

## **VIRKNINGER AV SNUSBRUK**

- **To store kunnskapsoppsummeringer med noe ulike konklusjoner**

av

**Karianne Reese Larsen, medisinstudent kull H-03**

- ENGELSK RESYMÉ/ENGLISH ABSTRACT
  
- INTRODUKSJON
  - Bakgrunn/Formål med oppgaven
  - Metode
  
- OM SNUSBRUK GENERELT/INNLEDNING
  - Hva er snus?
    - Historie
    - Klassifisering/typer
    - Kjemisk sammensetning/innhold
  - Snusmarkedet
    - Produksjon, konsum og utbredelse
    - Verdensmarkedet
    - Norge
  - Reguleringer av snusmarkedet
    - Markedsbegrensninger
  
- VIRKNINGER AV SNUSBRUK
  - Opptak i kroppen
    - Opptak av nikotin
    - Opptak av kreftfremkallende stoffer
  - Avhengighet
  - Helseeffekter ved bruk av snus
    - Total dødelighet
    - Kreft
      - Kreft i munnhule
      - Kreft i spiserør
      - Kreft i bukspyttkjertel
      - Andre kreftformer
    - Kardiovaskulære effekter
    - Diabetes
    - Virkninger på reproduksjon og utvikling
      - Effekter på graviditet, mor og barn
      - Effekter på mannlig reproduksjon
    - Andre effekter i munnhulen
    - Genetiske og relaterte effekter

- SNUSENS FUNKSJON VED OPPSTART AV RØYKING OG OPPHØR AV RØYKING
  - Snusens funksjon ved oppstart av røyking
  - Snusens rolle ved opphør av røyking
  
- DISKUSJON
  - Likheter og ulikheter mellom IARC-rapporten og rapporten til Nasjonalt kunnskapssenter, med enkelte tilføyelser knyttet til nyere publikasjoner.
    - Formål
    - Intervensjon
    - Endepunkt
    - Dyreeksperimentell dokumentasjon
    - Metode og vurderingskriterier
  - Likheter og ulikheter i resultatene
    - Opptak i kroppen
    - Avhengighet
    - Helseeffekter ved bruk av snus
  - Avsluttende bemerkninger
  
- REFERANSER

- **ENGLISH ABSTRACT**

- **Background**

Parallel to the decrease in smoking, snuff is used increasingly among people in Norway, especially the youth. Approximately 180 000 were using snuff regularly in 2005. There has been a change in the cultural acceptance of snuff the last ten years, mainly due to growing concerns for the health effects associated with smoking, heavy anti-smoke-campaigns and the introduction of smoking restrictions to public areas. The trend is not unique for Norway, many other countries also see increasing consumption of snuff and smokeless tobacco.

- **Objectives**

One has known little about the health effects associated with snuff. *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten* (the National center of knowledge for the health service) was given the assignment of evaluating all epidemiological evidence concerning the health effects and dependency associated with snuff consumption, and the role of snuff in smoking initiation and smoking cessation. A systematical review was published in 2005.

About the same time, International Agency for Research on Cancer (IARC), the cancer institute of the World Health Organisation, published a large review on smokeless tobacco, "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 89, Smokeless tobacco and some related nitrosamines".

Several other studies concerning the health effects associated with smokeless tobacco consumption, especially the risk of cancer, and its role in smoking cessation have been published during the last years after the publication of the two reviews.

I have compared the two reviews and looked at some later publications and their results and conclusions.

- **Conclusions**

Nicotine from snuff has a slower absorption into the bloodstream than from cigarettes, but in approximately the same degree as when smoking.

The most abundant carcinogens in smokeless tobacco products are tobacco-specific N-nitrosamines (TSNA), N-nitrosoamino acids and volatile N-nitrosamines and aldehydes.

Scandinavian snuff has shown lower concentrations of carcinogenic nitrosamines than American snuff. Many other smokeless tobacco products have shown high concentrations of carcinogenic nitrosamines. Snuff and other product of smokeless tobacco are addictive.

The two reviews conclude differently on use of smokeless tobacco and risk of cancer.

IARC refer to all types of smokeless tobacco(included many different types of chewing tobacco) and different types of consumption around the world. Snuff has shown much lower contents of carcinogenic compounds than many other smokeless tobacco products. IARC has included documentation from animal experiments, the Norwegian review has not. Also other inclusion criterias vary among the two reviews.

Epidemiological data from the USA and Asia show a raised risk of oral cancer, but this is not confirmed in northern European countries.

There are limited evidence concerning use of smokeless tobacco and cancer of the oesophagus.

IARC conclude that there are sufficient evidence that smokeless tobacco causes pancreatic cancer, the Norwegian review says that conclusions cannot be drawn on the sparse epidemiological evidence. A meta-analysis published in 2008 conclude that there are risk of pancreatic cancer.

The evidence on cardiovascular disease risk from smokeless tobacco use is limited.

Snuff is looked upon as less harmful than other tobacco products for smoking, and a debate the last years has discussed whether snuff should be introduced as a product for help in quitting cigarette-smoking. Snuff is forbidden in The European Union(except in Sweden) and several other countries, but these policies has been suggested changed. Some argue that snuff could produce net benefit to health at the population level if the smokers who can't manage quit smoking, change habit and start using snuff instead.

The reviews and studies reveal that the basis of knowledge about health effects and risks concerning use of snuff and smokeless tobacco still is insufficient, and we will most likely see more studies and reviews on this subject the next few years.

- **INTRODUKSJON**

- **Bakgrunn/Formål med oppgaven**

Siden Statens tobakksskaderåd (nå Sosial og helsedirektoratet, Avdeling tobakk) startet sine røykevaneundersøkelser i Norge i 1973, har tallet på røykere stadig sunket. Det var kraftig politisk markering mot røyking i perioden 2000-2005. I 2003 ble det tatt i bruk sterkere, fryktvekkende virkemidler i antirøykekampanjer enn det som hadde vært vanlig her i landet. Det største tiltaket mot røyking, var innføringen av røykfrie spise- og utesteder f.o.m. 1.6.2004. Vi har fått en gradvis normendring og et sosialt klima som har gjort røyking mindre akseptabelt i mange sosiale sammenhenger, og dette har påvirket folks røykevaner.

Bruken av snus derimot, har økt. Vilkårene for bruk av snus er relativt sett blitt mye bedre. En kan fremdeles ta seg en snus der det er lovstridig å røyke. Og parallelt med røykeforbud og restriksjoner, har produsentene forsøkt å gjøre snusproduktene attraktive for nye brukere. Designet på pakkene er blitt mer variert og trolig mer innbydende også for kvinner, i tillegg til at det nå finnes ulike størrelser på porsjonene.

Snus som tidligere ble forbundet med svulmende overlepper, store svarte bokser med løst snuspulver som en selv bakte porsjoner av og smil med mer eller mindre svarte tenner, forbindes nå like gjerne med knapt synlig bul på overleppa og lekre små rosa metallbokser med hygieniske ferdigpakkede tepose-porsjoner.

Det er grunn til å tro at den generelle oppfatningen blant folk er at snus er mindre risikofyllt enn annen tobakksbruk.

Med dette bakteppet, er det jeg ønsket å bli bedre kjent med virkningene av snusbruk.

- **Metode**

På bakgrunn av det økte forbruket av snus i Norge, usikkerheten knyttet til helsefarene og snusens rolle for oppstart og opphør av røyking, ga Sosial- og helsedirektoratet, Avdeling tobakk, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i oppdrag å gjennomføre en medisinsk metodevurdering om effekter ved bruk av snus. Dette inkluderte helseeffekter, avhengighet og den funksjon snusbruk har ved oppstart og opphør av røyking. I tillegg ønsket Sosial- og helsedirektoratet å få belyst spørsmålet om bruk av snus i skadereduserende hensikt. Kunnskapsoppsummeringen, "*Virkninger av snusbruk*", ble publisert juni 2005.

Relativt samtidig med den norske kunnskapsoppsummeringen, ble en stor rapport om helseeffekter av røykfri tobakk, "*smokeless tobacco*", publisert av

International Agency for Research on Cancer (IARC) som er Verdens Helseorganisasjons kreftforskningsinstitutt. Rapporten, *"IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.89, Smokeless tobacco and some related nitrosamines"*, ble utarbeidet av en internasjonal utredningsgruppe av uavhengige forskere, fagfolk og eksperter som møttes i Lyon i oktober 2004. Sammendrag og konklusjon av rapporten ble publisert i *Lancet Oncology*, desember 2004, hele rapporten ble så publisert i full tekst i 2007.

Jeg har i all hovedsak sett på de to oppsummeringene og vil i det følgende sammenligne konklusjonene de er kommet frem til når det gjelder virkninger av snusbruk.

Jeg refererer og omtaler mesteparten av bakgrunnsstudiene til den norske oppsummeringen. IARC sitt bakgrunnsmateriale og studier er svært omfattende, og jeg omtaler i hovedsak de studiene som det legges størst vekt på i konklusjonen deres. IARC- rapporten inkluderer dyrestudier, noe den norske rapporten ikke gjør. Dyrestudiene vil ikke bli omtalt i større grad. Den norske oppsummeringen omhandler snusbruk. IARC- oppsummeringen tar for seg alle typer røykfri tobakk i alle deler av verden. Min oppgave omhandler i all hovedsak snus, men annen røykfri tobakk vil også bli nevnt da dette omfatter en stor del av IARC- oppsummeringen og snus og annen type røykfri tobakk inneholder mye av de samme stoffene og ofte blir undersøkt sammen i studiene. Jeg har ikke gått gjennom de originale studiene, men refererer på bakgrunn av det som står i de to oppsummeringene.

Det har i ettertid og siden jeg valgte tema for oppgave, dukket opp nye studier om helseeffekter ved snusbruk. Selv om oppgaven først og fremst er en sammenligning av de to oppsummeringene til Kunnskapssenteret og IARC, er det naturlig å ta med de siste studiene knyttet til kreftrisiko og hjerte- kar sykdom.

"Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study" er en kasus- kontroll studie utført av Koon K. Teo, Stephanie Ounpuu, Steven Hawken og medarbeidere publisert i *Lancet*, august 2006. Denne studien er omtalt på slutten av avsnittet •**VIRKNINGER AV SNUSBRUK** •*Helseeffekter ved bruk av snus*, underpunktet •*Kardiovaskulære effekter*.

"*Smokeless tobacco and cancer*" er en tredje kunnskapsoppsummering publisert av Paulo Bofetta, Stephen Hecht og medarbeidere i *Lancet Oncology* juli 2008. Dette er en meta-analyse som først og fremst bygger mye av sin konklusjon på IARC- rapporten som ble utformet i 2004. I tillegg ble det samlet og inkludert studier som var publisert mellom oktober 2004 og september 2007. Det ble gjort en kvantitativ oppsummering av epidemiologiske studier om bruk av røykfri tobakk og risiko for kreft i munnhulen, spiserør, bukspyttkjertel og lunge. Denne oppsummeringen blir omtalt på slutten av avsnittet •**VIRKNINGER AV SNUSBRUK** •*Helseeffekter ved bruk av snus*, underpunktet •*Kreft*.

Snusens funksjon som et middel ved røykeslutt og et tobakksprodukt som gir skadereduksjon i forhold til sigaretter og røyk er blitt videre debattert etter de

to kunnskapsoppsummeringene ble publisert. Spesielt i tidsskriftet *the Lancet* har det vært diskusjon rundt temaet. Jeg har sett på en artikkel skrevet av Coral E. Gartner, Wayne D. Hall og medarbeidere, publisert i Lancet, juni 2007: "Assessment of Swedish snus for tobacco harm reduction: an epidemiological modelling study." Gartner, Hall og medarbeidere har estimert den potensielle helseeffekten innføring av svensk snus vil kunne ha som et tobakkskadereduserende middel i Australia. Jeg refererer også til flere "comments" og en "viewpoint" publisert i Lancet i 2007 og 2008 som omhandler temaet svensk snus som skadereduserende middel og som gir et bilde av debatten. Disse siste publikasjonene omtales på slutten av avsnittet

- **SNUSENS FUNKSJON VED OPPSTART OG OPPHØR AV RØYKING.**



- **OM SNUSBRUK GENERELT/INNLEDNING**

- **Hva er snus?**

- **Historie**

Så tidlig som 3500 år f. Kr. finnes indikasjoner på at tobakk var en verdifull vare for innbyggerne i Mexico og Peru. Det synes som om mennesker som var i mangel av mat, dempet sultfølelsen ved å tygge tobakkblader.

Røykfri tobakk ble også ansett å ha flere medisinske virkninger. Blant innfødte amerikanere ble tobakk brukt for å lindre tannpine, slange-, edderkopp- og andre insektstikk og til å desinfisere kutt.

I Amerika på 1800- og tidlig 1900- tallet, ble det reklamert med at tannsnus kunne lette smerten ved tannpine, kurere nevralgier, blødende gummer og munnsår og hindre tannråte samt gjøre tennene hvitere.

Bruk av røykfri tobakk i USA økte helt til slutten av 1800-tallet. Med anti-spytte loven, tap av sosial aksept og samtidig økt popularitet for sigarettøyking, sank antall brukere raskt.

Nå ser man igjen en økende trend, spesielt blant unge menn.

Tobakk ble introdusert til Sør-Asia på 1600-tallet, først som et produkt til å røyke, senere i andre bruksformer.

Å tygge betelpalmeblader var en populær vane som hadde eksistert i over 2000 år. I indisk kultur er det å tygge betelblader omtalt som en av de åtte "bhogas" (gleder) i livet. Den røde saften i bladene farger munnen og tennene, og dette ble ansett som vakkert, spesielt for kvinner. Tobakk ble etter hvert en ny ingrediens i betel, og denne blandingen av betel og tobakk er den mest brukte røykfrie tobakken i Sør-Asia. (IARC, 2007)

I Norge var snus mye brukt i første del av 1900-tallet, men bruken gikk kraftig ned i etterkrigstiden. I starten av 1980-årene ble snus ansett for å være en gammelmannsvane, med liten nyrekruttering. Sterk fokus på skadevirkninger ved røyking og passiv røyking, innføring av røykeforbud på de fleste felles sosiale arenaer og en kraftig forringelse av røykingens status- og symbolinnhold, var sannsynligvis noe av årsaken til at snusforbruket igjen begynte å øke utover 1990-tallet. (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005) I 2005 var det ca 4 prosent som snuste regelmessig i Norge, noe som tilsvarer ca 180 000 personer. (Statistisk sentralbyrå, *Helseundersøkelsen 2005*)

## ▪ Klassifikasjon/Typen

Røykfri tobakk er en samlebetegnelse på all tobakk som ikke røykes. Uttrykket brukes først og fremst om snus og tyggetobakk, men kan også referere til tobakksblader for tygging og tørrsnus for sniffing.

Kunnskapsoppsummeringen til Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten har i all hovedsak konsentrert seg om snus som er det dominerende røykfrie produktet i Norge. IARC's oppsummering tar for seg hele det røykfrie markedet i verden.

Størsteparten av tobakksproduktene fremstilles fra *Nicotiana tabacum* artene, men i Asia og Afrika brukes også *Nicotiana rustica* og andre arter.

Det finnes utallige forskjellige røykfrie tobakksprodukter på verdensbasis som benyttes enten oralt eller nasalt, ved å plasseres i munnen, suges på, tygges eller inhaleres gjennom nesene.

Som tidligere nevnt er *betel* (blader fra betelpalmen blandet med tobakk) det mest vanlige røykfrie tobakksproduktet i Sentral-, Øst- og Sør-Asia. *Betel* er en tyggetobakk.

Mange av tyggetobakksproduktene er søtete og tilsatt ulike krydder som anis, kardemomme, safran, mentol og lignende. I India og Pakistan tygges tobakksblader ofte sammen med kalk for å oppnå høyere pH og høyere opptak av nikotin.

Tyggetobakk finnes i flere varianter og er også utbredt i USA, Canada og Europa.

Løse tobakksblader er tørket, finkuttet og løst formet til små striper som plasseres mellom kinn og nedre leppe, tygges eller holdes i ro. De fleste er søtete og smakstilsatt med for eksempel lakris.

*Skråtoakk* er kraftigere tobakk (fra øverste del av tobakksplanten) som også er søtete og tilsatt lakris, presset i blokker og plassert mellom kinn og gummer eller underleppe og gummer. *Skråtoakk* brukes hovedsaklig i Nord-Amerika. (IARC, 2007)

Snus er den vanligste røykfrie tobakken i USA og Europa. Snus består av finmalte, mørke tobakksplanter tilsatt vann, fuktighetsbevarende stoffer, pH - regulerende stoffer, salter og smaksstoffer. Tidligere ble snus solgt som løst pulver i 50 grams esker, nå selges også esker med ferdig pakkede porsjoner i små celluloseposer á 1,0 gram (vanlig størrelse) og 0,5 gram (mini-porsjon). I Skandinavia plasseres snusen vanligvis under overleppen, mens amerikanerne gjerne plasserer snusen mellom kinn og tannkjøttet. Snusen holdes i ro i munnen til virkningen har gått over, da tas den ut og kastes. En gjennomsnittlig bruker har

snusen i munnen i opptil 10-14 timer om dagen. (Nasjonalt Kunnskapssenter, 2005; IARC, 2007)

#### ▪ **Kjemisk sammensetning/Innhold**

De fleste røykfrie tobakksproduktene inneholder blader fra *Nicotiana tabacum* planten og varianter av denne arten. Den kjemiske sammensetningen varierer i betydelig grad avhengig av vekstforhold, tørking/fermentering og prosessering. Det er identifisert mer enn 3000 enkeltstoffer i tobakksblader.

Ved produksjon av røykfri tobakk blandes tobakkblader og – stilker sammen med ulike andre ingredienser for å oppnå et spesielt nikotininnhold, pH, smak og lukt.

pH - nivået påvirker i sterk grad mengden ikke – ionisert nikotin, som igjen påvirker opptaket av nikotin fra snus. Med høyere pH absorberes nikotinet raskere og i større mengder. Forskjellige salter kan fungere som syrenøytraliserende buffere, disse er tilsatt snus for å lette opptaket av nikotin via munnslimhinnen. pH i svensk snus er rapportert å være 7,3-8,7.( IARC, 2007) Snusprodukter solgt i USA hadde en gjennomsnittlig pH på 7,43. (Massachusetts Department of Public Health, 2004)

Nitrat-/nitritinnholdet påvirker produktets kreftfremkallende potensial.

Det er identifisert 31 stoffer i røykfri tobakk som er kreftfremkallende i dyr. Hovedmengden utgjøres av ikke-flyktige tobakks-spesifikke N-nitrosaminer (TSNA) og N-nitrosaminsyrer. TSNA består i all hovedsak av N'-nitrosornikotin(NNN) og 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK)(IARC, 2007; Nasjonalt kunnskapssenter, 2005).

NNN og NNK har vist å være kreftfremkallende i dyremodeller, NNN kan forårsake svulster i spiserøret og nesehulen, mens NNK kan utløse svulster i lunger, nesehule, bukspyttkjertel og lever (Hecht,1998).

Det er også påvist flyktige nitrosaminer som N-nitrosodimetylamin (NDMA), N-nitrosopyrrolidin (NPYR) og N-nitrosomorfolin (NMOR), visse flyktige aldehyder, spor av polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), visse laktoner, uretan, hydrazin, metaller og polonium-210.

Produksjonsbetingelsene har stor betydning for nivå av TSNA i det ferdige produktet. Swedish Match (hovedleverandør av svensk snus) har utviklet en ny produksjonsmetode som kalles Gothia. Det brukes tobakk med lavt innhold av nitrat som så prosesseres i et oppvarmet, lukket system noe lignende prosessen ved pasteurisering av melk. Denne metoden fjerner bakterier som kan bidra til dannelsen av nitrosaminer. I tillegg anbefales produktene å

oppbevares kjølig hos forhandler slik at TSNA-dannelse under videre lagring unngås.

Svensk snus er nå rapportert å inneholde lave mengder TSNA , NNN 0,15-0,76µg/kg og NNK 0,03-0,36µg/kg. (Tall fra 2002, Österdahl og Slorach, 2004) Amerikansk røykfri tobakk har generelt hatt høyere innhold av TSNA. Målinger utført av helsedepartementet i Massachusetts i 2001 viser nivåer av NNN 7,4-41,4 µg/kg og NNK 0,97- 17,8 µg/kg på ulike amerikanske røykfrie tobakkstyper.

I og med at størsteparten av snus brukt i Norge i all hovedsak dreier seg om svensk snus, vil de svenske tallene antas å være svært like tall vi ville finne i Norge.

Ved fermentering reduseres innholdet av karbohydrater og polyfenoler og smak og lukt endres. Det tilsettes derfor ulike stoffer som sirup, lakris, ulike fruktekstrakter, metyl- og etylsalisylat, β-citronellol, mentol og benzylbenzoat for å bedre smak og lukt. Produsentene prøver å rekruttere nye brukere ved å produsere og å selge snus med smak av anis, furunål, tranebær, eucalyptus, mocca og mint. Disse produktene er særlig rettet mot jenter(IARC, 2007; Nasjonalt kunnskapssenter, 2005)

## ○ Snusmarkedet

### ▪ Produksjon, konsum og utbredelse

### ▪ Verdensmarkedet

Det selges mest røykfri tobakk(tyggetobakk og snus) i USA, Sverige, India, Algerie, Pakistan, Sør-Afrika og Norge. Snus er volummessig den mest produserte røykfrie tobakken, 57 prosent, etterfulgt av tobakksblad for tygging (loose leaf), 37 prosent (mest solgt i India, Pakistan og Afrika), tørrsnus for sniffing, 3 prosent og skråtobakk med 2 prosent. UUSTC (US Smokeless Tobacco Co) produserer 43 prosent av omsatt volum, etterfulgt av Conwood, 23 prosent og Swedish Match, 21 prosent (Nasjonalt kunnskapssenter, 2005).

### ▪ Norge

Snus er det eneste tobakksproduktet med salgøkning i Norge.

Det har vært Swedish Match som dominerer det norske snusmarkedet (ca 96 prosent av salgsvolumet i 2004). Tiedemann har hatt flere snusprodukter og har i tillegg lansert nye produkter de siste årene som er spesielt rettet mot jenter.

Flere undersøkelser tyder på at en vesentlig del av forsyningskilden også kommer fra grensehandel i Sverige pga store prisforskjeller i Norge og Sverige.

I Norge har salgskanalene for snus tradisjonelt vært dagligvarehandelen. Produktet skal oppbevares kjølig (i kjøleskap) fordi det er en ferskvare. Etter hvert har også serveringsbransjen blitt en viktig salgskanal etter innføring av røykeloven og snusprodusentene har delt ut flere hundre kjøleskap til puber og restauranter for oppbevaring av snus. (Kunnskapssenteret for helsetjenesten, 2005; IARC, 2007)

Tall fra den siste levekårsundersøkelsen om helse, omsorg og sosial kontakt for 2005, utført av Statistisk sentralbyrå viser at andelen som bruker snus regelmessig er 4 prosent og relativt høy i yngre aldersgrupper. Helseundersøkelsen viser at 14 prosent av gutter i alderen 16-24 år og 10 prosent av menn i alderen 25-44 år bruker snus regelmessig. Blant jenter og kvinner er tallene henholdsvis 4 prosent for aldersgruppen 16-24 år og 2 prosent for aldersgruppen 25-44 år.

En landsomfattende undersøkelse av forholdet til og bruk av tobakksprodukter hos 16-20-åringer i 2004 og 2007 (respektive 2400 og 2415 personer) foretatt av Øverland og medarbeidere, publisert i Tidsskrift for Den norske Legeforening, nr. 16, 28. august 2008, viser en økning i bruk av snus parallelt med en nedgang i røyking. I 2004 rapporterte 7,5 prosent at de snuste daglig, mens tilsvarende tall i 2007 var 13,6 prosent. Den relative økningen i bruk av snus er større blant jentene (fra 2,4-7,3 prosent) enn tilfellet for guttene (fra 18,5-24,8 prosent). Denne undersøkelsen viser tegn på at snus er i ferd med å bli vanligere også blant jenter, tre ganger så mange jenter brukte snus hver uke eller oftere i 2007 som i 2004. (Øverland et al., 2007)

En annen undersøkelse av norske 10. klassingers tobakksbruk 1975-2005 (data fra spørreskjemaundersøkelse av et utvalg av 32 669 elever gjennomført av Helsedirektoratet hvert femte år siden 1975) viser en andel av gutter som brukte snus daglig på 7,9 prosent og andel gutter som brukte snus av og til på 21,2 prosent i 2005. Andelen jenter som snuste daglig var lav i hele perioden (0-0,5 prosent), men andelen jenter som snuste av og til viste en kraftig økning spesielt fra 2000 til 2005. Fra 2,4-9,4 prosent. (Aarø et al., 2007)

Flere undersøkelser peker altså mot en stadig økning av snusbruk i Norge, og da spesielt blant jenter.

I Sverige, som ofte omtales for "snusens hjemland", bruker 26 prosent av gutter mellom 16-24 år og vel 30 prosent av menn mellom 25-44 år snus. Blant jenter, 16-24 år og kvinner, 25-44 år i

Sverige, er antallet snusbrukere henholdsvis 5 og 4 prosent. (Levekårsundersøkelsen 2005, Statistisk sentralbyrå)

Snusbruk synes ganske likt fordelt mellom ulike sosioøkonomiske lag i Norge.

Utbredelsen er noe større i byer og grisgrendte områder enn i tettbygde strøk. Grensenære områder, især Trøndelagsfylkene, har flere snusbrukere enn sør- og vestlandet.

Mer enn halvparten av mennene som brukte snus, røykte sigaretter i tillegg. Innslaget av tilleggsrøyking avtok med økende snusforbruk. (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005)

Det kan synes som det er en generell oppfatning blant folk flest at snus er forbundet med mindre helserisiko enn andre nikotinprodukter (unntatt nikotinerstatningsmidler som nikotintygg gummi og lignende). Snusbrukere tror i større grad enn andre brukergrupper at nettopp snus har spesielt redusert helserisiko. (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005) En undersøkelse blant medisinstudenter i Bergen, viste at svært få av studentene røykte (under 5 prosent), men at snusbruk blant disse studentene var langt vanligere og at andelen snusbrukere økte fra 2004-2006 (15-24 prosent). Undersøkelsen kan tyde på at norske medisinstudenter anser snus som mindre skadelig enn sigaretter. (Bruserud et al., 2008)

## ○ **Reguleringer av snusmarkedet**

### ▪ **Markedsbegrensninger**

Snus er omfattet av *lov om vern mot tobakksskader*, vedtatt i 1973, trådt i kraft 1975. All form for reklame og gratis utdeling av snus er forbudt. Aldersgrensen for kjøp er 18 år. Produsentene er pålagt gjennom loven å informere om innhold i snusproduktene, og det skal være merket med tekst som forteller om helseskadene. Under snusboksene trykkes det en advarsel med ordlyden: *"Denne tobakksvaren kan være helseskadelig og er avhengighetsskapende."*

Myndighetene har satt en særavgift på snus. I 2005 utgjorde denne en tredjedel av særavgiften på røykeprodukter.

Det var tidligere kreftadvarsel på snusboksene. Etter krav fra den svenske riksdagen, regjeringen og den svenske Socialstyrelsen, vedtok Europaparlamentet og EUs ministerråd å fjerne denne i juni 2001. I Sverige ble kreftadvarselen fjernet i begynnelsen av 2002. Etter vedtak i Stortinget og EØS-komiteen ble den også fjernet fra norske snusbokser i mai 2003.

I USA derimot trykkes advarsler på alle røykfri tobakksprodukter med teksten: *"WARNING: This product may cause mouth cancer"*;

*"WARNING: This product may cause gum disease and tooth loss"*  
og *"WARNING: This product is not a safe alternative to cigarettes."*

Det ble vedtatt import- og omsetningsforbud mot snus i EU-landene i 1992, senere vedtatt opprettholdt i 2004. Begrunnelsen er at en ikke ønsker at nye tobakksprodukter skal spres til nye brukere. Sverige er unntatt forbudet som eneste medlemsland. Den svenske regjeringen mener forbudet er i strid med EUs prinsipper om fri flyt av varer mellom medlemslandene.

På verdensbasis er det størst fokus på kontroll av sigaretter og røyk, men noen land, som Taiwan, Thailand, India, Mongolia, Hong Kong, Singapore, Tyrkia, Australia, New Zealand og Israel har innført restriksjoner på salg av røykfri tobakk. (Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005; IARC, 2007)

- **VIRKNINGER AV SNUSBRUK**

- **Opptak i kroppen**

- **Opptak av nikotin**

Nikotin fra snus tas opp langsommere til blodbanen enn ved røyking men i tilnærmet like store mengder. Ved røyking når en maksimal nikotinkonsentrasjon innen 10 minutter, ved snusing oppnås høyeste konsentrasjon etter 20-40 minutter.

Absorpsjonen av nikotin fra røykfrie tobakksprodukter er avhengig av flere faktorer. Brukeren regulerer mengde produkt som brukes, tidsrom produktet holdes i munnen og hvor mye produktet beveges rundt i munnen. Andre faktorer ligger ikke under brukerens kontroll som: nikotinkonsentrasjon, pH-nivå og størrelse på partiklene i produktet.

pH-nivået i røykfri tobakk og snus har stor betydning for opptaket av nikotin i munnslimhinnen. pH i svensk snus er rapportert å være 7,3-8,7. Snusprodukter solgt i USA i 2003 hadde gjennomsnittlig pH på 7,43. (IARC, 2007; Nasjonalt kunnskapssenter, 2005)

Det er store forskjeller mellom ulike snustyper med hensyn til hvor mye nikotin som blir absorbert. Høyeste økning i nikotinkonsentrasjon i blodet var opp mot 20 ng/ml i felles referert studie. (Fant et al., 1999)

IARC – oppsummeringen referer til en undersøkelse (Benowitz et al., 1982) som viser at konsentrasjonen av nikotin i blodbanen ikke synker umiddelbart etter at snusen fjernes fra munnhulen, noe som kan indikere at det er en jevnere konsentrasjon av nikotin i blodet og i hjernevevet enn ved røyking hvor nikotinkonsentrasjonen stiger og synker raskt ved hver røyk. Den samme studien antyder også at fordi en snusbruker beholder snusdosen i munnen i en lengre periode, absorberes totalt sett dobbelt så mye nikotin som hos en som røyker. I studien ble det målt nikotinkonsentrasjon etter inntak av en snusdose på 2,5 gram (vanlig porsjon er på 1 gram).

- **Opptak av kreftfremkallende stoffer**

De viktigste og mest potente karsinogene i røykfri tobakk og snus, ikke-flyktige tobakksspesifikke N-nitrosaminer (TSNA som igjen består av NNN og NNK), er målt i saliva, og utskillelsesproduktene, NNAL, er målt i urin hos brukere av røykfri tobakk verden over. Den høyeste konsentrasjonen er funnet hos sudanesere som tygger *toombak* (en blanding av tobakk og natriumbikarbonat som er rullet til en liten ball og som suges på). (IARC, 2007)



Svensk snus er rapportert å inneholde lave mengder TSNA. Som allerede nevnt har produksjonsbetingelsene stor betydning for nivået av TSNA i produktet, og innhold av nitrat påvirker det kreftfremkallende potensialet i produktene. Swedish Match har utviklet en ny produksjonsmetode som kalles Gothia. Det brukes tobakk med lavt innhold av nitrat som så prosesseres i et lukket, oppvarmet system slik at bakterier fjernes som indirekte kan være ansvarlig for dannelse av nitrosaminer. I tillegg oppbevares produktene kaldt slik at TSNA- dannelse under lagring unngås. Det norske snusmarkedet består i all hovedsak av svensk snus.

**Tabell 1: Nivåer av tobakksspesifikke N- nitrosaminer i typisk amerikansk røykfri tobakk og i svensk snus**

Firma	Produkt	NNN µg/kg	NNK µg/kg	TSNA µg/kg
US Tobacco	Copenhagen	14,3	3,4	41,1
	Skoal	20,8	14,3	64,0
Conwood company	Kodiak	7,4	0,97	16,6
Swisher International	Silver Creek	41,4	17,8	127,9
Swedish Match North America	Timber Wolf	3,0	0,95	7,5
Swedish Match	Ettan	1,12	0,53	2,8

Fra Massachusetts Department of Public Health (2001). TSNA består av NNN, NNK, NAT (N"-nitrosoanatabin) og NAB (N"-nitrosoanabasin)

**Tabell 2: Nivåer av tobakksspesifikke N-nitrosaminer i snus i Sverige og Norge**

Snusprodukt	NNN µg/kg	NNK µg/kg	TSNA µg/kg
Snus i Sverige, 1983*	3,8	0,80	7,3
Snus i Sverige, 2002**	0,49	0,19	1,0
Snus i Norge, 1983*	21	3,3	39

Österdah og Slorach, 1984 \*\* Österdahl et al., 2004

Tabellene er kopiert fra "Virksomheter av snusbruk", Nasjonalt kunnskapssenter, 2005.

En amerikansk studie (Hatsukami et al., 2004) undersøkte forskjellen i opptak av kreftfremkallende stoffer mellom skandinavisk snus og nikotinerstatning, sammenlignet med amerikansk snus. Opptak av NNK målt som utskillelsesprodukter i urinen, var i gjennomsnitt mer enn halvert ved bruk av svensk snus sammenlignet med amerikansk snus. Likevel hadde om lag 10 % forhøyet utskillelse av NNK-produkter, noe som indikerer at ikke alle vil ha en mindre kreftisiko ved overgang fra amerikansk til svensk snus. (IARC, 2007; Nasjonalt kunnskapssenter, 2005)

### o Avhengighet

I avhengighetsbegrepet ligger blant annet økt motivasjon for gjentatt bruk, toleranseutvikling for visse stoffpåvirkninger og ubehagsreaksjoner og abstinensplager ved opphør.

Det er en forutsetning for at nikotin fra et tobakksprodukt skal kunne lede til avhengighet, at det blir absorbert til blodet i tilstrekkelige mengder slik at virkningene kan inntreffe i hjernen. Risikoen for avhengighet har vært vurdert som større ved rask nikotinleveranse til hjernen. I så måte har man ansett røyk som mer avhengighetsskapende enn snus(IARC, 2007; Nasjonalt kunnskapssenter, 2005).

Begge oppsummeringene konkluderer med at snus og røykfri tobakk er avhengighetsskapende. Studiene rapportene bygger på antyder at det er stor likhet mellom avhengighet til snus og avhengighet til røyk. Nikotin alene gir ikke hele forklaringen på avhengighet. Forbruksmønster, risiko for avhengighet og relaterte konsekvenser vil også være knyttet til utformingen av rusmidlet, kostnad, tilgjengelighet og sosialt image.

Nasjonalt Kunnskapssenter påpeker at foreliggende studier ikke har undersøkt viktige aspekter ved avhengighet som frekvens av tilbakefall og grad av trang etter snus i perioden etter opphør. IARC konkluderer med at det er høy grad av tilbakefall hos de som forsøker å slutte med røykfri tobakk. (basert på syv studier oppsummert av Hatsukami og Severson, 1999 og Ebbert et al., 2003) Oppsummeringen sier at disse resultatene sammenfaller med det kliniske inntrykket av at det er vanskeligere å slutte med røykfri tobakk enn sigaretter rapportert fra brukere som har forsøkt å slutte med begge deler. (Severson, 2003)

## ○ **Helseeffekter ved bruk av snus**

### ▪ **Total dødelighet**

Sammenhengen mellom total dødelighet og bruk av røykfri tobakk eller skandinavisk snus, er bare omtalt i rapporten til Nasjonalt Kunnskapssenter. En studie(Accort et al., 2002) fant ingen sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og total dødelighet, men den ene studien gir ikke grunnlag for noen sikker konklusjon.

### ▪ **Kreft**

IARC- rapporten inkluderer dyreeksperimentell dokumentasjon om snus og innholdsstoffer i snus i sitt bakgrunnsmateriale, og konkluderer med at det er tilstrekkelig bevis gjennom disse for at snus er kreftfremkallende. Nasjonalt kunnskapssenter har ikke vurdert dyreeksperimentell dokumentasjon.

- **Kreft i munnhule**

Munnhulekreftpasienter som bruker røykfri tobakk er blitt beskrevet å utvikle kreft i det området i munnen hvor tobakksklumpen vanligvis blir lagt. Kreften oppstår ofte i allerede bestående leukoplaki, har gjerne et verrukøst utseende og er vanligvis et saktevoksende, veldifferensiert squamøst cellecarcinom.

IARC-rapporten konkluderer med at det er tilstrekkelig bevis for at røykfri tobakk kan føre til kreft i munnhulen. Rapporten viser til flere studier i ulike land (4 kohortstudier og 24 kasus-kontroll studier), og legger spesielt vekt på en amerikansk studie og fire studier fra India og Pakistan.

**Winn et al., 1981:** Kasus- kontroll- studie fra Nord Carolina, USA hvor det ble funnet sterk sammenheng (odds ratio(OR) 4.2, 95 % CI 2,6-6,7) mellom bruk av amerikansk snus og kreft i munnhulen hos hvite kvinner. Andelen snusbrukere var 79 av 115 kasus og 80 av 233 kontrollpersoner. Det var signifikant dose- respons sammenheng i denne studien.

**Chandra, 1962:** Kasus- kontroll- studie fra Calcutta, India hvor man fant økt munnhulekreftisiko (relativ risiko(RR) 2,7 for menn og 2,5 for kvinner) ved bruk av tyggetobakk (eller tyggetobakk med kalk) sammenlignet med verken bruk av tyggetobakk eller røyk. Andel brukere av tyggetobakk var 18 av 287 kasus og 17 av 410 kontrollpersoner blant menn og 5 av 163 kasus og 2 av 90 kontrollpersoner blant kvinner.

**Jafarey et al., 1977:** Kasus- kontroll- studie fra Pakistan hvor en fant RR for munnhulekreft på henholdsvis 10,4 for menn og 13,7 for kvinner som tygget tobakk(eller tobakk med kalk) sammenlignet med kontrollpersoner som verken tygget tobakk eller røykte. Andel brukere av tyggetobakk var 27 av 683 kasus og 60 av 1978 av kontrollpersoner blant menn, og 39 av 509 av kasus og 48 av 1584 av kontrollpersoner blant kvinner.

**Merchant et al., 2000:** Kasus- kontroll studie fra Pakistan hvor det ble funnet OR på 9,53( 95 % CI, 1,73-52,53) for utvikling av munnhulekreft hos personer som noensinne hadde brukt *naswar*,(en slags snus som består av pulverisert tobakk blandet med lesket kalk og tilsatt ulike krydder og smaksstoffer, mye brukt i Pakistan og Afganistan.) sammenlignet med ikke- brukere. 13 av 79 kasus og 10 av 149 kontrollpersoner hadde noensinne brukt *naswar*.

**Wasnik et al., 1998:** Kasus- kontroll studie fra Nagpur, India hvor det ble funnet OR på 8.01( 95 % CI, 4,92-14,46) for

utvikling av munnhulekreft blant brukere av tyggetobakk som ikke røykte sammenlignet med ikke-brukere.

Nasjonalt Kunnskapssenter mener kunnskapsgrunnlaget om snus og kreftrisiko er svakt og ikke tilstrekkelig for å hevde at det er en økt risiko for munnhulekreft ved snusbruk. Rapporten bygger sin konklusjon i stor grad på tre skandinaviske studier, samt tre amerikanske studier (Disse studiene er alle med i vurderingsmaterialet til IARC-rapporten også). Bare den amerikanske studien til Winn et al., 1981 viser signifikant risikoøkning for munnhulekreft ved bruk av amerikansk snus samtidig som den er velkontrollert og har et stort antall snusbrukere som ikke røyker. De andre studiene har ikke tilstrekkelig statistisk styrke til å påvise økt risiko for kreft i munnhulen. Bruk av skandinavisk snus har ikke vist signifikant økt risiko for utvikling av kreft i munnhulen, men studiene har heller ikke tilstrekkelig statistisk styrke til å vise en eventuelt moderat forhøyet risiko.

**Bofetta et al., 2005:** Kohortstudie fra Norge som ikke viser signifikant økt risiko for kreft i munnhule og strupe ved bruk av snus. (RR 1,1; 95 % CI, 0,50-2,41) 10 136 menn ble fulgt opp fra 1966-2001, 1999 brukte snus jevnlig og 1216 hadde brukt snus tidligere. Kreftdiagnosene inkluderte kreft i bukspyttkjertel, munnhule, strupe, spiserør, magesekk, lunger, nyrer og urinblære. Det ble registrert 34 tilfeller av kreft i munnhule og strupe.

**Lewin et al., 1998:** Svensk kasus- kontroll studie hvor det ble observert økt risiko for kreft i hode- og halsregionen hos personer som noensinne hadde brukt snus men aldri røykt. (RR 4,7; 95 % CI, 1,6-13,8) Når analysen så på kun risiko for munnhulekreft var RR 1,0 (95 % CI, 0,5-2,2) blant nåværende snusbrukere og RR 1,8 (95 % CI, 0,9- 3,7) blant tidligere snusbrukere. Studien baseres på et lite utvalg, 9 kasus og 10 kontrollpersoner.

**Schildt et al., 1998:** Svensk kasus- kontroll studie hvor det ble observert en ikke- signifikant økt risiko for utvikling av kreft i hode- og nakke-regionen hos tidligere brukere av snus. (OR 1,8; 95 % CI, 0,9- 3,7) Det ble ikke registrert økt risiko blant nåværende snusbrukere. (OR 0,7; 95 % CI, 0,4- 1,2)

**Winn et al., 1981:** tidligere omtalt amerikansk kasus- kontroll studie fra Nord Carolina, USA.

**Mashberg et al., 1993:** Kasus- kontroll studie fra et sykehus for krigsveteraner i New Jersey som ikke fant økt risiko for utvikling av munnhulekreft blant brukere av snus (OR, 0,8; 95 % CI, 0,4-1,9) eller brukere av tyggetobakk (OR, 1,0; 95 % CI, 0,7-1,4).

**Stockwell 1986:** Registerbasert kasus- kontroll studie fra Florida som fant sterk sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i munnhule (OR 11,2; 95 % CI, 4,1-30,7),

spyttkjertler (OR 5,3; 95 % CI, 1,2-23,4) og strupe (OR 4,1; 95 % CI, 0,9-18,0). Kasus var personer med kreft i hode- og nakkeregionen. Kontrollpersonene hadde andre kreftformer. Det var ikke justert for alkoholbruk og usikkert om justert for røyking. Antall brukere av røykfri tobakk var lavt. En annen svakhet ved studien er at den har samlet sitt materiale fra medisinske journaler, og det er mulig å tenke seg at det er blitt spurt mer direkte om bruk av røykfri tobakk i kasusgruppen enn i kontrollgruppen.

- **Kreft i spiserør**

IARC finner ikke tilstrekkelig grunnlag for å konkludere med økt risiko for spiserørskreft ved bruk av røykfri tobakk, men refererer til flere studier som antyder en sammenheng.

**Phukan et al., 2001:** Kasus- kontroll studie fra India som fant fem ganger så høy risiko for spiserørskreft hos brukere av tyggetobakk(*chada*) som ikke røykte(justert for alkoholbruk) og som ikke drakk alkohol(justert for røyking).

**Lewin et al., 1998:** Svensk kasus- kontroll studie som fant moderat økt ikke-signifikant risiko for spiserørskreft blant nåværende snusbrukere(RR 1,1; 95 % CI, 0,5-2,4; N=10) og tidligere snusbrukere(RR 1,3; 95 % CI, 0,6-3,2; N=9). Det ble justert for alder, røyking og alkoholbruk. Relativ risiko for brukere av minst 50 gram/uke var 1,9(95 % CI, 0,8-3,9).

**Bofetta et al., 2005:** Norsk kohort studie som fant moderat, statistisk ikke- signifikant økt risiko(RR 1,4; 95 % CI, 0,6-3,2) ved noensinne bruk av snus sammenlignet med aldri bruk av snus og justert for alder og røyking.

**Lagergren et al., 2000:** Svensk kasus- kontroll studie som fant moderat, ikke-signifikant økt risiko generelt ved bruk av snus, med større risiko ved langtidsbruk.

**Brown et al., 1998:** Kasus- kontroll studie fra USA som ikke fant økt risiko(OR 1,2; 95 % CI, 0,1-13,3) for spiserørskreft ved bruk av røykfri tobakk(både snus og tyggetobakk) Det ble justert for alkoholbruk.

Nasjonalt kunnskapssenter finner ikke tilstrekkelig bevis for å hevde at det er en økt risiko for spiserørskreft ved bruk av snus.

Den norske oppsummeringen refererer også til **Bofetta et al., 2005**, og **Lagergren et al., 2000**. I tillegg nevnes en annen svensk studie, **Hansson et al., 1994** som undersøkte sammenhengen mellom snusbruk og utvikling av kreft i spiserør og mageregion. Det ble ikke funnet økt risiko blant snusbrukere.

- **Kreft i bukspyttkjertel**

IARC konkluderer med at det er tilstrekkelig bevis for at røykfri tobakk kan føre til kreft i bukspyttkjertelen. Rapporten trekker denne konklusjonen på bakgrunn av to kasus- kontroll studier fra USA og to kohortstudier, en amerikansk og en norsk. Studiene er også vurdert av Nasjonalt kunnskapssenter med unntak av den ene amerikanske kohortstudien. Nasjonalt kunnskapssenter hevder at resultatene fra studiene ikke gir grunnlag for å konkludere, verken for amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk.

**Muscat et al., 1997:** Kasus- kontroll studie fra USA som undersøkte sammenhengen mellom tobakksbruk og kreft i bukspyttkjertel. Studien omfattet 484 kasuspersoner med bukspyttkjertelkreft og 954 kontrollpersoner. Det var seks brukere av tyggetobakk og to snusbrukere, alle menn, i kasusgruppen. Det ble registrert en økning i risiko for utvikling av bukspyttkjertelkreft hos de som brukte tyggetobakk. (OR 3,6; 95 % CI, 1,0-12,8) Det ble ikke beregnet risikoestimer for de to snusbrukerne.

**Alguacil & Silvermann, 2004:** Kasus- kontroll studie fra USA som undersøkte sammenhengen mellom bruk av sigarer, pipe og røykfri tobakk og risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos personer som ikke røykte sigaretter. Studien omfattet 154 kasuspersoner med bukspyttkjertelkreft og 844 kontroller. 12 personer i kasusgruppen hadde brukt røykfri tobakk, fem av disse hadde aldri røykt. Man fant en marginal, økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos dem som hadde størst forbruk av røykfri tobakk, men ikke hos dem som hadde lavere forbruk. (OR 3,5; 95 % CI, 1,1-10,6) Snus og tyggetobakk ble analysert sammen.

**Bofetta et al., 2004:** Kohortstudie fra Norge som fant økt risiko for bukspyttkjertelkreft blant de som brukte snus (RR 1,67; 95 % CI, 1,12-2,50) sammenlignet med ikke- brukere av tobakk. Antallet snusbrukere som ikke røykte var lavt.

**Zheng, 1993:** "The Lutheran Brotherhood cohort". Kohort studie fra USA som fant en økt risiko for bukspyttkjertelkreft, med grensesignifikans, hos personer som noensinne hadde brukt røykfri tobakk. (RR 1,7; 95 % CI, 0,9-3,1) I studien ble det justert for alkohol og røyk. Denne studien er ikke inkludert i Nasjonalt kunnskapssenter sin rapport.

- **Andre kreftformer**

Ingen av rapportene mener det er tilstrekkelig grunnlag for å hevde at bruk av røykfri tobakk og snus kan føre til økt risiko for utvikling av andre typer kreft.

- **Nyere publikasjon om snus og kreftrisiko**

Det har som tidligere nevnt i introduksjonen, nylig blitt publisert en tredje oppsummering knyttet til kreftrisiko ved bruk av røykfri tobakk.

Bofetta og medarbeidere har identifisert epidemiologiske studier som omhandler røykfri tobakk og kreft basert på IARC- rapporten og senere publikasjoner mellom oktober 2004 og september 2007. Det ble gjort en kvantitativ oppsummering og en meta-analyse av epidemiologiske studier om bruk av røykfri tobakk og risiko for kreft i munnhulen, spiserør, bukspyttkjertel og lunge. Resultater for andre typer kreft var ikke tilstrekkelig for kvantitative beregninger. Det ble inkludert bare studier som begrenset seg til ikke-røykere eller hvor det var justert for bruk av røyk. Tre nye studier ble identifisert: **Luo et al., 2007**; **Hassan et al., 2007** og **Zendejdel et al., 2008**.

### **Munnhulekreft**

13 separate risikoestimer ble funnet fra 11 ulike studier som undersøkte risiko for munnhulekreft hos brukere av røykfrie tobakksprodukter. **Luo et al., 2007** ble lagt til studiene som allerede var innlemmet i IARC- rapporten. Den samlede relative risikoen ble beregnet til 1,8 (95 % CI, 1,1-2,9). Den økte risikoen var hovedsakelig knyttet til studier fra USA( RR 2,6; 95 % CI, 1,3-5,2, basert på 9 estimer), mens det ikke var rapportert økt risiko fra studier gjort i Norge og Sverige(RR 1,0; 95 % CI, 0,7-1,3, basert på 4 estimer). Samtidig bemerker forfatterne at den amerikanske kase-kontroll studien(**Winn et al., 1981**, inkludert i både IARCs og Nasjonalt kunnskapssenters oppsummeringer) som fant sterk sammenheng mellom bruk av amerikansk snus og kreft i munnhulen hos hvite kvinner, sannsynligvis bør ekskluderes fra beregningsgrunnlaget. Kvinnene var brukere av tørr snus som inneholdt høye konsentrasjoner av nitrosaminer, og varighet av bruk ble assosiert med risiko for kreft i gummene og munnslimhinnen, mens assosiasjonen til andre typer munnkreft var svakere. Eksklusjon av denne studien førte til RR 2,6(95 % CI, 1,1- 6,4, basert på syv estimer)for studiene fra USA.

### **Spiserørskreft**

Fem ulike studier, fire fra Skandinavia og en fra USA, dannet grunnlag for en samlet estimering av risiko for utvikling av spiserørskreft ved bruk av røykfri tobakk. En svensk kohort studie (**Zendehdel et al., 2008**) ble lagt til studiene som allerede var innlemmet i IARC- rapporten. Den samlede relative risikoen ble beregnet til 1,6(95 % CI, 1,1-2,3). Forfatterne kommenterer at alkoholbruk ikke syntes å påvirke assosiasjonen.

### **Bukspyttkjertelkreft**

Seks ulike studier, fire fra USA og to fra Skandinavia, var grunnlaget for den samlede estimeringen av risiko for utvikling av bukspyttkjertelkreft ved bruk av røykfri tobakk. To studier, en svensk kohort studie (**Luo et al., 2007**) og en amerikansk kasus- kontroll studie (**Hassan et al., 2007**), ble lagt til studiene som allerede var inkludert i IARC- rapporten. Samlet relativ risiko ble beregnet til 1,6(95 % CI, 1,1-2,2).

### **Andre krefttyper**

Oppsummeringen finner ikke tilstrekkelig grunnlag for å konkludere med økt risiko for utvikling av lungekreft eller andre typer kreft ved bruk av røykfri tobakk.

## ▪ **Kardiovaskulære effekter**

Både IARC og Nasjonalt kunnskapssenter mener bevisgrunnlaget for sammenhengen mellom bruk av røykfri tobakk og utvikling av hjerte- og karsykdom er svært begrenset. Nikotin har effekter på blodtrykk og hjerterytme som kan forventes å øke risiko for kardiovaskulær sykdom, men dette er ikke bevist i praksis (Benowitz et al., 1997). Det kan være en sammenheng, men flere gode studier på området er nødvendig for å kunne trekke en konklusjon.

Følgende studier er inkludert i begge rapportene:

**Asplund et al., 2003:** Svensk kasus- kontroll studie blant 276 kasus og 551 kontroller, menn 25-74 år som undersøkte om bruk av skandinavisk snus øker risiko for slag. Ingen økt risiko ble observert (OR 0,87; 95 % CI, 0,41-1,83) blant ikke-røykende snusbrukere. (n=42)

**Bolinder et al., 1994:** En prospektiv kohort studie fra Sverige som fulgte 135 036 svenske bygningsarbeidere gjennom 12 år. 6297 av disse var ikke- røykende snusbrukere. Blant de snusbrukende bygningsarbeiderne i alderen 35-54 år ble det funnet økt risiko for iskemisk hjertesykdom (RR 2,0; 95 % CI, 1,5-2,9) og kardiovaskulær død (RR 2,1; 95 % CI, 1,5-2,9), men ikke for slag (RR 1,9; 95 % CI, 0,6-5,7). I aldersgruppen 55-64 år var risikoen lavere og ikke alltid signifikant. Iskemisk hjertesykdom (RR 1,2; 95 % CI, 1,0-1,5), slag (RR 1,2; 95 % CI, 0,7-1,8) og kardiovaskulær død (RR 1,1; 95 % CI, 1,0-1,4)



**Huhtasaari et al., 1992** og **Huhtasaari et al., 1999**: To kasus-kontroll studier fra Sverige som ikke fant økt risiko for hjerteinfarkt blant brukere av snus sammenlignet med ikke- brukere av tobakksprodukter. Odds ratio for den første studien var 0,89 (95 % CI, 0,62-1,29), og for den andre studien, 0,96 (95 % CI, 0,65-1,41). **Accort et al., 2002**: Amerikansk kohort studie hvor det ikke ble funnet økt risiko for total dødelighet av hjerte- og karsykdom hos brukere av røykfri tobakk.

Nasjonalt kunnskapssenter vurderer også en nyere svensk kasus-kontroll studie. (**Hergens et al., 2005**) hvor det ble undersøkt om langtidsbruk av skandinavisk snus øker risikoen for akutt hjerteinfarkt. Studien inkluderte 1432 kasus og 1810 kontrollpersoner. I kasusgruppen var det 147 nåværende og 47 tidligere snusbrukere. Av disse var det henholdsvis ti og syv som aldri hadde røykt. Det ble ikke observert økt risiko for hjerteinfarkt verken for nåværende (OR 1,0; 95 % CI, 0,8-1,3) eller tidligere (OR 1,1; 95 % CI, 0,8-1,5) snusbrukere. Det ble justert for alder, geografisk område og røyking, samt for kardiovaskulære risikofaktorer.

IARC inkluderer i sin rapport to store amerikanske prospektive kohort studier (**Henley et al., 2004**) Det ble registrert statistisk signifikant økt dødelighet fra all kardiovaskulær sykdom, koronar hjertesykdom og slag hos mannlige brukere av røykfri tobakk som ikke røykte sammenlignet med ikke brukere av tobakk (OR 1,12-1,46), men den ene kohortstudien ble fulgt fra 1959-1972 og resultatene kan tenkes å ikke være representative for dagens røykfrie tobakk. Det er diskutert i IARC- rapporten at det er svært klare sosioøkonomiske forskjeller mellom gruppen av snus- og røykfri tobakksbrukere og de som ikke bruker noen form for tobakk.

IARC- rapporten inkluderer en del studier knyttet til subkliniske kardiovaskulære effekter som økt kolesterol, atherosklerose og trombose hos brukere av røyfri tobakk. Studiene har ikke entydige utfall, selv om røyfri tobakk åpenbart fører til akutt økning i blodtrykk og hjerterytme.

#### ▪ **Senere publikasjon om snus og risiko for kardiovaskulær sykdom**

Etter de to rapportene ble trykket er det blitt publisert en større studie i *Lancet* i 2006 om tobakksbruk, inkludert røykfri tobakk og snus, og risiko for hjerteinfarkt.

**Teo, Ounpuu, Hawken et al.** gjorde en kasus- kontroll studie på akutt hjerteinfarkt(AMI) med 27 089 deltagerer i 52 land(12 461 kasus og 14 637 kontrollpersoner). De så på sammenhengen mellom risiko for AMI og nåværende eller tidligere røyking, type tobakk, mengde røykt, effekt av røykfri tobakk og utsettelse for

passiv røyking. Det ble kontrollert for ulikheter i livsstil mellom brukere av tobakk og ikke-brukere.

Bruk av røykfri tobakk ble rapportert i all hovedsak fra Sør Asia, og da i form av tyggetobakk. Snusbrukere ble rapportert fra vest Europa og Afrika, men antallet var lite. Bruk av tyggetobakk alene ble assosiert med en odds ratio på 2,23(95 % CI, 1,41-3,52) og røykere som også brukte tyggetobakk hadde den høyeste risikoen(OR 4,09; 95 % CI, 2,98-5,61). Antallet rene snusbrukere i studien var for lavt til å kunne trekke konklusjoner med hensyn til effekter av denne type tobakk og risiko for hjerteinfarkt.

## ▪ Diabetes

Det er få studier som har undersøkt sammenhengen mellom bruk av snus/røykfri tobakk og insulin resistens, glukose toleranse og utvikling av diabetes, og resultatene er sprikende.

Ingen av rapportene finner at det er tilstrekkelig bevis for å konkludere med verken økt risiko eller ikke.

Nasjonalt kunnskapssenter inkluderer bare en studie i sin rapport, en svensk befolkningsbasert studie (*Eliasson M et al., 2004*) som ikke fant økt risiko for diabetes hos nåværende eller tidligere snusbrukere.

IARC bygger sin konklusjon på syv studier, deriblant *Eliasson et al., 2004*. To prospektive studier (rapportert av *Henley et al., 2004*) finner ingen økt risiko for diabetes, men disse studiene undersøkte totaldødelighet og var ikke laget for å undersøke spesifikt for diabetesrisiko, derfor er antall diabetesdødsfall svært få. En tverrsnittsstudie (*Persson et al., 2000*) antyder at det kan være en økt forekomst av diabetes hos storforbrukere av røykfri tobakk. Tre andre studier målte serum insulin og/eller blodglukose nivå.

*Eliasson et al., 1991* fant økt gjennomsnittlig serum insulin hos brukere av røykfri tobakk, mens de to andre studiene (*Eliasson et al., 1995* og *Attvall et al., 1993*) ikke fant noen effekt. Alle studiene er fra enten Sverige eller USA.

Flere studier av nikotinerstatningsterapi eller eksperimentell eksponering av nikotin antyder at nikotin kan være assosiert med insulin resistens(IARC). Langtidsbruk av nikotintyggegummi ble forbundet med hyperinsulinemi og insulin resistens. (*Eliasson et al., 1996*) I en eksperimentell studie (*Axelsson et al., 2001*), ble det observert at nikotin førte til kraftigere insulin resistens hos type 2 diabetikere, mens det ikke hadde noen effekt hos ikke-diabetikere. Frigjøring av katekolaminer og andre hormoner blir stimulert av nikotin, og disse kan virke som insulinantagonister. (*Eliasson et al., 2003*)

IARC diskuterer muligheten for at allerede diabetikere som bruker røykfri tobakk vil ha økt risiko for å utvikle enda større insulin resistens, men at mer forskning på området kreves for å konkludere.

- **Virkninger på reproduksjon og utvikling**

- **Effekter på graviditet, mor og barn**

IARC- rapporten hevder det er nok bevis for at bruk av røykfri tobakk er skadelig under graviditet og at det øker risiko for preeklampsi og for tidlig fødsel, forårsaker økt placentavekt og reduserer fødselsvekten.

Nasjonalt kunnskapssenter bygger sin rapport på kun en svensk studie (**England et al., 2003**), og selv om denne fant sammenheng mellom snusbruk og økt risiko for fødsel før termin (OR 1,98; 95 % CI 1,46-2,68), preeklampsi (OR 1,58; 95 % CI 1,09-2,27) og redusert fødselsvekt (39 gram lavere; 95 % CI 6-72), er ikke en studie tilstrekkelig for å trekke noen konklusjon. Det var også visse svakheter med studien. Gruppene med røykere og snusbrukere var ulike gruppen med ikke- brukere av tobakk med hensyn til sosiale og psykologiske faktorer. Røykerne og snusbrukerne var lavere, hadde høyere kroppsmasseindeks og det var mindre sannsynlig at de bodde sammen med en partner. Informasjonen om snusbruk sent i svangerskapet var begrenset.

I tillegg til denne svenske studien, inkluderer IARC-rapporten fem andre studier i sin oppsummering. Alle studiene er fra India og undersøkte kvinner som brukte ulike typer tyggetobakk under graviditeten. Studiene fant sammenheng mellom bruk av tyggetobakk under graviditeten og risiko for preeklampsi, redusert fødselsvekt, for tidlig fødsel og økt placentavekt.

IARC- rapporten inkluderer også flere eksperimentelle dyrestudier, som likeledes viste økt risiko for de samme helseutfallene ved bruk av røykfri tobakk under graviditet, samt misdannelser i fosterskjelettet og økt risiko for abort.

- **Effekter på mannlig reproduksjon**

Røykfri tobakksbruk og effekter på mannens evne til reproduksjon er bare omtalt i IARC- rapporten. Rapporten hevder røykfri tobakksbruk av menn fører til redusert sædvolum og antall sædceller, samt redusert spermotilitet og økt frekvens av unormale spermatozoa. IARC refererer til to studier (**Dikshit et al., 1987** og **Banerjee et al., 1993**) som begge er indiske undersøkelser gjort på indiske forhold.

## ▪ Andre effekter i munnhulen

Både IARC og Nasjonalt kunnskapssenter konkluderer med at røykfri tobakk gir omfattende lokaliserte forandringer (snuslesjoner) i munnslimhinnen i det området hvor den røykfrie tobakken plasseres. Ofte dannes en "snuslomme" av det vedvarende presset som snusdosen forårsaker i slimhinnen. Lukoplakier (hvitaktig fortykkelse av slimhuden) ses hos 30-80 % av snusbrukere. (**Tomar et al., 1997; Martin et al., 1999**)

Snuslesjonene kan deles inn i tre grupper (**Axéll et al., 1976; Greer & Poulsen, 1983**):

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

**Grad 2:** Klar hvitlig eller grå fargeforandring, av og til også rødlig fargeforandring. Utpreget rynkingen av slimhinnen, men ikke synlig fortykkelse av slimhinnen.

**Grad 3:** Klar hvitlig eller grå farge, karakteristiske dype furer og klart fortykket slimhinne.

Vevsforandringene ligner de forandringene man ser i munnhulen ved røyking, og er typiske for tobakkbruk.

Snuslesjonene er reversible klinisk og histologisk. I en kohortstudie hvor snusbrukere med snusleukoplakier ufrivillig måtte avholde seg fra snusbruk i seks uker, fant man klinisk normalisering av munnslimhinnen hos 97,5 % av deltagerne (**Martin et al., 1999**) I en annen kohortstudie (**Larsson et al., 1991**) hvor man fulgte 29 brukere av løssnus i seks måneder. Hos 20 av deltagerne fant man total remisjon av lesjonene. Disse hadde enten sluttet med snus eller gått over til teposesnus og endret plasseringsstedet for snusen. Av de andre ni deltagerne, hadde syv redusert bruken av snus, og disse viste lettere grader av forandringer både klinisk og histologisk. Det konkluderes således med at teposesnus ikke gir de samme slimhinneforandringene som løssnus.

En svensk studie (**Hirsch et al., 1991**) viste at svenske ungdommer som brukte snus hadde høyere forekomst av karies enn ikke-brukere. I USA er det også vist høy forekomst av karies hos brukere av tyggetobakk, men dette skyldes sannsynligvis tyggetobakkens høye innhold av sukker. (**Tomar & Winn, 1999; Offenbacher & Weathers, 1985**)

Av og til kan det forekomme celleforandringer(dysplasi) som er vanlige forstadier til kreft (**Kramer, 1980**). Andre forandringer som fremkalles av snusbruk er gingivale retraksjoner, tap av støttevev

rundt tennene og økt tannslitasje. Disse skadene er ikke reversible (**Offenbacher & Weathers, 1985; Ernster et al., 1990**)

Nasjonalt kunnskapssenter inkluderer to svenske og fem amerikanske studier i sin rapport. De fleste er også med i IARC sin rapport som dessuten bygger sine vurderinger på flere studier. Flere studier er fra Asia eller Afrika og omhandler da gjerne andre typer røykfri tobakk. Celleforandringer i munnslimhinnen er spesielt sett hos brukere av toombak (Sudanesisk røykfri tobakk blandet med natrium bikarbonat som har vist høy konsentrasjon av nitrosaminer og andre kreftfremkallende stoffer)(**Ahmed et al., 2003**). Celleforandringer ble også funnet i en studie fra Sri Lanka av brukere av tyggetobakk (**Ramesh et al., 1999**) og i en finsk studie av snusbrukere (**Jungell & Malmström, 1985**).

#### ▪ **Genetiske og relaterte effekter**

Disse effektene er ikke omtalt i oppsummeringen til Nasjonalt kunnskapssenter, men bare i IARC- rapporten.

Økt dannelse av mikronukleus, utveksling av søsterkromatider og kromosomforandringer er vist i avskrap fra munnslimhinnen til brukere av røykfri tobakk(Basert på 9 studier, 5 fra India, 1 fra Tyrkia og 3 fra USA).

TP53 proteinakkumulering og mutasjoner er vist i premaligne lesjoner og plateepitelkarsinomer i munnhulen til brukere av røykfrie produkter. Dette gjelder hovedsakelig brukere av tyggetobakk i asiatiske land.

Flere eksperimentelle studier *in vitro* av prokaryote og eukaryote celler rapporterer at ekstrakter fra ulike typer røykfri tobakk, inkludert Yemimi snus, svensk snus og en mengde typer amerikansk og indisk tyggetobakk er mutagene og klastiske.

- **SNUSENS FUNKSJON VED OPPSTART OG OPPHØR AV RØYKING**

- **Snusens funksjon ved oppstart av røyking**

Verken IARC eller Nasjonalt kunnskapssenter finner grunnlag for å konkludere om bruk av amerikansk eller svensk snus øker sannsynligheten for røykestart eller ikke. Studiene som har undersøkt om det er en sammenheng er ikke sammenfallende.

Både Nasjonalt kunnskapssenter og IARC omtaler følgende studier:  
**Galanti MR et al., 2001:** Svensk studie som fulgte 3091 svenske 11-12 åringer over ett år med oppstart i 1997. Blant gutter som snuste da studien startet, hadde 41 % eksperimentert med røyking ett år senere (n=34). Oppfølgingstiden var for kort for å kunne belyse om snusbruk kan fungere som inngangsport for senere røyking. Den lave inngangsalderen førte også til få observasjonsheter.

**Haddock CK et al., 2001:** Amerikansk studie som fulgte 7264 rekrutter i det amerikanske flyvåpenet over ett år. Gjennomsnittsalder ved studiestart var 19 år. Snusbrukere og forhenværende snusbrukere hadde signifikant høyere sannsynlighet for å rapportere om røyking ved oppfølgingstidspunktet enn de som ikke hadde brukt snus. Det er blitt stilt spørsmål til denne studiens overføringsverdi til andre sosiale arenaer når den omhandler et militært, røykfritt miljø.

**Tomar SL, 2003 og O'Connor RJ et al., 2003:** Begge studier er fra USA. Tomar (2003a) undersøkte sammenhengen mellom bruk av snus og oppstart av røyking basert på landsrepresentative data hentet fra en kohortundersøkelse av amerikanske 11-19 åringer. Studien ble startet i 1989, og fulgt opp i 1993. 3996 gutter hadde gitt opplysninger om tobakksbruk på begge tidspunkt. Gutter som ikke røykte men brukte snus ved oppstart av studien hadde mer enn tre ganger økt sannsynlighet for å røyke fire år senere sammenlignet med gutter som ikke brukte snus. (OR 3,45; 95 % CI 1,84-6,47)

O'Connor og medarbeidere (2003) brukte samme datamateriale og samme analyseteknikk som Tomar(2003a), men inkluderte et sett psykososiale risikofaktorer, blant annet skoleprestasjoner, depressive symptomer og røyking blant familiemedlemmer. O'Connor fant da en ikke- signifikant korrelasjon. (OR 1,97; 95 % CI 0,69-5,65)

Senere er også flere analyser gjort på dette landsrepresentative materialet, men på grunn av lavt antall snusbrukere ved inklusjon blir resultatene upresise.

- **Snusens funksjon ved opphør av røyking**

IARC og Nasjonalt Kunnskapssenter viser til flere studier som undersøker forbruksmønsteret ved snusbruk og røyking. Studiene er ikke

sammenfallende, slik at en ikke kan trekke noen konklusjon. I Sverige har det vært en kraftig nedgang i forbruk av røyk samtidig som forbruket av snus har økt, i USA finner vi ikke denne sammenhengen i samme grad. IARC- rapporten hevder at snusens rolle i reduksjonen av røykeforekomst i Sverige er overdrevet (Tomar et al., 2003).

Følgende studier er inkludert i begge rapportene:

**Rodu B et al., 2003:** Svensk studie som undersøkte grad av stabilitet i tobakksvaner over en periode på 5-13 år. 1651 menn og 1756 kvinner i alderen 25-64 år ble fulgt. Nye respondenter ble innrullert i 1986, 1990 og 1994, og disse ble fulgt opp i 1999. Studien fant at røykere som aldri hadde snust, hadde signifikant større sannsynlighet for å fortsette å røyke(57 %, N=195), enn gruppen av røykere som ved inkluderingstidspunktet oppga at de hadde brukt snus tidligere(37 %, N=46). Blant de mannlige kombinasjonsbrukerne ved studiestart(N=67), var 39 % fortsatt kombinasjonsbrukere, 12 % hadde sluttet å bruke tobakk, 43 % brukte kun snus, mens 6 % brukte kun sigaretter ved oppfølgingstidspunktet. Kvinner(69 %) fortsatte å røyke i større grad enn menn(54 %). Forfatterne konkluderte således med at en forutgående erfaring med snus økte sannsynligheten for å slutte å røyke, og at kombinasjonsbrukere av snus og sigaretter oftere gikk over til kun å bruke snus.

**Lindström M et al., 2002:** Svensk longitudinell studie som undersøkte faktorer som kunne føre til røykeslutt eller overgang fra dagligrøyking til av- og- til- røyking. Studien fulgte 3550 dagligrøykere i alderen 45-69 år over ett år. Forfatterne konkluderte med at snusbruk så ut til å spille en rolle ved overgang til røykereduksjon, men ikke for røykeslutt.

**Wetter et al., 2002:** Studie fra USA som undersøkte endringer i forbruksmønsteret av tobakk blant 220 menn som var kombinasjonsbrukere av røykfri tobakk og sigaretter og som var sysselsatt på arbeidsplasser i Texas fra 1990 til 1994. Sammenlignet med rene røykere(15,7 %) og rene røykfri tobakksbrukere(20,1 %), hadde kombinasjonsbrukerne(11,3 %) lavere slutterate i oppfølgingsperioden. Undersøkelsen avdekker også at flere dobbeltbrukere går over til kun å røyke(27 %) enn kun å bruke røykfri tobakk(17,4 %). Studien hadde dårlig oppfølgingsrate(52-66 %). Det ble ikke skilt mellom ulike røykfrie tobakksprodukter.

Følgende studier er kun omtalt i IARC- rapporten:

**Gilljam & Galanti, 2003:** Svensk tverrsnittstudie som antydte at det er en sammenheng mellom snusbruk og røykeslutt blant svenske menn, men ikke kvinner. Studien bygget på resultater fra en undersøkelse i 2000 av 1000 tidligere og 985 nåværende dagligrøykere i alderen 25- 55 år. Blant menn, var snus brukt av 28,7 % av de tidligere røykerne og 23,0 % av nåværende røykerne i siste forsøk på å slutte å røyke.

**Tilashalski et al., 1998:** Studie fra USA som undersøkte hvorvidt snusbruk var effektivt ved røykeslutt. Studien fant at 16 av 63 personer(25 %) i studien hadde sluttet å røyke ved å bruke snus etter ett år. 6(10 %) personer hadde brukt andre metoder for å slutte. Studien inkluderte ingen kontrollgruppe.

**Tilashalski et al., 2003:** Oppfølgingsstudie etter syv år av 62 av de 63 opprinnelige personene som viste at 28(45 %) hadde sluttet å røyke, men under halvparten(N=12) hadde benyttet snus som metode for å slutte.

Flere andre amerikanske studier som er innlemmet i IARC- rapporten viser at det ikke er noen signifikant sammenheng mellom røykeslutt og snusbruk. Noen menn vil muligens bruke snus for å slutte å røyke, men blant amerikanske menn er det vanligere å bytte fra snus til røyk, konkluderer Tomar (2002). Trender i tobakksbruk blant unge amerikanere viser dessuten at både bruk av røykfri tobakk og sigaretter har sunket mellom 1997 og 2003. (**Fiore et al., 1990; Tomar, 2002; Johnston et al., 2003; Tomar & Loree, 2004; Tomar, 2004; NCI Monograph 19**)

Nasjonalt kunnskapssenter har identifisert en studie som eksplisitt undersøker hvor effektivt bruk av snus er som metode for å slutte å røyke: **Helgasson AR et al., 2004:** Svensk undersøkelse hvor 496 personer som ringte "Sluta-röka-linjen" ble fulgt opp etter 12- 14 måneder for å sammenligne effekt av ulike metoder for å slutte å røyke. Studien fant at bruk av snus ikke resulterte i høyere slutterate enn bruk av nikotinholdige legemidler. Det er sannsynlig at studiepopulasjonen er noe selektert ved at den kun omhandler røykere som er motiverte for røykeslutt og selv ringer for hjelp til avvenning.

### **Nyere publikasjoner om snusbruk i forbindelse med røykeslutt**

Snusens rolle ved røykeavvenning har blitt videre debattert de siste årene. Flere har hevdet at en må se på den helsegevinsten man oppnår hvis en kan få de som røyker og ikke klarer å slutte, til å begynne med snus i stedet. Snus er bevist å være mindre skadelig enn røyk, og da spesielt svensk snus som inneholder lavere innhold av nitrosaminer enn annen type røykfri tobakk. Snus er forbudt i EU- medlemslandene (med unntak av Sverige) og i Australia, og opprettholdelse av forbudet er under konstant diskusjon.

**Coral E. Gartner, Wayne D. Hall et al. (2007)** Har gjort en epidemiologisk modellstudie for å estimere den potensielle helseeffekten svensk snus vil kunne ha som et tobakkskadereduserende produkt i Australia. Studien fant at det var liten forskjell i forventet levealder mellom røykere som sluttet med all type tobakk og røykere som byttet til snusbruk (0,1-0,3 år for menn og 0,1-0,4 år for kvinner). 14-25 tidligere røykere måtte begynne å snuse for å forskyve helsegevinsten for hver røyker som byttet til snus istedenfor å fortsette å røyke. På samme måte måtte 14-25 personer som aldri hadde røykt begynne å snuse for å forskyve helsegevinsten for hver ny tobakkbruker som heller brukte snus enn røyk.

**Martin McKee & Anna Gilmore og Mats Lambe (Lancet, 2007)**

kommenterer denne studien og hevder at det ikke er bevist at snus er en effektiv hjelp for å slutte å røyke, og at det derfor er viktig å vurdere risiko for dobbeltbruk av snus og røyk. Det kreves flere kontrollerte studier for å eventuelt konstantere de svenske observasjonene som antyder at snus er



en hjelp til røykeslutt. Lambe viser til flere stater i USA (California, Massachusetts, Arizona og Oregon) som har redusert forbruket av røyk. Disse statene har ført en anti-tobakk politikk som har inkludert avgiftsøkning, kampanjer i media, skoleprogrammer og forbud av tobakksalg til mindreårige. Det er foreløpig uklart hvorfor utviklingen i Sverige er så ulik det den er i disse amerikanske statene.

***John Britton & Richard Edwards (Viewpoint in Lancet, 2008)***

argumenterer for nødvendigheten av en radikal reform av reguleringen av nikotin- og tobaksprodukter. Basert på en rapport publisert av Royal College of Physicians, London, 2000 om nikotinvhengighet i England, tilfører Britton og Edwards skadereduserende prinsipper til røyking og foreslår at ulike nikotinholdige produkter, inkludert medisinsk nikotin (nikotin som tyggegummi og plaster) og røykfri tobakk med lavt innhold av nitrosaminer, som snus, bør utvikles, reguleres rasjonelt i forhold til hverandre og gjøres tilgjengelig motsatt proporsjonalt til grad av skadelighet. Tobakksrøyking (sigaretter, sigarer og pipe) forårsaker langt mer sykdom enn de fleste typer av røykfri tobakk, som i sin tur er mer skadelig enn nikotinerstatningsprodukter. Forfatterne mener det bør gjøres anstrengelser for å utvikle lav-risiko produkter som kan gi samme raske nikotinkonsentrasjon som sigaretter, samtidig som en underlegger typer av tobakkrøyking strengere reguleringer. Røykestopp og avvenning av nikotinholdige produkter er det overordnede målet, men for de som ikke klarer å slutte, eller som ønsker å minke risiko relatert til røyking, bør kunne tilbys mindre skadelige metoder å opprettholde nikotinvhengighet.

***Jonathan Foulds og Lynn Kozlowski (Lancet, 2007)*** mener at det er å foretrekke at mennesker som er blitt avhengig av sigaretter eller bestemmer seg for å prøve tobakk, skal kunne bruke et produkt som er betraktelig mindre skadelig enn sigaretter.

Bruk av røykfri tobakk og snus er kraftig frarådet av WHO.

- **DISKUSJON**

- **Likheter og ulikheter mellom IARC-rapporten og rapporten til Nasjonalt kunnskapssenter, med enkelte tilføyelser knyttet til nyere publikasjoner.**

IARC og Nasjonalt kunnskapssenter har noe ulike formål og inklusjonskriterier for sine to rapporter.

- **Formål**

International Agency for Research on Cancer har som hovedmål å undersøke og evaluere kreftrisiko for mennesker ved eksponering for ulike stoffer. For at en rapport(IARC Monograph) skal bli utformet må det 1) være bevis for at mennesker blir eksponert og 2) være noe bevis eller mistanke om kreftrisiko. Hele bakgrunnen for denne rapporten er således å forsøke å bevise en kreftrisiko. Andre mekanismer ved bruk av røykfri tobakk er også vurdert i rapporten selv om dette ikke er hovedformålet. Nasjonalt kunnskapssenter fikk i oppdrag av Sosial- og Helsedirektoratet å vurdere alle helseeffekter ved snusbruk. Denne rapporten leter ikke etter å bevise en kreftrisiko på samme måte som IARC- rapporten.

- **Intervensjon**

IARC vurderer alle typer røykfri tobakk i hele verden. Dette innebærer blant annet et stort marked med tyggetobakk i Asia og Amerika. Konklusjonene trekkes ofte for hele gruppen av røykfrie tobakksprodukter. Nasjonalt kunnskapssenter vurderer snusbruk i Norge, og inkluderer studier som omtaler svensk og nordamerikansk snus. Det legges størst vekt på de skandinaviske studiene. Det er flere av de inkluderte studiene som analyserer snus og tyggetobakk sammen. Det kan være forskjeller i sammensetning og bruk av de ulike røykfrie tobakksproduktene som kan gi ulike helseeffekter.

God dokumentasjon om eksponering både kvalitativt, kvantitativt og i et tidsperspektiv er nødvendig for å kunne gi informasjon om hvorvidt helseeffektene kan tilskrives et bestemt produkt.

Et felles problem som begge rapportene kommenterer er at studiene omfattet få deltagere som utelukkende hadde brukt røykfri tobakk, - mange var dobbeltbrukere av både røyk og røykfri tobakk.

Ved blandingsbruk er det en viss risiko for at effekter av røyking, eventuelt kombinasjonen av røyking og bruk av snus kan bli feilaktig registrert som effekter av snusbruk.

I statistiske analyser kan det justeres for ulike risikofaktorer som for eksempel røyking. Det er imidlertid en utfordring å finne riktig grad av

justering. En fullstendig grad av justering for effektene fra røyking ville kreve en detaljert analyse av røykehistorie og – vaner, inkludert antall sigaretter per dag, antall år med røyking, sigarettmerke og inhaleringsdybde. For å unngå over- eller underjustering for røyking, ville det være en fordel å kunne analysere risiko ved snus hos ikke- røykende snusbrukere.

Nasjonalt kunnskapssenter bemerker at det var i liten grad opplyst om tidligere røyking eller tobakksvaner i studiene, og det var få studier med gode dosemaal for snus med hensyn til eksponeringsmengde og eksponeringsvarighet.

#### ▪ **Endepunkt**

Nasjonalt kunnskapssenter undersøkte helseeffektene: død, kreft, hjerte- og karsykdom, diabetes, svangerskapsutfall og munnhelse hos mennesker og søkte kun etter disse endepunktene. IARC inkluderer studier som omfatter intermedieare utfallsmål som celleforandringer, genmutasjoner, blodtrykk, blodlipidnivåer m.v.

Livsstilssykdommer som kreft og hjerte- og karsykdommer har ofte lange utviklingsforløp og det vil i mange tilfeller være nyttig å studere effektene av snus og røykfri tobakk i antatte tidlige stadier av sykdomsforløpet.

#### ▪ **Dyreeksperimentell dokumentasjon**

IARC inkluderer dyreeksperimentell dokumentasjon om røykfri tobakk og innholdsstoffer i røykfri tobakk. Denne dokumentasjonen ble ikke inkludert i grunnlaget til Nasjonalt kunnskapssenter, selv om et av utredningsgruppens medlemmer var uenig i dette.

Resultater fra studier gjort på dyr og i cellekulturer kan ikke direkte overføres til mennesker. Dyrene og cellekulturene blir kun brukt som modeller for testing av effekter. Det brukes gjerne doser som er langt høyere enn det mennesker vanligvis blir utsatt for. Resultatene fra dyrestudier blir brukt til å sannsynliggjøre hvilke effekter et produkt eller stoff vil kunne ha på mennesker. Svært mye av vår viten om kreftfremkallende stoffer har vi fra dyrestudier.

Jeg omtaler ikke de enkelte dyrestudiene IARC inkluderer i rapporten sin, men trekke frem noen momenter fra dem.

*Administrasjon av tobakksprodukt* – Ved testing av tyggetobakksprodukter ble det som oftest dannet ekstrakter som så ble blandet i vann. Produktet ble tilført oralt, eventuelt sammen med annen mat, smurt på slimhinnen eller implantert, smurt på huden, inhalert eller tilført subkutant. Snus ble stort sett tilført i sin opprinnelige form til munnhulen. I mange av studiene ble snus tilført i en kunstig dannet kirurgisk kanal i leppen. Denne formen for administrasjon gir resultater som vanskelig kan overføres til bruk hos mennesker.

*Mengde tobakk* – Dosene med røykfri tobakk varierer kraftig mellom studiene. Det er generelt et problem å finne representativ dose. De små dyrene blir ofte utsatt for unormalt høye doser som vanskelig lar seg overføre til den mengde et menneske utsettes for.

*Varighet av studiene* – Ofte blir dyrene fulgt opp over kort tid, på det lengste 2-3 år.

#### ▪ **Metode og vurderingskriterier**

Begge rapportene har fylldige innledende avsnitt som beskriver metode, inklusjonskriterier og søkestrategi.

Innledningskapittelet til IARC- rapporten legger stor vekt på selve utvelgelsen av tema, hvordan gruppemedlemmene blir tilsendt tilgjengelig litteratur om temaet, møtegangen og tidsperspektivene for utgivelse av en ferdig rapport. Alle i den utvalgte utredningsgruppen får tilsendt inkludert litteratur for gjennomlesing ca. seks måneder før de møtes. Gruppen møtes i Lyon i syv-åtte dager for diskusjon og avsluttende evaluering og konklusjon av rapporten.

Metodeavsnittet beskriver relativt detaljert inklusjonskriterier og krav til evidens, men det finnes ingen systematisk rangering av studier som blir inkludert. IARC inkluderer i utgangspunktet alle typer studier, også tverrsnittstudier, pasientserier, deskriptive studier og kasuistikker, men det påpekes at disse studietypene gir usikre tolkninger, og i de aller fleste tilfellene kan de ikke danne grunnlag alene for en mulig sammenheng. Det er sammen med kasus- kontroll studier og kohort studier at de kan supplere med materiale. Søkestrategien til IARC er ikke forklart i detalj.

Søkemethodene og vurderingskriteriene i IARC-rapporten avviker fra fremgangsmåten til Nasjonalt kunnskapssenter som bygger på *Medisinsk metodevurdering, 2003*.

Nasjonalt kunnskapssenter har en detaljert beskrivelse av metode og arbeidsform. Denne omhandler inklusjonskriterier, søkestrategi, vurdering av identifisert litteratur, rangering av studiekvalitet, gradering av evidensnivå og derav eksklusjon eller inklusjon av studier. Følgende studietyper ble søkt etter:

- Systematiske oversikter, meta- analyser og metodevurderinger
- Randomiserte kontrollerte studier
- Kontrollerte studier
- Kohortstudier
- Kasus- kontroll studier

Minimum to personer fra utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre identifisert litteratur.

Studiene ble rangert i forhold til tre kvalitetsklasser(høy(++), middels(+)) og lav(-))basert på en totalvurdering av studiekvalitet og resultatenes validitet etter sjekklister for den aktuelle studiedesign. Bare studier med høy eller middels kvalitet inngår i rapportens evidensgrunnlag.

Studiene ble også rangert etter deres relative beviskraft(evidensnivå 1-4). Evidensnivå 1 har sterk, 4 har svak beviskraft. Studier rangert med evidensnivå 3 og 4 ble ikke inkludert i rapporten. Dette var registerstudier, pasientserier, tverrsnittstudier, deskriptive studier, ikke- systematiske oversikter, ekspertuttalelser og kasuistikker.

- *Kohortstudier* tar utgangspunkt i en populasjon og følger denne fremover i tid og registrerer antallet som utvikler sykdom eller et spesielt utfall man tester for. Informasjon om ulike livstilsfaktorer innhentes ved studiestart og eventuelt underveis av studieforløpet ved gitte tidsintervaller. Slike typer studier krever et stort antall inkluderte deltagere for å fange opp sjeldne hendelser og lang oppfølgingstid for å kunne vurdere utvikling av livsstilssykdommer som har langt utviklingsforløp.
- *Kasus- kontroll studier* sammenligner en gruppe kasuspersoner(personer som har en viss sykdom) med en utvalgt representativ gruppe kontrollpersoner og ser på tidligere livstilsfaktorer i begge gruppene. Kasus- kontroll studier kan gjennomføres med betydelig lavere antall studiedeltagere enn kohortstudier. Et problem ved denne type studier er at informasjonen om eksponeringer og livstilsfaktorer forutsetter at deltagerne har god evne til å huske riktig hva de har utsatt seg for tidligere.
- *Tverrsnittstudier* er i hovedsak best egnet til å besvare spørsmål om forekomst og spørsmål om diagnostikk. Disse studiene er populasjonsbaserte og gir et svakere grunnlag for å kontrollere for skjevheter enn kasus- kontroll studier. Det vil også være et problem ved denne type studier at man innhenter opplysninger om helse og tidligere eksponeringer samtidig. Problemer knytter til informasjonsbias vil være de samme som for kasus- kontroll studier.

## ○ **Likheter og ulikheter i resultatene**

### ○ **Opptak i kroppen**

Det er få ulikheter mellom de to rapportene når det gjelder konklusjonene om opptak av nikotin og kreftfremkallende stoffer fra røykfri tobakk og snus.

Som allerede omtalt innlemmer IARC et større bakgrunnsmateriale som omhandler all type røykfri tobakk. IARC- rapporten sier at ulike røykfrie produkter har ulik sammensetning og konsentrasjon av stoffer, men den differensierer likevel ikke mellom de ulike røykfrie tobakksproduktene i konklusjonen.

### ○ **Avhengighet**

Begge rapportene er samstemte i at røykfri tobakk og snus er avhengighetsskapende og at dette i all hovedsak skyldes nikotininnholdet i produktene.

Nasjonalt kunnskapssenter savner mer kunnskap knyttet til ulike aspekter ved avhengigheten som frekvens av tilbakefall og grad av trang ved opphør av snusing.

IARC- rapporten referer til studier og mener disse viser at det er høy grad av tilbakefall blant brukere av røykfri tobakk og at det til og med kan synes som det er vel så vanskelig eller vanskeligere å slutte med røykfri tobakk enn med røyk. IARC sine påstander bygger på amerikanske studier på "spit tobacco use", altså tyggetobakk, og kan ikke uten videre overføres til snusbruk.

- **Helseeffekter ved bruk av snus**

- **Kreft**

Som tidligere beskrevet var bakgrunnen for publikasjonen av IARC-rapporten om røykfri tobakk at det var reist spørsmål om bruk av røykfri tobakk var kreftfremkallende. Denne mistanken var også delvis bakgrunn for Nasjonalt kunnskapssenter sin rapport. Kreftformene det er blitt reist spørsmål om er relativt sjeldne kreftformer:

munnhulekreft(insidensratene i Norge, henholdsvis 5/100 000 for menn og 2/100 00 for kvinner)

bukspyttkjertelkreft(insidensratene i Norge, henholdsvis 7,6/100 000 for menn og 6,3/100 000 for kvinner) (Kreftregisteret, 2004)

Uansett valg av studiedesign, sier det seg selv at en behøver et stort antall studiedeltagere for å fange opp og registrere sjeldne kreftformer. Antall rene snusbrukere i Norge(og for øvrig i verden) har vært relativt lavt, slik at å få tilstrekkelig antall eksponerte har vært et av de største problemene. Kreft i munnhulen og bukspyttkjertelen forekommer sjelden før i 50- årsalderen, slik at tilstrekkelig lang oppfølgingstid (i kohortstudier) er en forutsetning og av viktig betydning for å registrere utvikling av kreft.

Beregninger presentert i rapporten til Nasjonalt kunnskapssenter viser at for å kunne finne en dobling i risiko(OR 2,0) for munnhulekreft i en kohortstudie i Norge(hvor ca 4 % bruker snus), måtte en følge 154 000 deltakere i minst 30 år. For å oppdage en odds ratio på 1,5 måtte en følge minst 577 000 deltagere.

Svensk snus er nå rapportert å inneholde lave mengder av de kreftfremkallende stoffene TSNA. Nivåene av TSNA i svensk snus er jevnlig blitt redusert fra 1983-2002.

Swedish Match(hovedleverandør av svensk snus) har utviklet en ny produksjonsmetode(Har ikke eksakt tid for innføring av denne metoden, men omtales som ny av Nasjonalt kunnskapssenter i 2005) hvor tobakk med lavt innhold av nitrater blir benyttet og tobakken prosesseres i et lukket, oppvarmet rom, slik at bakterier som kan være ansvarlige for dannelse av nitrosaminer blir fjernet. I tillegg oppbevares produktene kaldt slik at ikke videre dannelse av TSNA oppstår.

**Tabell 2: Nivåer av tobakksspesifikke N-nitrosaminer i snus i Sverige og Norge**

Snusprodukt	NNN µg/kg	NNK µg/kg	TSNA µg/kg
Snus i Sverige, 1983*	3,8	0,80	7,3
Snus i Sverige, 2002**	0,49	0,19	1,0
Snus i Norge, 1983*	21	3,3	39

Österdah og Storach, 1984 \*\* Österdahl et al., 2004

Tabellene er kopiert fra "Virkninger av snusbruk", Nasjonalt kunnskapssenter, 2005.

De aller fleste studiene som er inkludert vil omfatte bruk av snus før den nye produksjonsmetoden ble benyttet, det vil si snus med høyere konsentrasjoner av kreftfremkallende nitrosaminer. En må anta at dette dermed kan gi feilaktige utfall i forhold til den type snus som brukes i dag.

IARC har et omfattende avsnitt i innledningen om hvordan utredningsgruppen endelig vurderer kreftrisikoen til et stoff eller en forbindelse i ulike bevisgrupper.

*Gruppe 1* – Stoffet eller forbindelsen er kreftfremkallende for mennesker. Kategorien blir brukt når det er tilstrekkelig bevis for kreftrisiko hos mennesker. Unntaksvis kan et stoff eller en forbindelse plasseres i denne kategorien når det er mindre enn tilstrekkelig bevis for kreftrisiko hos mennesker, men det er tilstrekkelig bevis for kreftrisiko i dyreeksperimenter og sterke bevis hos eksponerte mennesker for at stoffet eller forbindelsen virker gjennom relevante kreftfremkallende mekanismer.

*Gruppe 2*

*Gruppe 2a* – Stoffet eller forbindelsen er sannsynligvis kreftfremkallende for mennesker.

*Gruppe 2b* – Stoffet eller forbindelsen er muligens kreftfremkallende for mennesker.

*Gruppe 3* – stoffet eller forbindelsen er ikke klassifiserbart som kreftfremkallende for mennesker.

*Gruppe 4* – stoffet eller forbindelsen er sannsynligvis ikke kreftfremkallende for mennesker.

Den endelige evalueringen av rapporten konkluderer med at røykfri tobakk er kreftfremkallende for mennesker. (Gruppe 1) Det er tilstrekkelig bevis gjennom studier av mennesker. Det er tilstrekkelig bevis gjennom dyrestudier for at snus(moist snuff) er kreftfremkallende.

#### ▪ **Munnhulekreft**

IARC hevder at det er tilstrekkelig bevis for at bruk av røykfri tobakk øker risiko for utvikling av munnhulekreft, Nasjonalt kunnskapssenter mener kunnskapsgrunnlaget er for svakt. Først og fremst omtaler IARC alle typer røykfri tobakk, ikke bare snus. Studiene IARC- rapporten legger størst vekt på i konklusjonen er fire studier fra India og Pakistan og en studie fra USA. Studiene fra India

og Pakistan gjelder andre typer røykfri tobakk(*naswar*) enn snus, og lar seg heller ikke overføre til amerikanske forhold og den type tyggetobakk som blir brukt i USA. *Naswar*, den lokale typen tyggetobakk i India og Pakistan har vist å inneholde mye høyere(de høyeste) konsentrasjoner av kreftfremkallende nitrosaminer enn andre røykfrie tobakksprodukter.

Studien fra USA er velkontrollert, hadde et stort antall snusbrukere som ikke røykte, fant sterk assosiasjon mellom bruk og munnhulekreft og viste signifikant dose- respons sammenheng. Likevel skal det påpekes at denne studien ble utgitt i 1981 og at det dermed er tenkelig at produktene hadde en annerledes sammensetning da enn de har nå. Studien omtaler amerikanske forhold som heller ikke direkte lar seg overføre til norske forhold.

### **Senere publikasjon**

Meta-analysen til Bofetta et al.(2008) konkluderte med at det er tilstrekkelig bevis for at røykfri tobakk gir økt risiko for munnhulekreft, men at dette kun gjelder data fra epidemiologiske studier fra USA og Asia, og ikke fra nord Europa. Bofetta og medarbeidere påpeker også at den amerikanske studien IARC legger stor vekt på, omtaler brukere av en snustype med spesielt høyt innhold av nitrosaminer, at dette ikke er sammenlignbart med nåtidens type snus og at den sannsynligvis bør ekskluderes fra meta-analysen.

#### **▪ Spiserørskreft**

Rapportene konkluderer noenlunde likt med at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for risiko for spiserørskreft ved snusbruk, selv om IARC legger vekt på studier med ulike typer røykfri tobakk fra Asia og Afrika. Alkoholbruk er en viktig risikofaktor for utvikling av spiserørskreft. De fleste studiene har justert for alkoholbruk, men det vil alltid være problemer knyttet til riktig justering.

### **Senere publikasjon**

Meta- analysen til Bofetta et al.(2008) konkluderte med at det er en økt risiko for spiserørskreft ved bruk av røykfri tobakk, ved å legge til resultater fra en svensk kohort studie til IARCs bakgrunnsmaterial. Jeg har ikke lest denne nye studien(Zendehdel et al., 2008)

#### **▪ Bukspyttkjertelkreft**

IARC- rapporten og Nasjonalt kunnskapssenter baserer sine konklusjoner om risiko for utvikling av bukspyttkjertelkreft ved bruk av røykfri tobakk på de samme studiene, med unntak av en amerikansk studie med grensesignifikans som er innlemmet i IARC sin rapport. Likevel konkluderer rapportene forskjellig. IARC mener det er tilstrekkelig bevis for at bruk av røykfri tobakk fører til



bukspyttkjertelkreft. Studiene som er inkludert har gjennomgående lavt antall brukere av røykfri tobakk, og veldig få rene snusbrukere. Enten er begge brukertyper samlet i en gruppe eller det er et stort dobbeltbruk av snus og røyk. Nasjonalt kunnskapssenter finner ikke tilstrekkelig bevis for å konkludere med økt risiko for verken amerikansk eller svensk røykfri tobakk. Grunnen til at IARC konkluderer annerledes bygger med andre ord ikke på vurdering av ulike produkter røykfri tobakk, men først og fremst på at rapporten har lavere krav til evidensbevis på dette feltet enn Nasjonalt kunnskapssenter.

### **Senere publikasjon**

Meta- analysen til Bofetta et al.(2008) konkluderer også med økt risiko for bukspyttkjertelkreft ved bruk av røykfri tobakk. Det er lagt til to studier(en svensk kohort studie og en amerikansk kasus- kontroll studie) til IARCs opprinnelige bakgrunnsmateriale.

Jeg har lest og gjort noen bemerkninger til den svenske kohort studien, *"Oral use of Swedish moist snuff(snus) and the risk for cancer f the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study"* (Luo et al., 2007). Det ble innhentet detaljert informasjon om røyking og bruk av snus fra 279 897 mannlige, svenske industriarbeidere mellom 1978-92. Gjennom befolknings- og helseregistre ble de fulgt opp videre til 2004. 125 576 ble registrert som rene snusbrukere som aldri hadde røykt. Det ble funnet økt risiko(RR 2,0; 95 % CI, 1,2-2,3) for bukspyttkjertelkreft blant de som snuste og aldri hadde røykt sammenlignet med ikke-brukere av noen type tobakk. Studien har sin styrke i det store antallet rene snusbrukere og lang og komplett oppfølgingstid. Svakheter ved studien kan knyttes til mulige forandringer i tobakksvaner hos deltagerne underveis i studien som ikke ble fanget opp og at utvalget av deltagere er begrenset til mannlige industriarbeidere. En kan tenke seg at det er visse andre (ukjente) årsaker(kjønn, sosioøkonomisk status, kosthold med høyt innhold av fett, yrkesmessig eksponering for stoffer eller lignende) hos disse industriarbeiderne som gjør at denne gruppen er mer utsatt for bukspyttkjertelkreft enn andre, eller at snusbruk i kombinasjon med disse andre faktorene fører til økt risiko(på samme måter som røyking i kombinasjon med det å utsettes for asbest i sin tid viste seg å gi mye høyere risiko for lungekreft enn røyking eller asbesteksponering gjorde hver for seg). Forfatterne kommenterer selv at deres funn strengt tatt ikke kan overføres til den generelle befolkningen i Sverige.

Et annet moment som jeg allerede har diskutert, er at svensk snus inneholdt mye høyere konsentrasjoner av de kreftfremkallende nitrosaminene før, men at konsentrasjonene har gått gradvis ned siden 1983. Deltagerne i denne kohortstudien vil ha vært brukere av snus med høyere innhold kreftfremkallende stoffer.

- **Kardiovaskulære effekter**

Rapportene er samstemte og refererer til mye av den samme litteraturen. Selv om IARC inkluderer studier på subkliniske kardiovaskulære effekter forandrer ikke dette på konklusjonen.

Senere publikasjon

Teo, Ounpuu, Hawken et al. (2006) konkluderer i sin store kasus-kontroll studie med økt risiko for akutt hjerteinfarkt ved bruk av tyggetobakk, og da i stor grad basert på deltagere fra Sør-Asia og lokale typer tyggetobakk her. Antall rene snusbrukere var for lite for beregninger.

- **Diabetes**

Ingen av rapportene finner tilstrekkelig bevis for å konkludere med økt risiko for utvikling av diabetes ved bruk av røykfri tobakk, men IARC antyder at det ikke er usannsynlig at allerede diabetikere som bruker røykfri tobakk vil kunne ha økt risiko for utvikling av enda større insulinresistens. IARC-rapporten har også her et større bakgrunnsmateriale, med studier knyttet til nikotinerstatningsterapi og eksperimentell eksponering av nikotin. Det refereres også til en tverrsnittstudie.

- **Virkinger på reproduksjon og utvikling**

- **Effekter på graviditet, mor og barn**

IARC konkluderer med at det er tilstrekkelig bevis for at røykfri tobakk har skadelige effekter under graviditet, at det øker risiko for preeklampsi og for tidlig fødsel, forårsaker økt placentavekt og reduserer fødselsvekten.

Den norske oppsummeringen refererer kun til en svensk kasus-kontroll studie, og kan ikke trekke noen konklusjon ut fra et så lite materiale. Studien hadde også svakheter knyttet til at kasus- og kontroll-gruppen var ulike med hensyn til sosiale og psykologiske faktorer.

IARCs konklusjon bygger i tillegg på fem studier fra India som omhandler bruk av indisk tyggetobakkprodukter og påvirkninger på graviditet. Disse resultatene lar seg ikke direkte overføre til snusbruk i Norge.

IARC inkluderer også flere eksperimentelle dyrestudier.

- **Effekter på mannlig reproduksjon**

Dette er bare omtalt i IARC- rapporten og bygger på idiske studier, resultatene lar seg dermed ikke overføre direkte til norske forhold.

- **Andre effekter i munnhulen**

IARC og Nasjonalt kunnskapssenter konkluderer likt når det gjelder andre effekter snus og røykfri tobakk har i munnhulen. Også her ligger grunnen til de få ulikhetene som er i at IARC refererer til studier gjort i Asia og Afrika og omtaler andre typer røykfri tobakk(tyggetobakk) enn snus.

- **Avsluttende bemerkninger**

Rapportene konkluderer begge med at det foreløpig er et svakt kunnskapsgrunnlag knyttet til helseeffektene ved bruk av snus og røykfri tobakk. I og med at IARC inkluderer vitenskapelig dokumentasjon om alle typer røykfri tobakk i hele verden, ikke har samme strenge krav til studiedesign og inkluderer dyreeksperimentelle studier, blir deres kunnskapsgrunnlag større, og rapporten gir heller ikke så klart uttrykk for at grunnlaget er mangelfullt, den konkluderer tross alt med at det er tilstrekkelig bevis for at røykfri tobakk er kreftfremkallende.

Selv om Nasjonalt kunnskapssenter ikke finner tilstrekkelig bevis for økt kreftisiko, vil ikke dette si at det utelukkes at det kan være en sammenheng mellom bruk av snus og kreft, men sammenhengen er så langt ikke tilstrekkelig dokumentert i foreliggende studier.

Nasjonalt kunnskapssenter er opptatt av at det de legger frem av påstander og oppfordringer til folk i Norge skal være godt dokumentert. IARC jobber mer ut fra et ikke-skade-prinsipp og et føre-var-prinsipp.

Hvor godt noe må være dokumentert før en kan gå ut med klare råd, vil alltid være et vanskelig spørsmål. Verdens helseorganisasjon og Sosial – og helsedirektoratet i Norge har som mål å fremme best mulig helse for den enkelte og i befolkningen generelt.

I god helse ligger også krav om individets autonomi og frihet til å velge. Det knytter seg en del viktige spørsmål til autonomi og avhengighetsskapende substanser i forbindelse med hvor stor grad av inngripen vi aksepterer. Det kan sies at en person som er avhengig av snus har redusert sin valgfrihet med hensyn til bruk av snus, og det kan hevdes at en person som begynner å snuse gjør dette med manglende

forståelse(misoppfatninger av risiko) eller under sosialt press, som reduserer vedkommendes evne til å velge fritt. Med disse argumentene vil en kunne se på tiltak som hindrer eller reduserer avhengighet som et bidrag til å sikre menneskers frihet.

Disse argumentene kan også oppfattes som en umyndiggjøring av mennesker. Det argumenteres ofte for at samfunnet bare skal gripe inn i et individs adferd når det er til hinder for andres frie adferd. Det kan diskuteres i hvor stor grad snusbruk hindrer andres autonomi.

Jeg har i oppgaven sett på virkninger av snus, og bare så vidt diskutert den pågående debatten om snus bør innføres som et skadereduserende middel i forbindelse med røykeslutt. Jeg har ikke sammenlignet bruk av røyketobakk og snus, men det er liten tvil om at snus er mindre skadelig enn røyketobakk. Det er usikkerhet knyttet til de skadelige effektene ved snusbruk og usikkerhet knyttet til om en vil oppnå skadereduserende effekter ved å innføre snus som et middel ved røykeslutt. Noen mener det er verdt å ta risikoen på å innføre snus som skadereduserende middel fordi en vil kunne få en stor samfunnsmessig helsegevinst. Andre mener at vi ikke kan ta den risikoen når kunnskapsgrunnlaget foreløpig er så svakt og en ikke vet om snus er mer effektivt enn røykeavvenningsprodukter eller nikotinerstatningsmidler.

Helse- og omsorgsdepartementet sendte i januar 2008 brev til EU-kommisjonen hvor de slo fast at snus er kreftfremkallende og at kreftfaremerkingen på snusboksen bør gjeninnføres. Dette på bakgrunn av IARC-rapporten og en rapport publisert av en vitenskapelig komité i EU i 2008(denne er ikke omtalt i denne oppgaven).

Etter råd fra Nasjonalt råd for tobakksforebygging i september 2008, vil Helsedirektoratet kommunisere tydeligere at det er en sammenheng mellom snusbruk og kreft. Nasjonalt råd for tobakksforebygging sier at kunnskapsgrunnlaget har blitt sikrere de siste årene og legger særlig vekt på metaanalysen til Bofetta og medarbeidere, "*Smokeless tobacco and cancer*"(juli 2008).

Kunnskapsgrunnlaget om snus og helseisiko synes fremdeles mangelfullt, og vi vil sannsynligvis se flere studier og oppsummeringer de nærmeste årene.

- **REFERANSER**

Berlin I, Sasco AJ. Regulation of smokeless tobacco product. *Lancet* 2008; **371**: 1504.

Bjørndal A, Flottorp S, Klovning A. Medisinsk kunnskapshåndtering. *Gyldendal Akademisk* 2000; 178 sider.

Bofetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncology* 2008; **9**: 667-75.

Britton J, Edwards R. Tobacco smoking, harm reduction, and nicotine product regulation. *Lancet* 2008; **371**: 441-45.

Bruserud Ø, Hansen B-A, Auestad HM, Olsen SF, Sørheim I-C, Bakke P. Endringer i røykevaner hos medisinstudenter i Bergen 2004-06. *Tidsskriftet for Den norske legeforening* 2008; **128**: 1812-14.

Foulds J, Kozlowski L. Snus- what should the public- health reasons be? *Lancet* 2007; **369**: 1976-78.

Gartner CE, Hall WD, Vos T, Bertram MY, Wallace AL, Lim SS. Assessment of Swedish snus for tobacco harm reduction: an epidemiological modelling study. *Lancet* 2007; **369**: 2010-14.

Gray N. Mixed feelings on snus. *Lancet* 2005; **366**: 966-67.

IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 89, Smokeless tobacco and some Tobacco- specific N-Nitrosamines. 2007; Lyon. [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)

Lund KL, Tefre EM, Amundsen A, Nordlund S. Røyking, bruk av snus og annen risikoatferd blant studenter. *Tidsskriftet for Den norske legeforening* 2008; **128**: 1808-11.

Luo J, Ye W, Zendejdel K, Adami J, Adami H-O, Bofetta P, Nyrén O. Oral use of Swedish moist snuff(snus) and the risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet* 2007; **369**: 2015-20.

McKee M, Gilmore A, Lambe M. Swedish snus for tobacco harm reduction. *Lancet* 2007; **370**: 1206.

Sosial- og Helsedirektoratet. [www.shdir.no](http://www.shdir.no).

Statistisk sentralbyrå. [www.ssb.no](http://www.ssb.no). Levekårsundersøkelsen om helse, omsorg og sosial kontakt 2005.

Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and the risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; **368**: 647-58.

Virkninger av snusbruk. Rapport 6/2005. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005.

Øverland SN, Hetland J, Aarø LE. Røyking og snusbruk blant ungdommer i 2004 og 2007. *Tidsskriftet for Den norske legeforening* 2008; **128**: 1820-24.

Aarø LE, Lindbak RL, Øverland SN, Hetland J. Tobakksbruk blant norske ungdomsskoleelever 1975-2005. *Tidsskriftet for Den norske legeforening* 2008; **128**: 1815-19.