangerskap, forekomst av for tidlig fødsel var jevnt fordelt i forhold til dødfødsler og ble ikke inkludert i analysene. Det ble også funnet en antydning dose-respons etter antall daglige doser tyggetobakk. Forfatterne konkluderte med at bruk av røykfri tobakk under svangerskapet var assosiert med en markant økt risiko for dødfødsel sammenlignet med ikke-tobakksbruk (Gupta & Subramoney, 2006).

*Baba et al., 2014*

En populasjonsbasert studie ble basert på data fra det svenske fødselsregisteret med informasjon om nordisk fødte kvinners tobakkvaner 3 måneder før og tidlig i svangerskapet for 851 371 fødsler mellom 1999 og 2010. Forfatterne vurderte forholdet mellom snusvaner tidlig i svangerskapet og risiko for dødfødsel og tidlig neonatal dødelighet (spebarnsdødelighet). Snusbruk tidlig i svangerskapet medførte økt risiko for dødfødsel OR 1,43 (95 % KI 1,02–1,99). Man så ingen effekt på risikoen for tidlig neonatal dødelighet. Det ble justert for potensielle konfunderende faktorer (morens alder, paritet, BMI, sosiale faktorer og utdanning samt svangerskapslengde) (Baba et al., 2014).

## **Svangerskapsforgiftning (preeklampsi)**

*Wikström et al., 2010c*

Med grunnlag i opplysninger fra det nasjonale svenske fødselsregisteret om fødsler i perioden 1999–2006, studerte forfatterne forholdet mellom mødrenes tobakksbruk og svangerskapsforgiftning, undersøkt i en stor populasjonsbasert kohort studie (n=612 712). For kvinner som brukte snus tidlig i svangerskapet, ble det antydning en økt risiko for svangerskapsforgiftning på 1,11 (95 % KI 0,97–1,28) sammenlignet med ikke-tobakkbrukere. Sammenhengen var noe mer uttalt dersom svangerskapet endte

med for tidlig fødsel. Det forelå informasjon om tobakkseksposering for to tidspunkt under svangerskapet. Deler av materialet var brukt i en tidligere studie (England et al., 2003) men antall fødsler der mødrene brukte snus var økt fra 789 til 7555 (Wikstrom et al., 2010 c).

### **Kortvarig pustestans etter fødsel (neonatal apné)**

*Gunnerbeck et al., 2011*

Opplysninger fra det nasjonale svenske fødselsregisteret om 609 551 nyfødte (1999–2006) av mødre født i de nordiske landene, ble brukt til å undersøke forholdet mellom mors snusbruk eller sigaretttrøking og neonatal apné (kortvarig pustestans hos nyfødte) i en populasjonsbasert kohortstudie. Man ønsket å undersøke om prenatal nikotineksposering (fra snus) påvirket reguleringen av hjerte- og lungefunksjonen hos nyfødte. Snus i svangerskapet ga en økt risiko for apné (også etter justert for ulik svangerskapslengde) (OR 1,96 (95 % KI 1,30–2,96)) sammenlignet med barn født av ikke-tobakkbrukere. Snusbruk under svangerskapet var assosiert med en høyere risiko for neonatal apné enn røyking. Det ble justert for følgende mulige konfunderende faktorer: mors alder, høyde, paritet, antall år utdanning, nyfødtes kjønn, svangerskapslengde, veksthemning (SGA) og fødselsmetode). Begrensningene ved studien er usikkerhetene rundt diagnosen apné, tilgang på informasjon om pasientene som ikke kunne følges opp etter at de hadde blitt skrevet ut av sykehuset/eller om de bytter sykehus og kunnskap om kun tidlige effekter (mulige langtidseffekter var ikke registrert i studien). Studien indikerte at snusbruk under svangerskapet var assosiert med nesten en dobbelt risiko for kortvarig pustestans hos den nyfødte (Gunnerbeck et al., 2011).

### **Leppe-/ganedefekter**

*Gunnerbeck et al., 2014*

I en populasjonsbasert kohortstudie basert på data fra det svenske fødselsregisteret som inkluderte alle levende nyfødte barn fra 1999 til 2009 (n= 1 086 213), ble effektene av mors snusbruk og røyking på leppe-/ganemisdannelser undersøkt. Av 975 866 spebarn med informasjon om morens tobakksbruk, var det 1761 diagnostiserte tilfeller av slike misdannelser (haireskår/leppespalte og/eller ganespalte/åpen gane). Det var en økt risiko for ganespalte blant nyfødte av mødre som brukte snus under svangerskapet (OR 1,48 (95 % KI 1,00–2,21)). Kvinnene ble spurt om sitt daværende tobakksforbruk (både røyk og snus) ved første jordmor-/legebesøk (i svangerskapsuke 8–12), og hvordan det var 3 måneder før graviditeten. Det ble justert for morens alder, paritet, sivilstand, fødeland, utdanning, sykdommer (hypertensjon, preeklampsi og diabetes), den nyfødtes kjønn og om det forelå flerlingfødsel. Svakheter ved studien er det lave antall tilfeller av leppe-/ganemisdannelser, manglende informasjon om beskyttende faktorer som tilskudd av folsyre, og risikofaktorer som alkoholbruk, epilepsimedisin eller andre medisiner. Det var høyere risiko for ganespalte blant de spebarna som hadde blitt eksponert for snus enn dem som ble eksponert for røyk. Mødre som sluttet å bruke snus eller røyke før første svangerskapskontroll, hadde ingen økt risiko (Gunnerbeck et al., 2014).

#### **6.3.3 Samlet vurdering**

Tidligere rapporter konkluderte at det foreligger noen holdepunkter for fosterskade av røykfri tobakk under svangerskapet, men mente at det ikke kunne trekkes sikre konklusjoner grunnet få studier.

Det har kommet mange gode og store studier med data fra det svenske fødselsregisteret siden 2005. Det er også studier med eksponering for andre typer røykfri tobakk som underbygger funnene i de svenske studiene. Det er derfor mulig å konkludere på et mer solid grunnlag.

Det foreligger holdepunkter for at bruk av snus i svangerskapet kan føre til uheldige svangerskapsutfall. Studiene har vist økt risiko for redusert fødselsvekt, for tidlig fødsel, dødfødsel, og leppe-/ganemisdannelser. Tilsvarende effekter er sett ved andre typer røykfri tobakk i andre land: for tidlig fødsel, redusert fødselsvekt og dødfødsel. Skade på avkom er også funnet i forsøk med dyr som er eksponert for nikotin under drektheten (se kapittel 5.1).

### 6.3.4 Konklusjoner

- Det er overbevisende holdepunkter for at snusbruk i svangerskapet kan føre til redusert fødselsvekt, økt risiko for prematur fødsel og dødfødsel.
- Det er enkelte indikasjoner på at snusbruk i svangerskapet kan bidra til svangerskapsforgiftning, og øke risikoen for neonatal apné og leppe-/ganemisdannelser.

## 6.4 Hjerte- og karsykdom

### 6.4.1 Tidligere vurderinger

#### *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

I rapporten omtales to primærstudier (Asplund et al., 2003; Hergens et al., 2005) og en systematisk oversikt (Critchley & Unal, 2003), som inkluderer tre skandinaviske studier (Bolinder et al., 1994; Huhtasaari et al., 1992; Huhtasaari et al., 1999). Det konkluderes med at det ikke var grunnlag for å gi noe klart svar om snusbruk medfører økt risiko for hjerteinfarkt. Det var ingen entydige resultater, men rapporten nevner én studie (Bolinder et al., 1994), som i aldersgruppen 35–54 år fant økt risiko for død etter iskemisk hjertesykdom (RR 2,0 (95 % KI 1,4–2,9)) og død av alle kardiovaskulære årsaker (RR 2,1 (95 % KI 1,5–2,9)), mens ingen av de fire etterfølgende studiene om hjerteinfarkt og hjerneslag fant økt risiko hos brukere av svensk snus.

#### *Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

I rapporten konkluderes det, basert på en rekke studier fra både Sverige og USA, at resultater fra dyrestudier og epidemiologiske studier viser at snus påvirker hjerte- og karsystemet ved å ha en direkte effekt på blodtrykk og puls. Det ble ikke funnet entydige resultater når det gjelder risiko for hypertoni etter langtidsbruk. De epidemiologiske studiene, der snusbruk og risiko for hjerteinfarkt ble undersøkt, var relativt samstemte. De viste ingen økt risiko for å få hjerteinfarkt, men en økt risiko for å dø av kardiovaskulær sykdom eller hjerteinfarkt. Dette stemmer overens med dyreeksperimentelle studier, som viser at nikotin øker risikoen for arytmier og størrelsen på hjerteinfarkt. Når det gjelder hjerneslag, var underlaget for svakt til å trekke noen konklusjoner om risiko forbundet med snusbruk.



*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

I rapporten konkluderes det basert på seks studier (Asplund et al., 2003; Bolinder et al., 1994; Hergens et al., 2005; Huhtasaari et al., 1992; Huhtasaari et al., 1999; Johansson et al., 2005) at det ikke er en sterk assosiasjon mellom snusing og utvikling av ulike hjerte- og karsykdommer. Det ble påpekt at studiene var av varierende kvalitet, hadde for lav statistisk styrke til å avdekke små endringer i risiko (med unntak av Bolinder og medarbeidere 1994 (Bolinder et al., 1994)), og at en økt risiko for dødelighet av kardiovaskulær sykdom ved snusbruk ikke kunne utelukkes.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2008*

I denne rapporten ble det på grunnlag av et stort antall eksperimentelle studier både på dyr og mennesker og epidemiologiske studier, konkludert med at oral tobakksbruk har korttidseffekter på blodtrykk og hjerterytme, men det er usikkert om langtidsbruk øker risiko for hypertensjon. Videre synes det som røykfri tobakk øker risikoen for død av hjerteinfarkt, men at bruk av snus ikke øker risikoen for å bli rammet av hjerteinfarkt.

#### 6.4.2 Nyere studier

Det systematiske litteratursøket identifiserte totalt 19 relevante publikasjoner, 17 primærstudier, hvorav en studie der det er gjort en samleanalyse (pooled analysis) av 8 tidligere studier, og 3 sekundærstudier, hvorav en finansiert av tobakksindustrien (Lee, 2007) (sistnevnte studie omtales ikke og det vises til omtale av denne studien i en annen artikkel (Piano et al., 2010)). Fire av de nye studiene etter 2004 er også omtalt i SCENIHR-rapporten fra 2008 (se nedenfor). Studien av Arefalk og medarbeidere 2014 ble inkludert i ettertid (Arefalk et al., 2014).

##### 6.4.2.1 Primærlitteratur

*Angman, M. and Eliasson, M. 2008*

I en befolkningsbasert tverrsnittsstudie som omfatter 4305 personer i alderen 25 til 74 år, fant man ingen forskjell i blodtrykk mellom personer som ikke hadde brukt tobakk og personer som bare brukte snus når det ble korrigert for alder og midjemål. Ytterligere justering for bruk av blodtrykksmedisiner og fysisk aktivitet endret ikke resultatet. Antall ikke-røykende snusbrukere var 360 (Angman & Eliasson, 2008).

*Arefalk, G. et al., 2012*

Mulig risiko for hjertesvikt forbundet med snusbruk ble undersøkt i to prospektive kohorter. I den ene kohorten, Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), ble 1076 menn ca 71 år gamle med en median oppfølgingstid på 8,9 år. I løpet av denne perioden ble 95 menn hospitalisert for hjertesvikt. Snusbruk var assosiert med en økt risiko for hjertesvikt (hazard ratio (HR) 2,55 (95 % KI 1,03–4,22)) etter justering for kjente risikofaktorer og tidligere røyking. I den andre kohorten, den svenske bygningsarbeiderkohorten (the Construction Workers Cohort, CWC) ble 118 425 mannlige bygningsarbeidere, som ikke tidligere hadde røykt, fulgt opp med en median oppfølgingstid på 18 år. I løpet av denne perioden ble 54 menn hospitalisert for hjertesvikt. Nåværende snusbruk var moderat assosiert med en økt risiko for hjertesvikt (HR 1,28 (95 % KI 1,00 – 1,64)) og iskemisk hjertesvikt (HR 1,28 (95 % KI 0,97– 1,68)). Resultatene tyder på at bruk av snus er assosiert med en økt risiko for hjertesvikt (Arefalk et al., 2012).

*Arefalk et al., 2014*

I denne studien ble betydningen av å slutte med snus etter hjerteinfarkt for senere dødelighet undersøkt. Deltakerne ble rekruttert blant alle pasienter under 75 år i perioden 2005–2009 som ble utskrevet etter hjerteinfarkt, og som hadde gjennomgått en undersøkelse to måneder etter utskrivning. Deltakere som hadde sluttet med snus (n=675) og som ikke hadde sluttet med snus (n=1799), ble fulgt i gjennomsnitt 2,1 år. Åttitre deltakere døde i perioden. Dødeligheten var blant dem som hadde sluttet med snus 9,7 (95 % KI 5,7–16,3) per 1000 person-år, og for dem som ikke sluttet med snus 18,6 (95 % KI 14,8–23,6) per 1000 person-år. Etter justering for alder og kjønn var risikoen for død blant deltakere som hadde sluttet med snus halvert i forhold til dem som fortsatte med snus (HR 0,51 (95 % KI 0,29–0,91)). I en multivariabel modell med justering for flere variable var HR 0,58 (95 % KI 0,32–1,02). Til sammenligning var det tilsvarende estimat for dem som sluttet å røyke etter hjerteinfarkt 0,54 (95 % KI 0,42–0,69). Studien viste at å slutte med snus etter gjennomgått hjerteinfarkt halverte dødeligheten. Effekten er i samme størrelsesorden som å slutte å røyke (Arefalk et al., 2014).

*Haglund et al., 2007 (omtalt i SCENIHR)*

I denne studien ble 5002 menn fulgt i perioden 1988-89 til 2003. Det ble ikke funnet økt risiko knyttet til snusbruk for iskemisk hjertesykdom eller hjerneslag, verken målt som hospitaliseringer eller mortalitet samlet eller hver for seg (Haglund et al., 2007).

*Hansson et al., 2012*

I denne studien ble det gjort en samlet analyse av data fra 8 svenske prospektive observasjonsstudier publisert 2001–2011 vedrørende bruk av snus og risiko for hjerteinfarkt og overlevelse etter akutt hjerteinfarkt. Den relative risiko for førstegangs hjerteinfarkt og dødelighet i løpet av de første 28 dager ble beregnet for 130 361 menn. I løpet av en oppfølging av 2 262 333 personer oppstod 3390 tilfeller av akutt hjerteinfarkt. Nåværende snusbruk viste ingen sammenheng med risiko for akutt hjerteinfarkt (samlet multivariabel HR 1,04 (95 % KI 0,93–1,17), mens det syntes å være en økt risiko for å dø innen 24 timer etter infarkt (OR 1,28 (95 % KI 0,99–1,68)). Forfatterne peker på at denne sammenhengen kan være gjenstand for konfundering av sosioøkonomiske faktorer eller livsstilsfaktorer (Hansson et al., 2012).

*Hansson et al., 2009*

Snusbruk og risiko for iskemisk hjertesykdom og hjerneslag ble undersøkt i det svenske tvillingregisteret. I studien ble 16 642 mannlige tvillinger 40 år eller eldre uten kjent hjerte- og karsykdom fulgt fra 1998–2002 til slutten av 2005 for hospitalisering eller 2003 for dødelighet for iskemisk hjertesykdom (hjerteinfarkt, koronar revaskularisering) eller hjerneslag (iskemisk hjerneslag, hjerneblødning, subaraknoidalblødning eller hjernedrypp (TIA)). Det ble ikke funnet noen sammenheng kardiovaskulær sykdom og daværende snusbruk vs ikke-brukere, RR 1,0 (95 % KI 0,69–1,46). Storbrukere av snus, (> 4 bokser per uke) hadde en relativ risiko for hjerneslag på 1,75 (95 % KI 0,95–3,21) (Hansson et al., 2009).

*Hergens et al., 2007 (omtalt i SCENIHR)*

I denne studien ble 118 395 menn fra den svenske bygningsarbeider-kohorten fulgt fra 1978-93 til 2004. Det ble ikke funnet økt risiko for hjerteinfarkt, men en økt risiko for fatalt hjerteinfarkt etter snusbruk (Hergens et al., 2007).

*Hergens et al., 2008a*

Snusbruk og risiko for hjerneslag ble studert i den svenske bygningsarbeiderkohorten

som ble rekruttert i perioden 1978–1993. En gruppe på 118 465 menn, som aldri hadde røykt eller hatt hjerneslag, ble fulgt til 2003. Registeret for innlagte pasienter og dødsårsaksregisteret ble brukt for å identifisere morbiditet og mortalitet av hjerneslag og ulike subtyper (hemoragisk, iskemisk og uspesifisert). Ca. 30 % hadde brukt snus. Det ble registrert 3248 tilfeller av hjerneslag. Multippelvariabel-justert relative risiko (RR) for dem som en gang hadde brukt snus, var 1,02 (95 % KI 0,92–1,13) for alle former og 1,27 (95 % KI 0,92–1,76) for fatale tilfeller. Det ble ved undersøkelse av subtyper funnet en økt risiko for fatalt iskemisk hjerneslag (RR1,72 (95 % KI 1,06–2,78)), mens det ikke ble funnet noen økning i risiko for hjerneblødning (Hergens et al., 2008 a).

*Hergens et al., 2008b*

Snusbruk og risiko for høyt blodtrykk ble studert i den svenske bygningsarbeiderkohorten som ble rekruttert i perioden 1971–1993. Eksponeringsinformasjon ble innhentet ved første anledning etter 1978. Studien inkluderte en gruppe på 42 005 menn som aldri hadde røykt eller hatt høyt blodtrykk og hvor det forelå flere blodtrykksmålinger. Ca. 30 % hadde brukt snus. Ved begynnelsen av studien var odds ratio (OR) for høyt blodtrykk hos dem som brukte snus 1,23 (95 % KI 1,15–1,33) sammenlignet med dem som aldri hadde brukt snus. Relativ risiko i oppfølgingsgruppen var 1,39 (95 % KI 1,07–1,72) for hypertensjon ifølge registeret for innlagte pasienter. Studien indikerer en økt risiko for høyt blodtrykk ved snusbruk (Hergens et al., 2008 b).

*Janzon, E. and Hedblad, B 2009*

Snusbruk og risiko for kardiovaskulær sykdom, hjerteinfarkt og hjerneslag ble undersøkt i en prospektiv undersøkelse som omfattet 16 754 kvinner og 10 473 menn i alderen 45–73 år uten kjent kardiovaskulær sykdom fra befolkningsundersøkelsen «Malmö Diet and Cancer» studien. Oppfølgingen ble gjort over 10,3 år. Snusbruk ble observert hos 737 (7,0 %) menn og 75 (0,4 %) kvinner. Det ble funnet økt forekomst av livsstils- og sosioøkonomiske risikofaktorer, deriblant tidligere røyking og høy BMI. I alt 964 personer, av disse 544 menn og 420 kvinner, fikk hjerteinfarkt og 1048 hjerneslag, deriblant 533 menn og 495 kvinner. Bruk av snus var ikke assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt eller hjerneslag, verken blant menn eller kvinner. Blant kvinnene var det ingen snusbrukere som fikk hjerteinfarkt og bare én person fikk hjerneslag (Janzon & Hedblad, 2009).

*Johansson et al., 2005 (omtalt i rapport fra New Zealand)*

I denne studien ble en gruppe på 3120 menn i alderen 30–74 år, som ble intervjuet i 1988 og 1989 om snusbruk, fulgt til år 2000. I studien var det bare 107 daglige snusere som aldri hadde røykt. Personer med tidligere kardiovaskulær sykdom og dårlig selvrappertert helse ble utelukket. Tilfeller av koronar hjertesykdom ble identifisert ved kopling til det svenske registeret over utskrivninger fra sykehus og dødsårsaksregisteret. Personer med daglig snusbruk og som aldri hadde røykt, hadde en hazard ratio (HR) for koronar hjertesykdom på 1,41 (95 % KI 0,61–3,28) etter justering for alder, fysisk aktivitet, BMI, diabetes og hypertensjon. På grunn av få snusbrukere blant deltakerne er det liten mulighet for å fange opp en økt risiko i denne studien (Johansson et al., 2005).

*Koskinen, L. O. & Blomstedt, P. C. 2006*

Denne studien er en kaskontrollstudie med 120 pasienter løpende registrert etter innleggenlse for subaraknoidalblødning. Kontrollene ble tilfeldig utvalgt fra den generelle befolkningen i lokalområdet og stratifisert for alder (5632 menn og 5981

kvinner). Prevalensen av snusbruk i kontrollgruppen var 10,8 %, og 4,2 % både røykte og brukte snus. Det ble funnet en økt relativ risiko for røykere av begge kjønn, mens snus ikke hadde noen effekt på risiko, verken blant menn eller kvinner (Koskinen & Blomstedt, 2006).

*Martin et al., 2010*

Hovedformålet med denne eksperimentelle studien var å undersøke effekten av en enkelt dose røykfri tobakk på det sentrale aortablodtrykket og pulsølgekarakteristika. Studiegruppen bestod av 15 menn som var ca 30 år gamle og som ble gitt en oral dose med 2,5 g røykfri tobakk (Copenhagen long cut, US. Smokeless Tobacco Company, USA) med et totalt nikotinnhold på 10,5 mg/g og et fritt innhold på 6,2 mg/g i 30 minutter. En akutt dose førte til en økning i hjertefrekvens, diastolisk og systolisk sentralt aortablodtrykk og perifert diastolisk og systolisk blodtrykk. Analyser av pulsølgen indikerer økt belastning for venstre hjertekammer. Forfatterne antyder at vedvarende bruk av røykfri tobakk via slike mekanismer kan være assosiert økt kardiovaskulær risiko (J. S. Martin et al., 2010).

*Overland et al., 2013*

I en tverrsnittsstudie fra Nord-Trøndelag (HUNT 3) som omfattet 25 163 deltakere, hvorav 521 var aktive brukere av snus, var snusbruk assosiert med høyere bukomekrets, høyere systolisk blodtrykk og høyere HDL-nivå når det ble justert for røyking, utdanningsnivå, fysisk aktivitet og alkoholbruk (Overland et al., 2013).

*Sundstrom et al., 2012*

I denne studien som omfatter 31 friske forsøkspersoner (27 menn og 4 kvinner) i alderen 21–63 år, undersøkte man effekter av snus på hjertefunksjon målt ved bruk av ekkokardiografi. Alle forsøkspersonene brukte varierende mengder snus. Det ble gjort undersøkelser før snusinntak, 5 og 30 minutter etter og 30 minutter etter fjerning av snusen. Det ble brukt 1 porsjon (bag) snus («Ettan Original Portion», 8 mg/g nikotin). Etter inntak økte puls og blodtrykk. Hovedfunnet var en forandring i diastolen med forsinket ventrikulær relaksasjon som kan medføre en redusert diastolisk funksjon (Sundstrom et al., 2012).

*Sundstrom et al., 2013*

Effekt av kronisk snusbruk ble undersøkt med ekkokardiografi av hjertet i en tverrsnittsstudie med 30 snusbrukere og 30 kontroller. Deltakerne avstod fra snusbruk 5 timer før undersøkelse. Forskerne fant en økt deselerasjonstid ( redusert fylningstrykk, kan være forbundet med redusert hjertefunksjon) som var signifikant etter justering for alder, kjønn, hjertefrekvens, BMI og for multiple sammenligninger, men forøvrig var det få endringer (Sundstrom et al., 2013).

*Wennberg et al., 2007 (omtalt i SCENIHR)*

Denne studien er en prospektiv kasus kontrollstudie bestående av 525 menn med hjerteinfarkt og 1798 matchede kontroller. Det ble ikke funnet økt risiko for hjerteinfarkt blant snusbrukere uten at de tidligere også hadde røykt (Wennberg et al., 2007).

#### **6.4.2.2 Sekundærlitteratur**

*Boffetta, P. and Straif, K. 2009*

Denne studien er en systematisk forskningsoversikt og metaanalyse der det inngikk 11 studier hovedsakelig med menn, 3 fra USA og 8 fra Sverige. Fire av disse er fra 2003 og tidligere. Metaanalyse av 8 risikoestimer for fatalt hjerteinfarkt viste en relativ

risiko for dem som en gang hadde brukt røykfri tobakk på 1,13 (95 % KI 1,06–1,21). Den relative risikoen for fatalt hjerneslag, basert på fem risikoestimer var 1,40 (95 % KI 1,28–1,54). Det var begrensede data for dose-responsammenhenger når det gjaldt mengde bruk av røykfri tobakk. Studiene fra USA og Sverige viste sammenfallende resultater, og resultatene syntes ikke å være fremkommet ved tilfeldigheter (Boffetta & Straif, 2009).

#### *Piano et al., 2010*

American Heart Association publiserte i 2010 en "Policy Statement" om røykfrie tobakksprodukter. Hovedformålet med uttalelsen var å lage en oversikt over de vitenskapelige holdepunkter for mulige kardiovaskulære effekter og risiko etter bruk av røykfrie tobakksprodukter. Risiko ble vurdert for eksklusivt bruk av røykfri tobakk sammenlignet med det å ikke bruke tobakksprodukter. Uttalelsen er først og fremst beregnet på situasjonen i USA, men omtaler også risiko i forbindelse med bruk av svensk snus. Det er ikke gjort en systematisk oversikt, men et omfattende litteratursøk som omfattet kliniske studier, kohort- eller kasus-kontrollstudier til og med 2009. Flere av studiene er også omtalt i Kunnskapssenterets oppsummering fra 2005. Kardiovaskulære endepunkter som ble vurdert var hypertensjon, hjerteinfarkt, hjerneslag, kardiovaskulær sykdom eller kardiovaskulære risikofaktorer.

Når det gjelder hypertensjon ble 4 studier vurdert. Med unntak av en svensk studie (Hergens et al., 2008 b) som fant en liten, men signifikant økt risiko for å utvikle høyt blodtrykk, ble det ikke funnet støtte for økt risiko for hypertensjon etter snusbruk i de øvrige studiene. Imidlertid ble det i Hergens og medarbeideres studie fra 2008 bare kontrollert for alder og kroppsmasseindeks og ikke andre livsstilsfaktorer som bl.a. alkoholbruk og fysisk aktivitet.

Når det gjelder hjerteinfarkt ble 10 studier (publisert i perioden 1992-2007) vurdert. De fleste studiene er gjort i Sverige har ikke vist økt risiko for å få ikke-fatalt hjerteinfarkt. Det var imidlertid funn som kunne indikere en moderat økt risiko for hjerteinfarkt som hadde fatal utgang.

Fem studier av risiko for hjerneslag (publisert i årene 1994-2008) ble vurdert. Data fra to studier (1 fra USA og 1 fra Sverige) tydet på at bruk av røykfri tobakk var assosiert med en liten økt risiko for hjerneslag med fatal utgang.

Det ble i denne uttalelsen konkludert med at langvarig bruk av røykfri tobakk kan være assosiert med en økt risiko for fatalt hjerteinfarkt og fatalt hjerneslag, og dermed tyde på at bruk av røykfri tobakk kan føre til komplikasjoner eller redusere sjansen for å overleve et hjerteinfarkt eller hjerneslag. I tillegg ble det påpekt at bruk av røykfri tobakk fører til avhengighet (Piano et al., 2010).

#### *6.4.3 Samlet vurdering*

Det er siden Kunnskapssenterets rapport i 2005 publisert en rekke studier som omfatter kardiovaskulære endepunkter (hjerteinfarkt, hjerneslag, hjertesvikt). Flere av disse er omtalt i rapporten fra SCENIHR i 2008 (SCENIHR, 2008), i en metaanalyse fra Boffetta and Straif i 2009 (Boffetta & Straif, 2009) og i en oversikt fra American Heart Association (Piano et al., 2010).

Av studiene som ikke er omtalt i oversiktene ovenfor, er to tverrsnittstudier som har sett på henholdsvis snusbruk og blodtrykk (Angman & Eliasson, 2008) og snusbruk og kardiovaskulære risikofaktorer (Overland et al., 2013). Det ble ikke funnet

sammenheng mellom snus og blodtrykk i den svenske fra 2008, mens snusbruk var assosiert med større bukromkrets og høyere systolisk blodtrykk i den norske studien fra 2013. Tverrsnittstudier kan imidlertid ikke tillegges særlig vekt i denne sammenheng.

I en kohortstudie ble det funnet at bruk av snus var assosiert med forhøyet blodtrykk (Hergens et al., 2008 b), men flere studier kan ikke vise en slik assosiasjon. I en studie (Arefalk et al., 2012) ble det funnet at bruk av snus var assosiert med økt risiko for hjertesvikt.

I en studie (Janzon & Hedblad, 2009) ble det ikke funnet sammenheng mellom snusbruk og nye tilfeller av hjerteinfarkt eller slag. Det var imidlertid få snusbrukere i studien.

Heller ikke i den samlede analysen av Hansson og medarbeidere i 2012 (Hansson et al., 2012) ble det funnet økt risiko for hjerteinfarkt eller hjerneslag. Det var dog en økt risiko for korttidsdødelighet, men forfatterne pekte på muligheten for konfundering fra sosioøkonomiske faktorer. Hansson og medarbeidere undersøkte også nye tilfelle av iskemisk hjertesykdom og av hjerneslag i en kohort fra det svenske tvillingregisteret i 2009 (Hansson et al., 2009), men fant ikke noen assosiasjon.

I en ny studie (Arefalk et al., 2014) viser at å slutte med snus etter hjerteinfarkt halverer dødeligheten i de første årene. Redusert dødelighet er i samme størrelsesorden som det å slutte med røyking. Dette kan tyde på at nikotin spiller en vesentlig rolle.

Funnene er overensstemmende med konklusjonene i metanalysen til Boffetta og Straif (Boffetta & Straif, 2009) og uttalelsen fra American Heart Association (Piano et al., 2010) når det gjelder risiko for iskemisk hjertesykdom og hjerneslag og økt risiko for fatale utfall av hjerte- og karsykdom.

Det ble funnet to studier der akutte effekter av snus på hjerte-karsystem var undersøkt. Martin og medarbeidere (J. S. Martin et al., 2010) bekreftet tidligere påviste effekter av snus med økt hjertefrekvens og økt blodtrykk (Piano et al., 2010). Martin og medarbeidere (2010) viste i tillegg at snus førte til økt sentralt blodtrykk og økt belastning på venstre hjertekammer. I den andre studien (Sundstrom et al., 2013) ble også hjertet undersøkt med ekkokardiografi (ultral lyd), og det ble påvist at bruk av snus førte til redusert hjertefunksjon i hjertets diastole (fyllingsfase).

I en tverrsnittstudie av snusbrukere og kontroller (Sundstrom et al., 2013) fant man at kronisk snusbruk var assosiert med en økt decelerasjonstid (påvirkning av hjertets fyllingsfase) av usikker betydning.

#### 6.4.4 Konklusjoner

- Det er få eller ingen holdepunkter for at bruk av snus gir økt risiko for å få hjerte- og karsykdom, hjerteinfarkt eller hjerneslag.
- Det er overbevisende holdepunkter for at snusbruk kan føre til økt risiko for å dø etter hjerteinfarkt eller hjerneslag. Å slutte med snus etter gjennomgått hjerteinfarkt halverer dødeligheten. Effekten er i samme størrelsesorden som ved å slutte å røyke.
- Akutt effekter av snusbruk er økt hjerterytme og økt blodtrykk, og hjertets funksjon kan påvirkes.
- Det er få eller ingen holdepunkter for at bruk av snus over lang tid er forbundet med permanent økt blodtrykk.
- Det er indikasjoner på at bruk av snus kan være assosiert med økt risiko for hjertesvikt.

### 6.5 Diabetes, fedme og andre metabolske forstyrrelser

#### 6.5.1 Tidligere vurderinger

##### *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

Denne rapporten har inkludert en svensk populasjonsbasert kohortstudie (M. Eliasson et al., 2004) (sisteforfatter av denne studien mottok støtte fra tobakksindustrien)) der effekten av røyking og snusbruk på forekomsten av type 2 diabetes ble undersøkt blant menn i den nord-svenske MONICA-studien. Det ikke ble funnet økt risiko for diabetes type 2 blant nåværende eller tidligere snusbrukere. Den norske rapporten påpeker at en studie alene ikke gir grunnlag for å konkludere om snusbruk og risiko for utvikling av diabetes.

##### *Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

I den svenske rapporten er det kort omtalt om snusbruk fører til økt risiko for utvikling av diabetes/fedme/insulinresistens. Det ble konkludert med at underlaget er for begrenset til å trekke noen konklusjoner mellom risiko for utvikling av diabetes og snusbruk.

##### *New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

I rapporten omtales studien til Eliasson og medarbeidere fra 2004 (sisteforfatter av denne studien mottok støtte fra tobakksindustrien) som er omtalt ovenfor. Det ble påpekt at deltakerne var unge og at få tilfeller av diabetes ble identifisert i løpet av oppfølgingen. En svensk studie (Persson et al., 2000) fant en assosiasjon mellom bruk av snus og diabetes type 2, men ble ikke inkludert i vurderingen fordi det var en tversnittstudie. Det ble i rapporten fra New Zealand konkludert med at det ikke var vist at bruk av snus medførte økt risiko for utvikling av diabetes, men at det var behov for prospektive studier med lengre oppfølgingstid.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2008*

SCENIHR omtalte bruk av røykfri tobakk og risiko for å utvikle diabetes og metabolske forstyrrelser, og refererte til tre svenske studier. Det var to studier av Eliasson og medarbeidere (B. Eliasson et al., 1996; M. Eliasson et al., 1995), den ene om bruk av snus, den andre om langvarig bruk av nikotintyggegummi hos tidligere røykere. Begge rapporterte om sammenheng med hyperinsulinemi og insulinresistens. Den siste var av Persson og medarbeidere (Persson et al., 2000) som er omtalt over. I tillegg ble det henvist til en amerikansk oppfølgingsstudie blant tidligere røykere (Henley et al., 2005). Det ble kun funnet usikre tegn til økt dødelighet av diabetes blant dem som brukte tyggetobakk sammenlignet med tidligere røykere som hadde sluttet helt med bruk av tobakk. SCENIHR refererer også til en svensk studie publisert i 2006 (Norberg et al., 2006) hvor det ble funnet økt risiko for utvikling av metabolsk syndrom blant snusbrukere med høyt forbruk (se omtale nedenfor). SCENIHR refererer videre til en tverrsnittsstudie (Wallenfeldt et al., 2001) der man så på tobakksbruk, atherosclerose i blodårer og risikofaktorer for hjerte/kar sykdom. Studien omfattet 81 snusbrukere, men bare 4 av dem var aldri-røykere. Man fant få holdepunkter for sammenheng med bruk av snus og hjerte-karrisiko men det ble funnet en assosiasjon mellom snusbruk og økte triglyseridenivåer og økt midje-hofte-ratio, som begge kan utgjøre deler av et metabolsk syndrom.

SCENIHR konkluderte med at flere studier indikerte at diabetes og tegn til metabolsk syndrom kan være assosiert med snusbruk, men at funnene måtte tolkes med forsiktighet, spesielt på grunn av begrensninger i studiedesign.

### *6.5.2 Nyere studier*

Det systematiske litteratursøket avdekket 8 primærstudier og 1 sekundærstudie som omhandlet snusbruk og diabetes, fedme, metabolsk syndrom eller andre metabolske forandringer/forstyrrelser.

#### **6.5.2.1 Primær litteratur**

*Rodu et al., 2004 (førsteforfatter mottok støtte fra tobakksindustrien)*

I en prospektiv studie ble sammenhengen av røyking og snusbruk på kroppsvekt undersøkt hos 2993 menn i alderen 25–64 (deltakere i den svenske MONICA-studien, Nord-Sverige i 1986, 1990 eller 1994). Av disse ble 1650 menn fulgt opp i 1999. Snusbrukere hadde noe høyere forekomst av overvekt ved starten av studien (prevalens ratio, PR 1,20 (95 % KI 1,01–1,42)). Snusbrukere som sluttet å snuse, gikk mer opp i vekt enn ikke-snusbrukere (0,70 % vs 0,44 %,  $P < 0,05$ ) og dem som fortsatte å bruke snus (0,42 %). Det ble justert for blant annet alder, antall år oppfølging og hvilket år de ble med i studien. Styrken ved studien er den homogene studiepopulasjonen, den standardiserte datainnsamlingen, presise og konsistente definisjonen av tobakksbruk. Studiens begrensninger var at endringer i tobakksbruk kan ha skjedd under oppfølgingen. Det å slutte med røyk eller snus var assosiert med en signifikant vektøkning. Imidlertid så det ut til at bruk av snus reduserte vektøkningen som etterfulgte røykeslutt (Rodu et al., 2004).

*Nafziger et al., 2007*

Fra en prospektive populasjonsbasert studie i Nord-Sverige (Vesterbotten Intervention Programme (VIP)) ble 14867 personer i aldersgruppene 30, 40 og 50 år med BMI mellom 18,5 og 29,9 inkludert over en fireårsperiode (1990–1994) og fulgt



opp i 10 år (2000–2004) med hensyn til endring av kroppsvekt. Etter oppfølging ble deltakerne delt i to grupper, de som hadde tapt vekt eller holdt vekten og de som hadde hatt vektøkning > 3,0 % i perioden. Både ved univariat analyse og i en multivariat logistisk regresjonsmodell ble det funnet at de som ikke brukte snus ved rekruttering hadde en større sannsynlighet for å unngå vektøkning, odds ratio (OR) 0,82 (95 % KI 0,74–0,91) (Nafziger et al., 2007).

*Norberg et al., 2006 (omtalt i SCENIHR)*

Studien var basert på et intervensjonsprogram i Nord-Sverige (Vesterbotten Intervention Programme (VIP)). I denne populasjonsbaserte longitudinelle prospektive kohortstudien, ble 16 492 personer av en kohort på 24 230 personer undersøkt to ganger med 10 års mellomrom (46,6 % menn og 53,4 % kvinner). I en multivariat modell justert for alder, kjønn og familiehistorie, fant man at personer som hadde høyt forbruk av snus (>4 bokser/uke) ved studiestart, hadde en økt risiko for å utvikle metabolsk syndrom (OR 1,6 (95 % KI 1,26–2,15)). Høyt forbruk av snus ga signifikant økt risiko for høye triglyseridenivåer i serum, og for høy BMI, og grensesignifikant økt risiko for hypertensjon. Bruk av snus var ikke assosiert med forstyrrelser i glukosenivå i blod eller lavt HDL kolesterol (Norberg et al., 2006).

*Sundbeck et al., 2009*

I en populasjonsbasert tverrsnittsstudie ble assosiasjonen mellom snusbruk og abdominal overvekt hos tidligere røykere undersøkt. Studien inkluderte kun menn (n=834) i alderen 30–75 år i Sverige. Det ble korrigeret for en rekke konfunderende faktorer. Det ble funnet en positiv assosiasjon mellom abdominal overvekt og bruk av snus, men bare blant snusbrukere som tidligere hadde røykt (Sundbeck et al., 2009).

*Wändell et al., 2008*

I en populasjonsbasert tversnittstudie ble sammenhengen mellom tobakksbruk og forekomst av metabolsk syndrom undersøkt hos 1859 svenske menn på 60 år. Det ble justert for jobbstatus, utdanning, levevilkår, fysisk aktivitet og alkoholinntak. Det var ingen signifikant sammenheng mellom bruk av snus og forekomst av metabolsk syndrom. I tillegg var det ingen sammenheng mellom bruk av snus og forekomst av diabetes. Resultatene viste imidlertid en tendens til en dose-responsammenheng for assosiasjonen mellom bruk av snus og forekomst av diabetes. I studien ble det konkludert med at det ikke var signifikant assosiasjon mellom snusbruk og metabolsk syndrom eller diabetes, selv om en slik sammenheng ikke kunne utelukkes (Wändell et al., 2008).

*Hansson et al., 2011*

I en populasjonsbasert kohortstudie ble 9954 mannlige svenske snusbrukere spurt om kroppsvekt og livsstilsfaktorer med 5 års mellomrom (2002–2007). Det ble justert for konfunderende faktorer (alder, vekt ved start, alkoholkonsum, fysisk aktivitet, utdanning, konsum av frukt og bær og hyppighet av frokostmåltider). Tobakksbruk ble registrert ved start og ved oppfølging, og sammenhenger mellom snusbruk og selvrapportert kroppsvekt og kroppsmasseindeks ble undersøkt. Uendret snusbruk ved start og oppfølging, sammenlignet med ingen bruk av tobakk, synes å være assosiert med både vektøkning (OR 1,31 (95 % KI 1,04–1,65)) og nye tilfeller av fedme (OR 1,93 (95 % KI 1,13–1,30)). Snusbrukere gikk opp gjennomsnittlig 1,9 kg, mens ikke-tobakkbrukere gikk opp bare 0,7 kg under den 5-årige oppfølgingen. Studien indikerer at det er en moderat assosiasjon mellom snusbruk og overvekt og fedme blant menn (Hansson et al., 2011).

*Östenson et al., 2012*

En prospektiv populasjonsbasert kohortstudie hvor 2383 middelaldrende friske svenske menn ble undersøkt mht glukosetoleranse i 1992–1994 og på ny etter 10 år. Forbruket av snus ble oppgitt i antall bokser per uke (hver boks inneholdt 25–50 g). I analysene av diabetesrisiko ble det justert for konfunderende faktorer (alder, BMI, glukose toleranse ved start, familiehistorie mht diabetes, røyking, fysisk aktivitet, alkoholforbruk og sosioøkonomiske forhold). Risikoen for type 2 diabetes økte med økt ukentlig snusforbruk: Odds ratio for >4 bokser snus/uke var 2,1 (95 % KI 0,9–4,9), og for >5 bokser snus/uke var odds ratio 3,3 (95 % KI 1,4–8,1). (Også de som røykte mer enn 15 sigaretter ved start og ved oppfølging hadde en økt risiko (odds ratio) på 2,4 (95 % KI 1,0–5,8)). Menn som konsumerer mer enn fem bokser snus i uken, har etter 10 år med snusing en økt risiko for å utvikle type 2 diabetes (Östenson et al., 2012).

*Neumann et al., 2013*

Med grunnlag i den prospektive populasjonsbaserte studien fra Nord-Sverige (Vesterbotten Intervention Programme (VIP)), ble 29 937 personer i aldersgruppene 30, 40 og 50 år inkludert over en fireårsperiode (1990–1994) og fulgt opp etter 10 år (2000–2004). Betydningen av en rekke faktorer (deriblant snus) for overganger fra normal glukosestatus til ulike former for nedsatt glukosetoleranse og prediabetes (karakterisert ved høyere insulinresistens og/eller redusert insulinutskillelse), og videre til type 2 diabetes mellitus ble undersøkt. Det ble brukt faktoranalyse og logistisk regresjon. Av deltakerne var det 17 % som brukte snus og bare 22 % av deltakerne som i utgangspunktet hadde normal glukosestatus, utviklet ulike former for nedsatt glukosetoleranse/diabetes mellitus. Relativt få hadde i utgangspunktet ulike former for nedsatt glukosetoleranse, prediabetes, og diabetes. I denne studien, basert på faktoranalyse og trinnvis logistisk regresjonsanalyse, fremsto økt triglyseridnivå i serum, høyt blodtrykk og høy kroppsmasseindeks som de sterkeste risikofaktorene, mens snus her ikke ble identifisert som en risikofaktor (Neumann et al., 2013).

**6.5.2.2 Sekundær litteratur***Piano et al., 2010*

American Heart Association publiserte i 2010 en “Policy Statement” om røykfrie tobakksprodukter. Hovedformålet med rapporten var å lage en oversikt over de vitenskapelige holdepunkter for mulige kardiovaskulære effekter og risiko ved bruk av røykfrie tobakksprodukter. Risiko ble vurdert for eksklusiv bruk av røykfri tobakk sammenlignet med ingen bruk av tobakksprodukter. Rapporten er først og fremst rettet mot situasjonen i USA, men omtaler også risiko ved bruk av svensk snus. Det er ikke gjort en systematisk oversikt, men et omfattende litteratursøk som omfattet kliniske studier, kohort- eller kasus-kontrollstudier til og med 2009. Det var få studier som hadde sett på risiko for metabolsk syndrom eller diabetes mellitus type 2. Tre studier publisert i perioden 2000–2006 (M. Eliasson et al., 2004; Norberg et al., 2006; Persson et al., 2000), alle fra Sverige, ble vurdert. Det ble konkludert med at storforbruk av snus synes å øke risikoen for å utvikle metabolsk syndrom eller type 2 diabetes mellitus. Piano og medarbeidere pekte videre på flere studier der bruk av snus og endringer i lipidstoffskiftet er undersøkt. Resultatene er variable. To svenske studier (Norberg et al., 2006; Wallenfeldt et al., 2001) fant assosiasjon mellom bruk av snus og økte nivåer av triglyserider i serum. Piano og medarbeidere konkluderte med at tilgjengelige data kunne tyde på at snusbruk var assosiert med dyslipidemi (forstyrrelser i fettstoffskiftet) (Piano et al., 2010).

### 6.5.3 Samlet vurdering

Siden Kunnskapssenterets rapport i 2005 er det publisert flere studier som belyser helseutfall og risikofaktorer som vektøkning/ fedme, metabolsk syndrom og type 2 diabetes. I de tidligere rapporter fra Norge, Sverige og New Zealand ble det uttalt at man ikke kunne konkludere med hensyn til snusbruk og risiko for type 2 diabetes eller metabolsk syndrom. I SCENIHRs rapport fra 2008 konkluderes det med at noen studier kan indikere at bruk av snus kan være assosiert med diabetes og komponenter av metabolsk syndrom.

Det foreligger to prospektive kohortstudier som finner en assosiasjon mellom bruk av snus og økt risiko for utvikling av diabetes type 2. Det er en dose-responsammenheng der assosiasjonen er sterkest ved et høyt forbruk av snus. Studiene som ikke påviser assosiasjon mellom bruk av snus og forstyrrelser i glukosemetabolismen eller diabetes 2 har svakheter som gjør at de ikke utelukker en slik sammenheng. Når det gjelder andre helseutfall, som kan utgjøre en del av et metabolsk syndrom, er det to prospektive studier som indikerer at bruk av snus gir økt risiko for vektøkning eller overvekt og fedme. Funn av forstyrrelser i lipidstoffskiftet ved bruk av snus er mer usikre. Det er spesielt økte triglysidnivåer som har vært påvist, noe som også kan utgjøre en del av et metabolsk syndrom.

Det skal tilføyes at ved tilstander med multifaktorielle årsaker og som er påvirkelige av adferd, valg, sosial påvirkning og intervensjon, er det vanskelig å avklare enkeltfaktorens bidrag, og det er også risiko for konfundering.

### 6.5.4 Konklusjoner

- Det er holdepunkter for at et høyt forbruk av snus kan bidra til en økt risiko for diabetes mellitus type 2.
- Det er noen holdepunkter for at snusbruk kan være forbundet med økt risiko for vektøkning eller overvekt/fedme.
- Det er indikasjoner på at bruk av snus kan være assosiert med forstyrrelser i fettstoffskiftet, spesielt økning av triglyserider i serum (et av kjennetegnene ved metabolsk syndrom).

## 6.6 Munnhelse

Munnhulekreft omtales ikke her, se kapittel 6.2.4 Kreft i munnhulen.

### 6.6.1 Tidligere vurderinger

*Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

Lokaliserte endringer (snusskader) i munnslimhinnen der snusen plasseres, induseres av både svensk og amerikansk snus. Snusskadene er reversible, mens andre endringer i munnslimhinnen forårsaket av snusbruk (tilbaketrekking av tannkjøtt; gingivale retraksjoner) ikke er reversible. Porsjonssnus gir ikke de samme uttalte slimhinneendringene som løssnus. Ved å avslutte snusbruk eller bytte til porsjonssnus med plassering i annet område i munn enn tidligere, ble det observert tilheling av den primære skaden klinisk og histologisk. Hos individer som hadde reduserte bruk og

byttet ut løssnus med porsjonssnus, observeres reduksjon av skadene og reduserte endringer i epitelvevet. Rapporten omtalte én svensk (Larsson et al., 1991) og to amerikanske studier (G. C. Martin et al., 1999; Tomar et al., 1997), i tillegg til den systematiske oversikten av Critchley og Unals i 2003 (Critchley & Unal, 2003) som inkluderte én svensk og tre amerikanske.

*Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Den vanligst forekommende skaden av snus i munnen er snusskader. Daglig bruk, bruk av løssnus, snus med høy pH eller nikotininnhold, gir alvorligere skader. Irreversible gingivale retraksjoner (tannens rot blottlegges/frie tannhalser) forekommer der snusen plasseres. En svensk studie (Modeer et al., 1980) har vist sammenheng mellom snusbruk og gingivitt, og en annen (Wickholm et al., 2004) antyder sammenheng mellom snusbruk og periodontitt, spesielt hos blandingsbrukere av snus og røyk. Svenske studier kunne ikke påvise snusskader med ondartet utvikling. Det ble foreslått at snusskader erstatter betegnelsen snusindusert leukoplaki. Det refereres til 19 artikler som omhandler munnhuleskader i denne rapporten.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

Munnhuleskader som reversible snuslesjoner, slimhinneforandringer og irreversible gingivale retraksjoner er ikke inkludert i denne rapporten. Det påpekes i innledningen at snus har disse effektene også, men det diskuteres ikke nærmere.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2008*

Effekter av snus i munnhulen sees typisk i slimhinnen og det tilstøtende periodontiet (tennens støttevev) i området der snusen plasseres. Slimhineskadene synes i stor grad å gå tilbake etter at man slutter med snus. Dette støttes av observasjoner i dyrestudier. Lesjonene synes videre å bli mindre uttalte etter at man bytter ut løssnus med porsjonssnus (Roosaar et al., 2006). I Sverige fant man at brukere av løssnus hadde økt fortykning av slimhinneepitelet sammenlignet med dem som brukte porsjonssnus, hvor de morfologiske forandringene var mindre uttalte. Retraksjon av gingiva (tilbaketreking av tannkjøttet) synes også å forekommer sjeldnere hos brukere av porsjonssnus sammenlignet med brukere av løs snus.

Forekomsten og alvorlighetsgraden til lesjonene synes å avhenge av mengde og type snus som brukes, hyppighet av bruk og varighet på bruken av røykfri tobakk/snus. Hirsch og medarbeidere rapporterte i 1982 at antall år med snusbruk hadde mest å si for alvorlighetsgraden til skaden (Hirsch et al., 1982). En klassifisering av snusinduserte skader i fire ulike alvorlighetsgrader basert på klinisk utseende (Axell et al., 1976 b) er ofte benyttet i studier:

**Grad 1:** Lett og overfladisk rynking av slimhinnen. Fargen kan variere fra normal til hvitaktig eller grå. Det er ikke synlig fortykkelse av slimhinnen.

**Grad 2:** Klar hvitaktig eller gulaktig fargeforandring. Ingen tydelig fortykkelse av slimhinnen.

**Grad 3:** En hvit-gulaktig til brun rynkete lesjon ispedd furer med normal slimhinnefarge. Tydelig fortykkelse.

**Grad 4:** En markert gulaktig til brun og markert rynkete lesjon med dype rødlige furer og/eller tydelig fortykkelse.

SCENIHR-rapporten omtaler også studier fra USA. Der har man benyttet en noe modifisert versjon av graderingen hvor grad 3 og 4 er blitt slått sammen, slik at man får en skala med tre grader (Greer & Poulson, 1983).

For å betegne slimhinneforandringene, har det i forskjellige studier blitt brukt varierende diagnostiske betegnelser. Diagnosen leukoplaki (hvit flekk) har blitt brukt for å betegne lesjoner der det foreligger en mulighet for videre utvikling til kreft i lesjonen (premalignt potensial). En leukoplaki er en hvitaktig lesjon som ikke kan karakteriseres klinisk eller patologisk som en annen sykdom. Det histologiske bildet av en leukoplaki varierer, i noen skader observeres kun endret forhorning (keratinisering), mens i andre epitelial dysplasi (unormal epitelial vekst og modning). Generelt har det vært antatt at dysplastiske endringer er en viktig indikator for om skaden vil kunne videreutvikles til kreft (premalignt potensial), men selv skader uten dysplastiske forandringer kan videreutvikles til ondartede lesjoner. Motsatt kan dysplastiske forandringer f.eks. være en markør for en forutgående fysisk skade og være reversible.

Senere har betegnelsene «snuff dippers' lesion» og «snuff-induced change/lesion» blitt brukt. I Skandinavia har skadene i de senere årene blitt betegnet som snusinduserte lesjoner (SIL) (Roosaar et al., 2006). Denne diagnostiske betegnelsen utelukker ikke muligheten for at snusinduserte forandringer kan ha et malignt (ondartet) utviklingspotensial.

I en studie publisert med mer enn 20 000 voksne individer i Sverige fant man snusinduserte skader hos 94 % av snusbrukerne (Axell, 1976 a). Av disse igjen ble 4,9 % klassifisert som grad 4-lesjoner (Mornstad et al., 1989). I en annen studie fra Sverige i 1990 ble forekomsten (prevalensen) av snuslesjoner hos snusbrukere anslått til 79,7 % (Salonen et al., 1990). Selv om snusbruk førte til slimhinnelesjoner, var det imidlertid ingen statistisk signifikante forskjeller mellom snusbrukere og ikke-snusere mht. forekomst av plakk (tannbelegg) og gingivitt (tannkjøttbetennelse).

### 6.6.2 Nyere studier

Litteratursøket avdekket 11 relevante publikasjoner som vi har inkludert i rapporten. I tillegg fant vi en oversiktsartikkel der forfatterne var tilknyttet tobaksindustrien (Kallischnigg et al., 2008), samt en artikkel (Ostberg et al., 2008) som validerer et spørreskjema, som blir ofte brukt for å kartlegge egen oppfatning av oral helse.

### **Slimhinneforandringer**

#### *Robledo-Sierra et al., 2013*

I en nyere studie blant 6448 voksne pasienter ble forekomsten av slimhinneskader undersøkt. Det ble påvist slimhinneforandringer hos 950 personer. Av disse var 307 (32 %) relatert til snusbruk. I den undersøkte populasjonen var det således i underkant av 5 % av alle undersøkte som hadde snusinduserte lesjoner. Dette er i samme størrelsesorden som det Axell og Salonen fant i sine studier (snuslesjoner hos henholdsvis 8 % og 7,2 % av befolkningen). I studien til Robledo-Sierra går det ikke klart frem hvor mange av de undersøkte som brukte snus. Det er derfor ikke mulig å fastslå hvor stor andel av dem som brukte snus som utviklet slimhinneskader (Robledo-Sierra et al., 2013).

#### *Wallstrøm et al., 2011*

I en prospektiv intervensjonsstudie med en gruppe pasienter som sluttet å bruke snus,

tok man ved oppstart av studien vevsprøver av skader i munnslimhinnen hos 50 pasienter. Seks måneder etter at de sluttet med snus fikk man vevsprøver fra 18 pasienter. De som var med i studien hadde brukt snus i mer enn 10 år. Resultatene viste at enkelte av de kliniske og histopatologiske funnene ved snusinduserte slimhinneforandringer kan være reversible, men etter 6 måneder ble det fortsatt observert både kliniske (synlige) og histologiske forandringer (vevsforandringer som er synlig i mikroskop) i slimhinnen. De tydeligste gjenværende skadene ble sett hos 73 % av dem som brukte nikotin-erstatningsprodukter (Wallström et al., 2011).

*Kallischnigg et al., 2008 (finansiert av tobakksindustrien)*

I en oversiktsartikkel publisert i 2008 ble eksperimentelle og epidemiologiske studier fra 1963 til 2007 med relasjon til snusbruk og munnhuleforandringer gjennomgått. Studiene var fra Skandinavia og USA. Det ble konkludert med at det var en sterk sammenheng mellom bruk av snus og forekomst av skader i munnslimhinnen. Antall brukstimer og mengde snus per dag hadde relasjon til hvor omfattende slimhinneforandringen var, mens hvor lenge snusbruken hadde pågått, var av mindre betydning (Kallischnigg et al., 2008).

### **Periodontale endringer**

*Wickholm et al., 2004*

I denne tverrsnittsstudien fra 2004 undersøkte man 1674 personer, hvorav 54 var snusbrukere. Det ble ikke påvist noen signifikant sammenheng mellom periodontal sykdom og snusbruk (Wickholm et al., 2004).

*Bergström et al., 2006*

I en svensk tverrsnittsstudie fra 2006 ble det undersøkt om bruk av svensk snus førte til økt beintap rundt tennene (periodontalt beintap). Totalt ble 84 friske menn i alderen 26-54 år undersøkt. Av disse var 25 snusbrukere, 21 var tidligere snusbrukere og 38 hadde aldri brukt snus. Når man kontrollerte for alder, ble det ikke funnet sammenheng mellom beintap og bruk av svensk snus (Bergström et al., 2006).

*Hugoson and Rolandsson 2011*

I en studie som bygger på tre svenske tverrsnittstudier fra henholdsvis 1983, 1993 og 2003, ble et tilfeldig utvalg av pasienter i aldersgrupper mellom 20 og 70 år undersøkt for å se om bruk av svensk snus førte til periodontale endringer. Periodontale endringer omfatter lokalt festetap, gingivitt (tannkjøttsbetennelse), periodontitt (tannkjøttsbetennelse med generelt festetap) og tanntap. Det ble ikke vist at snusbruk øker risikoen for gingivitt, periodontitt og økt tap av tenner (Hugoson & Rolandsson, 2011).

### **Karies og misfarging av tannoverflaten**

*Hugoson et al., 2012*

I en studie som bygger på tre svenske tverrsnittstudier fra henholdsvis 1983, 1993 og 2003, ble et tilfeldig utvalg av pasienter i aldersgrupper mellom 20 og 70 år undersøkt for effekter av røyking eller svensk snus på karies (hull i tennene). Det ble ikke funnet økt kariesrisiko hos snusere. Snusere hadde riktignok lavere DFS score (DFS = tannflater med karies og fylte tannflater) enn ikke-snusere, men det ble ikke korrigert for alder, og denne var ulik i de to gruppene med flere unge blant snusbrukerne (Hugoson et al., 2012).

*Hellqvist et al., 2012*

I en eksperimentell tverrsnittsstudie med 10 deltakere som alle var snusbrukere,

målte man pH i plakk hos forsøkspersonene 11 ganger med en ukes mellomrom. Før hver måling fikk forsøkspersonene enten ett av seks nikotinfrie eller ett av 4 nikotinholdige produkter fra det svenske markedet og pH deretter målt mellom tennene. Resultatene viste at snusbruk bare i liten grad påvirket pH i plakk (Hellovist et al., 2012).

### Subjektiv oppfattelse av oral helse

Flere studier har benyttet et strukturert og validert spørreskjema for å vurdere subjektive helseplager i munnhulen (Oral Impact on Daily Performance) (Ostberg et al., 2008).

*Ekbäck et al., 2009*

Det validerte spørreskjemaet ble benyttet i en studie blant 10 140 sekstifemåringer i Norge og Sverige. Resultatene viste at snusere (3, 8 % av populasjonen) hadde samme oppfatning av oral helse som ikke-snusere (Ekback et al., 2009).

*Östberg et al., 2009*

Samme spørreskjema ble benyttet på 200 pasienter (alder 20-86 år, 20 % snusere blant menn, 3 % blant kvinner), og heller ikke i denne undersøkelsen fant man forskjeller mellom brukere og ikke-brukere av snus (Ostberg et al., 2009).

*Åstrøm and Vold 2012*

En prospektiv studie fra Norge som startet med 15 åringer i 1992, og med oppfølging i 2000 og 2007, viste derimot at snusere var mindre fornøyd med oral helse og egne tenner enn ikke-snusere (Astrom & Wold, 2012).

### Andre effekter

*Rintakoski et al., 2010*

I en finsk studie fra 2010 ble det benyttet data fra 5 fødselskohorter i Finland for å undersøke sammenhenger mellom tobaksbruk og skjæring av tenner (bruxisme). Totalt 3124 personer i aldere 23 – 27 år ble inkludert i studien. Resultatene fant en klar sammenheng mellom røyking og hyppigere skjæring av tenner. I tillegg fant forfatterne at bruk av røykfri tobakk var hyppigere assosiert med tannskjæring (Rintakoski et al., 2010).

#### 6.6.3 Konklusjoner

- Bruk av snus gir forandringer i munnhulen, hvorav de fleste sees som hvite og/eller røde slimhinneskader. Disse kalles snus-induserte skader. Noen av disse skadene har blitt klassifisert som mulige forstadier til kreft, men de fleste av disse skadene går tilbake når man slutter å snuse.
- Lokal varig tilbaketrekking av tannkjøttet i området der snusen plasseres forekommer. Dette kan føre til blottlegging av tannhalser og ising i tennene.
- Det er ikke vist at snusbruk medfører økt forekomst av generell tannkjøttbetennelse (gingivitt) og generelle periodontale endringer.
- Studier knyttet til den subjektive oppfatningen av egen oral helse er ikke entydig.

## 6.7 Andre uønskede helseutfall

### 6.7.1 Nevrologiske sykdommer, kronisk betennelse og andre helseutfall

#### 6.7.1.1 Tidligere vurderinger

*Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

I rapporten omtales ingen andre helseeffekter utover helseutfall beskrevet i de andre kapitlene.

*Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

I denne rapporten omtales ingen andre helseeffekter utover helseutfall beskrevet i de andre kapitlene.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA), 2007*

I rapporten ble én studie omtalt. Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom snusbruk og Crohns sykdom og ulcerøs kolitt (Persson et al., 1993). Det ble ikke konkludert på grunnlag av denne studien.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2008*

Rapporten omtaler to studier som omfatter muskel- og skjelettlidelser. I en studie med 240 eldre kvinner (i alderen 60–94 år) fra et multi-etnisk bygdesamfunn i USA, ble det funnet at beinmineraltettheten hadde gått ned med alderen; nedgangen var større hos kvinner som var nåværende eller tidligere brukere av røykfri tobakk enn dem som var ikke-brukere (Quandt et al., 2005). En norsk studie fant to gangers økning i risiko for muskelskader hos 480 mannlige vernepliktige i hæren blant snusbrukere sammenlignet med ikke-brukere (Heir & Eide, 1997).

Konfunderende faktorer ble ikke tilstrekkelig kontrollert for i disse to studiene, og mulige forklaringer på det observerte fenomenet ble ikke gitt. Studiene kan tyde på at bruk av snus kan være assosiert med muskel- og skjelettplager, men dette må tolkes med forsiktighet, spesielt på grunn av begrensninger i studiedesign.

#### 6.7.1.2 Nyere studier

Det systematiske litteratursøket avdekket 11 relevante studier som omfattet røykfri tobakk og andre helseutfall utover dem som er omtalt i egne kapitler.

Fem studier er publisert om snusbruk og nevrologiske sykdommer (Carlens et al., 2010; Fang et al., 2006; Hedstrom et al., 2009; Hedstrom et al., 2013; O'Reilly et al., 2005), ytterligere to studier undersøkte snusbruk og kroniske betennelsestilstander (Andersson et al., 2013; Carlens et al., 2010). I tillegg er det publisert to studier som omhandler snusbruk og mage-tarmsykdom (Aro et al., 2010; Katsika et al., 2007). Videre ble mulig sammenheng mellom snusbruk og kronisk smerte undersøkt i én studie (Jakobsson, 2008). Én artikkel omfattet snusbruk og risiko for beinskjørhet (Quandt et al., 2005). Disse er omtalt nedenfor.

Det ble ikke funnet noen artikler som omtaler bruk av snus og psykisk helse.



### 6.7.1.3 Nevrologiske sykdommer

Karsykdommer som rammer nervesystemet (iskemisk og hemorragisk hjerneslag, subaraknoidalblødning o.l.) blir omtalt under kapittel 6.4 Hjerte- og karsykdom.

Når det gjelder andre nevrologiske lidelser, ble det funnet 4 studier i vårt litteratursøk. Disse omfatter snusbruk og risiko for nevrodegenerative sykdommer som amyotrofisk lateralsklerose (ALS) og multiple sklerose (MS), og omtales nedenfor.

*Fang et al., 2006*

I denne studien ble snusbruk og senere risiko for ALS undersøkt i en prospektiv kohortundersøkelse. Studiepopulasjonen var den svenske bygningsarbeiderkohorten som ble rekruttert i perioden 1978 til 1993. I alt 280 558 menn ble fulgt frem til 2004, med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 19,6 år. Det oppstod 160 tilfelle av ALS. Disse ble identifisert ved kopling til det svenske pasientregisteret. Det ble ikke påvist noen økt risiko for ALS blant dem som brukte snus (relativ risiko (RR) 0,6 (95 % KI 0,3–1,5)), og heller ikke blant dem som røykte (RR 0,8, (95 % KI 0,6–1,1)) i forhold til dem som ikke brukte tobakk (Fang et al., 2006).

*Hedstrom et al., 2009*

Studier har vist en assosiasjon mellom røyking og økt risiko for MS (se referanser i Hedstrom et al., 2009). Selv eksponering for passiv røyking øker risikoen (Hedstrom et al., 2011). I denne studien ble både risikoen ved røyking og bruk av snus med hensyn til MS undersøkt i en populasjonsbasert kasus-kontrollstudie. Studien baserer seg på 902 nye tilfeller av MS i den svenske befolkningen og 1855 kontroller. For hvert nytt tilfelle ble det rekruttert to kontroller av samme kjønn, aldersgruppe og fylke fra folkeregisteret. Røyking var assosiert med risiko for MS selv ved et så lavt forbruk som  $\geq 5$  pakkeår (1 pakkeår tilsvarer 20 sigaretter daglig i ett år). Odds ratio (OR) for snusbruk versus personer som ikke hadde brukt tobakk var for dem som hadde under 5 boksår (1 boksår tilsvarer 1 boks daglig i ett år) 0,4 (95 % KI 0,01–13) og 0,4 (KI 0,01–18) for dem med over 5 boksår. Sammenlignet med dem som hadde røykt var OR 0,5 (95 % KI 0,2–1,3). For dem som hadde brukt snus i over 15 år var OR 0,3 (95 % KI 0,1–0,8), mens blant røykerne viste begge kjønn en økt risiko for MS (Hedstrom et al., 2009).

*Hedstrom et al., 2013*

I en senere studie basert på to populasjonsbaserte kasus-kontrollstudier med 7883 tilfeller av MS og 9437 kontroller trukket tilfeldig fra folkeregisteret (samme kjønn, aldersgruppe, fylke, og tid for når sykdommen oppstod), ble personer med ulike snusvaner undersøkt med hensyn til risiko for MS. De som brukte snus hadde en lavere risiko for å utvikle MS enn dem som ikke hadde brukt snus (OR 0,83 (95 % KI 0,75–0,92)). OR var nesten like blant menn og kvinner. Den lavere risikoen bestod også etter justering for røyking. Blant snusbrukere som ikke hadde røykt var OR 0,75 (95 % KI 0,63–0,90). Det var også en invers sammenheng mellom risiko for å utvikle MS og antall boksår med bruk av snus. Denne sammenhengen holdt seg når man bare så på snusbrukere som ikke hadde røykt. Både røyking og kombinert bruk viste en økt risiko for å utvikle MS (Hedstrom et al., 2013).

*Carlens et al., 2010*

Denne studien baserer seg på den svenske bygningsarbeiderkohorten. Deltakerne ble rekruttert i perioden 1978 til 1993 og fulgt opp til 2004. Kohorten bestod av 277 777 menn. Det ble utført kopling til det svenske registeret for diagnose ved utskrivning fra sykehus. Det ble registrert 214 tilfeller av MS. Det ble funnet

grensesignifikant økt risiko for MS blant eksklusive snusbrukere sammenliknet med dem som ikke hadde brukt tobakk RR 1,8 (95 % KI 1,1–2,9), men det var her bare 27 tilfeller av MS som hadde brukt snus. Blant dem som både bruker snus og røyketobakk, ble det funnet en økt risiko (RR 1,9 (95 % KI 1,2–3,1)) som var noe lavere enn risikoen blant røykere som ikke brukte snus (RR 2,5 (95 % KI 1,7–3,6)) (Carlens et al., 2010).

*O'Reilly et al., 2005*

I en prospektiv kohortstudie med 95 981 menn som ikke tidligere har røykt, hadde de som brukte snus redusert dødelighet (dødsmelding) relatert til Parkinsons sykdom. Aldersjustert risiko blant snusbrukere var 0,22 (0,07–0,67) sammenlignet med dem som ikke brukte snus (O'Reilly et al., 2005).

#### **6.7.1.4 Kronisk betennelsestilstander**

*Carlens et al., 2010*

Denne studien baserer seg på den svenske bygningsarbeiderkohorten. Deltakerne ble rekruttert i perioden 1978 til 1993 og fulgt opp til 2004. Kohorten bestod av 277 777 menn. Det ble utført kopling til det svenske registeret for diagnose ved utskrivning fra sykehus. Det ble identifisert 797 tilfelle med leddgikt (rheumatoid artritt (RA)), 1014 tilfelle med ulcerøs kolitt (UC), Cronhs sykdom (CD), sakoidose (SC) (og MS – omtalt ovenfor). Aldersjusterte relative risiki ble beregnet. Det ble etter justering for røyking ikke funnet noen assosiasjon mellom bruk av snus og RA (RR 1,0 (95 % KI 0,9–1,2)) UC (RR 1,1 (95 % KI 0,9–1,2)), CD (RR 0,9 (95 % KI 0,8–1,1)) eller sarcoidosis (RR 1,1 (95 % KI 0,8–1,5)). Det ble funnet økt risiko ved røyking for RA og CD og for UC blant tidligere røykere og nedsatt risiko for sarkoidose (Carlens et al., 2010).

*Andersson et al., 2013*

I en multisenter observasjonsstudie ble 2800 pasienter med leddgikt (rheumatoid artritt (RA)) inkludert i perioden 1992–2005. Sykdomsaktiviteten ble registrert ved inklusjon og senere ved hver oppfølging. Pasientene ble fulgt opp med spørreskjema i 2010. I alt 1525 pasienter besvarte spørreskjema om bruk av tobakk. Det var 51 snusbrukere som ble sammenlignet med 49 pasienter som aldri hadde røykt. Det ble ikke funnet noen forskjell på sykdomsaktivitet ved inklusjon og ved 6 oppfølginger gjennom 5 år. Etter justering for sykdomsklasse, varighet og bruk av medisiner hadde snusbrukerne lavere sykdomsaktivitet ved den første oppfølgingen. Studien omfatter få pasienter med snus og pasienter som ikke brukte tobakk (Andersson et al., 2013).

#### **6.7.1.5 Andre helseutfall**

##### **Mage-tarmsykdom**

*Aro et al., 2010*

Denne nord-svenske studien er en tverrsnittsstudie, hvor målet var å undersøke om snus påvirket øvre gastrointestinale symptomer, slimhinneforandringer ved histologi og infeksjonsrate med *Helicobacter pylori*. Et utvalg på 2860 personer fra en voksen befolkning ble tilfeldig utvalgt, 2122 besvarte spørreskjema og 1001 ble utvalgt til øsofagogastroduodenoskopi med biopsi, og undersøkelse av *Helicobacter pylori*. Ingen symptomgruppe var assosiert med snusbruk. Tidligere og nåværende snusbruk var assosiert med en økt forekomst av hyperplasi i basalcellelaget i spiserøret like over overgangen til magesekken og forlengelse av papillae i slimhinnen. Røyking var også assosiert med samme type forandring. Bruk av snus var ikke assosiert med forekomst

av magesår, i motsetning til røyking, som var assosiert med en økt risiko (Aro et al., 2010).

*Katsika et al., 2007*

I denne studien ble snusbruk og risiko for gallestenssykdom undersøkt. Deltakerne ble rekruttert fra det svenske tvillingregisteret, som ble koplet til diagnoseregisteret ved utskrivning fra sykehus og dødsårsaksregisteret. Snusbruk viset ingen assosiasjon med gallestenssykdom (Katsika et al., 2007).

### **Kronisk smerte**

*Jakobsson et al., 2008*

I denne tverrsnittsstudien ble 384 pasienter med kronisk smerte rekruttert, og mulig assosiasjon mellom smerteintensitet og tobakksbruk og snusbruk ble undersøkt. Mens det var en signifikant høyere smerteintensitet blant dem som røykte, var det ingen høyere smerteintensitet blant snusbrukere sammenlignet dem som ikke brukte snus (Jakobsson, 2008).

### **Osteoporose (beinskjørhet)**

*Quandt et al., 2005 (omtalt i SCENIHR)*

I denne studien ble en multi-etnisk populasjon av 240 eldre kvinner (>60år) rekruttert, og en mulig sammenheng mellom røykfri tobakksbruk og beinmineraltettheten undersøkt. Beinmineraltettheten avtar med årene, og nedgangen var større hos kvinner, både tidligere og daværende brukere av røykfri tobakk, enn hos dem som ikke brukte tobakk. Risikoen for osteoporose (beinskjørhet) var noe høyere for kvinnelige brukere av røykfri tobakk (Quandt et al., 2005).

#### *6.7.2 Samlet vurdering*

På grunn av få tilfeller av MS blant snusbrukere og kombinert bruk av snus og røyking i studien til Carlens og medarbeidere (2010), er det vanskelig å påvise effekt av snus alene. Denne studien tillegges derfor mindre vekt enn studiene til Hedström og medarbeidere (2009, 2013), som viste at bruk av snus var assosiert med en redusert risiko for å få MS. Funn av en dose-responsammenheng mellom kumulativ dose av snus med den reduserte risikoen styrker sammenhengen, i tillegg til at nikotin andre studier har vist en antiinflammatorisk effekt (se referanser i Hedstrom et al. 2013).

Når det gjelder andre helseutfall, er det så få studier at det ikke er mulig å konkludere om bruk av snus kan påvirke disse.

#### *6.7.3 Konklusjoner*

- Det er noen indikasjoner på at bruk av snus kan være assosiert med en redusert risiko for å utvikle MS.
- Det er få studier om røykfri tobakk og andre helseutfall. Det er derved for lite grunnlag til å konkludere om snusbruk påvirker risiko for andre helseeffekter utover helseutfall beskrevet i de andre kapitlene.

## 6.8 Øker bruk av snus blant unge ikke-røykere risiko for senere røyking?

### 6.8.1 Tidligere vurderinger

*Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Norge 2005*

I den norske rapporten omtales en svensk studie (Galanti et al., 2001) og tre amerikanske studier (Haddock et al., 2001; O'Connor et al., 2003; O'Connor et al., 2005; Tomar, 2003 a). O'Connor et al., 2003 brukte samme datamateriale og samme analyseteknikk som Tomar et al., 2003, men inkluderte i tillegg et sett psykososiale risikofaktorer. Dette resulterte i to ulike konklusjoner. Studier som har analysert sammenhengen mellom bruk av skandinavisk eller amerikansk snus og påfølgende oppstart av røyking, er ikke sammenfallende. Grunnlaget for å konkludere om bruk av snus øker sannsynligheten for etterfølgende røykestart, er derfor usikkert.

*Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet, Sverige 2005*

Overgangen mellom snusbruk til røyking omtales ikke i den svenske rapporten.

*New Zealands helsemyndigheter (New Zealand Health Technology Assessment; NZHTA) 2007*

Om snusbruk resulterer i røykeinitiering er lite omtalt i denne rapporten. Det nevnes at det har vært motstridende konklusjoner basert på en rekke studier om hvorvidt snusbruk gir opphav til røykeinitiering.

*EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2008*

Rapporten inkluderte fire svenske studier (Furberg et al., 2005; Galanti et al., 2001; Galanti et al., 2008; Ramstrom & Foulds, 2006) og fem amerikanske studier (Haddock et al., 2001; O'Connor et al., 2003; O'Connor et al., 2005; Tomar, 2003 a, 2003 b). De svenske dataene støtter ikke oppunder teorien om at røykfri tobakk (snus) øker risikoen for senere røyking (gateway to smoking), og tolkningen av de to amerikanske studiene er avvikende.

### 6.8.2 Nyere studier

Det systematiske litteratursøket avdekket 286 referanser som omfattet snusbruk og etterfølgende røykeinitiering. Selve søket var ikke avgrenset til ungdom og unge voksne, men vi valgte å avgrense vår gjennomgang til yngre aldersgrupper. Overgang fra snus til røyk hos voksne med et etablert tobakksbruk anses ikke som et stort problem, og er nok mindre vanlig enn omvendt - overgang fra røyk til snus. Blant de 286 studiene fant vi 10 relevante studier som omhandlet mulige overganger mellom snusbruk og røyking hos ungdom eller unge voksne.

*Haddock et al., 2001*

Haddock og medarbeidere (2001) studerte 7264 rekrutter og med ett års oppfølgingstid fra 1995 til 1996. Alder ved første undersøkelse (baseline) var 19,8 år, og 403 av dem brukte en eller annen form for snus eller røykfri tobakk (SLT), mens 198 var eks-brukere av røykfri tobakk. Ved oppfølgingen rapporterte 27 % av de daglige snusbrukerne og 26,3 % av eks-brukerne røyking siste uke. Blant menn som aldri hadde brukt røykfri tobakk ble røyking siste uke rapportert av 12,9 %. I en regresjonsmodell der det ble kontrollert for etnisitet og inntekt, viste brukere (OR=2,33, 95 % KI 1,84–2,94) og eks-brukere (OR=2,27, 95 % KI 1,64–3,15) av røykfri tobakk en høyere tendens til å rapportere røyking ved oppfølgingen enn aldri-brukere. Resultatene ble også testet i en annen regresjonsanalyse med flere risikofaktorer, som

risikoatferd, alkoholbruk, grad av fysisk aktivitet og kosthold. Det ble konkludert med at røykfri tobakk var en sterk prediktor for å begynne å røyke blant unge menn. (Se artikkel I i tabellen i Vedlegg 3) (Haddock et al., 2001).

*Galanti et al., 2001, 2008*

I en serie studier ble 2938 ungdommer i BROMS-kohorten i Stockholmsregionen, fulgt opp årlig fra 11 til 18 år. 70 % av tobakksbrukerne startet med røyking, mens 11 % begynte med snus før røyking og 19 % begynte med begge typer tobakk innenfor det samme året. De som ved første undersøkelse (baseline) rapporterte at de allerede hadde brukt tobakk, hadde høyere risiko for å være røykere og/eller snusbrukere ved 18-års alder, sammenlignet med aldri brukere. Den laveste relative risikoen fant man hos dem som hadde brukt bare snus, og den høyeste hos dem som på baseline allerede hadde eksperimentert med begge tobakkstypene.

Ungdom som på noe tidspunkt startet tobakksbruken med sigaretter eller med begge tobakkstyper, hadde høyere sannsynlighet enn «snus-startere» for å ende opp som røykere (justert OR for «sigarett- startere»=1,42, 95 % KI=0,98–2,10; OR for «kombinasjons-startere»=2,54, 95 % KI=1,68–3,91). Det var bare «kombinasjons-starterne» som hadde signifikant høyere sannsynlighet for å være tobakksbrukere ved 18 års alder, sammenlignet med «snus-starterne», men her var det store kjønnsforskjeller. Blant jentene predikerte det å starte med sigaretter, men ikke det å starte med snus, senere røyking og tobakksbruk. Økende alder ved oppstart var assosiert med avtakende risiko for å bli tobakksbruker, uavhengig av kjønn og hvilket tobakksprodukt man startet med. Intensitet av tobakksbruk ved 18-års alder hadde ikke sammenheng med hvilket produkt man hadde startet med.

Første artikkel fra 2001 konkluderte med at gutter som eksperimenterte med snus oftest ble røykere. Men dette var tidlig i BROMS-kohorten, og guttene var bare 11–12 år. I neste artikkel ble det konkludert med at maksimalt 6 % av røykeprevalensen hos 18-åringene teoretisk kunne tilskrives en effekt av snusbruk (eller en overgang fra snus til røyk). Rekkefølgen av oppstart med tobakksprodukter er en prediktor for utviklingen av videre tobakksbruk for jentene, men ikke for guttene. Lav alder og det å starte med begge tobakkstyper innen et kort tidsintervall predikerer økt tobakksbruk ved oppfølging. (Se artikkel II og VII i tabellen i Vedlegg 3) (Galanti et al., 2001; Galanti et al., 2008).

*Tomar et al., (2003 a)* undersøkte snusbruk og initiering av snus i en representativ amerikansk kohort av 3996 gutter i alderen 11–19 år. Selvrappert informasjon om tobakksvaner ble samlet inn i 1989 og 1993. Gutter som brukte snus ved baseline (og ikke røykte og ikke tidligere hadde røykt) hadde mer enn 3 ganger så høy sannsynlighet for å være røykere 4 år senere (23,9 % versus 7,6 %; justert OR=3,45, 95 % KI 1,84–6,47) som gutter som ikke var snus-brukere ved baseline. Til sammenligning var det bare 2,4 % av dem som røykte ved oppstart, og bare 1,5 % av opprinnelig ikke-røykere som hadde begynt å bruke snus etter 4 år. Det ble justert for alder og etnisitet. Mer enn 80 % av dem som røykte ved baseline røykte fortsatt etter 4 år. Det ble konkludert med at snusbruk hos de 11-årige guttene medvirket til at flere var røykere når de ble 19 år. (Se artikkel III i tabellen i Vedlegg 3) (Tomar, 2003 a).

*O'Connor et al., (2003, 2005)* har kritisert Tomar's (2003 a) artikkel for ikke å ha kontrollert for flere variable i analysen (O'Connor et al., 2003; O'Connor et al., 2005).

*Kozlowski et al., 2003*

Kozlowski og medarbeidere brukte data fra National Health Interview Survey 1987

(Cancer Control Supplement) i en tverrsnittsstudie med retrospektive spørsmål om tobakk (sigaretter, snus og tyggetobakk). 2614 menn i alderen 23–34 år ble inkludert i studien. Av dem som noen gang hadde brukt røykfri tobakk, sammen med sigaretter eller uten, kunne 77,2 % (KI:71,3– 83,3) klassifiseres som ikke-gateway-brukere (dvs. at tidligere bruk av røykfri tobakk ikke hadde økt sannsynligheten for senere røyking), ved at 35,0 % (95 %, KI 29,9–40,1) bare hadde brukt røykfri tobakk og 42,2 % (95 %, KI: 36,8–47,7) hadde brukt sigaretter først. De som brukte sigaretter før snus (moist snuff) hadde 2,1 gang så stor sjanse til å ha sluttet å røyke (95 % KI 1,21–6,39) som dem som bare brukte sigaretter. Forfatterne konkluderte med at den store majoriteten av brukere av røykfri tobakk ikke vil gå over til sigaretter. (Se artikkel IV i tabellen i Vedlegg 3) (Kozlowski et al., 2003).

*Haukkala et al., 2006*

I en studie der Finland var et av seks land som deltok i studien (ESFA - European smoking prevention framework approach study), hadde 2816 elever i alderen 13–16 år fra 27 skoler i Helsinki fylt ut spørreskjema fire ganger i perioden 1998–2001, med informasjon om bl.a. røykevaner, eksperimentering med snus, nikotinavhengighet m.m. Til tross for at snus ikke selges i Finland (EU-forbud mot salg), er snusbruk vanlig blant ungdom, og eksperimentering med snus blant gutter økte fra 7 til 43 % fra sjuende til niende klasse, tilsvarende økning for jenter var fra 2 til 13 %. De som hadde eksperimentert med snus, hadde høyere sannsynlighet for ukentlig røyking senere (OR=4,38, 95 % KI (2,82–6,80)). Blant guttene predikerte røyking senere bruk av snus, og eksperimentering med snus predikerte også senere ukentlig røyking. Virkningen av eksperimentering med snus på senere eksperimentering med røyking var mindre enn motsatt. Kombinasjonsbruk var vanlig. Kombinasjonsbruk av snus og sigaretter var assosiert med høyere score for nikotinavhengighet blant gutter. (Se artikkel V i tabellen i Vedlegg 3) (Haukkala et al., 2006).

*Severson et al., 2007*

Severson og medarbeidere (2007) studerte risikoen for å begynne å røyke blant 2263 gutter i en kohort med 7. (12–13 år) og 9. klasse (14–15 år) i 1994–95 og med oppfølging i 9. (14–15 år) og 11. klasse (16–17 år) i 1998–99. De fant at opptak av ukentlig røyking på oppfølgingstidspunktet (etter to år) var assosiert med bruk av røykfri tobakk (ST) ved basisundersøkelsen. Guttene oppga at de aldri hadde røykt ved baseline. Bruk av røykfri tobakk ved baseline var en signifikant risikofaktor for at ungdommene hadde begynt å røyke 2 år senere (OR=2,55, 95 %, KI 1,45–4,47,  $p<0,001$ ), kontrollert for røyking hos foreldre, søsken eller nær venn, karakterer, alkoholbruk siste 30 dager og indeks for avvikende atferd. (Se artikkel VI i tabellen i Vedlegg 3) (Severson et al., 2007).

*Stenbeck et al., 2009*

Ved bruk av et panel fra de svenske levekårsundersøkelsene fra 1988/9 til 1996/7, ble tobakksbruken hos 2156 menn 16–84 år undersøkt. Et underutvalg i alderen 16–44 år ble analysert separat. Forholdet mellom snusbruk og røyking ble analysert ved hjelp av «contingency table models». For aldersgruppen 16–44 år hadde omtrent seks sluttet å røyke for hver som hadde begynt å røyke. For den samme aldersgruppen ble det oppgitt en OR på 0,52 for å være daglig røyker i 1996/7 hvis du brukte snus daglig i 1988/9 (95 % KI 0,33–0,80). Tidligere snusbruk i den yngste aldersgruppen førte ikke til høyere, men til lavere sannsynlighet for å røyke på et senere tidspunkt. (Se artikkel VIII i tabellen i Vedlegg 3) (Stenbeck et al., 2009).

*Timberlake et al., 2009*

Timberlake og medarbeidere matchet snusbrukere fra National Longitudinal Study of Adolescent Health med ungdom fra «middle (11–14 år) eller high-school» (15–18 år) som ikke brukte snus i 1995 (496 par), og fulgte dem frem til de var unge voksne og hadde en mer etablert tobakksbruk i 2002. Før matching for «propensity score» var ujustert risiko for å bli daglig røyker signifikant høyere for dem som brukte røykfri tobakk enn for ikke-brukere, men en relativ risiko på 1,3–2,0 ( $p < 0,001$ ). Med propensity score-metoden, ble det ikke funnet økt risiko for røyking blant tidligere snusbrukere. Det ble konkludert med at det sannsynligvis er ulike risikofaktorer for røyking ved basisundersøkelsen i 1995 som fører til assosiasjonen mellom de to tobakkstypene. (Se artikkel IX i tabellen i Vedlegg 3) (Timberlake et al., 2009).

*Grøtvedt et al., 2013*

I en skolebasert ungdomsundersøkelse ble et spørreskjema fylt ut på to tidspunkter, ved 16 år i 2001 og ved 19 år i 2004. Det ble undersøkt om gutter som brukte snus ved basisundersøkelsen, men som aldri hadde røykt, hadde økt risiko for å være røykere tre år senere. Snusbruk på baseline var assosiert med økt risiko for senere kombinasjonsbruk ved oppfølgingen både for kombinasjonsbruk versus ikke-tobakk (OR = 3,49, 95 % KI 1,8–6,8) og for kombinasjonsbruk versus ikke-røyking (referansegruppen på oppfølgingen besto da av ikke-røykere, men eventuelt snusbrukere; OR=1.88, 95 % KI 1,1–3,3). Tidligere snusbrukere som ved oppfølging var kombinasjonsbrukere, foretrakk daglig snusbruk og røyking av og til. Snusbruk hos 16-åringene var derimot ikke assosiert med økt risiko for å være utelukkende røyker som 19-åring. Det ble justert for kjente risikofaktorer for røyking. Det ble konkludert med at unge menn som brukte snus ved baseline hadde økt risiko for senere kombinasjonsbruk. Derfor kan snusbruk føre til røyking. (Se artikkel X i tabellen i Vedlegg 3) (Grøtvedt et al., 2013).

*Lund and Scheffels 2014*

Med data fra røykevaneundersøkelsene i perioden 2005–2011 fra Statistisk sentralbyrå og Helsedirektoratet (total utvalgsstørrelse 8313 med syv årlige tverrsnittsundersøkelser), ble alder ved opptak av snusbruk studert i sammenheng med senere røyking. Undersøkelsene hadde retrospektive spørsmål om røyking og snusbruk, debutalder og spørsmål om hvilket tobakksprodukt de hadde brukt først. Røyking og snusbruk ble definert som «nåværende tobakksbruk», og inkluderte både av-og-til-bruk og daglig bruk. Alle som rapporterte å ha brukt snus en eller annen gang, og hadde begynt med snus før sigaretter, eller som var aldri-røykere, utgjorde et underutvalg på 409 (84 % menn, 61 % var mellom 15 og 30 år, gjennomsnittsalderen var 29,4 år, 30 % hadde en eller annen gang røykt). Alle som en eller annen gang hadde røykt, ble definert som kombinasjonsbrukere, uavhengig av om røyking og snusbruk hadde vært samtidig eller ikke. Alle kombinasjonsbrukerne i underutvalget hadde startet med snus før sigaretter. Assosiasjonen mellom alder ved snusstart og risikoen for å bli røyker senere ble studert. Det ble konkludert med at de som begynte å bruke snus før de var 16 år hadde en høyere risiko for senere å bli røykere enn dem som begynte med snus etter 16 år (OR=3,1, 95 %, KI 1,98–4,76). Prevalens av røyking hos dem som begynte tidlig med snus var 22,9 %, hos dem som aldri hadde brukt snus var prevalensen 29,6 %. Blant dem som hadde begynt med snus etter 16 år, var røykeprevalensen 5,9 %. Alder for snusdebut var en viktig faktor for assosiasjonen mellom snusbruk og røyking. (Se artikkel XI i tabellen i Vedlegg 3) (Lund & Scheffels, 2014).

*Artikkelen over av I. Lund og J. Scheffels tas ikke med i en samlet vurdering av relevante artikler, siden design og forskningsspørsmål ikke kan svare på om snusbruk medvirker til senere røyking. Den omtales likevel fordi dette er en ny, norsk artikkel av interesse for forskning om snusbruk blant unge i Norge.*

### 6.8.3 Samlet vurdering

Alt i alt var det fem artikler som indikerte at snusbruk ved studiestart kunne medvirke til senere røyking. Disse var: *Haddock et al., 2001*, en artikkel fra USA som var relativt gammel, med datainnsamling frem til 1996. Det var ikke justert for tidligere røyking. På den positive siden var dette en stor kohort, med en sammensatt gruppe unge menn, og flere konfunderende faktorer ble kontrollert for i analysen. Studien til *Tomar et al., 2003* var også relativt gammel med siste datainnsamling i 1993. Det ble bare kontrollert for svært få konfunderende faktorer. Ellers er dette en god studie med fire års oppfølging og snusbrukere som ikke tidligere hadde røykt ved studiestart. Studien til *Haukkala et al., 2006* var mangelfull med hensyn til kontroll for konfunderende faktorer; det ser ikke ut til at det ble justert for tidligere røyking eller eksperimentering med røyking før snusstart. Positivt med hensyn til relevans for norske forhold er at dette gjelder svensk snus. I studien til *Severson et al., 2006*, var siste datainnsamling så tidlig som i 1999. Ellers er dette en god studie der viktige konfunderende faktorer er tatt med. Gutter som brukte snus ved studiestart var ikke-røykere og hadde aldri røykt. *Grøtvedt et al., 2013* hadde høy deltakelse ved baseline, men med selektert utvalg på oppfølgingen på grunn av frafall (50 %). Studiens styrke er at flere viktige konfunderende faktorer kunne testes i analysene, og at det ble kontrollert for om snusbrukere (svensk snus) ved studiestart hadde røykt tidligere.

Alt i alt var det fire artikler som indikerte at snusbruk ved studiestart ikke medvirket til senere røyking. Disse var: *Kozlowski et al., 2003*. Denne studien var en tverrsnittsundersøkelse fra 1987 med retrospektive spørsmål. Det er noe uklarhet om hva som ble brukt som referansegruppe i logistisk regresjon. Det var positivt at det var mulig å kontrollere for tidligere røyking. Ved å gjøre det ble en i utgangspunktet positiv effekt borte, og de fant ingen overgang fra snus til røyk. *Galanti et al., 2001 og 2008* sees her under ett, siden det er to publikasjoner fra samme kohort (BROMS-studien). Det var sparsomt med konfunderende faktorer i analysen. Ellers er studien av god kvalitet, med svensk datamateriale og svensk snus. *Stenbeck et al., 2009* var noe utydelig med antall respondenter i de to aldersgruppene, siste datainnsamling i 1996–97. De hadde bare kartlagt daglig bruk av tobakk. På den positive siden var det lang oppfølgingstid og svensk snus (i og rundt Stockholm). Studien til *Timberlake et al., 2009* er av god kvalitet med mange konfunderende faktorer som det er kontrollert for i analysen. Begge kjønn er med. Fremstillingen er ryddig, metodisk interessant med matching av mest mulig like par når det gjelder risikofaktorer for tobakksbruk, med en snusbruker og en ikke-snusbruker. Parene ble fulgt opp fra ungdom til unge voksne.

*Fem artikler indikerte en overgang fra snus til røyk, (dvs. en økt risiko for senere røyking blant snusbrukere), mens to av studiene ikke hadde kontrollert for tidligere røyking på ved studiestart, og vi vet ikke om dette har hatt betydning for utfallet. Av de fire studiene som indikerte at snusbruk ikke medvirker til overgang fra snus til røyk, var bare en av studiene overbevisende med hensyn til metoder og fremstilling (Timberlake et al., 2009).*



#### 6.8.4 Konklusjoner

- Det er motstridende resultater når det gjelder spørsmålet om snusbruk øker risiko for senere røyking blant ikke-røykere.
- Det er overvekt av holdepunkter for at snusbruk øker risiko for senere røyking, men studiene har mangler. Holdepunktene for at bruk av snus ikke øker risiko for senere røyking er svake, og studiene er i større grad mangelfulle.

### 6.9 Dose-responsvurdering

Når det gjelder sammenhenger mellom snusdose og uønskede helseeffekter kan en tenke seg to typer dose-respons-sammenhenger. Den første av disse vil gjelde for de fleste av snusens helseeffekter. I dette tilfellet må det brukes en viss mengde snus før helseeffekter opptrer, og alvorlighetsgraden av disse vil øke med økende mengde snusbruk. Den andre typen dose respons-sammenheng kan knyttes til eksponering for kreftfremkallende stoffer som skader arvematerialet. For slike stoffer vil det ikke være mulig å fastsette en minste dose som skal til for å utløse kreft. Risikoen for at stoffet utløser kreft vil være liten ved en svært lav dose og øke med økende dose. Dette viser seg f.eks. ved tobakksrøyking. Alvorlighetsgraden vil derimot være uavhengig av dosen, er kreftsykdommen allerede i gang spiller det ingen rolle for sykdomsforløpet om den er utløst av en høy eller lav dose kreftfremkallende stoff.

I svært få av studiene som ligger til grunn for identifisering av de uønskede helseeffektene som er forbundet med bruk av snus, har det vært sett på graden av snusbruk (se også kapittel 3.4 Metodeutfordringer). Dette gjelder snusens innhold av nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer, hvor mye snus som har vært brukt, på hvilket tidspunkt snus har vært brukt og hvor lenge snus har vært brukt. Ofte har hovedtype snus vært angitt, men ikke hvilken gruppe den tilhører, for eksempel med hensyn til innhold av nikotin. Definisjonen av snusbruk har vært noe ulik i studiene. I noen tilfeller har dosen vært angitt som antall bokser per uke (Hansson et al., 2009; Norberg et al., 2006; Ostenson et al., 2012). Total mengde snus har vært angitt i antall boksår (ett boksår tilvarer en boks daglig i ett år) (Hedstrom et al., 2009) på tilsvarende måte som totaleksponering for sigaretter angis, i pakkeår der ett pakkeår er 20 sigaretter daglig i ett år. For flere av helseutfallene ved røyking er det vist en sammenheng mellom risiko for helseutfall og kumulativ totaldose av sigaretter, dvs. antall pakkeår.

Et av de få tilfeller der en har undersøkt doseforhold og risiko for utløsning av en skadelig helseeffekt, er snusbruk og diabetes type 2. Risikoen for utvikling av diabetes mellitus type 2 er påvist ved et snusforbruk på 5 eller flere bokser per uke. Bortsett fra den økte risikoen for å utvikle diabetes type 2 i forbindelse med et høyt forbruk av snus, er det ikke mulig å si noe om størrelsen på snusforbruket og risiko for uønskede helseutfall. Det er likevel grunn til å tro at både størrelsen av snusbruken, varigheten og når i livet en bruker snus er av betydning for om de uønskede helseskadene utløses og for deres alvorlighetsgrad. Når det gjelder størrelsen på kreftrisikoen, er varighet og mengde av betydning for denne. Trolig vil også en tidlig start kunne øke risiko slik man har sett i dyreforsøk for andre kreftfremkallende stoffer (Hattis et al., 2004).

For kreftrisikoen vil innholdet av TSNA ha betydning, og for helseeffekter der nikotin spiller en vesentlig rolle vil innholdet av nikotin være av betydning. Det er imidlertid ikke mulig ut fra de epidemiologiske studiene å tallfeste størrelsen på risikoen for helseeffektene ved snusbruk.

## 7. Risikokarakterisering

I dette kapitlet sammenfattes eksponeringskunnskapene om snusbruk i befolkningen og helsefarene ved bruk av snus.

I 2013 brukte 9 % av den voksne befolkningen snus daglig, mens 4 % brukte snus av og til. Flere menn enn kvinner snuste. Mens 14 % menn og 4 % kvinner snuste daglig, var tallene for dem som brukte snus av og til henholdsvis 5 % for menn og 3 % for kvinner. Snusbruken var særlig stor i aldergruppen 16–24 år. Mens 33 % av mennene brukte snus daglig eller av og til, gjaldt dette 23 % av kvinnene. Snusbruken i befolkningen øker, og økningen i snusbruk har skjedd over de siste 20 årene for menn og de siste 10 årene for kvinner, fra noen få prosent til dagens tall.

Økningen i bruk av snus er aller størst i de yngste aldersgruppene både blant menn og kvinner. Det foreligger ingen tegn til at den stopper opp. Snusbruken blant åttende-klassinger viste betydelige forskjeller, og var høyest blant dem med dårligst opplevd familieøkonomi. Det var imidlertid liten forskjell i snusbruk blant voksne når det gjelder utdannelsesnivå.

Mengden snus som brukes varierer, og er i gjennomsnitt 10,6 doser daglig, dvs. 0,9 gram per dose for porsjonssnus eller 3 bokser per uke for bokser med 24 porsjoner per boks. Snusbrukere har snus liggende inne i munnen i gjennomsnitt 11–14 timer/dag.

Innholdet av nikotin i ulike snusprodukter varierer, fra noen få mg/g opptil 20 mg/g snus, som finnes i de sterkeste snusproduktene på markedet, og er typisk 7–8 mg/g. Eksponeringen for nikotin fra snus med typisk innhold av nikotin vil fra hver dose snus være noe større enn fra en sigarett.

Inntaket av TSNA vil variere betydelig med type snus som brukes og bruksmønsteret. Nivåene av TSNA i den svenske snusen er 0,48–3,1 µg/g snus. Hvis en antar at TSNA blir frigjort i samme grad som nikotin, 60–90 % kan den lokale eksponeringen i munnhulen, ved et forbruk på 10 snusporsjoner per dag, komme opp i nivåer på ca 2,6 til 25 µg/dag som dels kan tas opp direkte eller svelges.

Samlet i alle aldersgrupper er det 5 % som både bruker snus og røyker. Det er vanligst å bruke snus daglig og røyke av og til.

### 7.1 Kreft

Av de 3 kreftformene som er sikkert knyttet til bruk av snus, er kreft i bukspyttkjertelen den vanligste med ca 710 nye tilfeller årlig blant norske kvinner og menn (gjennomsnitt 2008–2012 (Cancer Registry of Norway, 2014)), mens kreft i spiserør og tunge/munnhule rammer henholdsvis ca 230 og 200 personer årlig. Kreft i bukspyttkjertelen er en av de alvorligste kreftformene, og førte til 724 dødsfall i Norge i 2012, mot 205 dødsfall av kreft i spiserøret og 74 dødsfall av kreft i tunge/munnhule. I oppfølgingsstudier av snusbrukere kan det være vanskelig å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke når man undersøker sjeldne kreftformer og når det er få som har brukt snus over mange år.

Det er ikke mulig å kvantifisere kreftrisikoen forbundet med bruk av snus. Gitt at også lave doser med tobakksspesifikke nitrosaminer utgjør en kreftrisiko, vil en økende bruk av snus føre til en økende befolkningsrisiko for snus og TSNA-relaterte kreftformer og et økt antall tilfeller av disse kreftformer. Samtidig er flere av de

snusrelaterte kreftformene også relatert til røyking. Kreftrisikoen i befolkningen, og som viser seg på kreftstatistikken, vil derfor være knyttet til den samlede bruk av snus og røyking i befolkningen. Når det gjelder røyking vil dette i tillegg innebære eksponering også for kreftfremkallende stoffer i tobakksrøyk. Det er en sterk økning i bruk av snus blant ungdom. Betydningen for senere kreftrisiko av eksponering for kreftfremkallende stoffer i snus tidlig i livet er usikker, Det finnes imidlertid holdepunkter, blant annet fra dyreforsøk, for at eksponering for kreftfremkallende stoffer i vekstperioder er forbundet med høyere kreftrisiko senere (Hattis et al., 2004).

Sammenlignet med en som ikke bruker snus (eller røyker), vil bruk av snus føre til økt risiko for utvikling av enkelte kreftformer. Den totale kreftrisikoen er imidlertid lavere enn den betydelige risikoen man utsettes for ved å røyke. Sannsynligvis skyldes dette at røyking gir eksponering for kreftfremkallende forbrenningsprodukter.

## 7.2 Uønskede svangerskapsutfall

Bruk av snus i svangerskapet er forbundet med redusert fødselsvekt, økt risiko for prematur fødsel og dødfødsel. I tillegg har dyreforsøk vist at nikotineksponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt atferdsendringer, og hemmer lungeutvikling. Også mange av effektene av røyking under svangerskapet kan være knyttet til nikotineksponering. På denne bakgrunn kan vi ikke utelukke at snus også vil kunne forstyrre fosterutviklingen på kritiske punkter, selv om dette ikke er påvist i befolkningsstudier.

Vi har begrenset kunnskap om omfanget av snusbruk i svangerskapet, men det er indikasjoner på at bruk av snus blant gravide øker. Omkring 20 % av brukerne så ut til å fortsette med snus i svangerskapet. Med den sterkt økende bruken blant unge kvinner, vil risikoen for at flere gravide kommer til å bruke snus øke i årene som kommer. Konsekvensene vil kunne bli en økning i uønskede svangerskapsutfall og nikotin relaterte utviklings-forstyrrelser i fosteret og barnet.

## 7.3 Hjerte- og karsykdommer

Hjerte- og karsykdommer er til tross for bedret prognose etter hjerteinfarkt eller hjerneslag fortsatt blant de ledende årsaker til sykdom og for tidlig død i befolkningen. Bruk av snus synes særlig å være knyttet til økt risiko for tidlig død etter oppstått hjerneslag eller hjerteinfarkt. Det er bemerkelsesverdig at å slutte med snus etter hjerteinfarkt kan halvere dødeligheten. Dette er i samme størrelsesorden som den effekten som oppnås ved å slutte å røyke. Bruken av snus i den eldre del av befolkningen, som i størst grad rammes av hjerte- og karsykdommer, øker ikke i samme grad som blant de unge. Det er grunn til å fraråde bruk av snus som middel til å slutte å røyke for dem som har gjennomgått hjerteinfarkt eller slag.

## 7.4 Diabetes mellitus type 2 (DMT2), overvekt og andre metabolske forstyrrelser

Det har vært en økning av DMT2 overvekt og metabolsk syndrom i den norske befolkning. Risiko for å få DMT2 er særlig økt ved et forbruk av snus på 5 bokser eller mer per uke. I hvilken grad et lavere forbruk representerer en risiko, vet vi ikke. Det høye forbruksnivået som er forbundet med økt risiko, ligger over gjennomsnittet blant snusbrukerne, som ligger på ca 3 bokser per uke. Hvor mange som bruker  $\geq 5$  bokser per uke vet vi ikke. Dersom disse effektene av snus er knyttet til nikotineksponering, vil også bruken av snus med høyt nikotininnhold, f.eks. 20 mg/g, som er på markedet, ha betydning. Vi kjenner ikke til hvordan forbruksmønsteret er for produkter med høyt nikotininnhold.

### **7.5 Munnhelse**

Økt snusbruk i befolkningen vil på lang sikt kunne føre til dårligere munnhelse i form av flere personer med snusinduserte skader i munnslimhinnen, som i de fleste tilfeller tilheles hvis man slutter med snus. Lokalt der snusen plasseres, kan det oppstå varig tilbaketrekking av tannkjøttet.

### **7.6 Risiko for røyking**

Vi har i denne vurderingen sett spesielt på risiko for senere start av røyking blant unge snusbrukere. Resultatene fra studiene er ikke entydige, men heller i retning av en økt risiko. Gitt den begrensede kunnskapen vi har om dette, kan det ikke utelukkes at den sterkt økte bruken av snus blant unge kan føre til økt røyking.

En stor andel av dem som bruker snus røyker også. Den vanligste formen for dobbeltbruk er daglig bruk av snus og røyking av og til. Vi mangler kunnskap om hvorvidt snus i dette tilfellet er med på å opprettholde røyking.

## 8. Konklusjoner

### 8.1 Eksponering

- Snus er et røykfritt oppmalt tobakksprodukt som brukes i munnen mellom tannkjøttet og leppen, og inneholder som andre tobakksprodukter det biologisk aktive og avhengighetsskapende stoffet nikotin, i tillegg til kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA).
- Snus produseres ikke i Norge. Den samlede import av snus og skråtobakk var i 2013 1815 tonn totalt og 1774 tonn fra Sverige. I tillegg kommer privat import fra grensehandel.
- I 2013 brukte anslagsvis 525 000 personer snus daglig eller av og til (19 % menn og 7 % kvinner). Snusbruken var særlig stor i aldergruppen 16-24 år, der 33 % av mennene og 23 % av kvinnene brukte snus.
- Snusbruken i befolkningen øker, særlig blant de unge, og økningen i snusbruk har skjedd over de siste 20 årene for menn og de siste 10 årene for kvinner, fra noen få prosent til dagens tall. Økningen i snusbruk synes ikke å avta. Blant de aller yngste var bruken av snus høyest blant dem med dårligst opplevd familieøkonomi. Det er indikasjoner på at bruk av snus blant gravide øker. Den sterkt økende bruken blant unge kvinner øker risikoen for at flere gravide vil bruke snus i årene som kommer.
- Mengden snus som brukes varierer, og er i gjennomsnitt ca 10 doser daglig. Det tilsvarer 3 bokser per uke for bokser med 24 porsjoner per boks. Det er anslått at snusbrukere har snus liggende inne i munnen i gjennomsnitt 11–14 timer/dag.
- Innholdet av nikotin i snus ligger typisk på 7-8 mg/g snus, men varierer med ulike snusprodukter fra noen få mg/g opp til over 20 mg/g snus i de sterkeste snusproduktene på markedet. Eksponeringen for nikotin er noe større fra en dose snus enn fra en sigarett, men vil kunne variere med nikotinmengden i snusen som brukes og hvor lenge den holdes inne i munnen.
- Eksponering i munnhulen for tobakksspesifikke nitrosaminer i svensk snustobakk varierer fra 0,26 til 2,5 µg per dose. Til sammenligning er eksponeringen fra en sigarett ca. 0,35 µg.

### 8.2 Helsefarene

#### Nikotin

- Nikotin virker primært via acetylkolinreseptorer (nikotinkolinerg type) og fører til frigivelse av forskjellige signalmolekyler. Disse reseptorene finnes foruten i nervesystemet også i en rekke andre organer og vev som muskler, lunge, endotel, hjerne, nyrer og hud. Nikotin har et betydelig vanedannende potensial.
- Nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet, og fører til økt hjerterefrekvens og økt blodtrykk. Nikotineksponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt atferdsendringer. Også lungeutviklingen kan hemmes.

## Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

- De tobakksspesifikke nitrosaminer (NNK og NNN) er vist både å være kreftfremkallende og å skade arvematerialet (gentoksisk). Derfor kan kreftrisiko ikke helt utelukkes selv ved lave eksponeringsnivåer.

## Snus

- Det er overbevisende holdepunkter for at bruk av røykfri tobakk øker risikoen for kreft i bukspyttkjertelen, spiserøret og munnhulen. Det er noen holdepunkter for at bruk av snus øker risikoen for kreft i magesekk, lunge, tykktarm og endetarm. Det er ikke grunnlag for å vurdere svensk snus som vesensforskjellig i denne sammenheng. På grunnlag av foreliggende studier er det imidlertid ikke mulig å fastslå hvor stor risikoøkningen ved bruk av snus vil være for å få kreft.
- Det er overbevisende holdepunkter for at snusbruk i svangerskapet kan føre til redusert fødselsvekt, økt risiko for prematur fødsel og dødfødsel. Det er enkelte indikasjoner på at snusbruk i svangerskapet kan bidra til svangerskaps-forgiftning, og øke risikoen for pustestans (neonatal apné) samt leppe-/ganemisdannelser.
- Det er få eller ingen holdepunkter for at bruk av snus gir økt risiko for å få hjerte- og karsykdom, hjerteinfarkt eller hjerneslag. Det er derimot overbevisende holdepunkter for at snusbruk kan føre til økt risiko for å dø etter hjerteinfarkt eller hjerneslag. Akutte effekter av snusbruk er økt hjerterytme og økt blodtrykk, og hjertets funksjon kan påvirkes. Det er få eller ingen holdepunkter for at bruk av snus over lang tid er forbundet med permanent økt blodtrykk. Det er indikasjoner på at bruk av snus kan være forbundet med økt risiko for hjertesvikt.
- Det er overbevisende holdepunkter for at et høyt forbruk av snus er forbundet med en økt risiko for diabetes mellitus type 2.
- Bruk av snus gir snus-induserte skader (hvite og/eller røde slimhinneskader (flekker)). Noen av disse skadene er mulige forstadier til kreft, men de fleste av disse skadene går tilbake når man slutter å snuse. Det kan forekomme lokal varig tilbaketrekking av tannkjøttet i området der snusen plasseres.
- Snusbruk og mulig innvirkning på andre helsetilstander har vært undersøkt, men det er gjennomgående få studier. Det er derved for lite grunnlag til å konkludere om snusbruk påvirker risiko for andre helseeffekter.
- De tidligere rapportene har ikke omtalt bruk av snus og mulig betydning for psykisk helse. Ingen studier som ble funnet omtalte dette temaet.
- Det er overvekt av holdepunkter for at snusbruk øker risiko for senere røyking, men studiene har mangler. Holdepunktene for at bruk av snus ikke skulle kunne øke risiko for senere røyking er svakere.

## 8.3 Risiko

### Kreft

- Av de tre kreftformene som er sikkert knyttet til bruk av snus, er kreft i bukspyttkjertelen den mest vanlige. I oppfølgingsstudier av snusbrukere kan det være vanskelig å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke når man undersøker sjeldne kreftformer. Det er ikke mulig å kvantifisere kreftrisikoen forbundet med bruk av snus. Graden av økt kreftrisiko vil sannsynligvis være avhengig av

hvor tidlig man begynner å bruke snus, hvor hyppig og mye snus som brukes, hvor mange år man bruker snus og innholdet av skadelige stoffer i snusproduktet. En økende bruk av snus vil trolig føre til en økende befolkningsrisiko for snus og TSNA-relaterte kreftformer, og et økt antall tilfeller av disse kreftformer. Samtidig er flere av de snusrelaterte kreftformene også relatert til røykevaner i befolkningen. Krefttrisikoen vil derfor være knyttet til den samlede bruk av snus og røyking i befolkningen. Tobakks-røyking vil i tillegg innebære eksponering for kreftfremkallende forbrenningsprodukter i tobakksrøyken.

### **Uønskede svangerskapsutfall**

- Bruk av snus i svangerskapet er i befolkningsstudier forbundet med redusert fødselsvekt, økt risiko for prematur fødsel og dødfødsel. På bakgrunn av dyrestudier og kunnskap om nikotinrelaterte effekter av røyking, kan det ikke utelukkes at snus også vil kunne forstyrre fosterutviklingen på kritiske punkter, selv om dette ikke er påvist i befolkningsstudier. Med den sterkt økende bruken blant unge kvinner, vil risikoen for at flere gravide kommer til å bruke snus øke i årene som kommer. Konsekvensene vil kunne bli en økning i uønskede svangerskaps-utfall og nikotinrelaterte utviklingsforstyrrelser i fosteret og barnet.

### **Hjerte- og karsykdommer**

- Hjerte- og karsykdommer er, til tross for bedret prognose etter hjerteinfarkt eller hjerneslag, fortsatt blant de ledende årsaker til sykdom og for tidlig død i befolkningen. Bruk av snus synes særlig å være knyttet til økt risiko for tidlig død etter oppstått hjerneslag eller hjerteinfarkt. Bruken av snus i den eldre del av befolkningen, som i størst grad rammes av hjerte- og karsykdommer, øker ikke i samme grad som blant de unge. Det er imidlertid grunn til å fraråde bruk av snus som middel til å slutte å røyke for dem som har gjennomgått hjerteinfarkt eller slag.

### **Diabetes mellitus type 2 (DMT2), overvekt og andre metabolske forstyrrelser**

- Risiko for å få DMT2 er særlig stor ved et forbruk av snus på 5 bokser eller mer per uke. Dette forbruksnivået ligger betydelig over gjennomsnittet blant snusbrukere, som ligger på ca 3 bokser per uke. Hvor stor andel som bruker  $\geq 5$  bokser per uke vet vi ikke. Dersom effektene av snus er knyttet til nikotineksposering, vil også bruken av snus med høyt nikotininnhold, f.eks. 20 mg/g, som er på markedet, ha betydning. Vi kjenner ikke til hvordan forbruksmønsteret er for disse produktene.

### **Munnhelse**

- Økt snusbruk i befolkningen vil på lang sikt kunne føre til dårligere munnhelse i form av flere personer med snusinduserte skader i munnslimhinnen, skader som i de fleste tilfeller tilheles hvis man slutter med snus. Lokalt der snusen plasseres kan det oppstå varig tilbaketrekking av tannkjøttet.

### **Risiko for å begynne å røyke**

- Vi har i denne vurderingen sett spesielt på risiko for påfølgende start av røyking blant unge snusbrukere. Resultatene fra studiene er ikke entydige, men heller i retning av en økt risiko. Det kan ikke utelukkes at den betydelige



økte bruken av snus blant unge og nikotinavhengigheten som derved oppstår, vil kunne føre til økt røyking.

- Det er 5 % i befolkningen som både bruker snus og røyker. Blant dem som bruker snus, er det omkring halvparten som også røyker. Den vanligste formen for dobbeltbruk er daglig bruk av snus og røyking av og til. Vi mangler kunnskap om hvorvidt snus kan bidra til å opprettholde røykevaner.

## 9. Referanser

- Accortt, N. A., Waterbor, J. W., Beall, C., & Howard, G. (2002). Chronic disease mortality in a cohort of smokeless tobacco users. *American Journal of Epidemiology*, *156*(8), 730-737.
- Andersson, M. L. E., Bergman, S., & Soderlin, M. K. (2013). The effect of snuff (smokeless tobacco) on disease activity and function in rheumatoid arthritis: Experiences from the better anti-rheumatic pharmacotherapy, a longitudinal multicenter study on early rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, *19*(1), 14-18. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e31828214ed>
- Angman, M., & Eliasson, M. (2008). Snuff and blood pressure. Cross-sectional study of blood pressure in rest among men in the MONICA study in Northern Sweden. *Lakartidningen*, *105*(48-49), 3530-3535.
- Arefalk, G., Hambraeus, K., Lind, L., Michaelsson, K., Lindahl, B., & Sundstrom, J. (2014). Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation*, *130*(4), 325-332. doi: 10.1161/circulationaha.113.007252
- Arefalk, G., Hergens, M. P., Ingelsson, E., Arnlov, J., Michaelsson, K., Lind, L., Ye, W., Nyren, O., Lambe, M., & Sundstrom, J. (2012). Smokeless tobacco (snus) and risk of heart failure: results from two Swedish cohorts. *European Journal of Preventive Cardiology*, *19*(5), 1120-1127. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826711420003>
- Aro, P., Ronkainen, J., Storskrubb, T., Vieth, M., Engstrand, L., Johansson, S. E., Bolling-Sternevald, E., Bolinder, G., Alving, K., Talley, N. J., & Agreus, L. (2010). Use of tobacco products and gastrointestinal morbidity: an endoscopic population-based study (the Kalixanda study). *European Journal of Epidemiology*, *25*(10), 741-750. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-010-9495-8>
- Asplund, K., Nasic, S., Janlert, U., & Stegmayr, B. (2003). Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men: a nested case-control study. *Stroke*, *34*(7), 1754-1759. doi: 10.1161/01.str.0000076011.02935.a1
- Astrom, A. N., & Wold, B. (2012). Socio-behavioural predictors of young adults' self-reported oral health: 15 years of follow-up in the The Norwegian Longitudinal Health Behaviour study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, *40*(3), 210-220. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0528.2011.00657.x>
- Axell, T. (1976 a). A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontologisk Revy. Supplement*, *36*, 1-103.
- Axell, T., Mornstad, H., & Sundstrom, B. (1976 b). The relation of the clinical picture to the histopathology of snuff dipper"s lesions in a Swedish population. *Journal of Oral Pathology*, *5*(4), 229-236.
- Aydos, K., Guven, M. C., Can, B., & Ergun, A. (2001). Nicotine toxicity to the ultrastructure of the testis in rats. *BJU International*, *88*(6), 622-626.
- Baba, S., Wikstrom, A. K., Stephansson, O., & Cnattingius, S. (2012). Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *European Journal of Epidemiology*, *27*(4), 297-304. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9676-8>
- Baba, S., Wikstrom, A. K., Stephansson, O., & Cnattingius, S. (2013). Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *120*(4), 456-462. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12067>

Baba, S., Wikstrom, A. K., Stephansson, O., & Cnattingius, S. (2014). Influence of Snuff and Smoking Habits in Early Pregnancy on Risks for Stillbirth and Early Neonatal Mortality. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(1), 78-83. doi: 10.1093/ntr/ntt117

Balbo, S., Upadhyaya, P., Villalta, P. W., Qian, X., & Kassie, F. (2013). DNA adducts in aldehyde dehydrogenase-positive lung stem cells of A/J mice treated with the tobacco specific lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). *Chemical Research in Toxicology*, 26(4), 511-513. doi: 10.1021/tx400054s

Barnes, D. E., & Bero, L. A. (1998). Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA*, 279(19), 1566-1570.

Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Jacob, P., 3rd. (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of Experimental Pharmacology*(192), 29-60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5\_2

Bergstrom, J., Keilani, H., Lundholm, C., & Radestad, U. (2006). Smokeless tobacco (snuff) use and periodontal bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(8), 549-554.

Bero, L. A., Glantz, S., & Hong, M. K. (2005). The limits of competing interest disclosures. *Tobacco Control*, 14(2), 118-126.

Bero, L. A., Glantz, S. A., & Rennie, D. (1994). Publication bias and public health policy on environmental tobacco smoke. *JAMA*, 272(2), 133-136.

Bertuccio, P., La Vecchia, C., Silverman, D. T., Petersen, G. M., Bracci, P. M., Negri, E., Li, D., Risch, H. A., Olson, S. H., Gallinger, S., Miller, A. B., Bueno-de-Mesquita, H. B., Talamini, R., Polesel, J., Ghadirian, P., Baghurst, P. A., Zatonski, W., Fontham, E. T., Bamlet, W. R., Holly, E. A., Lucenteforte, E., Hassan, M., Yu, H., Kurtz, R. C., Cotterchio, M., Su, J., Maisonneuve, P., Duell, E. J., Bosetti, C., & Boffetta, P. (2011). Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology*, 22(6), 1420-1426. doi: 10.1093/annonc/mdq613

Boffetta, P., Aagnes, B., Weiderpass, E., & Andersen, A. (2005). Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs. *International Journal of Cancer*, 114(6), 992-995.

Boffetta, P., Aagnes, B., Weiderpass, E., & Andersen, A. (2006). Response to comments by Drs. Rutqvist, Lewin, Nilsson, Ramström, Rodu and Cole further to the publication of the manuscript "smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs". *International Journal of Cancer*, 118(6), 1586-1587. doi: 10.1002/ijc.21319

Boffetta, P., Hecht, S., Gray, N., Gupta, P., & Straif, K. (2008). Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncology*, 9(7), 667-675. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70173-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70173-6)

Boffetta, P., & Straif, K. (2009). Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ*, 339, b3060. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3060>

Bolinder, G., Alfredsson, L., Englund, A., & de Faire, U. (1994). Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *American Journal of Public Health*, 84(3), 399-404.

Bye, E. K., E. J. Amundsen og M. Lund, (2013). Bruk av tobakk, rusmidler og vanedannende legemidler i Norge: hovedfunn fra SIRUS' befolkningsundersøkelse i 2012 - SIRUS-rapport 6/2013. <http://www.sirus.no/Bruk+av+tobakk%2C+rusmidler+og+vanedannende+legemidler+i+Norge+-+hovedfunn+fra+SIRUS%E2%80%99+befolkningsunder.d25-SMRHU41.ips>

Cancer Registry of Norway. (2014). Cancer in Norway 2012 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.

<http://www.krefregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2012/>

Carlens, C., Hergens, M. P., Grunewald, J., Ekobom, A., Eklund, A., Hoglund, C. O., & Askling, J. (2010). Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(11), 1217-1222. doi:

<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200909-13380C>

Costea, D. E., Lukandu, O., Bui, L., Ibrahim, M. J., Lygre, R., Neppelberg, E., Ibrahim, S. O., Vintermyr, O. K., & Johannessen, A. C. (2010). Adverse effects of Sudanese toombak vs. Swedish snuff on human oral cells. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 39(2), 128-140. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00825.x

Critchley, J. A., & Unal, B. (2003). Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax*, 58(5), 435-443.

Davis, R., Rizwani, W., Banerjee, S., Kovacs, M., Haura, E., Coppola, D., & Chellappan, S. (2009). Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *PloS One*, 4(10), e7524. doi: 10.1371/journal.pone.0007524

Digard, H., Gale, N., Errington, G., Peters, N., & McAdam, K. (2013 a). Multi-analyte approach for determining the extraction of tobacco constituents from pouched snus by consumers during use. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 55. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-153X-7-55>

Digard, H., Proctor, C., Kulasekaran, A., Malmqvist, U., & Richter, A. (2013 b). Determination of nicotine absorption from multiple tobacco products and nicotine gum. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(1), 255-261. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/nts123>

Ekback, G., Astrom, A. N., Klock, K., Ordell, S., & Unell, L. (2009). Variation in subjective oral health indicators of 65-year-olds in Norway and Sweden. *Acta Odontologica Scandinavica*, 67(4), 222-232. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00016350902908780>

Eliasson, B., Taskinen, M. R., & Smith, U. (1996). Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation*, 94(5), 878-881.

Eliasson, M., Asplund, K., Evrin, P. E., & Lundblad, D. (1995). Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis*, 113(1), 41-53.

Eliasson, M., Asplund, K., Nasic, S., & Rodu, B. (2004). Influence of smoking and snus on the prevalence and incidence of type 2 diabetes amongst men: the northern Sweden MONICA study. *Journal of Internal Medicine*, 256(2), 101-110.

Engeland, A., Andersen, A., Haldorsen, T., & Tretli, S. (1996). Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes and Control*, 7(5), 497-506.

England, L. J., Kim, S. Y., Shapiro-Mendoza, C. K., Wilson, H. G., Kendrick, J. S., Satten, G. A., Lewis, C. A., Tucker, M. J., & Callaghan, W. M. (2013). Effects of maternal smokeless tobacco use on selected pregnancy outcomes in Alaska Native women: a case-control study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92(6), 648-655. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12124>

England, L. J., Kim, S. Y., Shapiro-Mendoza, C. K., Wilson, H. G., Kendrick, J. S., Satten, G. A., Lewis, C. A., Whittern, P., Tucker, M. J., & Callaghan, W. M. (2012). Maternal smokeless tobacco use in Alaska Native women and singleton infant birth size. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 91(1), 93-103. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01273.x>

England, L. J., Levine, R. J., Mills, J. L., Klebanoff, M. A., Yu, K. F., & Cnattingius, S. (2003). Adverse pregnancy outcomes in snuff users. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *189*(4), 939-943.

Fang, F., Bellocco, R., Hernan, M. A., & Ye, W. (2006). Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis--a prospective cohort study. *Neuroepidemiology*, *27*(4), 217-221.

Fernberg, P., Odenbro, A., Bellocco, R., Boffetta, P., Pawitan, Y., & Adami, J. (2006). Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas--a nationwide cohort study in Sweden. *International Journal of Cancer*, *118*(9), 2298-2302.

Folkehelseinstituttet. (2014). Folkehelse rapporten 2014. *Røyking og snusbruk i Noreg*. from [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content\\_7242&Main\\_6157=7239:0:25,8904&MainContent\\_7239=7242:0:25,8907&Content\\_7242=7244:110550:0:7243:8:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_7242&Main_6157=7239:0:25,8904&MainContent_7239=7242:0:25,8907&Content_7242=7244:110550:0:7243:8:::0:0)

Furberg, H., Bulik, C. M., Lerman, C., Lichtenstein, P., Pedersen, N. L., & Sullivan, P. F. (2005). Is Swedish snus associated with smoking initiation or smoking cessation? *Tobacco Control*, *14*(6), 422-424.

Galanti, M. R., Rosendahl, I., Post, A., & Gilljam, H. (2001). Early gender differences in adolescent tobacco use--the experience of a Swedish cohort. *Scandinavian Journal of Public Health*, *29*(4), 314-317.

Galanti, M. R., Rosendahl, I., & Wickholm, S. (2008). The development of tobacco use in adolescence among "snus starters" and "cigarette starters": an analysis of the Swedish "BROMS" cohort. *Nicotine & Tobacco Research*, *10*(2), 315-323. doi: 10.1080/14622200701825858

Godlee, F., Malone, R., Timmis, A., Otto, C., Bush, A., Pavord, I., & Groves, T. (2013). Journal policy on research funded by the tobacco industry. *BMJ*, *347*, f5193. doi: 10.1136/bmj.f5193

Goniewicz, M. L., Havel, C. M., Peng, M. W., Jacob, P., 3rd, Dempsey, D., Yu, L., Zielinska-Danch, W., Koszowski, B., Czogala, J., Sobczak, A., & Benowitz, N. L. (2009). Elimination kinetics of the tobacco-specific biomarker and lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, *18*(12), 3421-3425. doi: 10.1158/1055-9965.epi-09-0874

Greer, R. O. (2011). Oral Manifestations of Smokeless Tobacco Use. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *44*(1), 31-+. doi: 10.1016/j.otc.2010.09.002

Greer, R. O., & Poulson, T. C. (1983). Oral tissue alterations associated with the use of smokeless tobacco by teen-agers. Part I. Clinical findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *56*(3), 275-284.

Grotvedt, L., Forsen, L., Stavem, K., & Graff-Iversen, S. (2013). Patterns of snus and cigarette use: a study of Norwegian men followed from age 16 to 19. *Tobacco Control*, *22*(6), 382-388. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050158

Gunnerbeck, A., Edstedt Bonamy, A. K., Wikstrom, A. K., Granath, F., Wickstrom, R., & Cnattingius, S. (2014). Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations - a population-based cohort study. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, *9*(1), e84715. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084715>

Gunnerbeck, A., Wikstrom, A. K., Bonamy, A. K., Wickstrom, R., & Cnattingius, S. (2011). Relationship of maternal snuff use and cigarette smoking with neonatal apnea. *Pediatrics*, *128*(3), 503-509. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3811>

Gupta, P. C., & Subramoney, S. (2004). Smokeless tobacco use, birth weight, and gestational age: population based, prospective cohort study of 1217 women in Mumbai, India. *BMJ*, *328*(7455), 1538. doi: 10.1136/bmj.38113.687882.EB

Gupta, P. C., & Subramoney, S. (2006). Smokeless tobacco use and risk of stillbirth: a cohort study in Mumbai, India. *Epidemiology*, *17*(1), 47-51.

Haddock, C. K., Weg, M. V., DeBon, M., Klesges, R. C., Talcott, G. W., Lando, H., & Peterson, A. (2001). Evidence that smokeless tobacco use is a gateway for smoking initiation in young adult males. *Preventive Medicine*, *32*(3), 262-267. doi: 10.1006/pmed.2000.0802

Hafstrom, O., Milerad, J., & Sundell, H. W. (2002 a). Prenatal nicotine exposure blunts the cardiorespiratory response to hypoxia in lambs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*(12 Pt 1), 1544-1549. doi: 10.1164/rccm.200204-2890C

Hafstrom, O., Milerad, J., & Sundell, H. W. (2002 b). Altered breathing pattern after prenatal nicotine exposure in the young lamb. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*(1), 92-97. doi: 10.1164/rccm.2107082

Haglund, B., Eliasson, M., Stenbeck, M., & Rosen, M. (2007). Is moist snuff use associated with excess risk of IHD or stroke? A longitudinal follow-up of snuff users in Sweden. *Scandinavian Journal of Public Health*, *35*(6), 618-622.

Hansson, J., Galanti, M. R., Hergens, M. P., Fredlund, P., Ahlbom, A., Alfredsson, L., Bellocco, R., Eriksson, M., Hallqvist, J., Hedblad, B., Jansson, J. H., Nilsson, P., Pedersen, N., Lagerros, Y. T., Ostergren, P. O., & Magnusson, C. (2012). Use of snus and acute myocardial infarction: Pooled analysis of eight prospective observational studies. *European Journal of Epidemiology*, *27*(10), 771-779. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9704-8>

Hansson, J., Galanti, M. R., Magnusson, C., & Hergens, M. P. (2011). Weight gain and incident obesity among male snus users. *BMC Public Health*, *11*, 371. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-371>

Hansson, J., Pedersen, N. L., Galanti, M. R., Andersson, T., Ahlbom, A., Hallqvist, J., & Magnusson, C. (2009). Use of snus and risk for cardiovascular disease: results from the Swedish Twin Registry. *Journal of Internal Medicine*, *265*(6), 717-724.

Hao, J., Simard, A. R., Turner, G. H., Wu, J., Whiteaker, P., Lukas, R. J., & Shi, F. D. (2011). Attenuation of CNS inflammatory responses by nicotine involves alpha7 and non-alpha7 nicotinic receptors. *Experimental Neurology*, *227*(1), 110-119. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.09.020

Harada, A., Jogie-Brahim, S., & Oh, Y. (2013). Tobacco specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone suppresses a newly identified anti-tumor IGFBP-3/IGFBP-3R system in lung cancer cells. *Lung Cancer*, *80*(3), 270-277. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.02.016

Hattis, D., Goble, R., Russ, A., Chu, M., & Ericson, J. (2004). Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis: a quantitative analysis of empirical animal bioassay data. *Environmental Health Perspectives*, *112*(11), 1152-1158.

Haukkala, A., Vartiainen, E., & de Vries, H. (2006). Progression of oral snuff use among Finnish 13-16-year-old students and its relation to smoking behaviour. *Addiction*, *101*(4), 581-589. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01346.x

Hecht, S. S. (1999). DNA adduct formation from tobacco-specific N-nitrosamines. *Mutation Research*, *424*(1-2), 127-142.

Hecht, S. S., Carmella, S. G., Murphy, S. E., Riley, W. T., Le, C., Luo, X., Mooney, M., & Hatsukami, D. K. (2007). Similar exposure to a tobacco-specific carcinogen in smokeless tobacco users and cigarette smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 16(8), 1567-1572. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0227

Hedstrom, A. K., Baarnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 73(9), 696-701. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b59c40>

Hedstrom, A. K., Baarnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 17(7), 788-793. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511399610>

Hedstrom, A. K., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2013). Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19(8), 1009-1013. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512471879>

Heir, T., & Eide, G. (1997). Injury proneness in infantry conscripts undergoing a physical training programme: smokeless tobacco use, higher age, and low levels of physical fitness are risk factors. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 7(5), 304-311.

Hellovist, L., Bostrom, A., Lingstrom, P., Hugoson, A., Rolandsson, M., & Birkhed, D. (2012). Effect of nicotine-free and nicotine-Containing snus on plaque pH in vivo. *Swedish Dental Journal*, 36(4), 187-194.

Helsedirektoratet; Lindbak R, H. A. (2013). Tal om tobakk 1973–2012. *Rapport is-2064*. <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/tal-om-tobakk-19732012/Publikasjoner/tal-om-tobakk-19732012.pdf>

Henley, S. J., Connell, C. J., Richter, P., Husten, C., Pechacek, T., Calle, E. E., & Thun, M. J. (2007). Tobacco-related disease mortality among men who switched from cigarettes to spit tobacco. *Tobacco Control*, 16(1), 22-28. doi: 10.1136/tc.2006.018069

Henley, S. J., Thun, M. J., Connell, C., & Calle, E. E. (2005). Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Causes and Control*, 16(4), 347-358. doi: 10.1007/s10552-004-5519-6

Hergens, M. P., Ahlbom, A., Andersson, T., & Pershagen, G. (2005). Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiology*, 16(1), 12-16.

Hergens, M. P., Alfredsson, L., Bolinder, G., Lambe, M., Pershagen, G., & Ye, W. (2007). Long-term use of Swedish moist snuff and the risk of myocardial infarction amongst men.[Erratum appears in J Intern Med. 2007 Nov;262(5):590]. *Journal of Internal Medicine*, 262(3), 351-359.

Hergens, M. P., Lambe, M., Pershagen, G., Terent, A., & Ye, W. (2008 a). Smokeless tobacco and the risk of stroke.[Erratum appears in Epidemiology. 2009 May;20(3):471]. *Epidemiology*, 19(6), 794-799. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181878b33>

Hergens, M. P., Lambe, M., Pershagen, G., & Ye, W. (2008 b). Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *Journal of Internal Medicine*, 264(2), 187-194. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01939.x>

Hill, A. B. (1965). THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295-300.

Hirsch, J. M., Heyden, G., & Thilander, H. (1982). A clinical, histomorphological and histochemical study on snuff-induced lesions of varying severity. *Journal of Oral Pathology*, 11(5), 387-398.

- Hirsch, J. M., Wallstrom, M., Carlsson, A. P., & Sand, L. (2012). Oral cancer in Swedish snuff dippers. *Anticancer Research*, 32(8), 3327-3330.
- Hugoson, A., Hellqvist, L., Rolandsson, M., & Birkhed, D. (2012). Dental caries in relation to smoking and the use of Swedish snus: epidemiological studies covering 20 years (1983-2003). *Acta Odontologica Scandinavica*, 70(4), 289-296. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/00016357.2011.654247>
- Hugoson, A., & Rolandsson, M. (2011). Periodontal disease in relation to smoking and the use of Swedish snus: epidemiological studies covering 20 years (1983-2003). *Journal of Clinical Periodontology*, 38(9), 809-816. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01749.x>
- Huhtasaari, F., Asplund, K., Lundberg, V., Stegmayr, B., & Wester, P. O. (1992). Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ*, 305(6864), 1252-1256.
- Huhtasaari, F., Lundberg, V., Eliasson, M., Janlert, U., & Asplund, K. (1999). Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(6), 1784-1790.
- IARC. (1985). *IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Vol. 37. Tobacco Habits Other than Smoking; Betel-Quid and Areca-Nut Chewing; and Some Related Nitrosamines* Retrieved from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono37.pdf>
- IARC. (2007). *IARC (International Agency for Research on Cancer ) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 89. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines/* Retrieved from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol89/mono89.pdf>
- IARC. (2012). *IARC (International Agency for Research on Cancer ) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 100E. Smokeless Tobacco* Retrieved from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-8.pdf>
- IPCS INCHEM. (2014). International Programme on Chemical Safety, Nicotine (PIM). Retrieved 16.10.2014, from <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/nicotine.htm>
- Jakobsson, U. (2008). Tobacco use in relation to chronic pain: results from a Swedish population survey. *Pain Medicine*, 9(8), 1091-1097. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00473.x>
- Janzon, E., & Hedblad, B. (2009). Swedish snuff and incidence of cardiovascular disease. A population-based cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 9, 21. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-9-21>
- Johansson, S. E., Sundquist, K., Qvist, J., & Sundquist, J. (2005). Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 12(4), 387-392.
- Juarez, S. P., & Merlo, J. (2013). The effect of Swedish snuff (snus) on offspring birthweight: a sibling analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 8(6), e65611. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0065611>
- Kallischnigg, G., Weitkunat, R., & Lee, P. N. (2008). Systematic review of the relation between smokeless tobacco and non-neoplastic oral diseases in Europe and the United States. *BMC Oral Health*, 8, 13. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6831-8-13>
- Kandel, E. R., & Kandel, D. B. (2014). Shattuck Lecture. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *New England Journal of Medicine*, 371(10), 932-943. doi: 10.1056/NEJMsa1405092



- Katsika, D., Tuvblad, C., Einarsson, C., Lichtenstein, P., & Marschall, H. U. (2007). Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *Journal of Internal Medicine*, 262(5), 581-587.
- Koskinen, L. O., & Blomstedt, P. C. (2006). Smoking and non-smoking tobacco as risk factors in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurologica Scandinavica*, 114(1), 33-37.
- Kozlowski, L. T., O'Connor, R. J., Edwards, B. Q., & Flaherty, B. P. (2003). Most smokeless tobacco use is not a causal gateway to cigarettes: using order of product use to evaluate causation in a national US sample. *Addiction*, 98(8), 1077-1085.
- Land, T., Keithly, L., Kane, K., Chen, L., Paskowsky, M., Cullen, D., Hayes, R. B., & Li, W. (2014). Recent increases in efficiency in cigarette nicotine delivery: implications for tobacco control. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(6), 753-758. doi: 10.1093/ntr/ntt219
- Larsson, A., Axell, T., & Andersson, G. (1991). Reversibility of snuff dippers' lesion in Swedish moist snuff users: a clinical and histologic follow-up study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 20(6), 258-264.
- Lee, P. N. (2007). Circulatory disease and smokeless tobacco in Western populations: a review of the evidence. *International Journal of Epidemiology*, 36(4), 789-804.
- Lee, P. N. (2013). Epidemiological evidence relating snus to health - an updated review based on recent publications. *Harm Reduction Journal*, 10, 7. doi: 10.1186/1477-7517-10-36
- Lee, P. N., & Hamling, J. (2009 a). Systematic review of the relation between smokeless tobacco and cancer in Europe and North America. *BMC Medicine*, 7, 36. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-7-36>
- Lee, P. N., & Hamling, J. (2009 b). The relation between smokeless tobacco and cancer in Northern Europe and North America. A commentary on differences between the conclusions reached by two recent reviews. *BMC Cancer*, 9, 256. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-9-256>
- Lemmonds, C. A., Hecht, S. S., Jensen, J. A., Murphy, S. E., Carmella, S. G., Zhang, Y., & Hatsukami, D. K. (2005). Smokeless tobacco topography and toxin exposure. *Nicotine & Tobacco Research*, 7(3), 469-474. doi: 10.1080/14622200500135640
- Levin, E. D., Lawrence, S., Petro, A., Horton, K., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2006). Increased nicotine self-administration following prenatal exposure in female rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 85(3), 669-674. doi: 10.1016/j.pbb.2006.11.006
- Levine, A., Huang, Y., Drisaldi, B., Griffin, E. A., Jr., Pollak, D. D., Xu, S., Yin, D., Schaffran, C., Kandel, D. B., & Kandel, E. R. (2011). Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Science Translational Medicine*, 3(107), 107ra109. doi: 10.1126/scitranslmed.3003062
- Li, P., Zhang, J., Sun, S. H., Xie, J. P., & Zong, Y. L. (2013). A novel model mouth system for evaluation of In Vitro release of nicotine from moist snuff. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 176. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-153X-7-176>
- Lifestyle Statistics Health and Social Care Information Centre. (2013). Statistics on Smoking: England, 2013. *V1.0*. <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB11454/smok-eng-2013-rep.pdf>
- Lin, R. K., Hsieh, Y. S., Lin, P., Hsu, H. S., Chen, C. Y., Tang, Y. A., Lee, C. F., & Wang, Y. C. (2010). The tobacco-specific carcinogen NNK induces DNA methyltransferase 1 accumulation and tumor suppressor gene hypermethylation in mice and lung cancer patients. *Journal of Clinical Investigation*, 120(2), 521-532. doi: 10.1172/jci40706

- Lund, I., & Scheffels, J. (2014). Smoking and snus use onset: exploring the influence of snus debut age on the risk for smoking uptake with cross-sectional survey data. *Nicotine & Tobacco Research, 16*(6), 815-819. doi: 10.1093/ntr/ntu001
- Luo, J., Ye, W., Zendejdel, K., Adami, J., Adami, H. O., Boffetta, P., & Nyren, O. (2007). Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet, 369*(9578), 2015-2020.
- Martin, G. C., Brown, J. P., Eifler, C. W., & Houston, G. D. (1999). Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. *Journal of the American Dental Association, 130*(7), 945-954.
- Martin, J. S., Beck, D. T., Gurovich, A. N., & Braith, R. W. (2010). The acute effects of smokeless tobacco on central aortic blood pressure and wave reflection characteristics. *Experimental Biology and Medicine, 235*(10), 1263-1268. doi: 10.1258/ebm.2010.009376
- Mayer, B. (2014). How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology, 88*(1), 5-7. doi: 10.1007/s00204-013-1127-0
- McNeill, A., Bedi, R., Islam, S., Alkhatib, M. N., & West, R. (2006). Levels of toxins in oral tobacco products in the UK. *Tobacco Control, 15*(1), 64-67. doi: 10.1136/tc.2005.013011
- Mennecier, G., Torres, L. N., Cogliati, B., Sanches, D. S., Mori, C. M., Latorre, A. O., Chaible, L. M., Mackowiak, II, Nagamine, M. K., Da Silva, T. C., Fukumasu, H., & Dagli, M. L. (2014). Chronic exposure of lung alveolar epithelial type II cells to tobacco-specific carcinogen NNK results in malignant transformation: a new in vitro lung carcinogenesis model. *Molecular Carcinogenesis, 53*(5), 392-402. doi: 10.1002/mc.21987
- Modeer, T., Lavstedt, S., & Ahlund, C. (1980). Relation between tobacco consumption and oral health in Swedish schoolchildren. *Acta Odontologica Scandinavica, 38*(4), 223-227.
- Mornstad, H., Axell, T., & Sundstrom, B. (1989). Clinical picture of snuff dipper's lesion in Swedes. *Community Dentistry and Oral Epidemiology, 17*(2), 97-101.
- Nafziger, A. N., Lindvall, K., Norberg, M., Stenlund, H., Wall, S., Jenkins, P. L., Pearson, T. A., & Weinehall, L. (2007). Who is maintaining weight in a middle-aged population in Sweden? A longitudinal analysis over 10 years. *BMC Public Health, 7*, 108.
- Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. (2005). Virkninger av snusbruk -Rapport Nr 6 – 2005 file:///C:/Users/eloe/Downloads/Rapport\_0506\_snus%20(2).pdf
- Neumann, A., Norberg, M., Schoffer, O., Norstrom, F., Johansson, I., Klug, S. J., & Lindholm, L. (2013). Risk equations for the development of worsened glucose status and type 2 diabetes mellitus in a Swedish intervention program. *BMC Public Health, 13*(1), 1014. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-1014>
- New Zealand Health Technology Assessment; Broadstock, M. (2007). Systematic review of the health effects of modified smokeless tobacco products. *Report 2007; 10*(1). . <http://www.otago.ac.nz/christchurch/otago014030.pdf>
- Nizri, E., Irony-Tur-Sinai, M., Lory, O., Orr-Urtreger, A., Lavi, E., & Brenner, T. (2009). Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *Journal of Immunology, 183*(10), 6681-6688. doi: 10.4049/jimmunol.0902212
- Norberg, M., Stenlund, H., Lindahl, B., Boman, K., & Weinehall, L. (2006). Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: a wolf in sheep's clothing? *Scandinavian Journal of Public Health, 34*(6), 576-583.

- Nordenvall, C., Nilsson, P. J., Ye, W., Andersson, T. M., & Nyren, O. (2013). Tobacco use and cancer survival: a cohort study of 40,230 Swedish male construction workers with incident cancer. *International Journal of Cancer*, *132*(1), 155-161. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27587>
- Nordenvall, C., Nilsson, P. J., Ye, W., & Nyren, O. (2011). Smoking, snus use and risk of right- and left-sided colon, rectal and anal cancer: a 37-year follow-up study. *International Journal of Cancer*, *128*(1), 157-165. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25305>
- Nyren, O., Lambe, M., Ye, W., & Adami, H. O. (2011). Are cohort data on smokeless tobacco use and pancreatic cancer confounded by alcohol use? *Annals of Oncology*, *22*(8), 1930-1931; author reply 1931-1932. doi: 10.1093/annonc/mdr302
- O'Connor, R. J., Flaherty, B. P., Quinio Edwards, B., & Kozlowski, L. T. (2003). Regular smokeless tobacco use is not a reliable predictor of smoking onset when psychosocial predictors are included in the model. *Nicotine & Tobacco Research*, *5*(4), 535-543.
- O'Connor, R. J., Kozlowski, L. T., Flaherty, B. P., & Edwards, B. Q. (2005). Most smokeless tobacco use does not cause cigarette smoking: results from the 2000 National Household Survey on Drug Abuse. *Addictive Behaviors*, *30*(2), 325-336. doi: 10.1016/j.addbeh.2004.05.020
- O'Reilly, E. J., McCullough, M. L., Chao, A., Henley, S. J., Calle, E. E., Thun, M. J., & Ascherio, A. (2005). Smokeless tobacco use and the risk of Parkinson's disease mortality. *Movement Disorders*, *20*(10), 1383-1384. doi: 10.1002/mds.20587
- Ostberg, A. L., Andersson, P., & Hakeberg, M. (2008). Cross-cultural adaptation and validation of the oral impacts on daily performances (OIDP) in Swedish. *Swedish Dental Journal*, *32*(4), 187-195.
- Ostberg, A. L., Andersson, P., & Hakeberg, M. (2009). Oral impacts on daily performances: associations with self-reported general health and medication. *Acta Odontologica Scandinavica*, *67*(6), 370-376. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00016350903136613>
- Ostenson, C. G., Hilding, A., Grill, V., & Efendic, S. (2012). High consumption of smokeless tobacco ("snus") predicts increased risk of type 2 diabetes in a 10-year prospective study of middle-aged Swedish men. *Scandinavian Journal of Public Health*, *40*(8), 730-737. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1403494812459814>
- Overland, S., Skogen, J. C., Lissner, L., Bjerkeset, O., Tjora, T., & Stewart, R. (2013). Snus use and cardiovascular risk factors in the general population: the HUNT3 study. *Addiction*, *108*(11), 2019-2028. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/add.12313>
- Persson, P. G., Carlsson, S., Svanstrom, L., Ostenson, C. G., Efendic, S., & Grill, V. (2000). Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *Journal of Internal Medicine*, *248*(2), 103-110.
- Persson, P. G., Hellers, G., & Ahlbom, A. (1993). Use of oral moist snuff and inflammatory bowel disease. *International Journal of Epidemiology*, *22*(6), 1101-1103.
- Piano, M. R., Benowitz, N. L., FitzGerald, G. A., Corbridge, S., Heath, J., Hahn, E., Pechacek, T. F., Howard, G., & Amer Heart Assoc, C. (2010). Impact of Smokeless Tobacco Products on Cardiovascular Disease: Implications for Policy, Prevention, and Treatment A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *122*(15), 1520-1544. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181f432c3
- Post, A., Gilljam, H., Rosendahl, I., Meurling, L., Bremberg, S., & Galanti, M. R. (2005). Validity of self reports in a cohort of Swedish adolescent smokers and smokeless tobacco (snus) users. *Tobacco Control*, *14*(2), 114-117. doi: 10.1136/tc.2004.008789

Quandt, S. A., Spangler, J. G., Case, L. D., Bell, R. A., & Belflower, A. E. (2005). Smokeless tobacco use accelerates age-related loss of bone mineral density among older women in a multi-ethnic rural community. *J Cross Cult Gerontol*, *20*(2), 109-125. doi: 10.1007/s10823-005-9086-4

Ramstrom, L. M., & Foulds, J. (2006). Role of snus in initiation and cessation of tobacco smoking in Sweden. *Tobacco Control*, *15*(3), 210-214.

Richter, E., Engl, J., Friesenegger, S., & Tricker, A. R. (2009). Biotransformation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in lung tissue from mouse, rat, hamster, and man. *Chemical Research in Toxicology*, *22*(6), 1008-1017. doi: 10.1021/tx800461d

Rintakoski, K., Ahlberg, J., Hublin, C., Lobbezoo, F., Rose, R., Murtomaa, H., & Kaprio, J. (2010). Tobacco use and reported bruxism in young adults: A nationwide Finnish twin cohort study. *Nicotine & Tobacco Research*, *12*(6), 679-683. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntq066>

Robledo-Sierra, J., Mattsson, U., Svedensten, T., & Jontell, M. (2013). The morbidity of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, *18*(5), e766-772.

Rodu, B., Stegmayr, B., Nasic, S., Cole, P., & Asplund, K. (2004). The influence of smoking and smokeless tobacco use on weight amongst men. *Journal of Internal Medicine*, *255*(1), 102-107.

Roosaar, A., Johansson, A. L., Sandborgh-Englund, G., Axell, T., & Nyren, O. (2008). Cancer and mortality among users and nonusers of snus. *International Journal of Cancer*, *123*(1), 168-173. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23469>

Roosaar, A., Johansson, A. L., Sandborgh-Englund, G., Nyren, O., & Axell, T. (2006). A long-term follow-up study on the natural course of snus-induced lesions among Swedish snus users. *International Journal of Cancer*, *119*(2), 392-397. doi: 10.1002/ijc.21841

Rosas-Ballina, M., & Tracey, K. J. (2009). Cholinergic control of inflammation. *Journal of Internal Medicine*, *265*(6), 663-679. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02098.x

Salonen, L., Axell, T., & Hellden, L. (1990). Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *19*(4), 170-176.

SCENIHR. (2008). Scientific opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco Products. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_013.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_013.pdf)

Schwartz, J. L., Brunnemann, K. D., Adami, A. J., Panda, S., Gordon, S. C., Hoffmann, D., & Adami, G. R. (2010). Brand specific responses to smokeless tobacco in a rat lip canal model. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *39*(6), 453-459. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00892.x>

Sekhon, H. S., Jia, Y., Raab, R., Kuryatov, A., Pankow, J. F., Whitsett, J. A., Lindstrom, J., & Spindel, E. R. (1999). Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *Journal of Clinical Investigation*, *103*(5), 637-647. doi: 10.1172/jci5232

Sekhon, H. S., Keller, J. A., Benowitz, N. L., & Spindel, E. R. (2001). Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn rhesus monkeys. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *164*(6), 989-994. doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2011097

Sekhon, H. S., Keller, J. A., Proskocil, B. J., Martin, E. L., & Spindel, E. R. (2002). Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *26*(1), 31-41. doi: 10.1165/ajrcmb.26.1.4170

- Severson, H. H., Forrester, K. K., & Biglan, A. (2007). Use of smokeless tobacco is a risk factor for cigarette smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, *9*(12), 1331-1337. doi: 10.1080/14622200701705209
- Shi, F. D., Piao, W. H., Kuo, Y. P., Campagnolo, D. I., Vollmer, T. L., & Lukas, R. J. (2009). Nicotinic attenuation of central nervous system inflammation and autoimmunity. *Journal of Immunology*, *182*(3), 1730-1739.
- Sponsiello-Wang, Z., Weitkunat, R., & Lee, P. N. (2008). Systematic review of the relation between smokeless tobacco and cancer of the pancreas in Europe and North America. *BMC Cancer*, *8*, 356. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-8-356>
- Stanfill, S. B., Connolly, G. N., Zhang, L., Jia, L. T., Henningfield, J. E., Richter, P., Lawler, T. S., Ayo-Yusuf, O. A., Ashley, D. L., & Watson, C. H. (2011). Global surveillance of oral tobacco products: total nicotine, unionised nicotine and tobacco-specific N-nitrosamines. *Tobacco Control*, *20*(3), e2. doi: 10.1136/tc.2010.037465
- Statens folkhälsoinstitut. (2005). Hälsorisker med svenskt snus -Rapport A nr 2005:15. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/12261/a200515snusrapport0512yy.pdf>
- Stenbeck, M., Hagquist, C., & Rosen, M. (2009). The association of snus and smoking behaviour: a cohort analysis of Swedish males in the 1990s. *Addiction*, *104*(9), 1579-1585. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02661.x
- Stenstrom, B., Zhao, C. M., Rogers, A. B., Nilsson, H. O., Sturegard, E., Lundgren, S., Fox, J. G., Wang, T. C., Wadstrom, T. M., & Chen, D. (2007). Swedish moist snuff accelerates gastric cancer development in Helicobacter pylori-infected wild-type and gastrin transgenic mice. *Carcinogenesis*, *28*(9), 2041-2046.
- Stepanov, I., Biener, L., Knezevich, A., Nyman, A. L., Bliss, R., Jensen, J., Hecht, S. S., & Hatsukami, D. K. (2012 a). Monitoring tobacco-specific N-nitrosamines and nicotine in novel Marlboro and Camel smokeless tobacco products: findings from Round 1 of the New Product Watch. *Nicotine & Tobacco Research*, *14*(3), 274-281. doi: 10.1093/ntr/ntr209
- Stepanov, I., Carmella, S. G., Han, S., Pinto, A., Strasser, A. A., Lerman, C., & Hecht, S. S. (2009). Evidence for endogenous formation of N'-nitrosonornicotine in some long-term nicotine patch users. *Nicotine & Tobacco Research*, *11*(1), 99-105. doi: 10.1093/ntr/ntn004
- Stepanov, I., Jensen, J., Biener, L., Bliss, R. L., Hecht, S. S., & Hatsukami, D. K. (2012 b). Increased pouch sizes and resulting changes in the amounts of nicotine and tobacco-specific N-nitrosamines in single pouches of Camel Snus and Marlboro Snus. *Nicotine & Tobacco Research*, *14*(10), 1241-1245. doi: 10.1093/ntr/ntr292
- Stepanov, I., Jensen, J., Hatsukami, D., & Hecht, S. S. (2008 a). New and traditional smokeless tobacco: comparison of toxicant and carcinogen levels. *Nicotine & Tobacco Research*, *10*(12), 1773-1782. doi: 10.1080/14622200802443544
- Stepanov, I., Upadhyaya, P., Carmella, S. G., Feuer, R., Jensen, J., Hatsukami, D. K., & Hecht, S. S. (2008 b). Extensive metabolic activation of the tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, *17*(7), 1764-1773. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-2844
- Steyn, K., de Wet, T., Saloojee, Y., Nel, H., & Yach, D. (2006). The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *20*(2), 90-99. doi: 10.1111/j.1365-3016.2006.00707.x
- Sundbeck, M., Grahn, M., Lonngren, V., Mansson, N. O., Rastam, L., & Lindblad, U. (2009). Snuff use associated with abdominal obesity in former smokers. *Scandinavian Journal of Public Health*, *37*(5), 487-493. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1403494809105546>

- Sundstrom, D., Waldenborg, M., & Emilsson, K. (2012). Acute effects on the ventricular function in Swedish snuff users: an echocardiographic study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 32(2), 106-113. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-097X.2011.01062.x>
- Sundstrom, D., Waldenborg, M., Magnuson, A., & Emilsson, K. (2013). Chronic nicotine effects on left ventricular function in healthy middle-aged people: an echocardiographic study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 33(4), 317-324. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12031>
- Timberlake, D. S., Huh, J., & Lakon, C. M. (2009). Use of propensity score matching in evaluating smokeless tobacco as a gateway to smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 11(4), 455-462. doi: 10.1093/ntr/ntp008
- Tomar, S. L. (2003 a). Is use of smokeless tobacco a risk factor for cigarette smoking? The U.S. experience. *Nicotine & Tobacco Research*, 5(4), 561-569.
- Tomar, S. L. (2003 b). Smokeless tobacco use is a significant predictor of smoking when appropriately modeled. *Nicotine & Tobacco Research*, 5(4), 571-573.
- Tomar, S. L., Winn, D. M., Swango, P. A., Giovino, G. A., & Kleinman, D. V. (1997). Oral mucosal smokeless tobacco lesions among adolescents in the United States. *Journal of Dental Research*, 76(6), 1277-1286.
- Tracey, K. J. (2009). Reflex control of immunity. *Nature Reviews: Immunology*, 9(6), 418-428. doi: 10.1038/nri2566
- U.S. Department of Health and Human Services. (2014). The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>
- Wallenfeldt, K., Hulthe, J., Bokemark, L., Wikstrand, J., & Fagerberg, B. (2001). Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *Journal of Internal Medicine*, 250(6), 492-501.
- Wallström, M., Kjelsberg, M., Johannessen, A., & Hirsch, J. (2011). The Reversibility of Snuff-Induced Lesions: A Clinical and Histomorphological Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Pathology*.
- Wandell, P. E., Bolinder, G., de Faire, U., & Hellenius, M. L. (2008). Association between metabolic effects and tobacco use in 60-year-old Swedish men. *European Journal of Epidemiology*, 23(6), 431-434. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-008-9260-4>
- Weitkunat, R., Sanders, E., & Lee, P. N. (2007). Meta-analysis of the relation between European and American smokeless tobacco and oral cancer. *BMC Public Health*, 7, 334.
- Wennberg, P., Eliasson, M., Hallmans, G., Johansson, L., Boman, K., & Jansson, J. H. (2007). The risk of myocardial infarction and sudden cardiac death amongst snuff users with or without a previous history of smoking. *Journal of Internal Medicine*, 262(3), 360-367.
- WHO. (2003). adopted by the Conference of the Parties to the WHO FCTC, WHO Framework Convention on Tobacco Control. [http://www.who.int/fctc/text\\_download/en/](http://www.who.int/fctc/text_download/en/)
- WHO. (2009 a). World Health Organization (WHO) Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments [http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/gtcr\\_download/en/](http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/gtcr_download/en/)
- WHO. (2009 b). World Health Organization, Tobacco industry interference with tobacco control. <http://www.who.int/tobacco/publications/industry/interference/en/>

WHO. (2012). World Health Organization (WHO) Euro 2012 ; World No Tobacco Day. [http://www.who.int/tobacco/wntd/2012/industry\\_interference.pdf?ua=1](http://www.who.int/tobacco/wntd/2012/industry_interference.pdf?ua=1)

Wickholm, S., Soder, P. O., Galanti, M. R., Soder, B., & Klinge, B. (2004). Periodontal disease in a group of Swedish adult snuff and cigarette users. *Acta Odontologica Scandinavica*, 62(6), 333-338. doi: 10.1080/00016350410001801

Wikstrom, A. K., Cnattingius, S., Galanti, M., Kieler, H., & Stephansson, O. (2010 a). Effect of Swedish snuff (snus) on preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(8), 1005-1010. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02575.x>

Wikstrom, A. K., Cnattingius, S., & Stephansson, O. (2010 b). Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology*, 21(6), 772-778. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f20d7e>

Wikstrom, A. K., Stephansson, O., & Cnattingius, S. (2010 c). Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension*, 55(5), 1254-1259. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147082>

Wilson, K., Fang, F., Nordenvall, C., Ye, W., Adami, H., Nyrén, O., & Mucci, L. (2014). Snus use, smoking and prostate cancer survival. *Prostate Cancer Foundation, Abstract no. 146, 21st Annual PCF Scientific Retreat*(October 23-25). doi: <http://www.pcf.org/atf/cf/%7B7c77d6a2-5859-4d60-af47-132fd0f85892%7D/2014-abstracts-wilson-kathryn.pdf>

Zendejdel, K., Nyren, O., Luo, J., Dickman, P. W., Boffetta, P., Englund, A., & Ye, W. (2008). Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff. *International Journal of Cancer*, 122(5), 1095-1099.

Zhang, S., Wang, M., Villalta, P. W., Lindgren, B. R., Upadhyaya, P., Lao, Y., & Hecht, S. S. (2009). Analysis of pyridyloxobutyl and pyridylhydroxybutyl DNA adducts in extrahepatic tissues of F344 rats treated chronically with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and enantiomers of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. *Chemical Research in Toxicology*, 22(5), 926-936. doi: 10.1021/tx900015d

Zhao, L., Balbo, S., Wang, M., Upadhyaya, P., Khariwala, S. S., Villalta, P. W., & Hecht, S. S. (2013). Quantitation of pyridyloxobutyl-DNA adducts in tissues of rats treated chronically with (R)- or (S)-N'-nitrosornicotine (NNN) in a carcinogenicity study. *Chemical Research in Toxicology*, 26(10), 1526-1535. doi: 10.1021/tx400235x

## Vedlegg 1

### Søkestrategi problemstilling 1 og 2: helseeffekter og bruk av snus

#### MEDLINE 16.12.2013

- |                                |                                    |   |
|--------------------------------|------------------------------------|---|
| 1. snus*.tw.                   | 13. leaf tobacco*.tw.              | 27. iceland*.tw.  |
| 2. snuff*.tw.                  | 14. dip tobacco*.tw.               | 28. nordic.tw.  |
| 3. swedish<br>tobacco*.tw.     | 15. or/1-14                        | 29. or/16-28  |
| 4. Tobacco,<br>Smokeless/      | 16. scandinavia/                   | 30. 15 and 29   |
| 5. smokeless<br>tobacco*.tw.   | 17. scandinavia*.tw.               | 31. limit 30 to<br>yr="2004 -<br>Current"                               |
| 6. moist<br>tobacco*.tw.       | 18. sweden/                        | 32. limit 31 to<br>(danish or<br>english or<br>norwegian or<br>swedish) |
| 7. toombak*.tw.                | 19. (sweden* or<br>swedish).tw.    | 33. letter*.pt.   |
| 8. chew*<br>tobacco*.tw.       | 20. norway/                        | 34. editorial*.pt.  |
| 9. 9. oral<br>tobacco*.tw.     | 21. (norway* or<br>norwegian*).tw. | 35. or/33-34  |
| 10. plug tobacco*.tw.          | 22. finland/                       | 36. 32 not 35   |
| 11. spit* tobacco*.tw.         | 23. (finland* or<br>finnish*).tw.  |   |
| 12. loose leaf<br>tobacco*.tw. | 24. denmark/                       |   |
|                                | 25. (denmark* or<br>danish).tw.    |   |
|                                | 26. iceland/                       |   |

#### EMBASE 16.12.2013

- |                                |                                    |   |
|--------------------------------|------------------------------------|---|
| 1. snus*.tw.                   | 14. dip tobacco*.tw.               | 29. or/16-28  |
| 2. snuff*.tw.                  | 15. or/1-14                        | 30. 15 and 29   |
| 3. swedish<br>tobacco*.tw.     | 16. Scandinavia/                   | 31. limit 30 to<br>yr="2004 -<br>Current"                               |
| 4. smokeless<br>tobacco/       | 17. scandinavia*.tw.               | 32. limit 31 to<br>(danish or<br>english or<br>norwegian or<br>swedish) |
| 5. smokeless<br>tobacco*.tw.   | 18. sweden/                        | 33. conference<br>abstract.pt.  |
| 6. moist<br>tobacco*.tw.       | 19. (sweden* or<br>swedish).tw.    | 34. letter*.pt.   |
| 7. toombak*.tw.                | 20. norway/                        | 35. editorial*.pt.  |
| 8. chew*<br>tobacco*.tw.       | 21. (norway* or<br>norwegian*).tw. | 36. or/33-35  |
| 9. oral tobacco*.tw.           | 22. finland/                       | 37. 32 not 36   |
| 10. plug tobacco*.tw.          | 23. (finland* or<br>finnish*).tw.  |   |
| 11. spit* tobacco*.tw.         | 24. denmark/                       |   |
| 12. loose leaf<br>tobacco*.tw. | 25. (denmark* or<br>danish).tw.    |   |
| 13. leaf tobacco*.tw.          | 26. iceland/                       |   |
|                                | 27. iceland*.tw.                   |   |
|                                | 28. nordic.tw.                     |   |



**PsycINFO 16.12.2013**

- |                       |                        |                  |
|-----------------------|------------------------|------------------|
| 1. snus*.tw.          | 11. spit* tobacco*.tw. | 21. iceland*.tw. |
| 2. snuff*.tw.         | 12. loose leaf         | 22. nordic*.tw.  |
| 3. swedish            | tobacco*.tw.           | 23. or/16-22     |
| 4. Smokeless          | 13. leaf tobacco*.tw.  | 24. 15 and 23    |
| Tobacco/              | 14. dip tobacco*.tw.   | 25. limit 24 to  |
| 5. smokeless          | 15. or/1-14            | yr="2004 -       |
| tobacco*.tw.          | 16. scandinavia*.tw.   | Current"         |
| 6. moist              | 17. (sweden* or        | 26. limit 25 to  |
| tobacco*.tw.          | swedish).tw.           | (danish or       |
| 7. toombak*.tw.       | 18. (norway* or        | english or       |
| 8. chew*              | norwegian*).tw.        | norwegian or     |
| tobacco*.tw.          | 19. (finland* or       | swedish)         |
| 9. oral tobacco*.tw.  | 20. (denmark* or       |                  |
| 10. plug tobacco*.tw. | danish).tw.            |                  |

**COCHRANE LIBRARY**

(snus\* or snuff\* or "swedish tobacco\*" or "smokeless tobacco\*" or "moist tobacco\*" or toombak\* or "chew\* tobacco\*" or "oral tobacco\*" or "plug tobacco\*" or "spit\* tobacco\*" or "loose leaf tobacco\*" or "leaf tobacco\*" or "dip tobacco\*")

AND

(Scandinavia\* or Sweden\* or Swedish or Norway\* or Norwegian\* or finland\* or finnish\* or Denmark\* or Danish\* or Iceland\* or Nordic\*)

Limit: Publication date = 2004-2013

**ISI WEB OF SCIENCE**

(TS=(snus\* or snuff\* or "swedish tobacco\*" or "smokeless tobacco\*" or "moist tobacco\*" or toombak\* or "chew\* tobacco\*" or "oral tobacco\*" or "plug tobacco\*" or "spit\* tobacco\*" or "loose leaf tobacco\*" or "leaf tobacco\*" or "dip tobacco\*")

AND

TS=(Scandinavia\* or Sweden\* or Swedish or Norway\* or Norwegian\* or finland\* or finnish\* or Denmark\* or Danish\* or Iceland\* or Nordic\*)) AND Language=(English OR Danish OR Norwegian OR Swedish)

AND

Document Types=(Article OR Book OR Book Chapter OR Proceedings Paper OR Review)

Timespan=2004-2013. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI.

Det ble utført et oppdateringssøk på snus f.o.m. 01.12.2013 t.o.m. 17.02.2014. Oppdateringssøket er basert på søkestrategien fra 16.12.2013. Litteratursøket ble gjort i Medline, EMBASE, PsycINFO og ISI web of science.

## Vedlegg 2

### Søkestrategi problemstilling 3: overgang fra snusbruk til røyking

#### MEDLINE og EMBASE 15.05.2014

Geografisk avgrensning: nordiske land, USA, Sør-Afrika, Australia og New Zealand.

Søket er avgrenset til publiseringer 1994 – 2014

1. smokeless tobacco/
2. tobacco, smokeless/
3. swedish tobacco\*.tw.
4. snus\*.tw.
5. snuff\*.tw.
6. or/1-5
7. cohort analysis/ or cohort studies/ or cohort\*.tw.
8. longitudinal study/ or longitudinal studies/ or longitudinal\*.tw.
9. prospective study/ or prospective studies/ or prospective\*.tw.
10. follow up/ or follow-up studies/ or follow up.tw.
11. (baseline\* or base-line\*).tw.
12. (smoking\* adj3 (gateway\* or gate-way\* or initial\* or initiat\* or start\* or begin\* or onset\*)).tw.
13. "dual use\*".tw.
14. (product adj2 (switch\* or chang\*)).tw.
15. or/7-14
16. 6 and 15
17. norway/ or (norway\* or norwegian\*).tw.
18. sweden/ or (sweden\* or swedish\*).tw.
19. denmark/ or (denmark\* or danish\*).tw.
20. finland/ or (finland\* or finnish\*).tw.
21. iceland/ or iceland\*.tw.
22. exp scandinavia/ or scandinavia\*.tw.
23. nordic\*.tw.
24. exp united states/ or united states\*.tw.
25. south africa/ or south africa\*.tw.
26. exp australia/ or australia\*.tw.
27. new zealand/ or new zealand\*.tw.
28. or/17-27
29. 16 and 28
30. (conference abstract\* or letter\* or editorial\*).pt.
31. 29 not 30
32. limit 31 to yr="1994 -Current"
33. remove duplicates from 32

## Vedlegg 3

### Øker bruk av snus blant unge ikke-røykere risiko for senere røyking?

I. Artikkel (+SCENIHR)	Haddock, Vander Weg, DeBon et al 2001
Tittel	Evidence that smokeless tobacco use is a gateway for smoking initiation in young adult males
Studiedesign	Kohort med 1 års oppfølging, 1995-1996
Antall /responsrate	N=7865, som aldri hadde røykt regelmessig (dvs. minst en sigarett pr dag) ble selektert for inkludering. Gruppen ble delt i tre: 1) 7264 som aldri hadde brukt SLT 2) brukere av SLT 3) tidligere brukere av SLT (SLT=smokeless tobacco).
Populasjon	Unge menn – rekrutter til US Air Force (33 % etniske minoriteter). Alder ved baseline 19,8 år.
Konfunderende faktorer	Alder, opprørstrang, «risk taking» - bilbeltebruk, alkoholbruk (binge drinking), fysisk aktivitetsnivå, inntak av frukt og grønnsaker. Demografi som rase, inntekt og utdanning blir diskutert, men er ikke inne i regresjonsmodell.
Svakheter	Ikke justert for tidligere røyking eller eksperimentering med røyking før snusbruk. Gammel studie, datainnsamling avsluttet i 1996. Kort oppfølgingstid.
Styrker	Stor kohort i en sammensatt gruppe unge menn. Referansegruppe på baseline: ikke tobakk.
Kvalitet	God, men mangler info om tidligere eksperimentering med røyking (< 1 sigarett per dag).
Hovedresultat Effekt	Røykfri tobakk er en viktig prediktor for å begynne å røyke blant unge menn. OR=2.33 (95 % CI=1,64-3,15)
II. Artikkel (+SCENIHR)	Galanti, Rosendahl, Post and Gilljam 2001
Tittel	Early gender differences in adolescent tobacco use – The experience of a Swedish cohort
Studiedesign	Kohort (BROMS) - tidlig fase, 1997-1998
Antall /responsrate	3019 – 96 % respons i 1997
Populasjon	5. klasse folkeskole i 1997- 6. kl 1998. Barna var 11-12 år. Stockholm-regionen.
Konfunderende faktorer	Alder, kjønn og sårbarhet for tobakksbruk, målt ved om ungdommene var fast bestemt på å unngå tobakk i fremtiden eller ikke, ble inkludert i analysene. Under «data collection» står det at spørreskjemaet inneholder spørsmål om mulige faktorer som kan forklare tobakksbruk, men det er ikke beskrevet at andre faktorer enn sårbarhet er tatt inn.
Svakheter	Kort oppfølging – (se artikkel fra samme miljø i 2007)
Styrker	Utført i Sverige med skandinavisk snus.
Kvalitet	Middels
Hovedresultat	Fire av ti gutter som hadde begynt å eksperimentere med snus, hadde eksperimentert med sigaretter ett år senere, mens bare to av ti i tillegg hadde fortsatt å eksperimentere med snus.
Sees i sammenheng med Galanti 2007 – samme kohort	Opptak av tobakk i alderen 11-12 år er ulik hos jenter og gutter, gutter begynner tidligere med tobakk, mens jenter raskere begynner å røyke. I de fleste tilfeller markerer eksperimentering med snus hos gutter overgang til røyking.

<b>III. Artikkel (+ SCENIHR)</b>	<b>Tomar 2003</b>
Tittel	Is use of smokeless tobacco a risk factor for cigarette smoking? The U.S. experience
Studiedesign	Kohort – overganger – multipel logistisk regresjon. 1989-93
Antall /responsrate	3996/ 62 %
Populasjon	Menn 11-19 år
Konfunderende faktorer	Alder, rase/ etnisitet, inntekt fra register ble prøvd ut.
Svakheter	Gammel studie 1989-1993
Styrker	Baseline snusbrukere som ikke røyker og ikke tidligere har røykt Rel. godt avgrenset og definert. 4 års oppfølging. Baseline: Snusbrukere mot ikke tobakksbrukere. Follow-up: Røyk mot ikke røyk (sannsynligvis).
Kvalitet	God
Hovedresultat	SLT kan være et start-produkt for senere røyking blant unge menn i USA, men ser ut til å ha liten effekt på røykeslutt. Unge menn som var ikke-røykere i 1989, men som regelmessige brukte SLT, hadde mer enn tre ganger så stor risiko for å være røykere fire år senere (OR=3,45; CI=1,84-6,47).
Effekt	
<b>IV. Artikkel</b>	<b>Kozlowski, O'Connor, Edwards and Flaherty 2003</b>
Tittel	Most smokeless tobacco use is not a causal gateway to cigarettes: using order of product use to evaluate causation in a national US sample
Studiedesign	National Health Interview Survey 1987 – Cancer Control Supplement. Tverrsnittsstudie med retrospektive spørsmål om tobakk.
Antall /responsrate	3454. Resp. rate 86 %
Populasjon	Males 18-34 (subsample 23-34)
Konfunderende faktorer	Nei
Svakheter	Ikke kohort. Gammel studie.
Styrker	Egen analyse - «mer tradisjonell» måte å evaluere gateway-effekt på viste at tidligere snusbruk var en signifikant prediktor for røyking (OR=1,35). Snus var ikke lenger prediktor for røyking (OR=0,79) dersom det ble kontrollert for tidligere røyking (usikkert hva som er referansegruppe i logistisk regresjon).
Kvalitet	Lav. Ref.gr. : røykere
Hovedresultat	De som hadde brukt sigaretter før snus hadde 2,1 ganger høyere sannsynlighet for å ha sluttet å røyke (95 % CI 1,21-6,39) enn de som bare hadde brukt sigaretter.
Ikke effekt	Snusbruk var signifikant prediktor for «current smoking» (OR=1,35), men ikke dersom man kontrollerte for tidligere røyking (før snusbruk).
<b>V. Artikkel</b>	<b>Haukkala, Vartiainen and de Vries 2006</b>
Tittel	Progression of oral snuff use among Finnish 13-16-year old students and its relation to smoking behavior
Studiedesign	ESFA study, European Smoking prevention Framework Approach. Kohort med tre oppfølginger: 1998-1999-2000-2001
Antall /responsrate	T1: 2745 T3: 2356 (79,7 %) T4:1832 med valid info om snusbruk
Populasjon	Ungdom 13-16 år
Konfunderende faktorer	Skoler med og uten undervisning om tobakk Aktiv i sport eller ikke Karakterer på skolen
Svakheter	Bare eksperimentering med snus ble målt, sosio-økonomi og foreldres tobakksbruk er ikke med.

Styrker	På siste oppfølging ble nikotinavhengighet målt med Fagerströms toleranseskjema (FTQ) hos ukentlige røykere. Snustype: svensk snus («oral snuff»).
Kvalitet	Middels - ikke perfekt design for vårt formål.
Hovedresultat	Kombinasjonsbruk var vanlig, på siste oppfølging (tidspunkt 4) var det bare 10 % av ukentlige røykere som ikke hadde prøvd snus. Skår for nikotinavhengighet
Effekt	økte lineært med snusbruk blant ukentlige røykere. Eksperimentering med snus predikerte senere ukentlig røyking. Påvirkningen av snus på senere røyking var mindre enn påvirkningen av røyking på senere snusbruk.
<b>VI. Artikkel</b>	<b>Severson, Forrester and Biglan 2006</b>
Tittel	Use of smokeless tobacco is a risk factor for cigarette smoking
Studiedesign	Kohort. Outcome: ukentlig røyking basert på fire spørsmål. 1994-95 og 1998-1999.
Antall /responsrate	2263 (gutter som var ikke-røykere på T1 «I have never smoked»)
Populasjon	Gutter. Grades 7th and 9 <sup>th</sup> . To år senere : 9 <sup>th</sup> and 11 <sup>th</sup> grade
Konfunderende faktorer	Foreldrenes, søskens og nær venns røykevaner, karakterer, alkoholbruk siste 30 dager, avvikende atferd (indeks)
Svakheter	Responsrate? Siste datainnsamlingen før år 2000.
Styrker	Tydlig framstilling i tabeller og flytskjemaer over utvikling av tobakksbruk fra T1 til T2
Kvalitet	God
Hovedresultat	Bruken av røykfri tobakk på 7. og 9. trinn (the 7 <sup>th</sup> and 9 <sup>th</sup> grades) er en signifikant
Effekt	risikofaktor for senere røyking, selv ved kontroll for andre faktorer.
<b>VII. Artikkel (+SCENIHR)</b>	<b>Galanti, Rosendahl and Wickholm 2007</b>
Tittel	The development of tobacco use in adolescence among “snus starters” and “cigarette starters”: An analysis of the Swedish “BROMS” cohort
Studiedesign	Kohort (BROMS) – senere fase. 1998-2004.
Antall /responsrate	2938 med 6 follow-up. Respons 96 % i runde 1, 82 % i runde 6 (3. kl. vg).
Populasjon	Ungdom, begge kjønn 12-18 år. Stockholm-regionen.
Konfunderende faktorer	Alder og kjønn og alder ved tobakk-start.
Svakheter	For få justeringer?
Styrker	Utført i Sverige med skandinavisk snus. Skiller mellom sigarett-startere (de som noen gang har sagt at de har prøvd sigaretter, men aldri snus), snus-startere (tilsvarende som for sigaretter) og mixed startere (de som har startet med begge deler innenfor ett år mellom to undersøkelser).
Kvalitet	God
Hovedresultat	Maksimalt 6 prosent av røykeprevalensen på oppfølgingen kunne teoretisk bli tilskrevet påvirkning fra tidligere snusbruk. Induksjonseffekten av snus er sannsynligvis liten.
Ikke effekt	Progresjon av tobakksbruk blant ungdom ble ikke predikert av om man begynte med snus eller sigaretter, men heller ved at man startet med begge typer tobakk i omtrent samme tidsrom i ung alder.
<b>VIII. Artikkel</b>	<b>Stenbeck, Hagquist and Rosén 2009</b>
Tittel	The association of snus and smoking behaviour: a cohort analysis of Swedish males in the 1990s
Studiedesign	Kohort – paneldata fra de svenske levekårsundersøkelsene (The Swedish Survey of Living Conditions (ULF) health interview panel) 1988/89- 1996/97
Antall /responsrate	2156
Populasjon	Menn 16-84, med 16-44 separert (men antall ikke angitt)

Konfunderende faktorer	Ingen
Svakheter	Bare daglig røyk/ snus Ingen ting om tidligere røyking Dårlig info om N i tabellene Gammel studie –siste datainnsamling i 1997
Styrker	Lang oppfølgingstid. Svensk snus
Kvalitet	Lav
Hovedresultat	Oppstart av røyking var assosiert med tidligere snusbruk. Majoriteten av dem som noen gang hadde brukt snus var ikke forskjellig fra dem som aldri hadde brukt snus når det gjelder risikoen for å begynne å røyke. Det var ingen effekt - fra snus til røyk for den yngste aldersgruppen.
Ikke effekt	
<b>IX. Artikkel</b>	<b>Timberlake, Huh and Lakon 2009 (Propensity score)</b>
Tittel	Use of propensity score matching in evaluating smokeless tobacco as a gateway to smoking
Studiedesign	Kohort. Data fra 1995, 1996 og 2001/2002.
Antall /responsrate	496 par til propensity score trukket fra et utvalg på 10 820
Populasjon	Ungdom, fulgt fra "middle or high school" fra 1995, fulgt opp i 1996 og i 2001/2002.
Konfunderende faktorer	Alder, kjønn, rase, antall venner som røyker, foreldre som røyker, sigaretter Tilgjengelig hjemme, info om røyking i skolen, alkoholbruk, cannabisbruk, skoleprestasjoner, motorsykelbruk, bilbeltebruk, straffbare handlinger, depressive symptomer siste uke.
Svakheter	Står ikke noe om frafall, men vises til tidligere artikkel om kohorten. Vanskelig å finne ut eksakt alder på ungdommene.
Styrker	Metodisk interessant, begge kjønn er med.
Kvalitet	God
Hovedresultat	Etter at utvalget ble parett med "propensity score"-metoden, som er en måte å justere på, ble det ikke funnet evidens for økt risiko for røyking blant brukere av røykfri tobakk.
Ikke effekt	
<b>X. Artikkel</b>	<b>Grøtvedt, Forsén, Stavem and Graff-Iversen 2013</b>
Tittel	Patterns of snus and cigarette use: a study of Norwegian men followed from age 16 to 19
Studiedesign	Prospektiv kohort – skolebasert fra 2001, med oppfølging i 2004
Antall /responsrate	1440. 89 % i 2001 og 50 % i 2004
Populasjon	Bare gutter, 16- 18 år
Konfunderende faktorer	Alder, foreldre gift eller skilt, fylke, foreldrenes fødeland, elevenes utdanningsplaner, om familiemedlemmer røyker påvirket ikke sammenhengen mellom tobakksbruk på baseline og på follow-up. Tidligere røyking, tidligere snusbruk, selvrappoert familieøkonomi, alkoholbruk, indikator på seksuell debutalder var med i modellen.
Svakheter	Selektert utvalg ved oppfølgingen.
Styrker	Populasjonsbasert kohort med høy deltakelse på baseline. Tatt hensyn til mange konfunderende og potensielt konfunderende faktorer.
Kvalitet	God
Hovedresultat	Unge menn som bare brukte snus på baseline hadde økt risiko for å være kombinasjonsbrukere ved oppfølgingen tre år senere (de fleste røykte av og til og brukte snus daglig).
Effekt	

Følgende artikkel omtales her som en relativt ny, norsk artikkel av interesse. Artikkelen er ikke inkludert i samlet vurdering, fordi forskningsspørsmålet ikke er hvorvidt snusbruk medvirker til senere røyking:

XI. Artikkel	Ingeborg Lund og Janne Scheffels
Tittel	Smoking and snus use onset: Exploring the influence of snus debut age on the risk for smoking uptake with cross-sectional survey data.
Studiedesign	Årlige, nasjonalt representative tverrsnittundersøkelser 2005-2011 ("røykevaneundersøkelsene" som egentlig heter "Reise- og ferievaneundersøkelsene").
Antall /responsrate	N=409. Det henvises til en annen artikkel som beskriver tverrsnittundersøkelser.
Populasjon	409 personer som bruker(te) snus nå eller tidligere (lifetime users) og som startet med snus før sigaretter eller var aldri-røykere ble trukket ut fra et nasjonalt utvalg av flere tverrsnittundersøkelser.
Konfunderende faktorer	Alder og kjønn
Svakheter	Lavt antall
Styrker	Viser interessante forskjeller mellom aldersgrupper av snusbrukere
Kvalitet	Studien kan ikke svare på om snus blant unge kan bidra til oppstart av røyking, sammenlignet med dem som ikke brukte tobakk.
Hovedresultat	<p>Formål: Å undersøke assosiasjonen mellom alder for snus-start og risikoen for å bli en røyker senere.</p> <p>De som startet å bruke snus før de var 16 år hadde en OR på 3,1 (CI 1,98-4,76) for å bli røyker sammenlignet med dem som startet senere med snus. Prevalens av røyking (daglig/ av og til) var 22,9 % blant dem som begynte tidlig med snus. Tilsvarende prevalens hos aldri-snus-brukere var 29,6 % og ikke signifikant forskjellig (tall fra de samme tverrsnittundersøkelsene, men ikke tilhørende utvalget på 409). Blant dem som begynte sent med snus var prevalens for røyking 5,9 %.</p> <p>Snusdebut var en viktig faktor for assosiasjonen mellom snusbruk og røyking.</p>

Forkortelser:

SLT – smokeless tobacco

ST – smokeless tobacco





www.fhi.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
November 2014  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)