

RAPPORT

2019

RAPPORT FRA FOLKEHELSEINSTITUTTET

Helserisiko ved snusbruk

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Tittel Helserisiko ved snusbruk
English title Health risks from snus use
Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere Folkehelseinstituttet (nærmere gjort rede for i forordet)
ISBN 978-82-8406-036-1
Publikasjonstype Rapport fra Folkehelseinstituttet
Antall sider 238 (260 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver Helse og omsorgsdepartementet
Sitering Folkehelseinstituttet. Helserisiko ved snusbruk. [Health risks from snus use Norwegian Institute of Public Health. Report 2019]. Folkehelseinstituttet Rapport 2019. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.

Innhold

INNHold	3
SAMMENDRAG	6
Innledning	6
Hovedfunn	6
Diskusjon	10
Konklusjon	11
Metode	12
EXECUTIVE SUMMARY	15
Introduction	15
Main findings	15
Discussion	19
Conclusion	20
Method	21
FORORD	24
1. INNLEDNING	28
Mandat	28
Bakgrunn	31
2. UTBREDELSE AV BRUK AV SNUS	35
Utbredelse av snus i Norge	35
Snusmarkedet, bruksmåte og snuspreferanser	36
Bruk av snus etter alder, kjønn og år	40
Bruk av snus fra et fødselskohortperspektiv	44
Sammenheng mellom bruk av snus og røyking	45
Oppsummering	50
Referanser	51
3. VIKTIGE INNHOLDSSTOFFER I SNUS OG DERES EFFEKTER PÅ HELSE	53
Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)	53
Nikotin	65
4. DYREEKSPERIMENTELLE STUDIER MED SVENSK SNUS	109
5. METODE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER OM HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS	112
Seleksjonskriterier/Inklusjonskriterier	112

Litteratursøk	113
Artikkelutvelging	113
Vurdering av risiko for systematiske feil i inkluderte studier	113
Dataekstraksjon og analyser	113
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	114
Etikk	114
6. RESULTAT AV LITTERATURSØK TIL SYSTEMATISKE OVERSIKTER OM HELSERISIKOVURDERING	115
Inkluderte studier	115
Ekskluderte referanser	116
Vurdering av studiene og presentasjon av resultatene	116
7. HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS: KREFT	117
Kreft i munnhulen	117
Kreft i spiserør	121
Kreft i lunge	122
Kreft i magesekken	123
Kreft i bukspyttkjertelen	124
Kreft i tykktarm og endetarm	128
Kreft i endetarmsåpningen (anus)	132
Dødelighet	132
Overlevelse etter diagnostisert kreft i prostata	133
Gradering av resultatene om bruk av svensk snus og kreft	134
Diskusjon	137
Konklusjon	144
8. HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS: HJERTE- OG KARSYKDOMMER	145
Endringer i hjerte- og karfysiologi	152
Gradering av svensk snus og hjerte- og karsykdommer	156
Diskusjon	158
Konklusjon	161
9. HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS: PSYKISKE LIDELSER	162
Konklusjon	164
10. HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS: DIABETES TYPE 2, FEDME OG METABOLSK SYNDROM	165
Diabetes type 2	165
Kroppsvekt	171
Metabolsk syndrom	172
Gradering av bruk av svensk snus og metabolske sykdommer	173
Diskusjon	176
11. HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS: IKKE-MALIGN FORANDRINGER I MUNNHULEN	177
Dental karies	177
Slimhinneforandringer	179

Diskusjon	179
Konklusjon	180
12. HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS: ANDRE HELSEUTFALL	181
Parkinsons sykdom	181
Cøliaki	183
Sykdomsaktivitet og funksjon ved revmatoid artritt	184
Lyskebrokkoperasjon	185
Autoimmune sykdommer	186
Konklusjon	187
13. HELSERISIKO VED BRUK AV SVENSK SNUS HOS GRAVIDE: SVANGERSKAPSUTFALL	188
Gradering av tillit til resultater om bruk av svensk snus og svangerskapsutfall	196
Diskusjon	198
Konklusjon	199
14. SNUS OG “THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY”	200
Beregning av sykdomsbyrde fra risikofaktorer	200
Røykfri tobakk som risikofaktor i GBD 2016	201
Resultater	202
Røykfri tobakk som risikofaktor i GBD 2017	202
Oppsummering	202
15. VEKTING AV BRUKERMØNSTRE FOR SNUS	204
16. DISKUSJON	213
Kort oppsummering av resultatene	213
Kvaliteten på forskningsresultatene	214
Styrker og svakheter ved måten vi har vurdert helsefare ved bruk av svensk snus	216
Generaliserbarhet/overføringsverdi av resultatene	218
Overenstemmelse med annen litteratur/ andre oversikter	221
Kunnskapshull	224
17. KONKLUSJON	225
REFERANSER	227
VEDLEGG 1. ORDLISTE	239
VEDLEGG 2. SØKESTRATEGI	244
VEDLEGG 3. EKSKLUDERTE STUDIER	249
Ekskluderte studier	249
VEDLEGG 4. RISIKO FOR SKJEVHETER	252
VEDLEGG 5	256

Sammendrag

Innledning

Folkehelseinstituttet fikk 13. oktober 2017 i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å oppdatere rapporten fra 2014 om helserisiko ved snusbruk. «..Departementet ønsker at rapporten oppdateres med senere relevante vitenskapelige publikasjoner om potensielle helseskader ved snusbruk, dokumentert ved ulike metoder (epidemiologiske studier, kliniske studier og dyrestudier). Rapporten skal presentere oppdaterte tall om snusbruk i Norge, samt vurdere eksponering og risiko. Departementet ber også om at resultatene diskuteres opp mot resultater fra det globale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD) og dets estimater på tilskrivbar sykdomsbyrde fra snus-bruk i befolkningen. Rapporten bør avgrenses mot spørsmål som skadereduksjon og «gateway», temaer som departementet har fått behørig belyst i andre sammenhenger. Departementet legger for øvrig til grunn at forskning finansiert av eller som på annen måte har koblinger til tobakksindustrien, ikke tillegges vekt.» Vi har begrenset rapporten til å omhandle bruk av svensk snus.

Sammendraget presenterer innledningsvis de hovedfunn vi har kommet frem til som svar på departementets mandat. Deretter presenteres kort utviklingen i snusbruk i Norge, samt en gjennomgang av helseskadene knyttet til innholdsstoffer i snus. Så diskuteres funnene i lys av hverandre og vi konkluderer med svar på mandatets spørsmål før vi avslutter med en redegjørelse for den metoden som er benyttet. Resten av dokumentet redegjør for de enkelte faglige tilnærmingene til mandatets spørsmål i detalj.

Hovedfunn

Helserisiko ved bruk av svensk snus

Basert på systematiske oversikter over forskning på mennesker som bruker svensk snus sammenlignet med mennesker som ikke bruker snus, kunnskap om egenskaper ved innholdsstoffer (TSNA og nikotin), dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter konkluderer vi som følger:

Kreft

Det er sannsynlig at bruk av svensk snus blant menn fører til en økt risiko for kreft i spiserør og bukspyttkjertel.

Det er mulig at bruk av svensk snus øker dødeligheten etter en kreftdiagnose (alle typer kreft sett samlet), både når dødsårsak regnes som kreftrelatert og for alle årsaker.

Det er mulig at bruk av svensk snus øker risikoen for kreft i magesekk og endetarm.

Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for kreft i munnhule og svelg, lunge, inngangsåpningen til magesekk, tykktarm og kreft i anus.

Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker dødelighet etter kreft i tykktarm og endetarm, og dødelighet etter kreft i prostata.

Det foreligger ikke studier som undersøker om bruk av svensk snus påvirker risikoen for kreft hos kvinner.

Hjerte- og karsykdommer

Det er sannsynlig at bruk av svensk snus blant menn øker risikoen for høyt blodtrykk.

Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for å få hjerteinfarkt, hjerne-
slag, atrieflimmer og kronisk hjertesvikt.

Det er sannsynlig at bruk av svensk snus øker dødeligheten av hjerteinfarkt og hjerne-
slag, og øker risikoen for redusert karcelfunksjon.

Det er mulig at personer som slutter å bruke snus etter inntruffet hjerteinfarkt, kan halvere risikoen for å dø i løpet av de neste to årene.

Det er mulig at bruk av svensk snus har umiddelbare effekter på hjertefunksjonen (re-
duisert diastolisk funksjon).

Det foreligger ikke studier som undersøker om bruk av svensk snus påvirker risikoen for hjerte- og karsykdom hos kvinner.

Psykiske lidelser

Det er mulig at bruk av svensk snus øker risikoen for ikke-affektiv psykose.

Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for schizofreni.

Det foreligger ikke studier som undersøker om bruk av svensk snus påvirker risikoen for psykiske lidelser hos kvinner.

Diabetes type 2, fedme og metabolsk syndrom

Det er sannsynlig at høyt forbruk (> fire bokser snus per uke) av svensk snus blant menn gir stor økning i risikoen for diabetes type 2 og for metabolsk syndrom.

Vi vet ikke om et lavt forbruk (< fire bokser snus per uke) av svensk snus blant menn påvirker risikoen for type 2 diabetes og metabolsk syndrom.

Det er mulig at bruk av svensk snus blant menn fører til vektøkning og øker risikoen for fedme.

Ikke-maligne forandringer i munnhulen

De studiene som foreligger er ikke entydige med hensyn til en eventuell sammenheng mellom kariesforekomst og snusbruk. Bruk av snus gir forandringer i slimhinnen i munnhulen.

Andre helseutfall

Det er mulig at bruk av svensk snus reduserer risikoen for Parkinsons sykdom.

Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for å gjennomgå operasjon for lyskebrokk.

Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for revmatoid artritt.

Svangerskapsutfall

Det er sannsynlig at bruk av svensk snus øker risiko for tidlig fødsel.

Det er mulig at bruk av svensk snus øker risiko for dødfødsler, liten for gestasjonsalder, redusert fødselsvekt, keisersnitt, kortvarig pustestans og leppe/ ganedefekter, og øker kotinin-nivå i urin hos barnet.

Det er usikkert i hvilken grad bruk av svensk snus påvirker antall dødsfall i første le-
veuke, antall hjerterytmeforstyrrelser og antall mødre som får svangerskapsforgiftning.

Snusbruk i Norge

Knapt 20 % av voksne menn og litt over 5 % av voksne kvinner bruker snus daglig. I tillegg bruker rundt 5 % av menn og litt under 5 % av kvinner snus av og til.

Bruk av snus er mest vanlig blant unge voksne. 25 % av menn og 15 % av kvinner i alderen 16-24 år bruker snus daglig.

Bruken av snus økte på slutten av 1990-tallet blant menn og ca. ti år senere blant kvinner. Veksten i andelen som bruker snus har avtatt blant unge voksne av begge kjønn. Imidlertid øker andelen fortsatt blant menn i alderen 25-49 år.

Snusbrukere foretrekker i stadig større grad porsjonssnus framfor løssnus. I perioden 2015-2017 svarte nesten 70 % av mennene og nesten alle kvinnene at de kun brukte porsjonssnus. Åtte prosent av mennene og nesten ingen kvinner svarte at de kun brukte løssnus i samme tidsrom.

Snusen som ble solgt på det norske markedet i 2015 inneholdt i gjennomsnitt mer nikotin per gram enn den som ble solgt i 2005. Samtidig er det en stadig større variasjon i porsjonsstørrelsene. Dette medfører at graden av nikotineksponering avhenger av type snus som brukes.

Det er få av tobakksbrukerne som både røyker og bruker snus samtidig. Av dem som hadde brukt snus noen gang, og som ble intervjuet i perioden 2016-2018, hadde 33 % av mennene og 40 % av kvinnene ingen tidligere erfaring med røyking. Dette er en økning fra perioden 2004-2006; da hadde 23 % av menn og 12 % av kvinner som hadde brukt snus, ikke røykt tidligere.

Ved gjennomgang av litteraturen for beregning av global sykdomsbyrde (GBD) er det foreløpig ikke funnet tilstrekkelig dokumentasjon til å produsere sykdomsbyrdeestimer på snus etter GBD sine kriterier. I den nyeste foreliggende versjonen av GBD (GBD 2017) var ingen beregninger av sykdomsbyrden av snusbruk inkludert.

Helseeffekter av innholdsstoffer i snus

Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

De tobakksspesifikke nitrosaminene NNN (N-nitrosornikotin), NNK (4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon) og NNK-nedbrytningsproduktet NNAL 4-(N-

methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butan-1-ol) er blant de viktigste og mest potente kreftfremkallende stoffene i tobakk. En rekke studier har entydig vist at forsøksdyr utvikler kreft etter eksponering for NNN, NNK og NNAL. I mange celletyper blant annet i lever, lunger og munnhulen kan disse nitrosaminene omdannes til reaktive produkter av aktiverings- eller avgiftningenszymer. Disse omdanningsproduktene kan binde seg til DNA og gi irreversible skader. Dette kan være et tidlig trinn i kreftutvikling. Både celler fra dyr og mennesker kan danne slike DNA-bindingsprodukter. Dette tyder på at virkningsmåten ved kreftutvikling hos mennesker har likheter med den man ser i forsøksdyr. International Agency for Research on Cancer (IARC) klassifiserer NNK og NNN som kreftfremkallende for mennesker. Dette er basert på kunnskap fra studier i cellelinjer og dyreforsøk, og befolkningsstudier som har vist sammenheng mellom graden av eksponering for NNK og NNN og kreftrisiko hos røykere.

Nikotin

Nikotin er et av de viktigste virkestoffene i tobakk og har et betydelig vanedannende potensial. Nikotin virker primært ved å stimulere nikotinkolinerge reseptorer og sekundært ved økt frigivelse av forskjellige signalmolekyler i og utenfor sentralnervesystemet. De nikotinkolinerge reseptorene aktiverer flere cellulære signalveier involvert i fysiologiske funksjoner. Nikotins aktivering av disse reseptorene vil imidlertid også formidle mange av nikotinetts uønskede effekter.

Nikotin og avhengighet: Nikotin er sterkt avhengighetsskapende og det stoffet som utløser avhengighet ved tobakksbruk. Abstinenssymptomer ved forsøk på røykestopp er det typiske tegn på at bruk av nikotin fører til fysisk avhengighet. Bruk av nikotin fører også til en fysisk toleranseutvikling for nikotin. Hos noen individer kan nikotnavhengighet utvikle seg meget raskt. Det er holdepunkter for at forskjeller i nikotnavhengighet i befolkningen kan være relatert til genetisk predisposisjon.

Nikotin og kreft: Samlet sett gir ikke de dyreeksperimentelle studiene grunnlag for med sikkerhet å fastslå eller avvise at nikotin er kreftfremkallende i seg selv. Det er vist i celleforsøk at nikotin aktiverer en rekke signalsystemer i cellene som er relevante mht. om nikotin kan fremme kreftutvikling (promotor effekt) når slik utvikling først er igangsatt av kjente kreftfremkallende stoffer. De dyreeksperimentelle studiene indikerer at nikotin kan være en promotor, det vil si at nikotin kan fremme allerede initiert kreftutvikling. Det er i dyreforsøk vist at nikotin kan redusere effekten av kreftbehandling i form av vekstfaktor reseptorblokade, kjemoterapi og stråleterapi

Lungeutvikling: Under graviditet vil inntak av nikotin føre til at det ufødte barnet også utsettes for nikotin. Flere dyrestudier har vist at nikotineksponering under svangerskapet har skadelige effekter på lungeutvikling og lungefunksjon etter fødsel.

Immunsystemet: Nikotin har en rekke immunologiske effekter av både stimulerende og dempende karakter. Effektene vil sannsynligvis påvirkes av mengde og varighet av eksponering, eksponeringsvei, organsystemer involvert i immunresponsen, stadium og type

sykdom samt graden av involvering av autoimmune og inflammatoriske mekanismer. Kjønn, alder og sykdomsmanifestasjoner kan påvirke effekten av nikotin.

Hjerte- og kar-effekter: Nikotineksposering gir økt hjerterefrekvens og blodtrykk. Nikotin kan redusere følsomheten for insulin, noe som kan øke risikoen for åreforkalkning. Samlet kan dette tenkes å bidra til økt risiko for kardiovaskulær sykdom hos både røykere og snusbrukere.

Kognitive funksjoner og mental helse: Dyreforsøk og humane studier har vist at nikotin kan forårsake endringer i kognitive funksjoner. Dette gjelder særlig ved eksponering i svangerskapet via mors nikotinbruk, samt i barne- og ungdomstiden hvor hjernen er under utvikling og dermed ekstra sårbar. Det er fremsatt hypoteser om at nikotinbruk kan lindre psykiske lidelser (selvmediseringshypotesen), mens andre data peker i retning av at nikotin kan være en risikofaktor for mentale sykdommer siden de påvirker noen av de samme biologiske mekanismene som ligger bak slik sykdom. Det foreligger også studier som indikerer at det er felles gener som gir sårbarhet for nikotinavhengighet og for psykiske lidelser.

Dyreeksperimentelle studier på snus

Snus gir endringer i munnslimhinnen (snus-indusert lesjon) hos rotte, samt økt antall tilfeller av kreft utenfor munnhulen sammenlignet med det man fant hos dyr som ikke var eksponert for snus. I dyreforsøk med mus synes eksponering for snus eller nikotin alene å påvirke blodårenes evne til reparasjon og sårtilheling. Eksponering for snus i dyreforsøk påvirker immunsystemet i form av redusert antall hvite blodceller og endrede nivåer av ulike betennelsesmarkører. Slike endringer kan ha betydning for kroppens forsvaret og reparasjon når man utsettes for sykdommer eller skadelig påvirkning.

Diskusjon

Vi har utarbeidet systematiske oversikter over tilgjengelig forskning om helserisiko ved bruk av svensk snus. Mange av studiene var inkludert i rapporten om snus fra Folkehelseinstituttet fra 2014. De nye studiene har styrket konklusjonene fra den tidligere rapporten om at bruk av snus mulig øker risikoen for noen alvorlige helseskader og noen mindre alvorlige helseskader, som vist i resultatseksjonen.

Innholdsstoffenes kreftfremkallende egenskaper, som vist i dyreforsøk og cellestudier, underbygger de resultatene som er funnet i befolkningsstudiene.

Tilgjengelige studier, som vi har basert våre konklusjoner på, har varierende utforming og oppfølgingstid. Alle oppfølgingsstudiene kartla tobakksvanene ved start av studiene, det vil si om deltakerne brukte eller hadde brukt snus, om de røykte eller hadde røykt, om de hverken røykte eller brukte snus, eller både brukte snus og røykte (avvekslende eller samtidig).

Vi vet sjelden hvor lenge individene som svarte at de brukte snus, hadde brukt snus før de ble opptatt i studien. Vi vet heller ikke hvor mange det var som fremdeles brukte

snus ved oppfølgingstidspunktet blant dem som brukte snus ved start av studien. Noen kan ha sluttet, noen kan ha endret til høyere/lavere forbruk og noen kan ha byttet til røyk eller begynt å røyke i tillegg til å bruke snus. De som ved studiestart sa at de ikke brukte snus eller andre tobakksprodukter, kan også ha begynt senere, og kan derved ha brukt snus (eller røyk, eller både snus og røyk) i mange år før risikoanalysen ble foretatt.

For noen helseutfall (kreft i pankreas, tykktarm og endetarm) har vi en oppfølgingstid på opptil 35 år, og det mulig at noen ville ha svart annerledes på spørsmål om sine tobakksvaner ved slutten av studien enn det de gjorde ved oppstart av studien. For flere av de helseutfallene som vi vurderer risiko for, vil det ta lang tid før sykdommen har utviklet seg så langt at man får diagnosen. For eksempel er over halvparten av de som får diagnostisert kreft i bukspyttkjertel (pankreas), tykktarm og endetarm, over 70 år. Det er også slik at dess eldre man blir, dess større er sjansen for å dø av andre årsaker, slik at risikoen er vanskeligere å måle i høyere alder. Lang oppfølgingstid vil derfor ha både styrker og svakheter. Vi må også huske at personer som velger å bruke snus, kan være forskjellige fra de som velger å ikke bruke snus i mange andre henseende. Vi har ikke fullstendig oversikt over hvilke faktorer det kan dreie seg om, og dermed heller ikke oversikt over om og eventuelt hvordan disse faktorene vil kunne påvirke de samme helseutfallene.

Konklusjon

Det har vært en økning i bruk av svensk snus i Norge de siste tiårene, særlig blant unge voksne, og spesielt blant unge kvinner. Flertallet av personer som bruker snus er tidligere røykere, men det har de siste 15 årene vært en økning i andelen snusbrukere uten forutgående røykeerfaring. I perioden 2016-2018 hadde 33 % av menn og 40 % av kvinner ikke røykt før de begynte med snus. Dette er en økning fra perioden 2004-2006, da 23 % av menn og 12 % av kvinner som hadde brukt snus noen gang aldri hadde røykt.

Dyrestudier og forsøk med celler har vist at både nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer har en rekke effekter som kan ha uønskede helsemessige konsekvenser av varierende alvorlighetsgrad.

Forskning på helserisikoen ved bruk av svensk snus hos mennesker, kommer hovedsakelig fra observasjonsstudier med de begrensninger som ligger i slike studier, Basert på systematiske oversikter over forskning på mennesker som bruker svensk snus sammenlignet med mennesker som ikke bruker snus, kunnskap om egenskaper ved innholdsstoffer (TSNA og nikotin), dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter konkluderer vi at:

- det er sannsynlig at bruk av snus øker risikoen for kreft i spiserøret og bukspyttkjertelen, og det er mulig at svensk snus øker risikoen for kreft i magesekk og endetarmen

- det er mulig at bruk av svensk snus øker dødeligheten etter en kreftdiagnose (alle typer kreft samlet), både når dødsårsak regnes som kreftrelatert og for alle dødsårsaker
- det er sannsynlig at bruk av svensk snus blant menn øker risikoen for høyt blodtrykk.
- det er sannsynlig at risikoen for å dø i ukene etter gjennomgått hjerteinfarkt og hjerneslag er økt, og det er mulig at det er en økt risiko for å dø også på lengre sikt etter hjerneslag
- det er mulig at risikoen for å dø etter hjerteinfarkt halveres dersom man slutter å bruke snus etter hjerteinfarkt sammenliknet med om man fortsetter å bruke snus
- det er mulig at bruk av svensk snus øker risikoen for ikke-affektiv psykose, vektøkning og fedme
- det er sannsynlig at høyt forbruk av svensk snus øker risikoen for diabetes type 2 og metabolsk syndrom

Dersom kvinner bruker svensk snus i svangerskapet er det sannsynlig at det er økt risiko for:

- prematur (for tidlig) fødsel

Dersom kvinner bruker svensk snus i svangerskapet er det mulig at det er økt risiko for:

- dødfødsel
- keisersnitt
- at den nyfødte er liten for gestasjonsalder, har redusert fødselsvekt, får kortvarig pustestans, har leppe-/ganedefekter og økt mengde nedbrytningsprodukter av nikotin i urinen

En studie fant at bruk av svensk snus reduserte risikoen for å få Parkinsons sykdom.

For mange andre helseutfall var det for lite informasjon til å konkludere om snus påvirker risikoen for helseutfallet, og eventuelt i hvilken retning.

Metode

Vi har beskrevet utbredelsen av bruk av snus i Norge. Videre har vi presentert effekter (og mulige mekanismer for disse) av de viktige innholdsstoffene nikotin og tobakks-spesifikke nitrosaminer (som er kreftfremkallende stoffer) samt dyreeksperimentelle studier av svensk snus.

Vi har utarbeidet systematiske oversikter om helserisikoen ved å bruke svensk snus sammenliknet med det å ikke bruke tobakksprodukter. Systematiske litteratursøk har identifisert nye studier i tillegg til studier inkludert i Folkehelseinstituttets rapport om snus fra 2014. Vi har beskrevet studiene, og vurdert og presentert studienes interne validitet (kvalitet/ risiko for skjevheter). Dersom det hadde vært mulig ville vi ha utført

metaanalyser. Vi har gradert og presentert vår tillit til effektestimaterne i de ulike studiene.

Siden det er kjent at snus inneholder kreftfremkallende stoffer er det uetisk å utføre randomiserte kontrollerte langtidsstudier. Derfor er observasjonsstudier, og helst prospektive kohortstudier, den beste tilgjengelige forskningen vi kan finne om helserisiko ved bruk av snus. Når vi oppsummerer helserisiko i henhold til internasjonale standarder for systematiske oversikter, graderer vi vår tillit til effektestimaterne ved hjelp av GRADE-metoden.

Etter denne metoden er det slik at observasjonsstudier starter på og sjeldent oppnår høyere vurdering enn «lav tillit» til effektestimater. Derfor blir de fleste resultatene om helserisiko i denne rapporten – som jo er fra observasjonsstudier – omtalt som at vi har lav tillit til effektestimater (ifølge GRADE), og konklusjoner blir tilsvarende formulert med ordene «Det er mulig at bruk av snus fører til...». Men det betyr IKKE at de kohortstudiene som har vurdert helserisikoen ved bruk av svensk snus, er mindre tillitsvekkende enn kohortstudier generelt. Vi kan for eksempel minne om at informasjonen vi har om risikoen ved å røyke og risikoen ved luftforurensning også kommer fra observasjonsstudier.

Noen av risikoestimaterne viser stor effekt og noen andre resultater har påvist en dose-respons sammenheng (det betyr at større dose gir større respons). I disse tilfellene har vi oppgradert til «moderat tillit» til effektestimater, med tilsvarende konklusjoner formulert som «det er sannsynlig at bruk av snus øker risiko for...».

Mange av risikoestimaterne for bruk av svensk snus har brede konfidensintervaller, og omfatter både mulighet for betydelig reduksjon i risiko og betydelig økning i risiko. Da er vi usikre på om, og eventuelt i hvilken retning, bruk av snus påvirker det aktuelle utfallet, og nedgraderer til svært lav tillit til effektestimater. Det er veldig viktig å skille mellom resultater der vi har så brede konfidensintervaller at vi ikke vet om, eller eventuelt i hvilken retning utfallet påvirkes, og resultater der det er et smalt konfidensintervall som betyr liten eller ingen påvirkning. Den endelige konklusjonen bygger videre på de statistiske resultatene, da vurderingen av om noe er viktig også påvirkes av hvilket utfall som vurderes (for eksempel er det forskjell på å føle kvalme og utvikle kreft). Hvor mange som blir påvirket av en økt risiko avhenger av bakgrunnsrisikoen i befolkningen. Vi har forklart våre vurderinger i de relevante kapitlene, og viser en forenklet tabell med formuleringene vi benytter under.

GRADE – gradering av tillit til resultatene

GRADE Vurdering	Studier	Formulering	Kommentar
Høy ⊕⊕⊕⊕	Godt utført RCTer eller flere gode observasjonsstudier som er oppgradert to ganger	Eksponeringer fører til...	

Moderat ⊕⊕⊕○	RCTer som er nedgradert eller flere gode observasjonsstudier som er oppgradert	Det er sannsynlig at eksponeringen fører til/ Eksponeringen fører trolig til...	
Lav ⊕⊕○○	Observasjonsstudier eller RCTer som er nedgradert to ganger	Det er mulig at eksponeringen fører til../ Eksponeringen fører muligens til...	De fleste estimater fra observasjonsstudier vil være i denne kategorien.
Svært lav ⊕○○○	Observasjonsstudier som er nedgradert eller RCTer som er nedgradert tre ganger	Vi er usikre på om/ Vi vet ikke om eksponeringen påvirker...	

RCT: randomisert kontrollert studie, se mer om RCT og observasjonsstudier i Innledningen
 Nedgraderingsreglene (begrensninger i studiedesign, mangel på samsvar mellom studiene, direktet, presisjon eller rapporteringsskjvhetet)
 Oppgraderingsregler (store eller svært store effekter, dose-respons sammenhenger, konfunderingsvurderingene)

Vi har også redegjort for status for tidligere forsøk på å beregne sykdomsbyrden av bruk av snus gjennom det internasjonale sykdomsbyrdeprosjektet, Global Burden of Disease (GBD).

Norge er i dag det eneste landet ved siden av Sverige innenfor EU/EØS området hvor det er tillatt å selge snus. Samtidig som vi har hatt en nedgang i tobakksrøyking, har vi i Norge hatt en økning i snusbruk. I kapittel 15 diskuteres hvilke data vi trenger for å kunne vurdere de samlede helsekonsekvensene ved økt snusbruk blant ikke-røykere og blant personer som i utgangspunktet røyker.

Executive summary

Introduction

On October 13 2017, the Norwegian Institute of Public Health was commissioned by the Ministry of Health and Care Services to update the 2014 report on health risks from snus use. «..The Ministry wants the report to be updated with subsequent relevant scientific publications on potential health damages from snus use, documented by various methods (epidemiological studies, clinical studies and animal studies). The report shall present updated figures on snus use in Norway, and assess exposure and risk. The Ministry also requests that the results should be discussed against the results of the global burden of disease project (GBD) and its estimates of burden of disease attributed to snus use in the population. The report should not include issues such as harm reduction and "gateway", topics that the Ministry has had thoroughly highlighted in other contexts. The Ministry also assumes that research funded by or which otherwise has links to the tobacco industry is not given weight. "We have limited the report to the use of Swedish snus.

The executive summary first presents our main findings responding to the mandate of the Ministry of Health and Care Services. Subsequently we briefly present the development of snus use in Norway, and a review of the health damages related to the constituents of snus. We then discuss the findings in light of each other and we conclude with answers to the mandate's questions before we end by giving an account of the method used. The remainder of the document describes the different scientific approaches to the mandate's questions in detail.

Main findings

Health risks from use of Swedish snus

Based on systematic reviews of research on people who use Swedish snus compared to people who do not use snus, knowledge about the properties of the constituents (TSNA and nicotine), animal studies on snus and evidence about adverse health effects caused by use of other tobacco products, we conclude as follows:

Cancer

Use of Swedish snus among men probably increases the risk of oesophageal and pancreatic cancer.

It is possible that use of Swedish snus increases mortality after a diagnosis of cancer (all types of cancer assessed together), both when the cause of death is considered cancer-related and for all causes.

It is possible that use of Swedish snus increases the risk of cancer of the stomach and rectum.

It is uncertain whether use of Swedish snus affects the risk of cancer of the oral cavity and pharynx, the lungs, the upper part of the stomach (cardia), colon and anus.

It is uncertain whether use of Swedish snus affects mortality after colon and rectal cancer, and mortality after prostate cancer.

There are no studies investigating whether use of Swedish snus affects the risk of cancer in women

Cardiovascular disease

Use of Swedish snus among men probably increases the risk of high blood pressure.

It is uncertain whether use of Swedish snus affects the risk of heart attack (myocardial infarction), stroke, atrial fibrillation and chronic heart failure.

Use of Swedish snus probably increases mortality after heart attack and stroke, and it increases the risk of reduced cellular function in the vessels.

It is possible that persons who stop using snus after a heart attack may halve the risk of dying during the next two years, compared with patients who continue to use snus.

It is possible that use of Swedish snus has immediate effects on cardiac function (reduced diastolic function).

There are no studies investigating whether use of Swedish snus affects the risk of cardiovascular disease in women.

Mental disorders

It is possible that use of Swedish snus increases the risk of non-affective psychosis.

It is uncertain whether use of Swedish snus affects the risk of schizophrenia.

There are no studies investigating whether use of Swedish snus affects the risk of mental illnesses in women.

Type 2 diabetes, obesity and metabolic syndrome

High consumption (> four boxes of snus per week) of Swedish snus among men probably results in a large increase in the risk of type 2 diabetes and of metabolic syndrome.

It is uncertain if low consumption (<four boxes of snuff per week) of Swedish snus among men affects the risk of type 2 diabetes and metabolic syndrome.

It is possible that use of Swedish snus among men leads to weight gain and increases the risk of obesity.

Non-malignant changes in the oral cavity

The available studies are ambiguous regarding a possible association between caries occurrence and snus use.

Use of snus causes changes in the mucous membrane of the oral cavity.

Other health outcomes

It is possible that use of Swedish snus reduces the risk of Parkinson's disease.

It is uncertain whether use of Swedish snus affects the risk of inguinal hernia.

It is uncertain whether use of Swedish snus affects the risk of rheumatoid arthritis.

Pregnancy outcomes

The use of Swedish snus probably increases the risk of premature births.

It is possible that use of Swedish snus during pregnancy increases the risk of stillbirths, being small for gestational age, reduced birth weight, cesarean section, short-term respiratory arrest and lip/palate defects, and levels of nicotine degradation products (cotinine) in the child's urine.

It is uncertain whether use of Swedish snus changes the risk of preeclampsia, deaths in the first week of life, and cardiac arrhythmias in the newborn.

Snus use in Norway

Almost 20% of adult men and just over 5% of adult women use snus daily. In addition, about 5% of men and just under 5% of women sometimes use snus. Use of snuff is most common among young adults; 25% of men and 15% of women aged 16-24 years use snus daily.

The use of snus increased in the late 1990s among men and approximately ten years later among women. The growth in the proportion of snus users has slowed among young adults of both sexes. However, the proportion is still increasing among men aged 25-49.

Snus users increasingly prefer portion snus rather than loose snus. In the period 2015-2017, almost 70% of men and almost all women responded that they only used portion snus. Eight percent of men and almost no women responded that they only used loose snus in the same amount of time.

The snus sold on the Norwegian market in 2015 contained on average more nicotine per gram than the one sold in 2005. At the same time, there is an ever greater variation in portion sizes. This means that the degree of nicotine exposure depends on the type of snus used.

There are few tobacco users who smoke and use snus at the same time. Of those who had ever used snus and who were interviewed in the period 2016-2018, 33% of men and 40% of women had no previous experience with smoking. This is an increase from the period 2004-2006; then 23% of men and 12% of women who had used snus had not smoked before.

A review of the literature on the global burden of disease (GBD) shows that there is not yet sufficient evidence to estimate the burden of disease related to snus use according to GBD's criteria. The latest available version of GBD (GBD 2017) did not include any estimates of the burden of disease caused by use of snus.

Health effects of constituents of snus

Tobacco specific nitrosamines (TSNA)

The tobacco-specific nitrosamines N-Nitrosornicotine (NNN) and 4-(N-Methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) as well as the NNK degradation product 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) are important and potent carcinogens in tobacco. A number of studies have unequivocally shown that laboratory animals develop cancer after exposure to NNN, NNK and NNAL. In many cell types, including cells in the liver, lungs and oral cavity, these nitrosamines can be converted into reactive products of activation or detoxification enzymes. These metabolic transformation products can bind to DNA and cause irreversible damage. This can be an early step in cancer development. Both animal and human cells are capable of forming such DNA binding products. This indicates that the mechanism of cancer development in humans is similar to that seen in laboratory animals. International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies NNK and NNN as carcinogenic to humans. This is based on evidence from studies in cell lines and animals, and population studies which have found a correlation between the degree of exposure to NNK and NNN and cancer risk in smokers.

Nicotine

Nicotine is one of the most important active substances in tobacco and has considerable addictive potential. Nicotine acts primarily by stimulating nicotinic cholinergic receptors and secondly by increased release of various signaling molecules in and outside the central nervous system. The nicotinic cholinergic receptors activate multiple cellular signaling pathways involved in physiological functions. However, nicotine activation of these receptors will also mediate many of the undesirable effects of nicotine.

Nicotine and addiction: Nicotine is highly addictive and the substance that triggers addiction in tobacco use. Withdrawal symptoms when trying to quit smoking are the typical signs that nicotine use leads to physical dependence. The use of nicotine also leads to development of nicotine tolerance. In some individuals, nicotine addiction can develop very quickly. There are indications that differences in nicotine dependence in the population may be related to genetic predisposition.

Nicotine and cancer: There is insufficient data from animal studies to conclude if nicotine is a complete carcinogen or not. Cell studies have shown that nicotine activates a number of signaling systems in the cells that are relevant in terms of whether nicotine can promote cancer development (promoter effect) when such development is first initiated by known carcinogens. The experimental studies in animals indicate that nicotine may be a promoter, that is, nicotine may promote already initiated cancer development. Animal studies have shown that nicotine can reduce the effects of cancer treatments by growth factor receptor blockade, chemotherapy and radiation therapy.

Lung development: Intake of nicotine during pregnancy will also expose the unborn child to nicotine. Several animal studies have shown that nicotine exposure during pregnancy has harmful effects on lung development and lung function after birth.

Immune system: Nicotine has a variety of immunological effects of both stimulant and suppressive nature. The effects are likely to be affected by the amount and duration of exposure, route of exposure, organ systems involved in the immune response, stage

and type of disease, and the degree of autoimmune and inflammatory mechanisms involved. Gender, age and disease manifestations may alter the effects of nicotine.

Cardiovascular effects: Nicotine exposure increases heart rate and blood pressure. Nicotine can reduce insulin sensitivity, which in turn can increase the risk of atherosclerosis. Overall, nicotine may contribute to an increased risk of cardiovascular disease both in smokers and snus users.

Cognitive functions and mental health: Animal studies and human studies have shown that nicotine can alter cognitive functions. This is especially true when exposed to pregnancy through maternal nicotine use, as well as during childhood and adolescence where the brain is developing and thus extra vulnerable. Hypotheses have been made that nicotine use may alleviate mental disorders by enhancing cognitive functions (the self-medication hypothesis), while other data indicate that nicotine may be a risk factor for mental illness since it affects some of the same biological mechanisms underlying such disease. There are also studies indicating that there are common genes that provide vulnerability to nicotine addiction and mental illness.

Experimental animal studies on snus

Snus cause changes in the oral mucosa (snus-induced lesion) in rats, as well as an increased number of cancers outside the oral cavity compared with those found in animals not exposed to snus. In animal studies with mice, exposure to snus or nicotine alone seems to affect the ability of the blood vessels to repair and to heal wounds. Exposure to snus in animal studies affects the immune system by reduced white blood cells and altered levels of various inflammatory markers. Such changes can affect the body's defence and repair when exposed to illnesses or harmful effects.

Discussion

We have prepared systematic reviews of available research on health risks from use of Swedish snus. Most studies were included in the report on snus from the Norwegian Institute of Public Health in 2014. The new studies have strengthened the conclusions of the previous report that the use of snus may increase the risks of some serious adverse health outcomes and some less serious adverse health outcomes, as shown in the results section.

The carcinogenic properties of the constituents, as shown in animal studies and cell studies, support the results of the population studies.

Available studies, on which we have based our conclusions, have varying design and length of follow-up. All follow-up studies identified the tobacco habits at the start of the studies, that is whether the participants used or had used snus, whether they smoked or had smoked, whether they neither smoked nor used snus, or both used snus and smoked (alternating or contemporary).

We rarely know how long the individuals who answered that they were using snus, had used snus before they were included in the study. Neither do we know how many of those who used snus at the start of the study, still used snus at the time of follow-up. Some may have quit, some may have changed to higher / lower consumption, and some may have switched to smoking or started to smoke in addition to using snus. Those who, at the start of their studies, said that they did not use snus or other tobacco products may also have started later, and may have used snus (or smoked or both) for many years before the risk analysis was conducted.

For some health outcomes (cancer of the pancreas, colon and rectum) we have a follow-up time of up to 35 years, and it is possible that some would have answered differently to questions about their tobacco habits at the end of the study than they did at the start of the study. For several of the health risks that we have considered, it takes a long time before the disease has progressed so far that the diagnosis is made. For example, more than half of those diagnosed with pancreatic, colon and rectal cancer are over 70 years of age. With increasing age, there is a greater chance of dying from other causes, making any risk associated with snus use more difficult to estimate in older age groups. Extended follow-up time will therefore have both strengths and weaknesses. We must also remember that people who choose to use snus may be different from those who choose not to use snus in many other respects. We do not have a complete overview of the factors that may be involved, and thus we do not have an overview of whether and how these factors may influence the same health outcomes.

Conclusion

There has been an increase in the use of Swedish snus in Norway in recent decades, especially among young adults and especially among young women. The majority of snus users are former smokers, but in the past 15 years there has been an increase in the proportion of snus users without prior smoking experience. In the period 2016-2018, 33% of men and 40% of women had not smoked before starting snus use. This is an increase from the period 2004-2006, when 23% of men and 12% of women who had used snus had never smoked.

Studies in cells and animals have shown that both nicotine and tobacco-specific nitrosamines have a variety of effects that may have undesirable health consequences of varying severity.

Research on the health risks associated with use of Swedish snus in humans mainly comes from observational studies. Even with the inherent limitations of such studies, we conclude that systematically summarized research shows that the use of Swedish snus:

- probably increases the risk of cancer of the esophagus and pancreas, and possibly increases the risk of cancer of the stomach and rectum
- possibly increases mortality after a cancer diagnosis (all types of cancer combined), both when the cause of death is considered cancer-related and for all causes
- probably increases the risk of high blood pressure

- probably increases the risk of dying the weeks after a heart attack or stroke, and may increase the long-term risk of dying after stroke
- may halve the risk of dying among those who stop using snus after a heart attack.
- may increase the risk of non-affective psychosis, weight gain and obesity
- high consumption of Swedish snus probably increases the risk of type 2 diabetes and metabolic syndrome

Women who use Swedish snus during pregnancy have:

- probably increased risk of premature births
- possible increased risk of stillbirths, being small for gestational age, reduced birth weight, cesarean section, short-term respiratory arrest and lip/palate defects, and levels of nicotine degradation products (cotinine) in the child's urine.

One study found that use of Swedish snus reduced the risk of getting Parkinson's disease. For many other health outcomes, there was too little information to conclude whether snus affects the risk of adverse health outcomes or in which direction.

Method

We have described the prevalence of the use of snus in Norway. Furthermore, we have presented the effects (and possible mechanisms for these) of the important constituents nicotine and carcinogenic tobacco-specific nitrosamines as well as experimental animal studies of Swedish snus.

We have conducted systematic reviews of the health risks from using Swedish snus compared to not using tobacco products. Systematic literature searches have identified new studies in addition to the studies included in the National Institute of Public Health's report on snus from 2014. We have described the studies, and evaluated and presented the studies' internal validity (quality / risk of bias). If it had been possible we would have performed meta-analyses.

Since snus is known to contain carcinogens, it is unethical to conduct randomized controlled long-term trials. Therefore, observational studies, and preferably prospective cohort studies, are the best available studies we have on health risks associated with the use of snus. When we summarize health risks in accordance with international standards for systematic reviews, we grade our confidence in the effect estimates using the GRADE approach.

According to this approach, observational studies start and rarely achieve higher ratings than "low confidence" in the effect estimate. Therefore, most of the results on health risks in this report - which are from observational studies - are referred to by statements indicating that we have low confidence in the effect estimates (according to GRADE), and conclusions are similarly formulated with the words "It is possible that the use of snus leads to.." That does NOT mean that the cohort studies that have assessed the health risks of using Swedish snus are less trustworthy than cohort studies

in general. For example, information we have about risks from smoking and risks from air pollution also comes from observational studies.

Some of the risk estimates show large effects and some other results have established a dose-response relationship (which means that a larger dose produces a larger response). In those cases, we have upgraded to "moderate confidence" in the effect estimate, with conclusions formulated as "it is likely that the use of snus increases the risk of"

Many of the risk estimates for the use of Swedish snus have broad confidence intervals, including the possibilities of both a considerable reduction in risk and a considerable increase in risk. Then we are uncertain whether the use of snus will affect the outcome in question and if so in which direction, and we downgrade to very low confidence in the effect estimate. It is very important to distinguish between cases when we have such broad confidence intervals that we do not know whether or in which direction the outcome is affected, and when narrow confidence intervals indicate little or no effect. The final conclusion builds on the statistical results, as the assessment of whether something is important also depends on the outcome that is considered (for example, there is a difference between feeling nauseous and developing cancer). How many who are affected by an increased risk depends on the background risk in the population. We have explained our assessments in the relevant chapters. Here is a simplified table with the statements we have used.

GRADE – grading of our confidence in the effect estimates

GRADE assessment	Studies	Statements	Comments
High ⊕⊕⊕⊕	RCTs that are conducted well, or well conducted observational studies which are upgraded twice	Exposure leads to...	
Moderate ⊕⊕⊕○	RCTs which are downgraded; observational studies which are upgraded	It is likely /probable that the exposure leads to../ The exposure probably leads to...	
Low ⊕⊕○○	Observational studies, or RCTs which are downgraded twice	It is possible that the exposure leads to../ The exposure possibly leads to.. may lead to..	Most estimates from observational studies will be in this category.
Very low ⊕○○○	Observational studies which are downgraded or RCTs which are downgraded three times	We are uncertain if../ We do not know if the exposure affects...	

RCT: randomised controlled trials

Criteria for downgrading (study limitations, inconsistent results across the studies, directness, precision, reporting bias)

Criteria for upgrading (large or very large effects, dose-response, assessment of confounders)

We have also given an account of the status of previous attempts to estimate the burden of disease from use of snus through the international project Global Burden of Disease (GBD).

Norway is currently the only country next to Sweden within the EU / EEA area where snus is allowed to be sold. At the same time that we have seen a decline in tobacco smoking in Norway, there has also been an increase in snus use. Chapter 15 in this report discusses what kind of data we need to assess the overall health consequences of increased snus use among non-smokers and among people who initially smoked.

Forord

Helserisiko ved bruk av snus ble vurdert i en kunnskapsoppsummering i 2014. I tiden som har gått, har daglig bruk av snus i den norske befolkning økt, og snusbruk er fortsatt mest utbredt blant unge. Mange har stilt spørsmål ved hvilken betydning den økte bruken av snus kan ha for folkehelsen. Siden forrige rapport om mulige helseeffekter ved bruk av snus ble offentliggjort for fem år siden, har det kommet til nye publikasjoner om mulige helserisiko og det er behov for en oppdatering. Helse- og omsorgsdepartementet ga derfor i 2018 Folkehelseinstituttet i oppdrag å vurdere helserisiko ved snusbruk i Norge, med utgangspunkt i tidligere vurderinger og forskningslitteratur som er publisert i tiden etter. Den foreliggende rapporten er svar på oppdraget.

Forfattere

Rapporten er utgitt av Folkehelseinstituttet. Forfattere av kapitlene i rapporten er kun ansvarlige for de kapitlene de er medforfattere på. Oversikt over medlemmene i de forskjellige arbeidsgruppene:

Kapittel 1. Innledning	Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, <i>Folkehelseinstituttet</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Janne Scheffels, <i>Folkehelseinstituttet</i> Per E. Schwarze, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 2. Utbredelse av bruk av snus	Tord Finne Vedøy, <i>Folkehelseinstituttet</i> Karl Erik Lund, <i>Folkehelseinstituttet</i> Elisabeth Kvaavik, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 3. Viktige innholdsstoffer i snus og deres helsepåvirkning	Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Håkon Valen Rukke, <i>Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i> Oddvar Myhre, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i>

Kapittel 4. Effekt av snus i dyrestudier	Håkon Valen Rukke, <i>Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Oddvar Myhre, <i>Folkehelseinstituttet</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 5. Metode for systematiske oversikter om helserisiko ved bruk av svensk snus	Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 6. Resultat av litteratursøk til systematiske oversikter om helserisikovurdering	Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, <i>Folkehelseinstituttet</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 7. Helserisiko ved bruk av svensk snus: kreft	Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Håkon Rukke, <i>Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Vigdis Underland, <i>Folkehelseinstituttet</i> Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, <i>Folkehelseinstituttet</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 8. Helserisiko ved bruk av svensk snus: hjerte- og karsykdommer	Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, <i>Folkehelseinstituttet</i> Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Vigdis Underland, <i>Folkehelseinstituttet</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 9. Helserisiko ved bruk av svensk snus: psykiske lidelser	Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ole A. Andreassen, <i>Norsk senter for forskning på mentale lidelser</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i> Vigdis Underland, <i>Folkehelseinstituttet</i> Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i> Oddvar Myhre, <i>Folkehelseinstituttet</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i>
Kapittel 10. Helserisiko ved bruk av svensk snus: diabetes type 2, fedme og andre metabolske forstyrrelser	Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, <i>Folkehelseinstituttet</i> Vigdis Underland, <i>Folkehelseinstituttet</i> Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i>

	Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 11. Helseisriko ved bruk av svensk snus: ikke-maligne forandringer i munnhule	Håkon Valen Rukke, <i>Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 12, Helseisriko ved bruk av svensk snus: andre helseutfall	Vigdis Underland, <i>Folkehelseinstituttet</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Håkon Rukke, <i>Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer</i> Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 13, Helseisriko ved bruk av svensk snus hos gravide: svangerskapsutfall	Gunn Vist, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ina Kreyberg, <i>Oslo Universitetssykehus</i> Karin C. Løderup Carlsen, <i>Oslo Universitetssykehus</i> Live Solveig Nordhagen, <i>Oslo Universitetssykehus</i> Kai-Håkon Carlsen, <i>Oslo Universitetssykehus</i> Karin Eline Stensby Bains, <i>Oslo Universitetssykehus</i> Rune Becher, <i>Folkehelseinstituttet</i> Bendik Christian Brinchmann, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa, <i>Folkehelseinstituttet</i> Vigdis Underland, <i>Folkehelseinstituttet</i> Håkon Valen Rukke, <i>Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer</i> Tom K. Grimsrud, <i>Kreftregisteret</i> Jan Alexander, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 14, Sykdomsbyrde-beregninger	Simon Øverland, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 15, Vekting av brukermønstre for snus	Karl Erik Lund, <i>Folkehelseinstituttet</i> Ole Røgeberg, <i>Frisch-senteret</i> Tord Finne Vedøy, <i>Folkehelseinstituttet</i> Elisabeth Kvaavik, <i>Folkehelseinstituttet</i>
Kapittel 16, Diskusjon	Alle;
Kapittel 17, Konklusjon	

Takk til Wenche Jacobsen, Folkehelseinstituttet for systematiske litteratursøk.
Takk til fagfellene:

- Professor Torben Sigsgaard, MD. PhD, Department of Public Health, Århus University, Århus, Denmark
- Professor Steinar Krokstad, Dr.med, Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU, Trondheim, Norge
- Signe Flottorp, Folkehelseinstituttet

Arbeidet med denne rapporten er koordinert av en redaksjonskomité bestående av Gunn Elisabeth Vist, område for helsetjenester, Janne Scheffels, område for psykisk og fysisk helse, Rune Becher og Per Schwarze, område for smittevern, miljø og helse.

1. Innledning

Mandat

Denne rapporten er en oppdatering og utvidelse av rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» utgitt av Folkehelseinstituttet (FHI) i 2014 (FHI-rapporten 2014). Mandatet for oppdraget om ny rapport om helserisiko ved snusbruk beskrives i statsbudsjettet 2018 kap. 745 Folkehelseinstituttet – tillegg til delingsbrev (nr. 3). Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) viser til tillegg til tildelingsbrevet nr. 8 av 13. oktober 2017, hvor FHI fikk i oppdrag å oppdatere rapporten fra 2014 om helserisiko ved snusbruk. Departementet ønsker at rapporten oppdateres med senere relevante vitenskapelige publikasjoner om potensielle helseskader ved snusbruk, dokumentert ved ulike metoder (epidemiologiske studier, kliniske studier og dyrestudier). Rapporten skal presentere oppdaterte tall om snusbruk i Norge, samt vurdere eksponering og risiko. Departementet ber også om at resultatene diskuteres opp mot resultater fra det globale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD) og dets estimater på tilskrivbar sykdomsbyrde fra snusbruk i befolkningen. Rapporten bør avgrenses mot spørsmål som skadereduksjon og «gateway», temaer som departementet har fått behørig belyst i andre sammenhenger.

Departementet legger for øvrig til grunn at forskning finansiert av eller som på annen måte har koblinger til tobakksindustrien, ikke tillegges vekt. Det vises i den forbindelse til innarbeidet policy hos ledende vitenskapelige tidsskrifter som Tobacco Control og BMJ, jf. BMJ 2013; 347: f5193. For øvrig har instituttet stått fritt til å organisere arbeidet slik det anses hensiktsmessig, herunder bruk av ev. ekstern ekspertise.

Fortolkning av mandatet

Formålet med denne rapporten er å vurdere helserisikoen for individer som bruker snus. Siden snus inneholder kjente kreftfremkallende stoffer er det ikke etisk forsvarlig å gjennomføre randomiserte kontrollerte studier av snus. Hoveddelen av kunnskapsgrunnlaget bygger derfor på befolkningsstudier som sammenligner snusbrukere med de som ikke bruker tobakk. Det foreligger også noen eksperimentelle studier av snusbrukere, samt korttidseffekter av snus på personer som ikke er vant til nikotin. For å styrke forståelsen av årsakssammenhenger mellom snusbruk og helseeffekter har vi også foretatt en omfattende gjennomgang av dyreeksperimentelle studier, samt celle-

studier av effektene knyttet til eksponering for nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA). Dette er viktige innholdsstoffer i snus og som det er god grunn til å tro formidler de fleste av de helseskadelige effektene som er knyttet til snusbruk.

Vi har foretatt en avgrensning når det gjelder hvilke snusprodukter som inkluderes i rapporten. Det er hovedsakelig svensk snus som er tilgjengelig på det norske markedet, derfor anser vi det slik at det er svensk snus som er mest relevant for den norske befolkningen.

Bruk av studier med finansiell støtte av tobakksindustrien ble også diskutert i FHI-rapporten fra 2014. Tobakksindustriens strategier for å fremme sine finansielle interesser ble beskrevet av WHO i en rapport utgitt i 2009 (WHO 2009a), og mer nylig har Ling og Glantz (2019) også beskrevet strategier brukt av tobakksindustrien for å promotere fordeler med nikotin. Tobakksindustriens innblanding i kontroll med tobakksbruk var allerede beskrevet i en WHO-rapport fra 2009 (WHO 2009b). En systematisk oversikt utført av Lundh og medarbeidere (2017) samlet studier som hadde sammenlignet resultater fra studier sponset av industri med studier av samme legemiddel eller utstyr og som var utført uten industristøtte. Lundh og medarbeidere (2017) inkluderte 75 studier og fant at industrisponsede studier rapporterte bedre resultater for det legemiddelet eller utstyret som ble testet enn studier uten industrifinansiering. De undersøkte også den interne validiteten av alle disse studiene med standard metode, men kunne ikke identifisere denne industrisponsede forskjellen ved hjelp av disse metodene. Vi tar til følge den vitenskapelige dokumentasjonen for stor mulighet for å introdusere skjevhet i resultatene dersom studier med finansiell støtte fra tobakksindustrien inkluderes. Derfor følger vi råd fra blant annet Helse- og omsorgsdepartementet, PLoS Medicine, PLoS One, PLoS Biology, Journal of Health Psychology, British Medical Journal, Thorax, Hearth, BMJ Open og BMJ- Tobacco Control, og tar ikke med studier med finansiell støtte fra tobakksindustrien.

Det har også vært diskusjoner og kritikk av forsøk på å overføre resultater for annen snus (indisk, amerikansk, afrikansk osv.) til å omfatte mulige resultater for svensk snus. Vi mener derfor det er fornuftig å behandle dem separat, altså kun svensk snus i denne rapporten. Rapporten omhandler følgende:

Utbredelse av bruk av snus: I kapittel 2 beskrives bruk av snus i ulike grupper i befolkningen og over tid, samt bruksfrekvens, preferanser for ulike snustyper (løs- og porsjonssnus, snus med smakstilsetninger) og samvariasjon mellom snusbruk og røyking. Analysene er basert på ulike datakilder, der den viktigste er en årlig spørreundersøkelse om tobakksvaner som SSB har gjennomført hvert år siden 1973.

Viktige innholdsstoffer i svensk snus og deres helsepåvirkning: I kapittel 3 beskrives grundig effektene av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) og nikotin i forsøk med isolerte celler, dyreeksperimentelle studier og i studier med mennesker der vi har

funnet slike. Mulige mekanismer for de observerte effektene beskrives relativt detaljert. Dette gjøres for å kunne gi et solid fundament for å underbygge de observasjoner/funn som gjøres i epidemiologiske studier av snusbruk og helsepåvirkning. Kapitlet om innholdsstoffer baserer seg på gjennomgang av foreliggende evidens, primærstudier samt tidligere rapporter fra andre nasjonale helsemyndigheter, herunder det amerikanske Food and Drug Administration og US. Surgeon General.

Effekter av snus i dyrestudier. I kapittel 4 gjennomgår vi studier der man har studert effekten av snus i dyremodeller. Det ble funnet få studier som ikke var finansiert av tobakksindustrien. Studiene vi tok med var i hovedsak konsentrert om effekter i munnhule, bukspyttkjertel og på immunsystemet.

Helseeffekter av å bruke svensk snus (kapittel 5 til 13): Vi har utført et systematisk litteratursøk og inkludert studier som er publisert etter søket til FHI-rapporten 2014. Vi har samlet disse nye studiene sammen med de tidligere studiene slik at resultatene i denne rapporten (FHI-rapporten 2019) oppsummerer alle relevante studier. Kapitlene om helseeffekter av å bruke svensk snus er utført etter standard metode for systematiske oversikter. Vi har tatt med (inkludert) kontrollerte studier som omhandler mennesker og som har studert helseeffekter av å bruke svensk snus. Vi søkte etter og tok med systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, ikke-randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier. Vi tok ikke med studier eller oversikter som var utført av eller sponset av tobakksindustrien. Vi har beskrevet de studiene vi tok med, og vi har vurdert og presentert deres interne validitet (kvalitet/ risiko for skjevheter). Vi fant at det gjennomgående var enten kun én studie som hadde vurdert helseutfall, eller at samleanalyse allerede var gjennomført. Derfor ble det ikke relevant for oss å utføre egne metaanalyser. Vi har gradert og presentert vår tillit til effektestimaterne. Vi presenterer resultatene etter følgende temaer: kreft, hjerte- og karsykdommer, psykiske lidelser, diabetes, ikke-maligne effekter i munnhulen, andre helseeffekter og svangerskapsutfall.

Sykdomsbyrdeberegninger: I kapittel 14 omtales status for snus som risikofaktor i det internasjonale sykdomsbyrdeprosjektet (Global Burden of Disease, GBD). Snus ble vurdert for inklusjon i GBD 2016, men kunnskapsgrunnlaget ble ikke funnet tilstrekkelig til å gjøre beregninger av sykdomsbyrden av snus. Det ble ikke foretatt noen ny gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget i forkant av den foreløpig nyeste utgaven av sykdomsbyrdeberegningene, GBD 2017. Det foreligger dermed ikke resultater for snus i det internasjonale sykdomsbyrdeprosjektet.

Vekting av brukermønstre for snus: I kapittel 15 beskrives et overordnet rammeverk for vekting av negative og positive effekter av ulike bruksmønstre av snus for befolkningens helse. Rammeverket har en helse-økonomisk tilnærming, og forsøker å synliggjøre hvilke data vi trenger for å kunne vurdere de samlede helsekonsekvensene ved økt snusbruk blant ikke-røykere og blant personer som i utgangspunktet røyker.

Bakgrunn

I de siste ti-årene har det vært en sterk økning i bruk av snus (type svensk snus) i Norge, særlig blant unge voksne. Svensk snus plasseres i munnen mellom leppen og tannkjøttet. Blant personer som bruker snus varierer det mye hvor lenge snusen blir liggende, og hvor ofte snus blir lagt inn.

Svensk snus er et tobakksprodukt. Tobakksprodukter er sammensatte produkter som finnes i svært mange varianter, men alle inneholder nikotin som er avhengighetsskapende, og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) som er kreft-fremkallende.

Det varierer hvor mye snus man bruker og over hvor lang tid man bruker det. Derfor varierer det også hvor mye de som bruker snus blir påvirket av de aktive ingrediensene i snusen (eksponering). Personer som bruker mye snus over lang tid vil ha en større eksponering for innholdsstoffene i snus enn personer som ikke bruker snus, eller de som bruker mindre snus, eller som kun bruker snus over en kortere periode. Det er antatt at økt eksponering for kreftfremkallende stoffer øker risiko for å utvikle kreft (dose-respons effekt). Konsentrasjonen av TSNA i svensk snus har endret seg over tid og er nå betydelig lavere enn den var på 1970 -tallet. Svensk snus inneholder lavere konsentrasjoner av TSNA enn for eksempel amerikansk snus. Derfor har det vært hevdet at svensk snus ikke er like farlig som den amerikanske snusen, slik at man ikke kan overføre resultater fra studier om amerikansk snus til forventet konsekvens ved bruk av svensk snus. Ved samme bruksmønster vil man ha lavere eksponering for TSNA ved bruk av svensk snus sammenliknet med bruk av amerikansk snus. Det må nevnes at TSNA kun er ett av mange innholdsstoffer i snus.

Dersom man lurer på hva som skjer om man gjør noe (for eksempel tar/ får en behandling eller velger å bruke snus) til forskjell fra om man gjør noe annet (for eksempel tar/ får en annen behandling/ ingen behandling eller velger å ikke bruke snus), så stiller man et forskningsspørsmål. Den sikreste måten å finne svaret på et slikt forskningsspørsmål, er å utsette en gruppe for det man lurer på konsekvensen av, mens en annen gruppe ikke blir utsatt for det, og hvor alt annet er likest mulig i de to gruppene. Deretter følger man begge gruppene over tid og vurderer det utfallet man er interessert i.

Den beste måten vi har tilgjengelig til å få to (eller flere) grupper som er så like som mulig, er ved tilfeldig fordeling, såkalt randomisering, f.eks. ved å kaste kron eller mynt eller bruke et dataprogram for å avgjøre hvem som skal i hvilken gruppe. Men fordi vi vet at snus inneholder kreftfremkallende stoffer (TSNA), er det ikke etisk forsvarlig å gi dette til personer over tid, selv om forsøkspersoner skulle melde seg frivillig. Derfor finnes det ikke randomiserte kontrollerte studier om effekten/ konsekvensen av å bruke snus over tid. Vi har i stedet basere oss på såkalte observasjonsstudier der vi undersøker effekten av en gitt eksponering i en befolkning – «et naturlig eksperiment».

Ulike typer observasjonsstudier, som kohortstudier, og andre befolkningsstudier/ epidemiologiske studier kan følge personer som er eksponert (som selv har valgt å bruke snus) og personer som ikke er eksponert (som ikke bruker snus) over tid. Ofte er det slik at personer som velger å gjøre noe (for eksempel bruke snus) kan være forskjellige fra personer som velger å ikke gjøre det (ikke bruke snus eller andre tobakksprodukter). Noen ganger kan disse andre forskjellene påvirke det utfallet som man ønsker å se på (for eksempel risiko for dødfødsel). Man kan bruke analytiske metoder for å justere for noen forskjeller mellom grupper. For eksempel kan man undersøke om det er forskjell i bruk av alkohol, slik at man kan justere for det slik at påvirkningen på resultatene av forskjell i bruk av alkohol blir minimal. Men det er jo slik at vi kun kan justere for de forskjellene som vi vet om - og som vi har god informasjon om. Dette er årsaken til at vi har lavere tillit til ikke-randomiserte studier. En annen forskjell mellom eksperimenter (slik som randomiserte studier) og observasjonsstudier er at vi i retrospektive observasjonsstudier (studier som samler data bakover i tid) har liten kontroll over eksponeringen. I nyere prospektive studier (studier som samler inn data i nåtid og som følger deltakerne framover i tid) er det mulig å ha vesentlig bedre kontroll over data om eksponeringen ved å måle konsentrasjoner av kjemiske stoffer i blod, urin eller vev.

Studiene som er inkludert i denne rapporten er hovedsakelig prospektive kohortstudier. Da har man på et tidspunkt kartlagt en gruppe mennesker med tanke på hvem som bruker snus, hvem som røyker, hvem som både bruker snus og røyker og hvem som ikke bruker tobakksprodukter, og så har man fulgt denne populasjonen fremover i tid. Etter en viss tid (antall år) ser man hvordan det har gått med de forskjellige personene, f.eks. hvor mange som har fått kreft (eller andre helseutfall) blant dem som brukte snus sammenlignet med de som ikke har brukt snus.

I denne rapporten har vi konsentrert oss om resultatene fra prospektive kohortstudier, men vi har i tillegg tatt med og beskrevet kasus-kontrollstudier. I mange kasus-kontrollstudier begynner forskerne i den andre enden og samler personer som for eksempel har fått en bestemt type kreft. Men det må nevnes at i en nestet-kasus-kontroll så kan eksponeringen være hentet på forhånd. Så henter man inn informasjon om en annen gruppe personer som ligner på personene som har fått utfallet, men som ikke har dette utfallet (kontrollgruppe). Deretter undersøker man om en bestemt eksponering (f. eks. bruk av snus), er fordelt likt blant personene i gruppen som har kreft sammenlignet med personene i gruppen som ikke har kreft. Kasus-kontrollstudier er enda mer utsatt for mulige feilkilder enn kohortstudier. Vi viser til FHI-rapporten 2014 og metodeboka fra Kunnskapssenteret: Slik oppsummerer vi forskning (2015) for mer informasjon om forskningsspørsmål og styrker og svakheter ved forskjellige studiedesign.

Kort oppsummert om feilkilder i epidemiologiske (og andre observasjonsbaserte) studier:

Det vil alltid være risiko for at det er forskjeller mellom populasjonen som blir eksponert og populasjonen som ikke blir eksponert for andre faktorer enn selve eksponeringen som vi studerer. Dette kan påvirke resultatene som studiene viser dersom disse faktorene også påvirker det vi studerer.

Eksponeringen kan være forskjellig fra det som er oppgitt og den kan endres over tid. Det kan hende at personer som er i kontrollpopulasjonen også blir eksponert, og det kan hende at noen som er i snusgruppen slutter å bruke snus. Noen av deltakerne kan oppgi feil informasjon om sitt bruksmønster. Dersom produktet endres eller man bytter snustype kan eksponeringen bli annerledes. Noen ganger er det mulig å måle eksponering objektivt (kotinin-nivå i blodet/ urinen), men ofte har man kun spurt deltakerne (eller pårørende) om hva de bruker/ ikke bruker.

Dersom den som måler/teller helseutfallet vet om personen har blitt eksponert (for eksempel har brukt snus) eller ikke, kan det påvirke målingen av helseutfallet.

Dersom ikke alle personene i populasjonen blir fulgt over hele tidsperioden, vil vi ikke ha sikker informasjon om dem som ikke blir telt. Dersom flere personer som har fått utfallet ikke blir regnet med i resultatene, kan resultatene og konklusjonene bli misvisende.

Dersom de som produserer eksponeringen sponser forskningen, kan det påvirke hvordan resultater presenteres, og om de blir presentert offentlig.

En styrke med epidemiologiske studier er ofte størrelsen, ved at man kan observere mange personer over lang tid. Dette er særlig nyttig når man studerer helseutfall som det tar tid å utvikle, slik som kreft og hjerte- og karsykdommer.

Når vi studerer helseutfall som rammer en relativt liten andel av befolkningen, trenger vi å studere store populasjoner for å kunne konkludere om eksponeringen forårsaker eller påvirker helseutfallet. Dette er relevant for studier som omhandler helseeffekter av å bruke snus, da mange av helseutfallene vi studerer forekommer relativt sjelden. Selv om kreft og hjerte- og karsykdommer er vanlige dødsårsaker, blir det statistisk sett små antall å utføre beregninger på. Når vi ser på helseutfallene som tar tid å utvikle bør personen følges over lang tid. Særlig når studiene ofte omhandler relativt unge mennesker. Få hendelser fører til stor usikkerhet i tolkning av resultatene, oftest pga. brede konfidensintervall. Når konfidensintervallene inkluderer mulighet både for betydelig reduksjon og betydelig økning av risiko, vet vi ikke sikkert om eksponeringen påvirker helseutfallet, eller eventuelt i hvilken retning. En vanlig feiltolkning av slike resultater er å si at eksponeringen ikke påvirker helseutfallet (eventuelt at det ikke er farlig), men dette er bare en av tre mulige konklusjoner, og som man kun kan komme frem til etter flere studier. For å kunne konkludere med at en eksponering ikke påvirker må konfidensintervallet være så smalt at både den største reduksjonen og den største økningen i mulig effekt ikke blir ansett som viktig nok til å spille noen rolle i

praksis. Denne grensen (mellom hva som er viktig og hva som ikke egentlig spiller noen rolle) er forskjellig for ulike helseutfall, og ulike personer kan ha ulike meninger om hva som er viktig for dem. Derfor er det nødvendig å være tydelig når man presenterer slike tall.

Dyreforsøk kan studere mekanismer over kortere tid, og med kontroll over og mulighet for høyere eksponering. Dyreforsøk kan gi oss mye nyttig informasjon, men på grunn av forskjeller på dyr og mennesker er det ofte vanskelig å vite hvor overførbare resultater fra dyrestudier er til mennesker.

2. Utbredelse av bruk av snus

Utbredelse av snus i Norge

Snus er en fellesbetegnelse for oppmalt tobakk, både i fuktig og tørr form, som plasseres under leppen eller trekkes opp i nesen med det formål å nyte tobakk. I Norge har snus tatt ulike former over tid, men over de siste tre årtiene har betegnelsen snus utelukkende blitt brukt om fuktig snus i løs form eller poser som har sine aner i en Svensk type snus som ble utviklet på begynnelsen av 1800-tallet og som i sin tid inneholdt oppmalt tobakk, vann, salt og pottaske (kaliumkarbonat). Produksjonsmetoden har gjennomgått en rekke endringer siden den gang og snus produseres i dag som oftest etter en standard definert av den største snusprodusenten Swedish Match (den såkalte GothiaTek-standard), som skal garantere at et gitt et maksimumsnivå for ulike helse-skadelige stoffer ikke overstiges [1].

Datamateriale

I det som følger vil vi beskrive utbredelsen av snusbruk i Norge med utgangspunkt i data fra en spørreundersøkelse om tobakksvaner som SSB har gjennomført hvert år siden 1973 (spørsmål om snusbruk ble inkludert fra og med 1985) i samarbeid med HelseDirektoratet, tidligere Statens institutt for Rusmiddelforskning og nå Folkehelseinstituttet [2], samt data fra en undersøkelse om forsyningskilder til tobakk gjennomført av IPSOS på oppdrag av FHI [3]. I tillegg vil vi benytte salgsdata fra dagligvarehandelen og kiosker, salgsdata fra importører og grossister (meldt inn til Skatteetaten) og data om nikotin- og vanninnhold fra de tre største snusprodusentene på det Norske markedet, utlevert på forespørsel fra Folkehelseinstituttet. Tall fra Røykevaneundersøkelsen er aldersstandardiserte slik at aldersfordelingen blant menn og kvinner for alle år er lik det den var i 2017. Dette gjør det enklere å sammenlikne endringer over tid.

For å øke lesbarheten oppgis ikke statistiske feilmarginer til resultatene. Imidlertid, gitt at resultatene stammer fra et tilfeldig utvalg av befolkningen og at vi kjenner utvalgsstørrelsen og utbredelsen til de fenomenene som vi er interessert i, kan vi gi en pekepinn på størrelsen til feilmarginene. Som eksempel kan vi si at hvis 20 % av utvalget

har eller gjør et gitt fenomen (for eksempel bruker snus daglig eller av og til), og at antallet i utvalget er 2000, så kan vi definere feilmarginene som 2 x standardfeilen som tilsvarer $2 \times 0,9 = 1,8$ prosentpoeng (se for eksempel [4] for forklaring). Det vil si at om vi trekker gjentatte utvalg skal vi i 95 % av tilfellene få en verdi mellom $20 - 1,8$ og $20 + 1,8$, altså mellom 18,2 og 21,8.

Snusmarkedet, bruksmåte og snuspreferanser

I 2018 rapporterte 17 % av voksne menn i alderen 16–74 år at de brukte snus daglig, mens ytterligere fem prosent brukte snus av og til. For kvinner var de tilsvarende andelen henholdsvis seks og tre prosent (figur 2.1a og 2.1b). Antallet som brukte snus daglig eller av og til (regelmessige snusbrukere) kan dermed anslås til 439 000 menn og 174 000 kvinner, til sammen 613 000 personer.

På bakgrunn av salgsdata fra Nielsen Norge og rapportert salg fra importører og grossister kan vi anslå at den totale mengden snus solgt i dagligvarehandler og kiosker i Norge var relativt stabil i perioden 2012–2018, rundt 1300 tonn per år, med en salgsverdi på rundt 5,0 milliarder NOK i 2017. I tillegg har vi den estimerte uregistrerte andelen, det vil si mengden snus kjøpt uten at det genererer skatteinntekter til den norske stat. Denne andelen var i 2016 i overkant av 40 % [3]. Om vi legger dette tallet til grunn for 2017 kan vi anslå at den totale mengden snus konsumert i Norge var rundt 2300 tonn i 2017. Dette tilsvarer et årlig gjennomsnittlig forbruk på ca. 3,4 kg per regelmessig snusbruker [5].

Blant menn har den daglige bruksfrekvensen av snus vært konstant over det siste tiåret, rundt ti porsjoner om dagen. Blant kvinner økte frekvensen fra syv per dag i 2006, det første året man stilte spørsmålet i SSB/FHIs Røykevaneundersøkelse, til ti porsjoner per dag i 2017 [5].

Imidlertid, om vi ikke vet hvilken type snus som brukes, gir antall porsjoner per dag begrenset kunnskap om snusbruken. I en spørreundersøkelse om forsyningskilder til tobakk gjennomført av IPSOS i tidsrommet 2015-2017, på oppdrag av FHI, svarte 77 % av voksne snusbrukere at de kun brukte porsjonssnus. Tilsvarende andel for løssnus var seks prosent. Dette gjennomsnittet skjuler imidlertid store forskjeller mellom menn og kvinner (tabell 2.1). Blant menn var det i underkant av 70 % som kun brukte porsjonssnus, mot nær 100 % blant kvinner, og denne preferansen var lik i de ulike aldersgruppene. Vi finner det samme i SBB/FHIs Røykevaneundersøkelse, men i denne undersøkelsen var antallet respondenter mindre, og av den grunn er disse tallene ikke vist her.

Røykevaneundersøkelsen kan imidlertid gi oss en pekepinn på hvordan snuspreferansene har endret seg over tid. Undersøker vi andelen blant voksne snusbrukere (16-74 år) som svarer at de hovedsakelig bruker løssnus i SSB/FHIs Røykevaneundersøkelse, finner vi at denne andelen sank fra 61 % i 2004 til syv prosent i 2018. Selv om datagrunnlaget om kvinners snuspreferanser er svakt for begynnelsen av denne perioden, ser det ut til at nedgangen i bruk av løssnus i all hovedsak skyldes at menn i stadig større grad har gått over til å bruke porsjonssnus. Andelen blant menn som utelukkende brukte løssnus sank fra 65 % i 2004 til 10 % i 2018.

Tilsvarende steg andelen som bruker porsjonssnus blant alle fra 33 % til 82 %, og andelen som bruker mini-porsjonssnus (porsjoner som er ca. halvparten så store som vanlige snusporsjoner) fra tre prosent til åtte prosent, i det samme tidsrommet. Dette har betydning for mengden tobakk og nikotin som inntas av brukerne.

	Kun porsjon	Mest porsjon	Like mye av begge	Mest løs	Kun løs	N
Menn						
Bruker snus daglig	68	13	4	5	10	2893
Bruker snus av og til, har tidligere brukt snus daglig	63	20	6	5	5	541
Bruker snus av og til, har aldri brukt snus daglig	74	12	9	3	2	627
Totalt	68	14	5	5	8	4061
Kvinner						
Bruker snus daglig	97	2	0	1	0	1185
Bruker snus av og til, har tidligere brukt snus daglig	96	4	1	0	0	225
Bruker snus av og til, har aldri brukt snus daglig	94	4	1	1	0	485
Totalt	96	2	1	1	0	1895

Tabell 2.1 Bruk av porsjonssnus eller løssnus, etter snusbruksstatus, menn og kvinner 16–74 år, 2015–2017 samlet, i prosent.

Kilde: IPSOS'/FHIs Forsyningsundersøkelse

For å finne ut om snusbrukere har blitt eksponert for mer nikotin over tid, fikk Folkehelseinstituttet utlevert data om markedsandeler, nikotininnhold og vanninnhold for de ti mestselgende snusproduktene fra de tre produsentene som i hovedsak utgjør snusmarkedet i Norge (Swedish Match, Imperial Tobacco og British American Tobacco) for årene 2005, 2010 og 2015. Til sammen ga dette oss data for 94 % av snusproduktene solgt i Norge i 2005 (med unntak av varer som var toll- og avgiftsfrie) i 2005, 88 % av markedet i 2010 og 78 % av markedet i 2015.

Justert for de ulike produktenes markedsandeler viser tallene at mengden nikotin per gram tørr snus økte fra 16,6 milligram per gram (mg/g) i 2005 (noe som tilsvarer ca. 8 mg/g i fuktig snus), til 19,4 mg/g i 2010 og 23,0 mg/g i 2015. Samtidig var det ikke noen nevneverdig økning i mengden nikotin per porsjon tørr snus (rundt 13 milligram/porsjon på alle tre tidspunkt).

Imidlertid, om vi undersøker løssnus og porsjonssnus hver for seg finner vi at mengden nikotin både per gram og per porsjon løssnus var stabil fra 2005 til 2015 (rundt 16 mg/g og 19 mg/porsjon ved alle tre tidspunkt). I porsjonssnus, derimot, økte mengden nikotin, både per gram (fra 16,4 mg/g i tørr vare i 2005 til 23,9 mg/g i 2015) og per porsjon (fra 8,6 mg/porsjon i tørr vare i 2005 til 12,5 mg/porsjon i 2015).

I tillegg viser disse dataene at markedsandelen til snusprodukter med et relativt høyt nikotininhold har økt. I 2005 hadde 91 % av snusmarkedet (utenom produkter kjøpt i utlandet eller som var toll- og avgiftsfrie) et nikotininhold under 20 mg/g i tørr vare. De resterende ni prosentene av markedet bestod av snusprodukter med mellom 20 og 30 mg/g nikotin. I 2010 var markedsandelen til snus med mindre enn 20 mg/g nikotin nesten halvert (53 %) og snus med mellom 20 og 30 mg/g nikotin utgjorde 47 % av totalen. I 2015 hadde markedsandelen til snusprodukter med mindre enn 20 mg/g nikotin i tørr vare sunket ytterligere til 21 %. 53 % av markedet bestod av snus med mellom 20 og 30 mg/g nikotin og 26 % av markedet bestod av snus med mer enn 30 mg/g nikotin.

Siden antallet porsjoner brukt per dag var stabilt blant menn og økte noe blant kvinner i tidsrommet 2005 - 2015, kan vi anta at endringen i nikotineksposeringen har variert med ulike bruksmønstre: For de som byttet ut løssnus med porsjonssnus, har nikotineksposeringen sunket. Dette gjelder særlig unge menn. For de som brukte porsjonssnus gjennom hele perioden, har nikotineksposeringen økt. Dette gjelder særlig unge kvinner.

To begrensninger ved disse dataene bør nevnes. En stor andel av snus konsumert i Norge er kjøpt i Sverige eller toll- og avgiftsfritt [3]. Vi vet ikke hvor høy nikotinkonsentrasjon det er i denne snusen. Det er nærliggende å anta at snusbrukere kjøper den samme snusen fra disse utsalgsstedene som de ellers ville kjøpt i Norge, men siden produktporteføljen ikke er den samme på tvers av utsalgssteder, kan data fra salg kun i Norge gi et skjevt inntrykk av hva som faktisk brukes. Likeledes omfatter dataene en

høy men synkende andel av det totale snusmarkedet. Det er mulig at de utelatte sortene snus avviker fra de sortene vi har informasjon om. I så fall kan dette også føre til skjevheter i rapporteringen. Imidlertid anser vi dette for et lite problem da markedsandelen til de ulike utelatte sortene må være svært små (alle må ha en markedsandel under én prosent).

Som for variasjonene i preferansene for løs- og porsjonssnus var det store kjønnsforskjeller i andelen som vanligvis brukte snus med smakstilsetninger (tabell 2.2). Blant menn som brukte snus daglig, svarte kun 26 % at de brukte snus med smak som f.eks. lakris, mint, furunål e.l. Blant kvinner som brukte snus daglig, var andelen 64 %. Til forskjell fra preferanser om type var det aldersforskjeller i preferanser om smak. Blant unge menn i alderen 16–19 svarte 52 % at de brukte smakstilsatt snus, mot 33 % blant menn i alderen 20-29, deretter sank andelen gradvis med økende alder. For kvinner var de tilsvarende andelene 83 % i aldersgruppen 16-19 og 61 % i aldersgruppen 20-29. I motsetning til menn sank ikke andelen som vanligvis brukte smakstilsatt snus med økende alder blant kvinner.

	Ja	Nei	Vet ikke	N
Menn				
Bruker snus daglig	26	73	1	2903
Bruker snus av og til, har tidligere brukt snus daglig	35	61	4	542
Bruker snus av og til, har aldri brukt snus daglig	39	54	6	632
Totalt	29	68	2	4077
Kvinner				
Bruker snus daglig	64	36	0	1190
Bruker snus av og til, har tidligere brukt snus daglig	69	28	2	226
Bruker snus av og til, har aldri brukt snus daglig	75	20	5	491
Totalt	67	31	2	1907

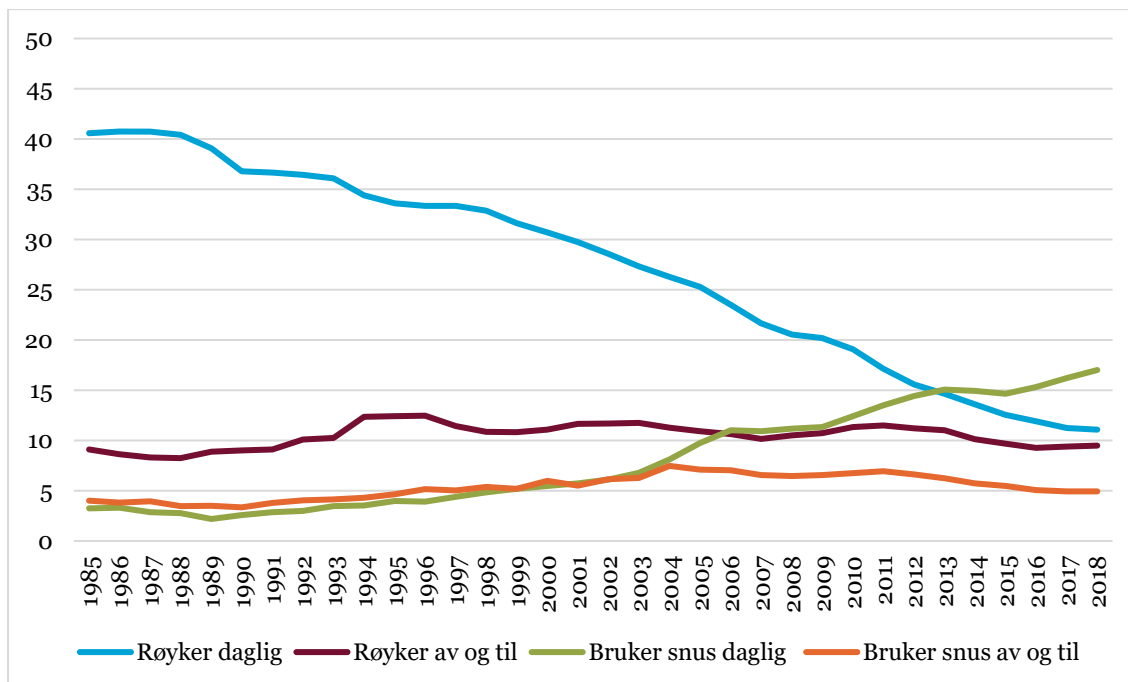
Tabell 2.2 Bruk av smakstilsatt snus, menn og kvinner 16-74 år, 2015-2017 samlet, i prosent.

Kilde: IPSOS'/FHI's Forsyningsundersøkelse

Bruk av snus etter alder, kjønn og år

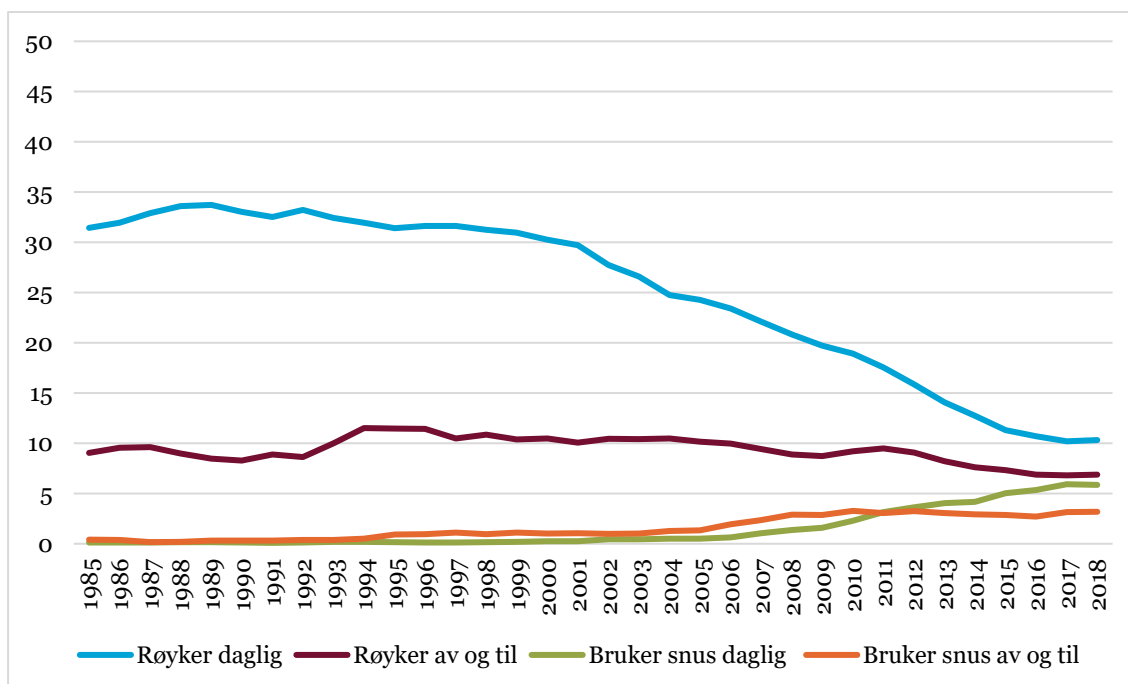
Utbredelsen av snus var lenge stabil og begrenset. I perioden 1985 til rundt 2000 svarte under fem prosent av menn at de brukte snus daglig, samtidig som 30 til 40 % svarte at de røykte daglig (figur 2.1a). I den samme perioden var bruk av snus nær ikke-eksisterende blant kvinner, mens noe over 30 % svarte at de røykte daglig (figur 2.1b). Fra og med 2013 har andelen menn som bruker snus daglig, vært større enn andelen som røyker daglig.

Økningen i andelen snusbrukere startet mot slutten av 1990-tallet for menn, mens veksten blant kvinner tok til rundt ti år seinere. Denne faseforskyvning i popularitet mellom menn og kvinner minner om forløpet til spredningen av sigarettøyking, om enn i mindre skala [6, 7]. Fra og med 2003 har en større andel av menn brukt snus daglig sammenliknet med av og til. For kvinner inntraff dette skiftet ca. ti år senere.



Figur 2.1a Prosentvis andel blant menn i alderen 16-74 år som oppgir å røyke og/eller bruke snus daglig eller av og til i perioden 1985-2018. Treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet



Figur 2.1b Prosentvis andel blant kvinner i alderen 16-74 år som oppgir å røyke og/eller bruke snus daglig eller av og til i perioden 1985-2018. Treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

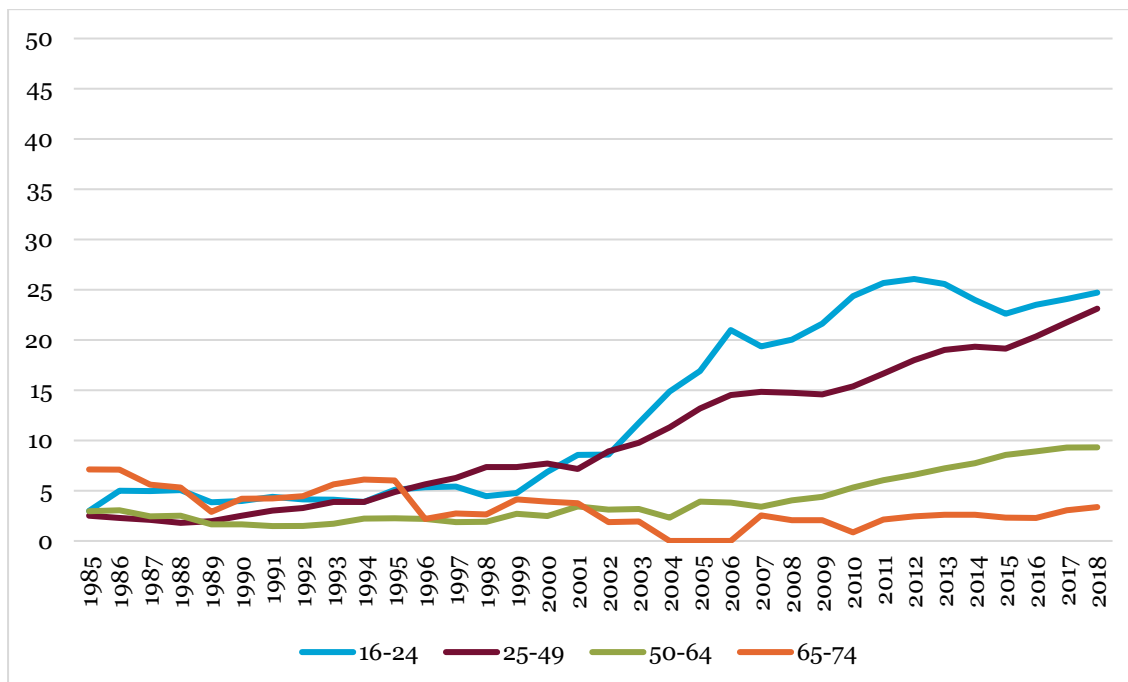
2.3 Andel snusbrukere i ulike aldersgrupper

Både blant kvinner og menn er det en klar sammenheng mellom alder og snusbruk. I perioden 2005-2018 var bruk av snus mest utbredt blant menn i alderen 16-24 år. I denne gruppen har utbredelsen av bruk av snus daglig vært relativt stabil over de siste ti årene, mellom 20 og 25 % (figur 2.2a). I tillegg kommer andelen som bruker snus av og til. I perioden 1985-2017 økte av og til-brukerandelen fra fire prosent i 1985 til 17 % rundt 2005, før andelen falt til seks prosent i 2018.

Likeledes har bruk av snus blant kvinner også vært mest utbredt i aldersgruppen 16-24, og i likhet med unge voksne menn har andelen som bruker snus daglig, vært stabil over de siste fem-seks årene (figur 2.2b). I 2018 brukte rundt 16 % av kvinner i denne aldersgruppen snus daglig. Andelen som brukte snus av og til blant kvinner i alderen 16-24, økte fra to prosent i 1973 til ti prosent i 2007, og var rundt åtte prosent i 2018. Blant personer i den eldste aldersgruppen (65-74 år) var bruk av snus svært lite utbredt, både blant kvinner og menn.

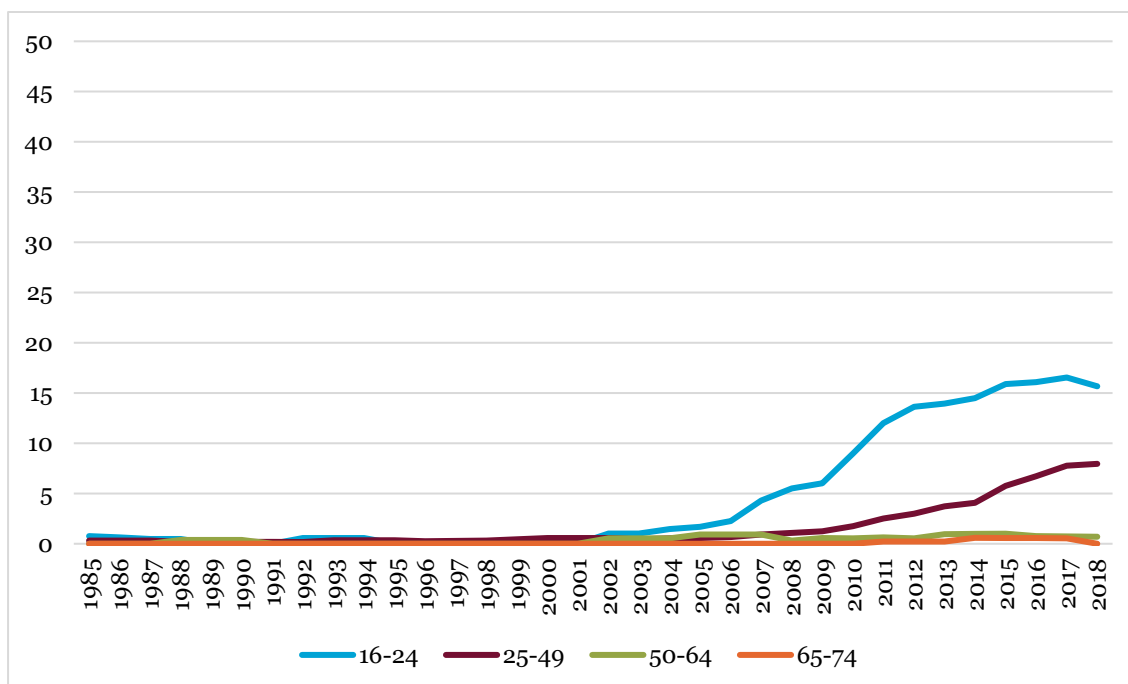
Fra et helseskadeperspektiv vekker bruk av snus blant kvinner i fertil alder særlig bekymring. En studie gjennomført ved Sørlandet sykehus i perioden 2012 til 2014 viste at bruk av snus økte blant gravide, både i første og tredje trimester [8]. I 2012 svarte 1,7 % av de gravide at de brukte snus daglig i første trimester. I 2014 var andelen 3,4 %. Tilsvarende tall for tredje trimester var 1,2 % i 2012 og 2,1 % i 2014. Imidlertid sank andelen som røykte daglig i det samme tidsrommet fra 11,8 % til 9,8 % i første trimester og fra 8,7 % til 7,2 % i siste trimester. Likeledes viste en studie av snusbruk blant gravide i Oslo, Østfold og Stockholm fra 2019 at mellom 5,5 % (Stockholm) og 8,2 % (Østfold) av de gravide hadde brukt snus regelmessig på et eller annet tidspunkt før 18. uke i svangerskapet, men også at denne andelen sank med 7,6 (Østfold) og 5,1 (Stockholm) prosentpoeng da kvinnene fant ut at de var gravide. Fra og med 18. uke var andelen under 0,6 % for begge studieområdene. Røyking og dobbeltbruk av sigaretter og snus var tilsvarende lavt [9].

Da disse dataene ikke er landsrepresentative, kan vi ikke vite om disse funnene representerer bruk av snus blant gravide i Norge for øvrig, men de tyder på at bruk av snus er vesentlig lavere blant gravide sammenliknet med ikke-gravide kvinner i samme aldersgruppe.



Figur 2.2a Prosentvis andel blant menn som bruker snus daglig etter alder i perioden 1985-2017. Treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

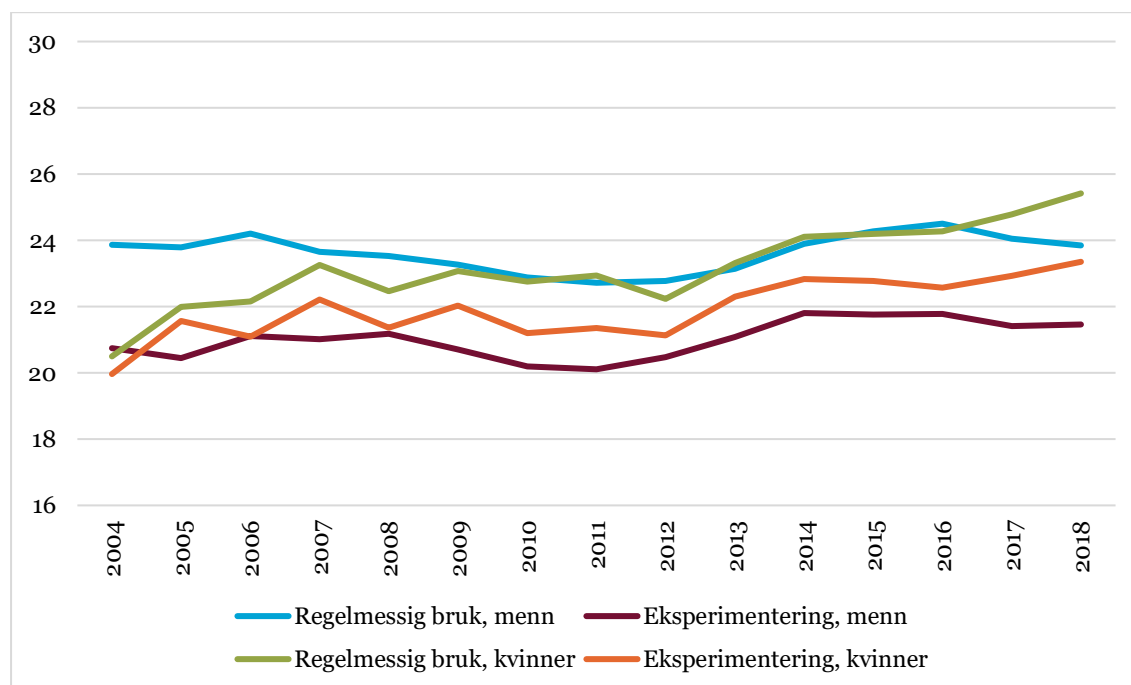


Figur 2.2b Prosentvis andel blant kvinner som bruker snus daglig etter alder i perioden 1985-2017. Treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

Selv om snus har blitt mer populært over tid, har ikke alder ved første gangs bruk eller regelmessig bruk sunket (figur 2.3). I tidsrommet 2004-2018 var gjennomsnittsalderen ved første gangs eksperimentering med snus rundt 21 år blant

menn. Blant kvinner økte gjennomsnittsalderen fra 20 til 23 år i samme periode. Likeledes var gjennomsnittlig alder ved første gangs regelmessig bruk stabil for menn, rundt 24 år, mens vi ser en økning fra 20 til 25 år blant kvinner i løpet av denne perioden.



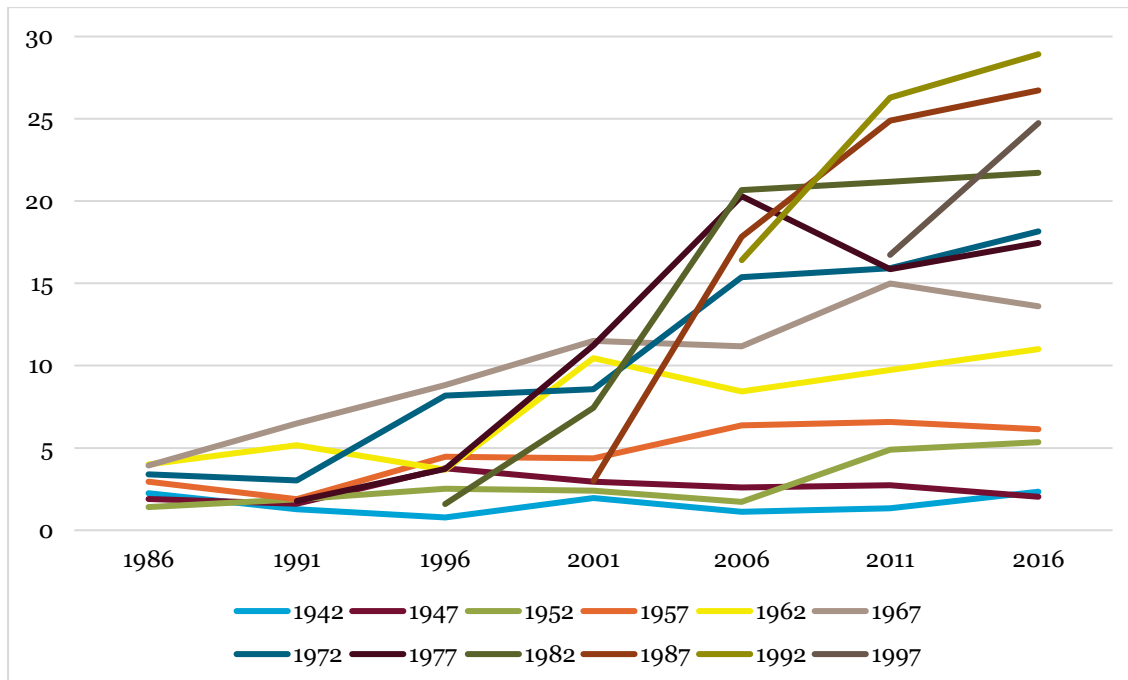
Figur 2.3 Gjennomsnittlig alder ved første gangs eksperimentering med snus og alder ved begynnende regelmessig bruk. Menn og kvinner 16-74 år i perioden 2004-2018. Treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017)

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

Bruk av snus fra et fødselskohortperspektiv

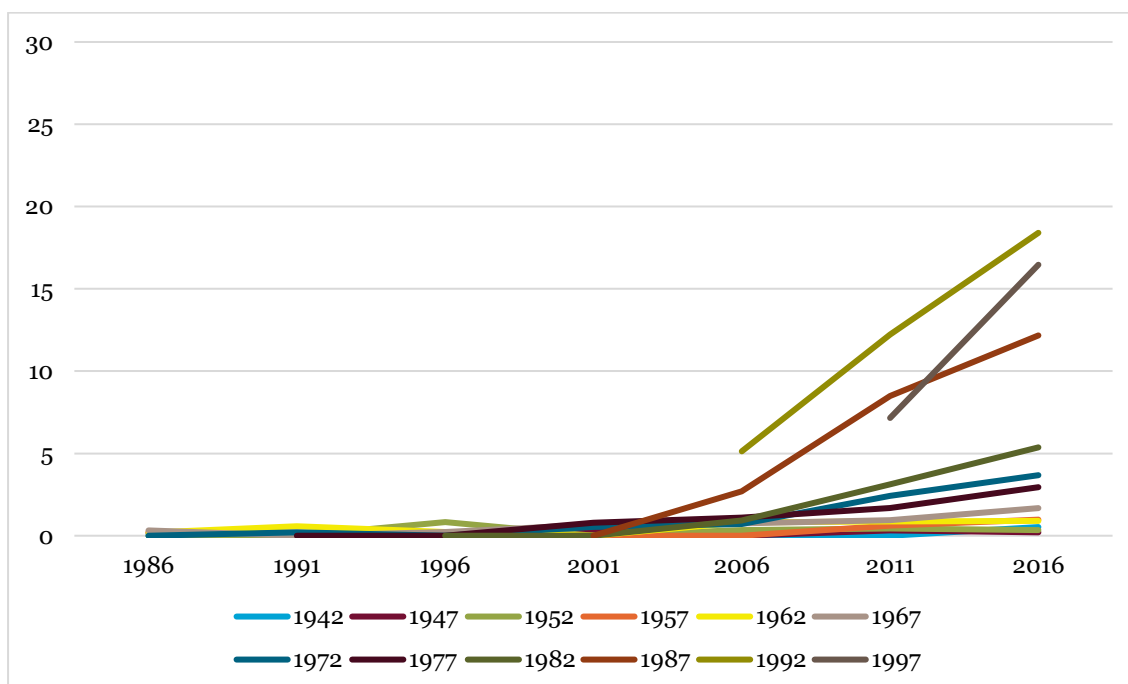
De store forskjellene i snusbruk mellom aldersgrupper tyder på at det er betydelige forskjeller mellom fødselskohorter. Som vist i figur 2.4a var snus stabilt lite utbredt blant menn født på 1940- og 1950-tallet. Deretter ble snus mer populært, men det var særlig blant menn født sent på 1970-tallet at snus ble et relativt vanlig fenomen, og populariteten steg i alle etterfølgende fødselskohorter.

Blant kvinner er kohorteffektene enda tydeligere (figur 2.4b). Snus var svært lite utbredt blant kohorter født før 1980. Blant kvinner født sent på 1980-tallet ble snus svært populært sammenliknet med foregående fødselskohorter.



Figur 2.4a Prosentvis andel som bruker snus daglig blant menn født i 5-års intervaller fra 1942 til 1997, etter år. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet



Figur 2.4b Prosentvis andel som bruker snus daglig blant kvinner født i 5-års intervaller fra 1942 til 1997, etter år. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

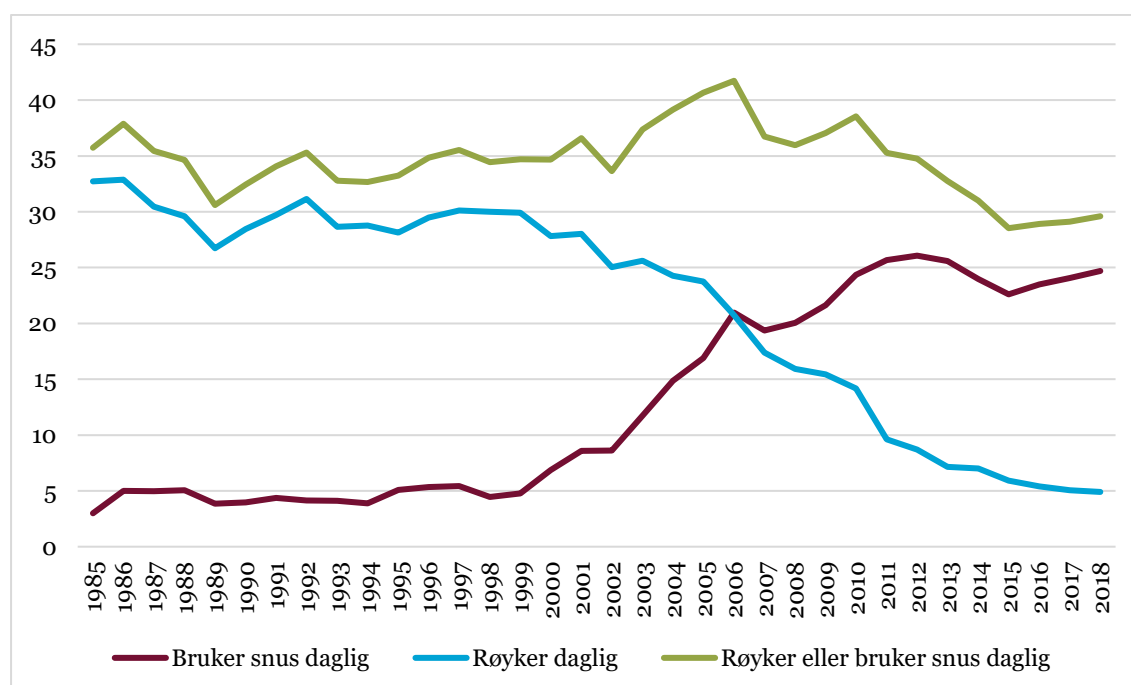
Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

Sammenheng mellom bruk av snus og røyking

Snus kan forstås som både en komplementær og en substituerbar vare. Det vil si at bruk av snus i teorien kan påvirke bruk av andre produkter, samtidig som bruk av

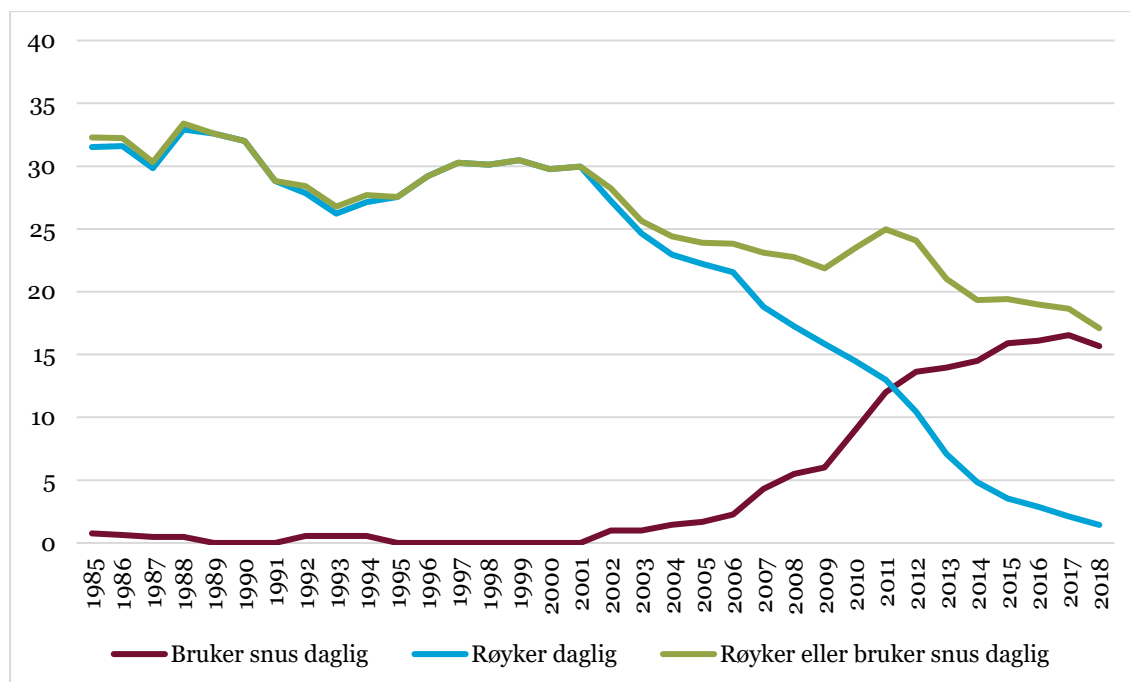
andre varer også kan påvirke bruk av snus. Først og fremst vil dette gjelde andre nikotin- og tobakksprodukter, og spørsmålet er særlig viktig for sigarettøyking.

Graden av både komplementaritet og substituerbarhet er imidlertid vanskelig å anslå, særlig fordi den med stor sannsynlighet varierer over tid, mellom sosiale grupper, med pris, teknologisk utvikling og med skiftende moter. Et eksempel på et mulig tilfelle av substituerbarhet er utviklingen i daglig bruk av snus og sigaretter blant unge voksne (figur 2.5a og 2.5b). Både blant menn og kvinner finner vi en sterk negativ korrelasjon mellom utviklingen i snusbruk og røyking, og både tidspunktet og størrelsen for endringen er sammenfallende. På tross av den økende andelen som bruker snus, har andelen som bruker tobakk totalt, i en eller annen form, sunket de senere årene, særlig blant unge voksne kvinner der røyking nesten har blitt faset ut.



Figur 2.5a Prosentvis andel som røyker og bruker snus daglig, og andelen som bruker snus eller røyker daglig blant menn i alderen 16-24 år i perioden 1985-2017. Tre-årig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

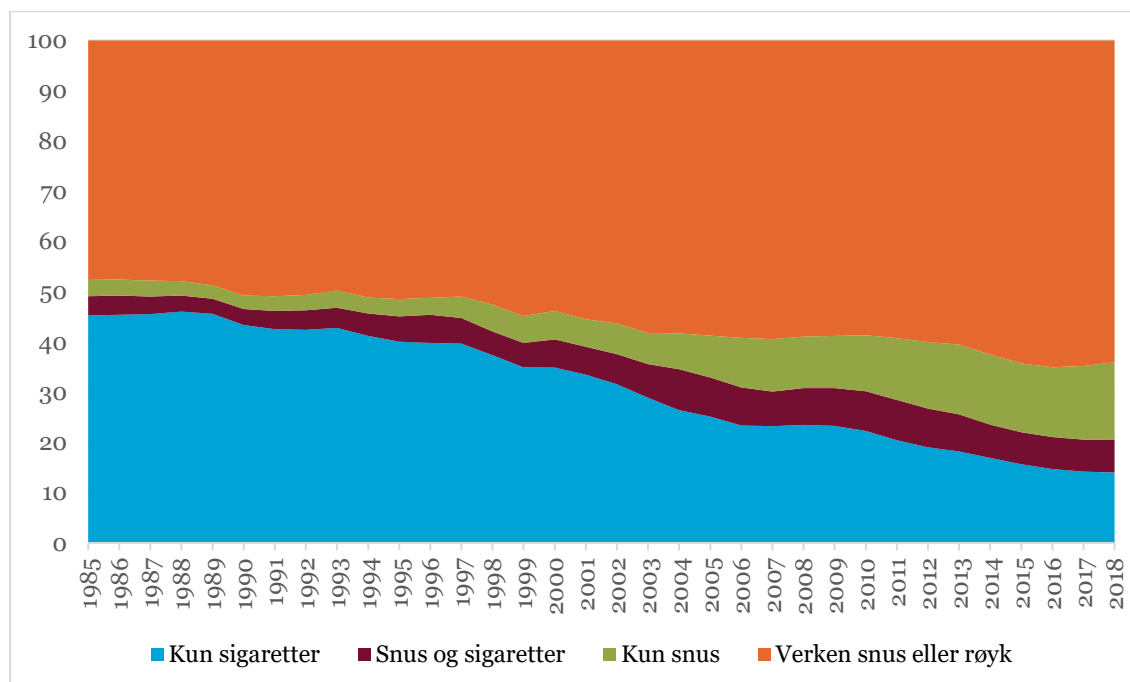
Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet



Figur 2.5b: Prosentvis andel som røyker og bruker snus daglig, og andelen som bruker snus eller røyker daglig blant kvinner i alderen 16-24 år i perioden 1985-2017. Treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017).

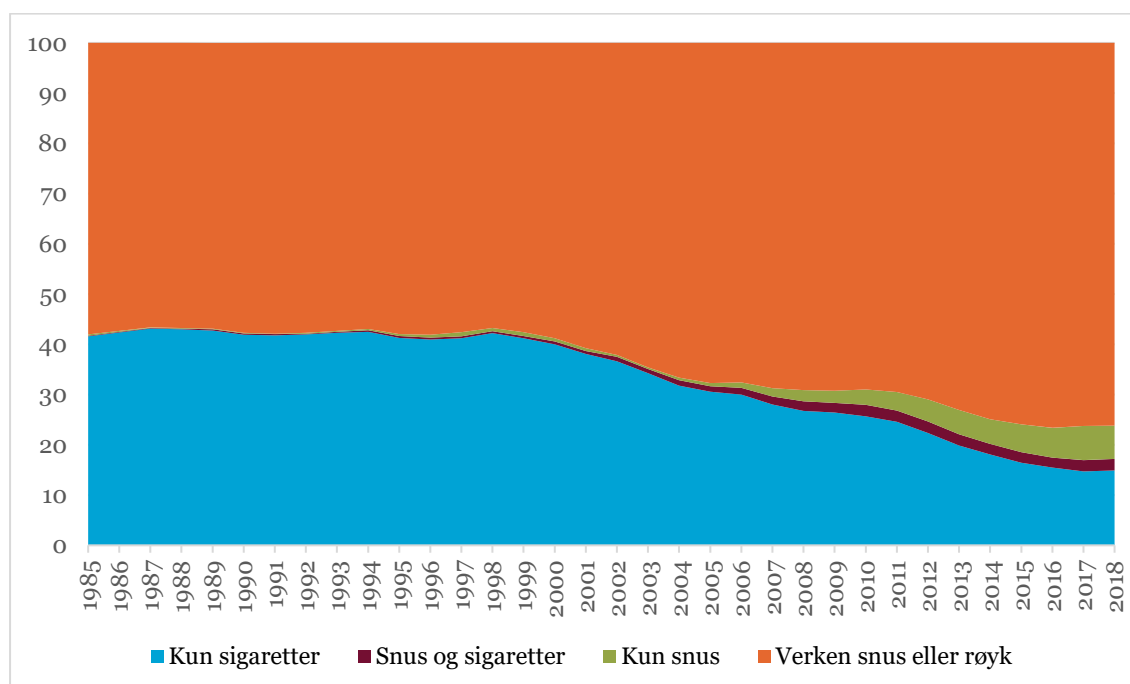
Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

Et eksempel på at snus er en komplementær vare er de tilfellene der personer bruker både snus og sigaretter. Denne dobbeltbruken kan forekomme av ulike grunner. I noen tilfeller kan det være mer praktisk å bruke snus, særlig der det ikke er mulig å røyke. I andre tilfeller kan dobbeltbruk forekomme i endringsfaser der personer bruker begge produktene i et forsøk på å slutte med det ene. Gitt at snus er det produktet som oftest benyttes i røykeslutforsøk, både av menn og kvinner, [10] vil dobbeltbruk i en del tilfeller skje i forbindelse med røykeslutt. Utviklingen i dobbeltbruk og enkeltbruk er vist i figur 2.6a for menn og 2.6b for kvinner. Som figurene viser, har andelen som defineres som dobbeltbrukere (bruker både snus og sigaretter) vært stabil over tid. Blant menn har andelen variert mellom 4 % og 7 %. Blant kvinner har andelen variert mellom 0 % og 2 %. Den lave og stabile andelen tyder på at snus og sigaretter i liten grad kan ansees for å være komplementære varer.



Figur 2.6a Eksklusiv bruk og dobbeltbruk av sigaretter og snus blant menn i aldersgruppen 16-74 år i perioden 1985-2018, treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017)

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet



Figur 2.6b Eksklusiv bruk og dobbeltbruk av sigaretter og snus blant kvinner i aldersgruppen 16-74 år i perioden 1985-2018, treårig glidende gjennomsnitt. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017)

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

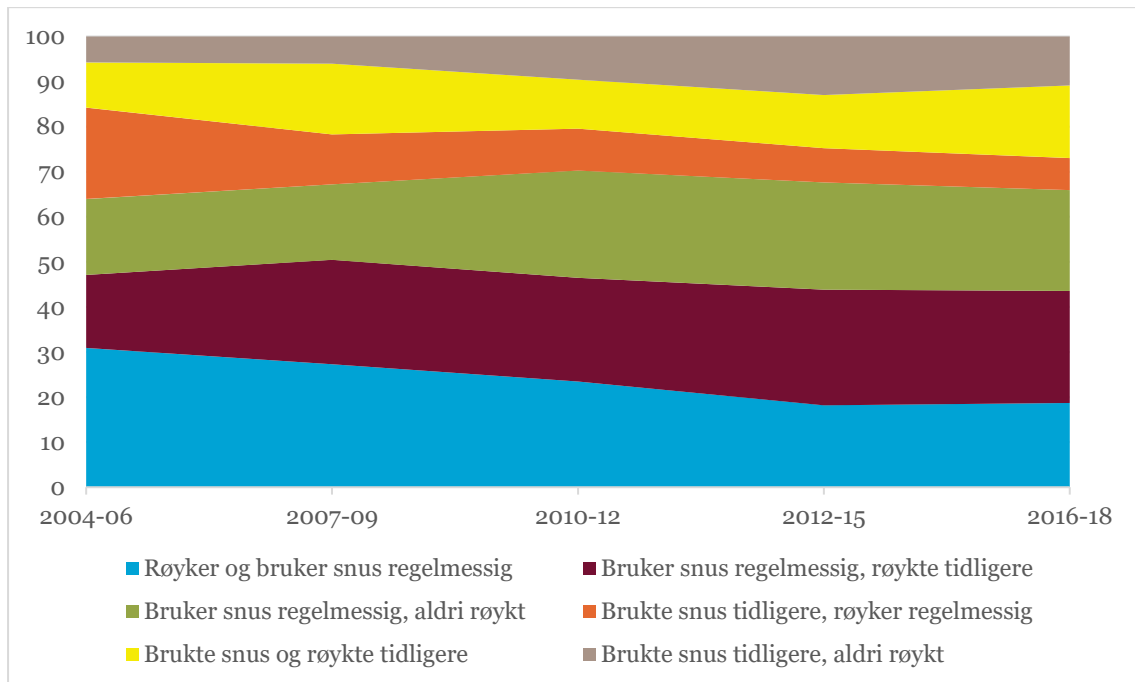
Fra et folkehelseperspektiv vil graden av komplementaritet og substitusjon relatert til snusbruk og røyking være avgjørende for å kunne veie fordeler og ulemper ved ulike måter å regulere bruk av snus og sigaretter. En måte å vurdere dette på, er å undersøke

ulike grupper av snusbrukere etter røykestatus. Figurene 2.7a og 2.7b viser den relative fordelingen av mannlige og kvinnelige snusbrukere etter røykestatus over tid.

I perioden 2004-2018 sank den relative andelen som brukte snus og røykte regelmessig (dobbelbrukere) og andelen som hadde brukt snus tidligere, men røykte regelmessig for begge kjønn. Samtidig økte den relative andelen som brukte snus regelmessig, både blant de som hadde røykt tidligere og de som aldri hadde røykt. I tillegg økte andelen som hadde sluttet å bruke snus, blant de som aldri hadde røykt. Med andre ord, blant alle som hadde brukt snus, var det stadig flere som aldri hadde røykt tidligere og stadig flere som var tidligere røykere.

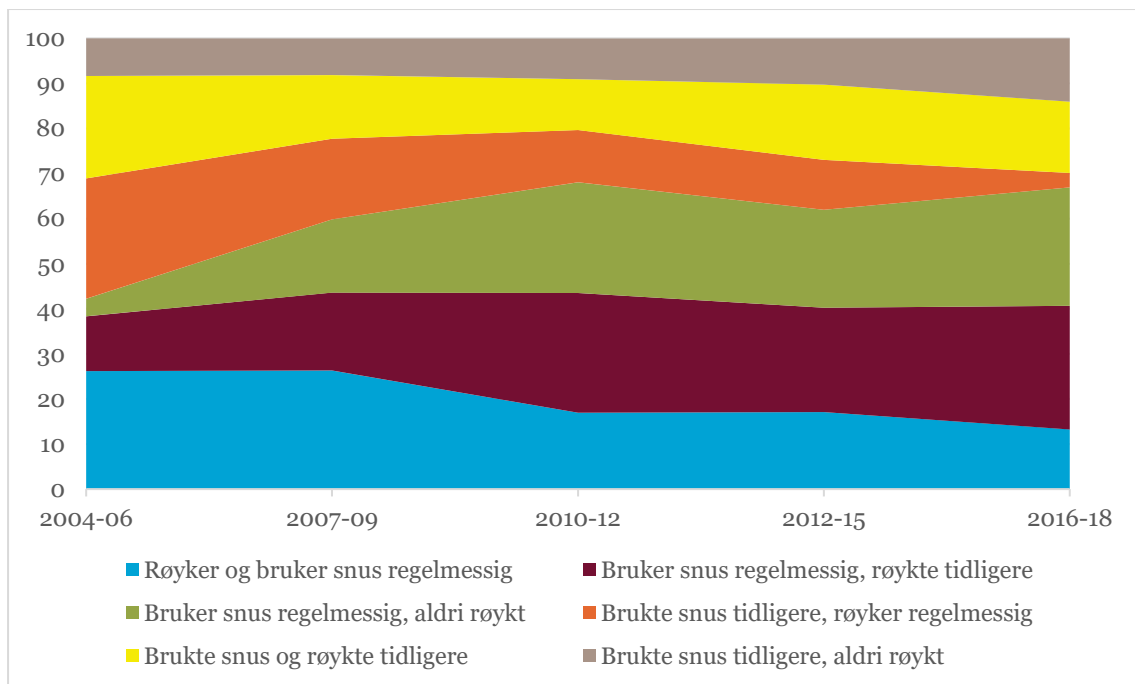
Ser vi på røykeadferden innad i disse gruppene er det verdt å merke seg at blant menn som hadde erfaring med både snus og sigaretter, hadde 70 % begynt sitt tobakkskonsum med sigaretter [11]. For kvinner var andelen 84 %. Blant begge kjønn var sigarettforbruket blant dem som kombinerte sigaretter med snus ca. 30 % lavere sammenliknet med sigarettforbruket blant dem som utelukkende røykte. Imidlertid var andelen som svarte at de trodde de ville være røykfrie om fem år, dobbelt så høy blant menn og kvinner som var forhenværende røykere som nå brukte kun snus, sammenliknet med dobbeltbrukere (41 mot 89 % blant kvinner og 45 mot 89 % blant menn). Dette innebærer at de fleste dobbeltbrukere av snus og røyketobakk ser seg selv som røykere om fem år.

Disse resultatene viser at betydningen av snus for befolkningens helse vil være et resultat av et komplekst samspill av tobakksbruksmønstre hos ulike grupper av snusbrukere, samt den relative størrelsen til disse gruppene. En videre diskusjon av hvordan ulike bruksmønstre kan tenkes å påvirke den aggregerte helsebyrden fra tobakksbruk er presentert i kapittel 15.



Figur 2.7a Prosentvis andel menn i alderen 16-74 år som brukte snus regelmessig eller tidligere etter røykestatus i perioden 2004-2018, treårs-intervaller. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017)

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet



Figur 2.7b Prosentvis andel kvinner i alderen 16-74 år som brukte snus regelmessig eller tidligere etter røykestatus i perioden 2004-2018, treårs-intervaller. Aldersstandardiserte tall (referanseår 2017)

Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

Oppsummering

I dette kapitlet har vi gitt en oversikt over utviklingen i bruk av snus i Norge over tid og etter alder, og hvilke preferanser snusbrukere har hva angår type snus, smakstilsetninger og nikotinkonsentrasjon. Hovedbudskapet kan sammenfattes i følgende punkter:

- Oppunder 20 % av voksne menn og litt over 5 % av voksne kvinner bruker snus daglig. I tillegg bruker rundt 5 % av menn og litt under 5 % av kvinner snus av og til. Bruk av snus er mest vanlig blant unge voksne. 25 % av menn og 15 % av kvinner i alderen 16-24 år bruker snus daglig.
- Populariteten til snus tiltok på slutten av 1990-tallet blant menn og ca. 10 år senere blant kvinner. Veksten i andelen som bruker snus, har avtatt for unge voksne av begge kjønn. Imidlertid øker andelen fortsatt blant menn i alderen 25-49 år.
- Snusbrukere foretrekker i stadig større grad porsjonssnus framfor løssnus. I 2015-2017 svarte nesten 70 % av menn og nesten alle kvinnene at de kun brukte porsjonssnus. 8 % av menn og nær ingen kvinner svarte at de kun brukte løssnus i samme tidsrom.
- Snusen som ble solgt på det norske markedet i 2015 inneholdt i gjennomsnitt mer nikotin per gram enn den som ble solgt i 2005. Samtidig er det en stadig større variasjon av størrelsene på porsjonene. Dette medfører at graden av nikotineksposering avhenger av type snus som brukes.
- Få tobakksbrukere både røyker og bruker snus samtidig.
- Av dem som hadde brukt snus noen gang, og som ble intervjuet i perioden 2016-2018, hadde 33 % av menn og 40 % av kvinner ingen foregående erfaring med røyking. Dette er en økning fra perioden 2004-2006, da 23 % av menn og 12 % av kvinner som hadde brukt snus noen gang aldri hadde røykt.

Referanser

1. Foulds, J, L Ramstrom, M Burke, and K Fagerström. 2003. "Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden." *Tobacco Control* 12(4):349-59.
2. Statistisk sentralbyrå. Røyk, alkohol og andre rusmidler. 2019 [cited 2019 03.06]; Available from: <https://www.ssb.no/royk>.
3. Vedøy, T.F. and K.E. Lund, Selvrapporterte forsyningskilder for sigaretter, snus og e-sigaretter. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2017. 137(16): p. 1185-90.

4. Revold, M.K., Reise- og ferieundersøkelsen 2012. Dokumentasjonsrapport, in Notater. 2013, Statistisk Sentralbyrå: Oslo-Kongsvinger. p. 156.
5. Vedøy, T.F. and K.E. Lund. Utbredelse av snus i Norge. Tobakk i Norge 2018 [cited 2018 29.10]; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinorge/bruk-av-tobakk/utbredelse-av-snus-i-norge/>.
6. Lund, K.E., M. Lund, and A. Bryhni, Tobakksforbruket hos kvinner og menn 1927 - 2007. Tidsskr Nor Lægeforen, 2009. 129(18): p. 1871-4.
7. Vedøy, T.F. Utbredelse av sigarettøyking i Norge. Tobakk i Norge 2018 [cited 2018 29.10]; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinorge/bruk-av-tobakk/utbredelse-av-sigarettroyking-i-norge/>.
8. Rygh, E., F. Gallefoss, and H. Reiso, Bruk av snus og røyketobakk hos gravide i Agder. Tidsskr Nor Laegeforen, 2016. 136(16): p. 1351 - 4.
9. Kreyberg, Ina, Karen E. S. Bains, Kai- H. Carlsen, Berit Granum, Hrefna K. Gudmundsdóttir, Guttorm Haugen, Gunilla Hedlin, Katarina Hilde, Christine M. Jonassen, Live S. Nordhagen, Björn Nordlund, Katrine D. Sjøborg, Håvard O. Skjerven, Anne C. Staff, Cilla Söderhäll, Riyas M. Vettukatil, and Karin C. Lødrup Carlsen. 2019. "Stopping when knowing: use of snus and nicotine during pregnancy in Scandinavia." ERJ open research 5(2):00197-2018.
10. Lund, M. and T.F. Vedøy. Røykeslutt Tobakk i Norge 2018 [cited 2018 29.10]; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinorge/bruk-av-tobakk/roykeslutt/>.
11. Lund, K.E., T.F. Vedøy, and L. Bauld, Do never smokers make up an increasing share of snus users as cigarette smoking declines? Changes in smoking status among male snus users in Norway 2003-2015. Addiction, 2016. 112(2): p. 340-348.

3. Viktige innholdsstoffer i snus og deres effekter på helse

Tobakk består av mange forskjellige store grupper av komponenter som cellulose, fenoler, syrer, metaller, harpikser osv. Mange andre stoffer bidrar med mindre vektprosent. Deriblant finner vi også en rekke kreftfremkallende stoffer: radioaktive stoffer, flyktige organiske forbindelser, metaller, polysykliske aromatiske hydrokarboner og tobakkspesifikke nitrosaminer. I tillegg kommer flere hundre mulige tilsetningsstoffer, som industrien kan velge å tilsette. Disse er designet for å fremme nikotinopptak (avhengighetskapende) og/eller for å skjule smaken av tobakk (dermed kan bidra til mer bruk). Tilsetningsstoffer omtales ikke i denne rapporten, men omtale finnes i EU-dokumenter fra prosjektet Joint Action on Tobacco Control (JATC) (<http://jaotc.eu/>). Nedenfor omtales kreftfremkallende tobakkspesifikke nitrosaminer (hovedsakelig NNK og NNN) og det avhengighetskapende stoffet nikotin.

Tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA)

Bakgrunn

Tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA) er en gruppe stoffer som dannes fra tobakksalkaloider (bl.a. nikotin) som finnes naturlig i tobakksplanten. TSNA er den viktigste og vanligste gruppen kreftfremkallende stoffer i røykfri tobakk. TSNA finnes i hovedsak i tobakk og produkter man får fra tobakk/tobakksplanten. Innholdet av TSNA i tobakk varierer med blant annet tobakkstype, hvordan tobakksplanten behandles (f.eks. lufttørking, soltørking, røykbehandling), meteorologiske forhold og type gjødsel som eventuelt brukes. I tillegg dannes TSNA ved forbrenning av tobakk (røyking) [1, 2]. De tobakkspesifikke nitrosaminene NNN (N-nitrosoornikotin), NNK (4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon) og NNAL (4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butan-1-ol) er blant de viktigste og mest potente kreftfremkallende stoffene i tobakk.

Omtalen av TSNA i FHI rapporten om snus fra 2014 bygget i hovedsak på tidligere publiserte gjennomganger samt oversiktsartikler. Her har vi bygget på forrige rapport, men for å belyse problemstillingene rundt effektene av TSNA generelt samt i forbindelse med dose-respons vurderinger (beregning av kreftisiko), omtalt mer primærlitteratur av betydning for konklusjonene.

Eksponering

Eksponering for TSNA, inkludert NNK, NNAL og NNN, skjer ved bruk tobakksprodukter som snus og tyggetobakk, ved egen røyking eller eksponering for passiv røyking.

Inntaket av TSNA vil variere betydelig med type snus som brukes, og bruksmønsteret. Endringer i produksjonsprosess og lagring har bidratt til at først og fremst svensk snus har lavere nivåer av TSNA enn det man påviste før. Det svenske Livsmedelsverket har undersøkt TSNA-innholdet i snusprodukter siden 1983. De fant i 2001/2002 at nivåene av NNK og NNN i svensk snus var henholdsvis 0,19 µg/g og 0,49 µg/g snus (våtvekt). Dette var en klar nedgang fra de første målingene i 1983 der de respektive nivåene for NNK og NNN var 0. 80 og 3. 8 µg/g tobakk (Østerdahl og medarbeidere, 2004).

Song og medarbeidere oppgir gjennomsnittlig mengde NNK og NNN i snus med lavt innhold av TSNA, blant annet svensk snus, til henholdsvis 0,31 og 1,13 µg/g tobakk (tørrvekt) (Song og medarbeidere, 2016). Samtidig oppgis gjennomsnittlig mengde NNK og NNN i vanlige snusprodukter på det amerikanske markedet til henholdsvis 1,55 og 4,47 µg/g tobakk (Song og medarbeidere, 2016).

Bestemmelsen av totalt NNAL i urin og serum brukes ofte til å vurdere betydningen av TSNA for kreftutvikling. Det er vist en tydelig sammenheng mellom totalmengden NNAL i serumprøver fra røykere og lungekreftrisiko (Yuan og medarbeidere, 2009; 2011). NNK-nedbrytningsproduktet NNAL skilles sakte ut fra urin og kan derfor påvises i lang tid etter at man har sluttet å bruke tobakk (Goniewicz og medarbeidere, 2009). I en studie av Hecht og medarbeidere fant man at totalnivåene av NNAL i urin var høyere i urin fra brukere av røykfri tobakk (amerikanske snusprodukter med høyere nivåer av TSNA enn svensk snus) sammenlignet med urin fra røykere (Hecht og medarbeidere, 2007). Dette indikerer at bruk av amerikansk røykfri tobakk kan føre til liknende eksponering for NNK som den man får ved å røyke.

Selv om NNK-nivået i svensk snus er lavere enn i mange typer amerikansk snus og lavere enn mengden man kan få fra sigarettøyk, er imidlertid nivået av NNAL i urin fra brukere av svenske snus fortsatt betydelig, og bare redusert til omtrent halvparten av det som ble funnet hos røykere og hos brukere av gammel type snus (Hatsukami et al., 2014). Forutsatt en lineær sammenheng kan dette indikere at kreftrisikoen ved bruk av svensk snus fortsatt er til stede, men halvert.

Forsøk indikerer at rotter eksponert for nikotin kan danne NNN i kroppen (ved såkalt endogen nitrosering) (Carmella og medarbeidere 1997). Det er også vist at mennesker som benytter røykeavenningsprodukter (nikotinerstatningsprodukter) kan danne NNN i kroppen (Stepanov og medarbeidere 2009 a,b). I tillegg har det også blitt rapportert at NNN kan dannes i humant spytt (in vitro) (Knezevich og medarbeidere, 2013). Samlet indikerer dette at TSNA kan dannes fra nikotin og nikotinlignende stoffer i kroppen (endogen nitrosering).

Kreft

IARC har klassifisert NNK og NNN som kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 1). Denne gruppen omfatter stoffer med sikrest holdepunkter for kreftfremkallende virkning i mennesker. Klassifikasjonen av NNK og NNN er basert på kunnskap fra studier i cellelinjer og dyreforsøk. I tillegg foreligger det befolkningsstudier der mengden av NNK-metabolitten NNAL i serum eller urin hos grupper av røykere er positivt assosiert med forekomst av lungekreft (dose-respons sammenheng). Det er også funnet sterke sammenhenger mellom markører som indikerer høy NNN-eksponering og kreftrisiko i nese, munn, svelg, halsslimhinne og spiserør blant sigarett-røykere.

Dyrestudier

IARC har ved flere anledninger vurdert de kreftfremkallende egenskapene til TSNA (IARC, 2007, 2012). En rekke studier har entydig vist at forsøksdyr utvikler kreft etter eksponering for NNK, NNAL og NNN. NNK gir lungekreft i flere dyrearter (mus, rotter og hamstere), uavhengig av eksponeringsvei. Selv når NNK tilføres oralt, observeres en doseavhengig dannelse av lungetumorer. En studie fant at NNK-eksponering via munnen ga lungetumorer hos samtlige dyr. Ingen svulster i munnhule eller spiserør ble funnet i dyr eksponert for NNK (ovenstående er hentet fra Federal Register, 2017). NNK-induserte tumorer opptrer også i nesehule, lever og bukspyttkjertel hos forsøksdyr (IARC, 2007). Videre er det vist at NNK gitt til drektige mus fører til lunge- eller leversvulster hos avkommet (IARC, 2007). Eksponering for NNK-metabolitten NNAL er også vist å gi lungesvulster i gnagere. Det er i tillegg mulig at NNAL kan oksideres tilbake til NNK (Yalcin og de la Monte, 2016).

Eksperimentelle studier med forsøksdyr har vist at NNN kan være kreftfremkallende både ved lokal kontakt og via blodstrømmen ellers i kroppen på en doseavhengig måte. Organlokalisering av svulster etter NNN-eksponering er både artsspesifikk og avhengig av eksponeringsvei. Rotter har større tilbøyelighet til å utvikle svulster i spiserør, munnhule og nesehule etter NNN-eksponering via munnen eller etter subkutan eksponering (injeksjon under huden), mens mus utvikler svulster i lunge, formage og i begrenset omfang i lever. I hamster observeres svulster i luftrør (trachea) og nesehule etter oral eller intraperitoneal (via bukhulen) NNN-eksponering. I tillegg er det også observert svulster i luftrør ved subkutan eksponering (ovenstående er hentet fra Federal Register, 2017).

Virkningsmekanismer

DNA-skade og mutasjoner

For både NNK og NNN er en viktig virkningsmåte for kreftutvikling knyttet til deres omdanning til reaktive stoffer (metabolsk aktivering). Denne prosessen utføres i cellene av aktiverings- eller avgiftningsenzymene som finnes blant annet i lever, lunger og munnhulen. Slike reaktive omdanningsprodukter kan danne addukter (bindingsprodukter) med DNA, for NNK enten ved metylering (metyl-DNA) eller pyridyloxobutylering (POB-DNA), mens NNN danner POB-DNA-addukter (Federal Register, 2017) eller py-py-dI-addukter (2-(2-(3-pyridyl)-N-pyrrolidinyl)-2'-deoxyinosine) avhengig av omdanningsmekanisme (Federal Register, 2017). Hvis slike addukter ikke fjernes, kan de endre cellenes egenskaper og funksjon, og føre til

mutasjoner (ikke-reversible DNA-skader) ved celledeling. Når mutasjoner endrer gener som er viktige i regulering av cellevekst, celledeling og celledød (kreftgener og kreft bremsegener), kan cellene miste normale styringsmekanismer og kreftceller oppstå. Eksempelvis er det hos mus eksponert for NNK påvist mutasjoner i lungekreftvevet forårsaket av DNA-addukter i det genet som koder for Ras-protein (K-ras) (Belinsky og medarbeidere, 1989). Ras-protein er viktig for å regulere cellevekst, celledeling og celledød.

DNA-addukter har blitt påvist i celler og vev hos gnagere i forbindelse med kreftutvikling etter NNK- og NNN-eksponering. NNK-eksponering gir først og fremst addukter til DNA i neselimplinnen, lungene og lever hos gnagere mens NNN danner addukter i spiserør og neselimplinne hos rotter (Federal Register, 2017). Studier der man har brukt både celler fra dyr og mennesker, viser at begge celletyper aktiverer NNK og NNAL metabolsk, og at det dannes DNA-addukter. Dette indikerer at virkningsmåten knyttet til lungekreftutvikling hos mennesker er lik dem man ser i forsøksdyr (Richter og medarbeidere, 2009). Både metyl-DNA og POB-DNA-addukter er av betydning i NNK-indusert kreftutvikling, men særlig synes metylering av DNA å spille en viktig rolle (IARC, 2007). NNK-eksponering kan føre til genomisk instabilitet (høy frekvens av mutasjoner), en tilstand som er assosiert med økt risiko for kreftutvikling.

NNN-eksponering kan gi tumordannelse i spiserør og munnhule. Som for NNK synes virkningsmekanismen for NNN-indusert kreft å være knyttet til metabolsk aktivering av NNN med dannelse av DNA-addukter og påfølgende mutasjoner, noe som til slutt kan resultere i kreft. Både for NNK og NNN underbygges den foreslåtte virkningsmekanismen for organspesifikk kreftutvikling av DNA-adduktdannelse og mutasjonsmønster i de samme vev/organer etter eksponering i dyreforsøk. Den høye forekomsten av tumordannelse i spiserør og munnhule man har observert i eksperimentelle dyreforsøk er konsistent med kunnskapen om metabolisme av NNN og påfølgende DNA-adduktdannelse i disse målorganene/vevene.

Reaktive oksygenforbindelser (ROS)

Eksponering for NNK synes også å kunne føre til oksidativt stress men mekanismene her er mindre kjent. I mus og rotter eksponert for NNK enten via munnen eller intraperitonealt (injeksjon i bukhulen) har man sett økte nivåer av 8-hydrokxy-2'-deoksyguanosin (8-OHdG) addukter i lungevevet (Xue og medarbeidere, 2014). Disse adduktene er en viktig pre-mutagen lesjon forårsaket av ROS og regnes for å være en markør for oksidativ skade på DNA (Valavanidis og medarbeidere, 2009). I tillegg til at NNK-mediert ROS-dannelse kan indusere DNA-lesjoner, vil ROS dannelse (generelt) også kunne påvirke signalveier i cellene (Finkel, 2011). Dette kan ha effekter på både normale og skadelige prosesser i cellene.

Signalveier

NNK and NNN binder seg også til nikotinkolinerge reseptorer og stimulerer tumorvekst ved å øke (og deregulere) celledeling, cellenes overlevelse, evnen til å flytte seg (migrasjon) og evnen til å invadere annet vev (for mer om betydningen av nikotinkolinerge reseptorer og kreftutvikling, se kapitlet om nikotin) (Xue og medarbeidere, 2014)

NNK er også en β -adrenerg reseptor (AR) agonist (dvs. at stoffet kan virke som et stresshormon) som er vist å fremme kreftprogresjon in vitro (dvs. i celledelingsstudier) (Pham og medarbeidere, 2012). Det har også blitt vist at binding av NNK til β -AR induserer celledeling i celler fra bukspyttkjertelkreft (in vitro) ved å aktivere syklisk adenosin monofosfat (cAMP)/protein kinase A (PKA)-signalveien (Schuller, 2002). PKA signalering fører til transkripsjonell aktivering av proteiner involvert i proliferasjon (Schuller, 2002; Askari og medarbeidere, 2005; McCubrey og medarbeidere, 2007).

Epigenetiske påvirkninger

Endringer i genuttrykket (avlesning av gener) som ikke skyldes endringer i selve arvestoffet kalles epigenetiske endringer. Epigenetiske mekanismer bidrar til å regulere hvilke gener som skal uttrykkes som proteiner og i hvor stor grad. En viktig epigenetisk mekanisme er metylering av cytosin i DNA-molekylet. Denne metyleringen er forskjellig fra en direkte potensielt skadelig metylering av guanin som kan gi opphav til mutasjoner. Endringer i metyleringsmønstre har blitt knyttet til en rekke krefttyper hos mennesker. Typisk ser man økt metylering, dvs. inaktivering av gener som beskytter mot kreftutvikling (tumor suppressor gener) og redusert metylering, og dermed aktivering av gener som fremmer kreftutvikling (onkogener). Eksperimentelle studier med celler har vist at NNK påvirker metylerings-mønstret i gener som er viktig for regulering av celledeling og celledød (Jin og medarbeidere, 2015; Harada og medarbeidere, 2013; IARC, 2007).

NNK og NNN: effekter hos mennesker

Det er i befolkningsstudier funnet dose-respons sammenheng mellom lungekreft og mengden av NNK- metabolitten NNAL i serum og urin hos røykere (Yuan og medarbeidere, 2009; 2011). To kasus-kontroll studier har også funnet sterke sammenhenger mellom markører som indikerer høy NNN-eksponering og kreftrisiko i hode, hals og spiserør blant sigarett-røykere. I den ene studien var nivåene av NNN i urin hos røykere forbundet med økt risiko for å utvikle kreft i spiserøret, men ikke lungekreft. Man hadde da kontrollert for bl.a. totalt NNAL nivå i urinen (brukt for å måle NNK-eksponering), røyking, alkoholforbruk og kotinin i urin (nikotinmetabolitt som brukes til å måle nikotineksponering) (Yuan og medarbeidere, 2011). Samtidig var totalmengden av NNAL i urin uavhengig og signifikant forbundet med økt risiko for å utvikle lungekreft, mens det ikke ble observert noen sammenheng mellom totalmengden NNAL i urin og risiko for kreft i spiserøret.

I den andre studien var gjennomsnittlige nivåer av NNN betydelig høyere hos individer diagnostisert med plateepitelkarsinom i hode- og hals regionen sammenlignet med matchede kontroller, selv om det ikke ble foretatt noen justering for potensielle bakenforliggende (konfunderende) faktorer (Khariwala og medarbeidere, 2013).

Samlet underbygger dette at NNK og NNN spiller en viktig rolle for kreftutvikling i flere organsystemer hos røykere selv om tobakksrøyk også inneholder andre kreftfremkallende forbindelser. Studiene ble utført blant røykere, men likevel underbygger de den betydningen som NNN og NNK har for kreftutvikling hos mennesker. Resultatene er derfor relevante også for brukere av røykfri tobakk, som har

sammenlignbare eksponeringsnivåer for NNN og NNK som røykere (Federal Register 2017). Videre støtter disse resultatene det man observerer i dyreforsøk mht. målorganet og kreftrisiko assosiert med eksponering for NNN (kreft i munnhule og spiserør) sammenlignet med NNK (lungekreft og bukspyttkjertelkreft).

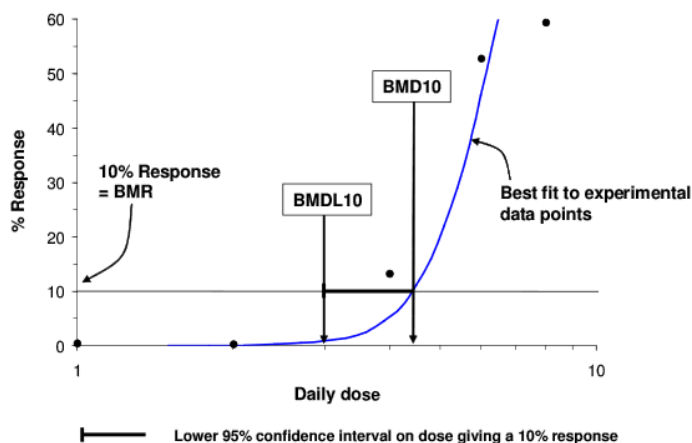
Dose-responsvurderinger

For kreftfremkallende stoffer som skader arvematerialet og gir mutasjoner, antas det at selv et lite antall mutasjoner i en celle kan føre til ukontrollert cellevekst og kreft. Dette gjelder også ved eksponering for de tobakksspesifikke nitrosaminene NNK og NNN. For denne typen kreftfremkallende stoffer antas det at alle doser med en viss sannsynlighet kan utløse kreft. Derfor er det ikke mulig å fastsette en trygg (risikofri) dose som ikke kan gi kreft, og man må anta at enhver eksponering kan medføre en viss kreftrisiko. Ved eksponering for en svært lav dose vil risikoen imidlertid være tilsvarende lav, men øke med økende dose. I tillegg vil størrelsen på kreftrisikoen sannsynligvis påvirkes av eksponeringens varighet. Det er også mulig at en aldersmessig tidlig påvirkning kan øke risikoen slik man har sett i dyreforsøk for andre stoffer med kreftfremkallende egenskaper (Hattis og medarbeidere, 2004).

For de aller fleste kreftfremkallende stoffer foreligger det ikke studier som direkte belyser graden av kreftrisiko hos mennesker. For å beregne kreftrisiko må vi derfor basere oss på dyreforsøk. Disse er vanligvis utført med høye doser fordi man har et relativt lite antall dyr, ofte 50 dyr i hver dosegruppe, og studiene har bare følsomhet til å oppdage kreftrisiko ned til 5-10 %. For å anslå risikoen i mennesker ved en gitt eksponering må vi ekstrapolere fra høye doser og høy risiko i dyreforsøk til lave doser og tilvarende lav risiko hos eksponerte mennesker. En slik ekstrapolering er forbundet med usikkerhet.

Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (European Food Safety Authority, EFSA) benytter i sine risikovurderinger av stoffer som både er kreftfremkallende og direkte genskadende, en såkalt eksponeringsmargin, «Margin Of Exposure» (MOE) fra et referansepunkt (RP) som et mål på om stoffer man kan utsettes for utgjør en helserisiko av betydning for folkehelsen. For kreftsykdom er dette referansepunktet en kreftrisiko, og en korresponderende dose ved dette referansepunktet. Disse dataene kommer som oftest fra dyreforsøk, der dyrene har blitt eksponert for stoffet som vurderes.

Referansepunktet bestemmes ved å gjøre en såkalt bench mark-modellering, dvs. en matematisk modellering av dose-respons-forholdet. Som oftest er Bench Mark Dose (BMD) satt til den dosen der man finner en 10 % økning i kreftrisiko (Benchmark Response 10 %, BMR₁₀). For BMD₁₀ blir det estimert et 95 % konfidensintervall (mål på hvor godt estimatet av en ukjent størrelse er), der det nedre estimatet, Bench Mark Dose Lower (BMDL₁₀) brukes som RP og er utgangspunkt for beregning av eksponeringsmarginen, MOE. Beregning av MOE utføres ved å dividere den korresponderende dosen på det daglige estimerte inntaket av stoffet (Fig. 3.1).



Figur 3.1. Dose-respons kurve som viser prinsippet for hvordan man beregner BMDL (bench mark dose lower), BMR (benchmark response), BMD10 samt BMDL10 (Constable and Barlow, 2009).

Med basis i dyreforsøk, BMD-modellering, bestemmelse av BMDL₁₀ og utregning av MOE har EFSA vurdert at for et stoff som både er kreftfremkallende og direkte genskadende vil en eksponering som gir en MOE over eller lik 10 000 utgjøre risiko som er av liten til lav folkehelsemessig betydning slik at tiltak ikke anses som nødvendig. Grensen for MOE på 10 000 utgjør en sikkerhetsmargin basert på fire faktorer: 1) forskjell mellom arter, (overføring av dyreforsøk til menneske) (usikkerhetsfaktor 10), 2) variasjon innad i arten (omsetning og effekt av stoff) (usikkerhetsfaktor 10), 3) usikkerhet knyttet til forskjeller i reparasjonsmekanismer for DNA og cellesyklus-kontroll hos mennesker (usikkerhetsfaktor 10), 4) forholdet mellom dose og kreftforekomst er usikkert for doser under referansepunktet (BMDL₁₀) (usikkerhetsfaktor 10) (EFSA, 2005). EFSA tallfester ikke kreftrisikoen ved en aktuell eksponering fordi vi ikke har kunnskap om forløpet av dose-responskurven under de laveste punktene kurven er tilpasset. (Forløpet vil være helt avhengig av hvilken matematisk kurvemodell som brukes.)

Dose-responsvurdering for NNK

Av flere studier ble Rivenson og medarbeideres studie (Rivenson og medarbeidere, 1988) valgt som den best egnede for å gjennomføre en dose-responsmodellering for NNK, fordi den hadde det største antall dyr per gruppe, det største antall dosegrupper og de laveste dosene av NNK. I denne studien ble F344/N-hannrotter eksponert for NNK via drikkevann i 27 måneder. Dosenivåer var i gjennomsnitt 0, 0,025, 0,050 og 0,250 mg/kg per dag, beregnet av Cal. EPA på bakgrunn av resultatene i studien til Rivenson og medarbeidere. Det var 80 dyr i hver gruppe med unntak av det høyeste dose-nivået der det var 30 dyr i gruppen. Dyrene ble avlivet etter 27 - 32 måneder. Statistisk signifikante økninger i både maligne og benigne svulster i lunge, bukspyttkjertelen, lever og nesehule ble observert.

Basert på forsøkene til Rivenson og medarbeidere angitt i Cal. EPA sin rapport finner vi ved å benytte EFSA's program for Bench Mark modellering (EFSA, 2005) BMDL₁₀ verdier for ulike kreftlokalisasjoner på 33 ug/kg/dag for bukspyttkjertelkreft, 25,5

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ for lungekreft, $45,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ for leverkreft og $125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ for kreft i nesehule. Dessverre oppgir ikke forfatterne total kreftinsidens i dette dyreforsøket og det er ikke mulig å beregne en BMDL_{10} verdi for samlet kreftrisiko (se appendix 5 for detaljer angående beregning av BMDL_{10})

Beregning av MOE for NNK-eksponering fra snus

Data fra Song og medarbeidere(2016) angir en gjennomsnittlig mengde NNK i svensk snus på $0,34 \mu\text{g}/\text{g}$ tobakk tørrvekt (basert på tre svenske snusprodukter). Tall fra Norge indikerer et gjennomsnittlig forbruk på 10 porsjoner snus per dag for begge kjønn. En porsjon snus veier ca 1 g. Bruker man 10 porsjoner snus og antar ca. 50 % vanninnhold (Amman og medarbeidere, 2016), inntar man ca 5 g snus (tørrvekt) per dag.

- Totaleksponeringen for NNK vil være $0.34 \mu\text{g}/\text{g} \times 5\text{g} = 1,7 \mu\text{g}$ NNK daglig Basert på 60 % biotilgjengelighet, vil det si at man får i seg $1,02 \mu\text{g}$ NNK per dag.
- Daglig inntak per kg kroppsvekt = $1,02 \mu\text{g}/70 \text{kg} = 0.015 \mu\text{g}/\text{kg}$.

MOE beregnes ved å dele BMDL_{10} for den aktuelle kreftform på kronisk daglig inntak per kg kroppsvekt:

- For kreft i bukspyttkjertel er MOE: $33 \mu\text{g}/\text{kg} / 0.015 \mu\text{g}/\text{kg} = 2200$.
- For lungekreft er beregnet MOE: $25,5 \mu\text{g}/\text{kg} / 0.015 \mu\text{g}/\text{kg} = 1700$
- Beregnet MOE for leverkreft blir: $45,6 \mu\text{g}/\text{kg} / 0.015 \mu\text{g}/\text{kg} = 3040$
- Beregnet MOE for kreft i nesehule blir: $125 \mu\text{g}/\text{kg} / 0.015 \mu\text{g}/\text{kg} = 8333$

For alle kreftlokalisasjoner undersøkt i studien til Rivenson og medarbeidere (1988) er således MOE estimert til under 10 000 ved de eksponeringsnivåer man utsettes for ved antatt gjennomsnittlig norsk forbruk av svensk snus. De beregnede MOE verdiene viser at eksponeringen for NNK er assosiert med en økt risiko som vil være av betydning for folkehelsen.

Kreftfremkallende stoffer vil ofte ramme litt ulike organer i mennesker og forsøksdyr. Vanligvis vil en derfor bruke total kreftinsidens i forsøksdyr og ikke insidens for hvert enkelt organ til grunn for BMD-modelleringen når betydningen for mennesker skal vurderes. Dessverre oppgir ikke forfatterne av dyreforsøket total kreftinsidens for forsøket og modelleringsprogrammet tillater ikke en samlet BMDL-beregning for alle lokalisasjoner samlet. Da det er sannsynlig at de samme eksponerte dyrene kan ha kreft i flere organer vil man sannsynligvis underestimere kreftrisikoen når man kun beregner risiko per krefttype. Det er imidlertid interessant at NNK også hos mennesker antas å gi økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen.

US EPAs dose-responsmodellering

Det foreligger fra tidligere dose-respons modellering for NNN og NNK utført av helsemyndighetene i USA (California EPA, 2001). De beregnet kreftpotensen (cancer potency/slope factor) ved å benyttet den lineære flertrinnsmodellen for kreftutvikling (Crump, 1996). Denne modellen benyttes for å estimere stigningstallet fra den øvre 95 % konfidensen fra den lineære funksjonsdelen i den funksjonen som beskriver sammenhengen mellom dose og kreftrisiko fra dyreforsøk med det aktuelle stoffet og angis som (mg/kg kroppsvekt/dag)⁻¹ (unit risk). US EPA benytter kreftpotensen beregnet fra dyreforsøk for utregning av livstids kreftrisiko hos mennesker. For overføring fra dyr til human eksponering, multipliseres kreftpotensen med en skaleringsfaktor basert på forholdet mellom kroppsmasse for dyr og menneske. Når det vedvarende daglige inntak av det aktuelle stoffet multipliseres med kreftpotensen for human eksponering gir dette et tallfestet mål på verste falls kreftrisiko for den aktuelle eksponeringen. For ulike eksponeringskilder beregnes ofte en akseptabel risiko.

Hva som er en akseptabel risiko vil variere med hva man eksponeres for, i hvilken sammenheng eksponeringen forekommer, som i drikkevann eller i yrkessammenheng, samt hvilken populasjon som eksponeres. Ofte er akseptabel risiko angitt som ett tilfelle per million eksponerte. US EPA benytter ofte en økning i livstids kreftrisiko i området 1/10 000 til 1/1000 000 som et risikonivå der tiltak (for å redusere eksponeringen) må vurderes. Hva som vil være en uakseptabel tilleggsrisiko vil bli vurdert i hvert tilfelle (WHO, 2001; EPA, 1999). Når i livsløpet man eksponeres for kreftfremkallende stoffer, vil påvirke risiko for kreftutvikling. For eksponeringer tidlig i livet benytter US EPA en faktor på 3 for de under 16 år, og en faktor på 10 for de under 2 år (Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens), (dvs., risikoen regnes for å være henholdsvis 3 og 10 ganger høyere ved eksponering ved angitt aldersspenn).

I California EPA sin gradering av kreftpotens for utvalgte stoffer som også inkluderte NNK (California EPA, 2001) ble studien til Rivenson og medarbeideres studie (Rivenson og medarbeidere, 1988) valgt som den best egnede for å gjennomføre en dose-responsmodellering (se ovenfor for detaljer). EPA beregnet kreftpotensen både for de ulike lokalisasjonene og en kombinert kreftrisiko, noe denne modellen tillater.

For lunge-, bukspyttkjertel-, lever- og nesehule kombinert ble en human kreftpotens på 49 per mg/kg/dag estimert. California EPA angir en NSRL (Non Significant Risk Level) verdi på 0,014 µg per dag som angir en kreftrisiko på 1 tilfelle per 100 000 (California EPA, 2001). Denne beregningen gir en livslang kreftrisiko men tar ikke høyde for eksponeringens varighet og biotilgjengelighet.

Tar vi imidlertid hensyn til disse faktorene og beregner den daglige dosen som ved 30 års eksponering gir en kreftrisiko på 1 tilfelle per 100 000) så er den på 0,01 µg/g tobakk (tørrvekt) (se ramme for formel for beregning av livstids kreftrisiko). Dette er basert på et inntak 5 g snus (tørrvekt) per dag som er den inntaksmengden som indikeres ut fra norske tall for snusbruk. Det vil si en daglig inntak av 0,05 µg NNK med antatt 60 % biotilgjengelighet er beregnet å gi 1 kreftilfelle per 100 000. Daglig inntak av NNK basert på norsk forbruk er estimert til 1,02 µg (som vist over i avsnittet

«Beregning av MOE for NNK eksponering fra snus»). Denne mengden er klart over det som gir en beregnet kreftrisiko på 1 tilfelle per 100 000.

Livstidskreftrisiko

$$= \text{TSNA mengde} \times \text{inntaksmengde} \times \frac{\text{absorpsjon} \times \text{eksponerings frekvens} \left(\frac{\text{dager}}{\text{år}}\right) \times \text{varighet av eksponering (år)}}{\text{kroppsvekt} \times \text{eksponering fordelt over} \left(\frac{\text{dager}}{\text{år}}\right) \times \text{livslengde}} \times \text{kreftpotens}$$

Formel for beregning av livstids kreftrisiko

Dose-responsvurdering for NNN

California EPA gjorde i 1992 en vurdering av NNNs kreftpotens tilsvarende den som ble gjort for NNK (se ovenfor). Basert på en studie av NNN i F344 rotter og Syrian Golden hamstere (Hecht og medarbeidere, 1983) beregnet California EPA, basert på tumorer (papillomer) i hamster hanndyrene, etter en dose-responsmodellering en kreftpotens på 1.4 pr mg/kg og dag. Denne studien har imidlertid kun 10 dyr i hver gruppe og kun to doser. Dette gir brede konfidensintervall for effektene og det er knyttet stor usikkerhet til estimatene. Vi har derfor valgt å ikke utført Bench Mark modellering og MOE for NNN.

Forslag fra US-FDA om produktstandard for NNN

Flere tidligere vurderinger har konkludert med at røykfrie tobakksprodukter, inkludert de som for tiden markedsføres i USA, forårsaker kreft i munnhule, spiserør og bukspyttkjertel (IARC 2007, 2012; SCENHIR, 2008; National Cancer Institute, 2014). Høyere urinnivåer av markører for eksponering for NNK (omdanningsproduktet NNAL) og NNN (fritt NNN og omdanningsproduktet NNN-N-Gluc) har blitt knyttet til økt kreftrisiko (Yuan og medarbeidere, 2009; Yuan og medarbeidere, 2011). For NNN var det en klar sammenheng mellom urinnivåene av NNN, NNN-N-Gluc og kreft i spiserøret (Yuan et al., 2011). FDA har videre fastslått at NNN er den viktigste kjemiske forbindelsen mht. økt risiko for munnhulekreft blant brukere av røykfri tobakk generelt. Den høye forekomsten av tumorer i spiserør og munnhule man har observert i dyreforsøk stemmer godt med det som er kjent med hensyn til metabolisme av NNN og påfølgende DNA-addukt dannelse i disse målorganene/vevene.

Den mest populære typen røykfri tobakk i USA er fuktig snus (Federal Register 2017). Svensk snus har generelt lavere nivåer av TSNA (NNK og NNN) enn andre røykfrie tobakksprodukter som brukes i USA (Federal Register 2017). Gjeldende nivåer for NNN og NNK (kombinert) i (svensk) snus er 0,95 µg/g våt vekt tobakk, som ville være ca. 2 µg kombinert NNN og NNK per g tørrvekt tobakk (Federal Register 2017).

FDA foreslo i 2017 at man skulle sette en maksimumsgrense for innhold av NNN på 1 µg/g tobakk i røykfrie tobakksprodukter på det amerikanske markedet (Federal Register 2017). Bakgrunnen for den foreslåtte standarden/grenseverdien var ønsket om å redusere forekomsten av munnhulekreft og spiserørskreft i USA. Samtidig inkluderer standarden også krav til blant annet salg og distribusjon, produkttesting og merking av røykfrie tobakksprodukter.

Ved fastsettelse av den foreslåtte standarden tok FDA hensyn til epidemiologiske data som viser forskjell i observert kreftrisiko mellom brukere av røykfrie tobakksprodukter produsert i USA og i Sverige. FDA tok også hensyn til at det skal være mulig å redusere mengden NNN til det foreslåtte nivået i produktene. På grunn av den sannsynlige gentoksiske virkningsmekanismen for NNN brukte FDA US EPAs veiledning for risikovurdering av kreftfremkallende stoffer og antok et lineært forhold i lavdose-regionen i dose-respons-modellen (Federal Register 2017). Ved bruk av denne modellen, er risikoen for kreft lineært redusert ettersom NNN eksponeringen nærmer seg null. Mens en grense på 0,0 µg/g for NNN ville gi en maksimal reduksjon i kreftrisiko knyttet til NNN for brukere av røykfri tobakk, vet man mindre om risikoen ved NNN-nivåer mellom en slik nullgrense og den foreslåtte produktstandard. Et NNN-nivå på 1,0 µg/g tobakk finnes imidlertid i noen røykfrie tobakksprodukter som selges i USA, og er således et innhold som er mulig å oppnå med dagens produksjonsteknologi.

FDA vurderte i utgangspunktet å sette en produktstandard for både NNN og NNK, men endte imidlertid med et forslag til produktstandard bare for NNN i første omgang, da de vurderte kunnskapsgrunnlaget om forholdet mellom NNK og kreftrisiko knyttet til røykfrie tobakksprodukter som mer begrenset. NNK er riktignok kjent for sin konsistente systemiske lungekreftfremkallende egenskaper i dyreforsøk (Federal Register 2017). Forholdet mellom røykfritt tobakksbruk og lungekreft hos mennesker undersøkes, men er så langt ikke fastslått (Federal Register 2017).

Nyere analyser av bestanddeler i røykfrie tobakksprodukter produsert i USA indikerer imidlertid at røykfrie tobakksprodukter som har et lavere innhold av NNN-innhold, også har et lavere innhold av NNK (Federal Register 2017). Man antok derfor at man ville få en potensiell reduksjon av NNK innholdet i røykfri tobakk dersom man innfører den foreslåtte produktstandard for NNN. I 2009 anbefalte WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg) en grense for innholdet av NNN og NNK (kombinert) på 2 µg/g tørrvekt av tobakk (Federal Register 2017). Gitt forholdet mellom NNN og NNK i røykfrie tobakksprodukter, hvor NNN-nivået generelt er større enn NNK-nivået, vil ethvert røykfritt tobakksprodukt som oppfyller den foreslåtte NNN-standard, også sannsynligvis tilfredsstillende de nivåer for NNN og NNK som den gang ble anbefalt av WHO.

FDA beregnet livstids kreftrisiko (ELCR; excess lifetime cancer risk) for munnhulekreft ved dagens nivå av NNN i amerikanske røykfrie tobakksprodukter og sammenlignet den med den beregnede ELCR ved innføring av den foreslåtte standarden. På denne måten beregnet man i hvilken grad den foreslåtte standarden kunne redusere risikoen for munnhulekreft blant brukere av røykfrie tobakksprodukter i USA. Deretter brukte FDA den beregnede reduksjonen i kreftrisiko for å anslå den potensielle reduksjonen i antall munnhulekrefttilfeller dersom produktstandarden ble implementert.

Forutsatt et antatt lineært dose-respons forhold mellom kreftrisiko og NNN mengde, vil en reduksjon i NNN mengden, gitt at andre faktorer er konstante, gi en redusert livstids kreftrisiko. Det gjennomsnittlige NNN-nivået for alle amerikanske røykfrie tobakksprodukter er rapportert å være 1,7-1,8 µg/g våtvekt (Ammann og medarbeidere, 2015; Borgerding og medarbeidere, 2012). Dette gir en estimert ELCR

på 1,9-2,0 per 10 000. FDA estimerte ELCR ved bruk av røykfrie tobakksprodukter med forskjellige nivåer av NNN (tørrvekt, f.eks. 0,5, 1,0, 2,0 µg/g) og hvordan disse nivåene ville slå ut på kreftrisiko sammenlignet med dagens nivå av NNN. Sammenligning med dagens «uregulerte» produkter vil antatte NNN-nivåer på 0,5, 1,0 og 2,0 µg/g tørrvekt redusere livslang ekstra kreftrisiko (ELCR) med henholdsvis ca 83, 66 og 32 %.

Svensk snus er rapportert å ha et lavere NNN-nivå enn mange andre røykfrie tobaksvarer som selges i USA, og enkelte epidemiologiske studier indikerer lavere risiko for munnhulekreft ved bruken av svensk snus i Skandinavia sammenlignet med bruken av andre røykfrie tobakksprodukter i USA (Federal Register 2017). Med den foreslåtte produktstandarden på 1 µg/g tørrvekt for NNN vil amerikanske røykfrie tobakksprodukter ha tilsvarende NNN-nivåer som svensk snus. Det er derfor ikke overraskende at ELCR for et slikt NNN-nivå er nesten det samme som beregnet for svensk snus, det vil si en reduksjon i ELCR med om lag 65 prosent. Forutsetter man et gjennomsnittlig NNN-nivå på 0,55 mg/g våtvekt tobakk som er det som er i svensk snus (Federal Register 2017), gir formelen for ELCR en livslang ekstra kreftrisiko på 0,59 tilfeller per 10,000. Denne risikoen er noe lavere enn den som er beregnet for oppgitte verdier an NNN fra Song og medarbeidere (1,5 tilfeller per 10 000), men må sies å være i samme størrelsesorden.

Konklusjon

- NNK og NNN er klassifisert av det internasjonale kreftinstituttet (IARC) som kreftfremkallende for mennesker, gruppe 1. NNK og NNN er vist å gi kreft i dyreforsøk, og være assosiert med kreft hos mennesker.
- NNK og NNN kan gi DNA addukter og er direkte genskadende stoffer. NNK og NNN kan også påvirke signalveier som kan fremme kreftutvikling.
- Risikoestimatet for NNK eksponering ved bruk av EFSA's metode for BMD og MOE viser at bruk av svensk snus innebærer økt risiko for utvikling av kreft i en størrelsesorden som er av betydning for folkehelsen.
- Risikoestimatene for NNK og NNN ved å benytte US EPAs metode for beregning av risiko viser at bruk av svensk snus innebærer økt risiko for utvikling av kreft.
- Den beregnede kreftrisikoen er betydelig høyere enn det amerikanske myndigheter anser som en ubetydelige tilleggsrisiko.

Nikotin

Bakgrunn

Nikotin er et avhengighetsskapende tobakksalkaloid (dvs. et nitrogen- og karbonholdig stoff) som finnes naturlig i tobakksplanten. Mengden nikotin i tobakk vil blant annet variere med dyrkningsbetingelser og hvor på planten tobakksbladene er hentet fra.

Omtalen av nikotin i FHI rapporten om snus fra 2014 bygget i hovedsak på en rapport fra US Surgeon General. I denne oppdaterte rapporten har vi bygget på forrige rapport, men for å belyse problemstillingene rundt effekter av nikotin, omtalt mer primærlitteratur av betydning for konklusjonene her.

Eksisterende kunnskap tilsier at nikotin potensielt har en rekke helseskadelige effekter. Det er derfor viktig å gjøre rede for nikotins effekter og bakenforliggende virkningsmekanismer som er vist i eksperimentelle studier med celler i kultur og dyreforsøk. Kunnskap fra slike studier utgjør ofte hovedgrunnlaget for vurdering av helsefare ved eksponering for et potensielt helseskadelig stoff.

Eksponering

Mengden nikotin i svensk snus varierer fra noen få mg nikotin per gram snus til over 40 mg nikotin per gram snus for enkelte av produktene som har kommet på markedet de senere årene. Tidligere var inneholdet stort sett rundt 7–8 mg nikotin/gram (våtvekt) men i dagens marked varierer innholdet mye og vanligvis i spennet 8 – 30 mg/g snus. Vekten av en porsjon svensk snus ligger oftest på rundt ett gram (0,9 – 1,0 g). Hvor mye nikotin som tas opp i blodet, er avhengig av hvilken type snus man bruker, hvor lenge man har snus-porsjonen i munnen, men også hvor sur eller alkalisk (basisk) snusen er. Nikotin er en svak base, under alkaliske forhold øker den formen for nikotin som raskest tas opp gjennom munnslimhinnen (ikke-protonert) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Alkaliske forhold kan oppnås ved å bruke forskjellige tilsetningsstoffer i tobakken. Snus og tyggetobakk er bufret til alkalisk pH for å lette opptak av nikotin gjennom slimhinnene i munnen (Hukkanen et al., 2005).

Absorpsjon, distribusjon, omsetning og eliminasjon

Basert på rapporterte blodkonsentrasjoner vil totalt opptak av nikotin fra en snusporsjon bli noe større enn den man får fra en sigarett (SCENHIR, 2008). For menn og kvinner i alderen 16–74 år er det anslått at konsumet av antall snusporsjoner per dag ligger på ca. 10 [Vedøy og Lund, 2018]. Totaleksponering i munnhulen for 10 porsjoner snus blir for den vanligste snusen 63–80 mg nikotin. Studier av frigjøring av nikotin fra snus viser at ca. 60 til 90 % av nikotinet frigjøres fra snusen over tid (Li og medarbeidere, 2013).

Opptak av nikotin fra snus til blodbanen er noe langsommere enn ved røyking. Nikotinmengden i blodet ved bruk av fuktig snus når en topp etter ca. 30 minutter, og avtar sakte etter at man har fjernet snus fra munnslimhinnen over en periode på to timer eller mer (Benowitz og medarbeidere, 1988). Denne maksimumsverdien er i samme størrelsesorden som det man ser ved røyking. Mengden nikotin i blodet forblir imidlertid

høyere etter endt snusing sammenlignet med etter endt røyking. Dette kan skyldes absorpsjon av nikotin som har blitt svelget, og nikotin som har blitt værende i munnhule-epitelet. I tillegg holder man gjerne snusporsjonen lenger i munnen enn den tid det tar å røyke en sigarett.

Nikotin fordeles til vev og organer som lever, nyrer, milt, lunger, hjerne, muskelvev og mage/tarm. Mesteparten av nikotinet som tas opp i kroppen, omsettes (metaboliseres) i leveren av cytokrom P450-enzymet. Nikotin og omsetningsstoffer (nikotinmetabolitter) skilles ut gjennom urin, avføring, spytt, magesaft, svette og morsmelk (Benowitz og medarbeidere, 2009). Dyreforsøk med radioaktivt merket nikotin har vist at rundt 55 % av radioaktiviteten skilles ut i urinen. Det foreligger for øvrig funn som indikerer at kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) kan dannes i kroppen (endogent) etter inntak av nikotin (se TSNA kapitlet).

Nikotinkolinerge reseptorer

Det finnes to hovedtyper acetylkolinreseptorer, muskarinreseptorer (mAChR) og nikotinkolinerge acetylkolinreseptorer (nAChR), som begge aktiveres av kroppens eget signalstoff acetylkolin (ACh), som blant annet overfører nerveimpulser.

Nikotinmolekylet har omtrent samme størrelse og form som acetylkolin og virker primært ved å stimulere nikotinkolinerge reseptorer. Nikotinmetabolitten kotinin og tobakksesifikke N-nitrosaminer (TSNA) kan også binde seg til og aktivere disse reseptorene (Schaal og Chellappan, 2014; Sergei og Grando, 2014; O'Leary og medarbeidere, 2008; Zhao, 2016). For de tobakksesifikke nitrosaminene NNK og NNN er affiniteten for reseptoren betydelig høyere enn for nikotin (Zhao, 2016).

De nikotinkolinerge reseptorene er ligand-styrte ione-kanaler som spenner over cellemembranen (transmembran proteiner) og danner en funksjonell reseptor (Fig. 3.2). De nikotinkolinerge reseptorene er lokalisert både i nervesystemet og i en rekke organer og vev som muskler (i den motoriske endeplate), lunge, endotel, nyrer og hud (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Utenfor nervesystemet kan aktiverte nikotinkolinerge reseptorer påvirke prosesser som differensiering (spesialisering) av cellene, proliferasjon (celledeling) og betennelsesreaksjoner (Zoli og medarbeidere, 2018).

Hver reseptor er bygd opp av fem subenheter. Sammensetningen av de forskjellige subenhetene gjør at det finnes forskjellige varianter av reseptoren. Nikotin binder til de nikotinkolinerge reseptorene i varierende grad, avhengig av reseptor subtype. Ved binding av nikotin til de nikotinkolinerge reseptorene vil ionekanalene åpnes og man får en strøm av ioner inn i cellene. Dette depolariserer plasmamembranen og kan gi aktivering av spenningsregulerte ionekanalene. Disse formidler elektriske signaler som påvirker nerve- og muskelceller.

De nikotinkolinerge reseptorene er permeable for monovalente ioner som kalium- og natriumioner (Na^+ and K^+) og divalente ioner som kalsiumioner (Ca^{2+}). Den relative permeabiliteten for kalsiumioner avhenger av reseptorens sammensetning, og dette bidrar til at virkningen av nikotin kan variere. Innstrømming av kalsiumioner (Ca^{2+})

vil aktivere kalsiumavhengige signalveier som involverer PI3K, PKC, PKA og ERK. Dette er signalveier som er viktige for normale reaksjoner i cellene (slik som celledeling, cellemigrasjon, inflammasjon, dannelse av blodkar og styrt celledød/apoptose), men de kan også formidle uønskede effekter som kan spille en rolle i utviklingen av kreft. Reseptor subtypen $\alpha 7$ -nAChR er ansett for å være den viktigste reseptoren som fører til nikotin-mediert celledeling (proliferasjon), men også andre reseptor subenheter kan være involvert (Schaal og Chellappan, 2014; Sun og medarbeidere, 2017). Slik vekststimulering kan være en viktig medvirkende faktor til kreftutvikling.

Nikotin kan gjennom de nikotinkolinerge reseptorene også påvirke det autonome nervesystemet og binyremargen, noe som kan føre til frigivelse av stresshormoner (noradrenalin og adrenalin). Disse kan binde seg til og aktivere adrenerge reseptorer og gi stressreaksjon i andre organer (se neste avsnitt om adrenerge reseptorer).

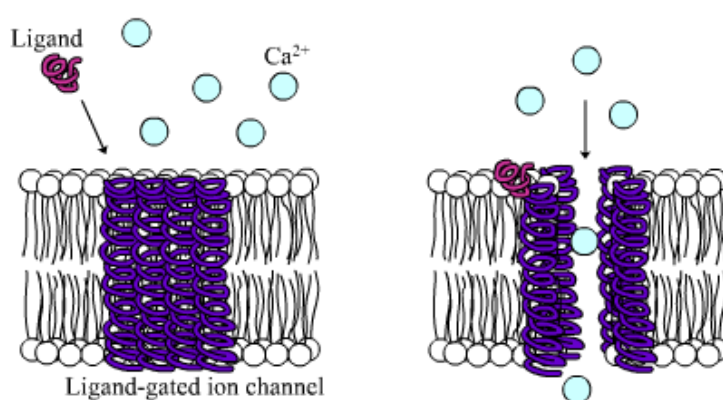


Fig. 3.2. Signaloverføring via ligand styrte ionekanaler. Til venstre er kanalen lukket siden ligand ikke har bundet seg til reseptor. Når ligand binder seg til reseptor åpner kanalen seg og ioner (her Ca^{2+}) kan fritt passere cellemembranen. Nikotin virker som en ligand på nikotinkolinerge reseptorer (Bensaccount at English Wikipedia).

Adrenerge reseptorer (AR)

Nikotin kan via de nikotinkolinerge reseptorene gi økt frigivelse av noradrenalin og adrenalin. Disse kan binde seg til og aktivere adrenerge reseptorer (AR) på målcellene. Disse reseptorene er såkalte G-protein koblede transmembrane proteiner. Altså reseptorer som kommuniserer signaler fra utsiden til innsiden av cellen.

Det er to hovedgrupper av adrenerge reseptorer (AR), α og β som er involvert i en rekke fysiologiske responser. β -AR spiller en viktig rolle i regulering av normale fysiologiske responser særlig i lunger, hjerne og hjerte-kar systemet, men har også stor betydning ved sykdom. Legemidler som interagerer med disse reseptorene er ofte brukt til å behandle hypertensjon og hjertesvikt, og å kontrollere hjerterefrekvensen ved atrieflimmer. Det er også vist at β -AR kan overføre signaler av betydning for progresjon av kreft (Cole og Sood, 2012). Det er rimelig å anta at der aktivering av adrenerge reseptorer resulterer i proliferasjon og progresjon av tumorvekst vil agonistkonsentrasjon og varighet på stimulering være faktorer som spiller inn. Ved

aktivering av α -AR vil effektene involvere sammentrekning/kontraksjon av glatt muskulatur og blodårer inkludert de i hud, mage-tarm, nyrer og hjerne.

Nikotin og avhengighet

Nikotin er sterkt avhengighetsskapende og det stoffet som utløser avhengighet ved tobakksbruk. Abstinenssymptomer ved forsøk på røykestopp er det typiske tegn på at bruk av nikotin fører til fysisk avhengighet. Bruk av nikotin fører også til en fysisk toleranseutvikling for nikotin. Hos noen individer kan nikotinavhengighet utvikle seg meget raskt.

Nikotin opprettholder nikotinavhengighet ved å virke på nikotinkolinerge reseptorer i hjernen, dette resulterer i frigjøring av dopamin og andre signaloverføringssubstanser. Frigjøring av dopamin, glutamat og GABA er spesielt viktig i utviklingen av nikotinavhengighet, mens CRF (extrahypothalamic corticotropin-releasing factor kortikotropin frigjørende faktor; viktig hormon for regulering av stress responser) har vært foreslått å spille en nøkkelrolle i abstinenssymptomene.

Det er holdepunkter for at forskjeller i nikotinavhengighet i befolkningen kan være relatert til genetisk predisposisjon. Det er gjort mange forsøk på å identifisere gener som ligger til grunn for nikotinavhengighet. Slike studier er problematiske fordi flere gener og miljøfaktorer bestemmer kompleks atferd, og de mange forskjellige avhengighetsfenotyper kan ha forskjellige genetiske underlag. Kandidatgener som koder for undertyper av nikotinreseptorer, dopaminreseptorer og dopamintransportører, GABA-reseptorer, opiat- og cannabinoidreseptorer og andre typer reseptorer har blitt assosiert med forskjellige aspekter av røykeatferd uten at deres rolle har blitt endelig avklart.

Nyere studier peker på flere mulige genetiske determinanter for nikotinavhengighet. Særlig har dette vært gener lokalisert på kromosom 15 (15q25) der man finner gener som koder for forskjellige subenhet ($\alpha 5/\alpha 3/\beta 4$) av de nikotinkolinerge reseptorene. Polymorfisme (varianter) i denne genregionen har vist en betydelig tilknytning til blant annet antall sigaretter røkt per dag, plasmanivåer av kotinin (biomarkør for nikotininntak), urinivåer og risiko for røykerelaterte sykdommer. Det er også påvist en sammenheng mellom en genvariant i denne regionen og motivasjon for å begynne å bruke snus og mengden snus som brukes (Gabrielsen og medarbeidere, 2013).

Mekanismene for assosiasjonene mellom disse variantene og sykdom er sannsynligvis relatert til avhengighetsnivået og derfor inntaket av giftstoffer fra tobakksrøyk. Imidlertid modulerer nikotinkolinerge reseptorer også inflammatoriske responser, kardannelse (angiogenese) og styrt celledød (apoptose). Dette utgjør dermed ytterligere mekanismer for hvordan nikotin kan påvirke risikoen for sykdom. Genetiske studier indikerer videre at reseptorsubtyper og gener som er involvert i nevroplastisitet og læring, spiller en rolle i utviklingen av avhengighet.

Nikotin metaboliseres primært av enzymet CYP2A6, og variasjon i hastigheten på nikotinmetabolismen bidrar også til forskjeller i sårbarhet for tobaksavhengighet og responsen på behandling med røykeavvenning. (Kilder i dette avsnittet: Benowitz,

2010; U.S. Department of Health and Human Services, 2014; Dybing E og Sanner T. 2002).

Nikotin og kreft

Signalveier av betydning for kreftutvikling (in vitro)

En rekke in vitro-studier har sett på effekter av nikotin på cellulære signalveier, særlig i lungeceller, men også celler fra andre organer. I slike cellulære systemer er det påvist en rekke effekter av nikotin, inkludert stimulering av celledeling også ved konsentrasjoner tilsvarende dem man finner i blodet hos røykere og snusbrukere (Heusch og Maneckjee, 1998; Schaal og Chellappan, 2014). Kunnskap om effekter av nikotin på signalveier i cellene er derfor nyttig og viktig for vurderingen av mulige effekter knyttet til bruk av snus.

Binding av nikotin og nikotinmetabolitter til de nikotinkolinerge reseptorene medfører åpning av ionekanaler, influks av ioner og aktivering av en rekke intracellulære hendelser og forskjellige nedstrøms signalveier. Eksempelvis aktiveres signalveier som MAPK/ERK-, PI3K/AKT- samt JAK/STAT-signalering og Src-kinase (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse signalveiene har betydning for inflammasjon og kreftutvikling.

Det er vist at nikotin via de nikotinkolinerge reseptorene frigjør epitelial vekstfaktor (EGF), et signalstoff som når det bindes til reseptoren EGFR, kan påvirke celledeling, celledifferensiering og celledød. (Schuller, 2007; Singh og medarbeidere, 2011). Det er videre indikasjoner på at nikotin fremmer celledeling ved oppregulering av cyklin D1 (Chu et al., 2005). Disse effektene kan medvirke til øke celledeling av kreftceller og dermed kreftutvikling.

Selv om man har påvist at aktivering av nikotinkolinerge reseptorer, spesielt $\alpha 7$ -reseptoren bidrar til nikotinmediert tumorprogresjon, har det vært mindre kunnskap om hvordan genet for denne reseptoren reguleres i lungekreftceller. Schaal og Chellappan (2016) viste hvordan spesifikke transkripsjonsfaktorer (EF2 og STAT) bandt seg til $\alpha 7$ -nAChR-genpromotoren og regulerte (heholdsvis oppregulerte eller hemmet) genuttrykket for reseptoren. Videre fant Schaal og Chellappan (2016) at nikotineksposering økte mRNA- og protein nivåer av $\alpha 7$ -nAChR i lungekreft cellelinjer. Slike effekter der man får en induksjon av $\alpha 7$ -nACh reseptoren, kan bidra til nikotins tumorfremmende egenskaper (Schaal og Chellappan, 2016). Blant de nikotinkolinerge reseptorene er det imidlertid ikke bare $\alpha 7$ -nACh reseptoren som har blitt knyttet til celleproliferasjon. Det er blant annet også vist at $\alpha 5$ -nAChR reseptoren medierer nikotinindusert celleproliferasjon, migrasjon og invasjon in vitro av lungekreft celler (Sun, 2017).

I tillegg til å aktivere signalveier knyttet til proliferasjon, celledifferensiering og celledød direkte via niktinkolinerge reseptorer (Tsurutani og medarbeidere, 2005; Schuller og medarbeidere, 2000a), kan nikotin stimulere celleproliferasjon indirekte gjennom aktivering av β -adrenerge reseptorer (β -AR). Dette via frigjøring av adrenalin og noradrenalin, som er ligander for β -AR (Jin og medarbeidere, 2004; Shin og

medarbeidere, 2007). Aktivering av β -AR og stimulering av nedstrøms signalveier kan påvirke cellevekst via frigjøring av epitelial vekstfaktor (EGF), vaskulær endotelvektfaktor (VEGF) og arakidonsyre (Sanner og Grimsrud, 2015; Wong et al., 2007; Schuller, 2009; Lee og medarbeidere, 2011).

I forsøk med tykktarmskreftceller fra menneske transplantert til forsøksdyr fant man at nikotin førte til økt vekst av de transplanterte cellene, og at virkningen lot seg oppheve ved at man blokkerte β -AR (Wong og medarbeidere, 2007a). Lignende effekter er funnet i studier på magekreftceller (Shin og medarbeidere, 2007).

En annen eksperimentell studie fant at nikotineksponering både direkte via nikotinkolinerge- og indirekte via β -AR gir økt vekst i en småcellet lungekreft cellelinje (NSCLC), den vanligste lungekreftformen hos mennesker (Al-Wadei og medarbeidere, 2012). Videre har β -adrenerge reseptor antagonister blitt vist å hemme utviklingen av lungekreft (adenocarcinoma) i dyremodeller (Schuller og medarbeidere, 2000b). Samlet tyder disse funnene på at nikotin og dets metabolitter øker proliferasjonen av både maligne og ikke-maligne celler gjennom nAChR og β -AR.

Det er holdepunkter for at nikotin kan fremme kreftcellers evne til å spre seg ved å redusere cellenes festeevne og indusere en endring av cellene fra modne (differensierte) epitelceller til mer umodne, og invaderende kreftceller (Dasgupta og medarbeidere, 2009). Nikotin induserer epitelial-mesenkymal transisjon (EMT), et viktig trinn i epitelcellers dedifferensiering og endring mot en ondartet fenotype (celler med tumorkarakteristika). EMT gir cellene migrerende egenskaper og fremmer dannelse av metastaser (Dasgupta et al., 2009). Nikotin reduserer aktiviteten til tumor suppressor proteinet Chk2, som normalt aktiveres ved DNA-skade (Nishioka og medarbeidere, 2011). Redusert aktivitet av Chk2 i celler utsatt for nikotin tyder på at nikotin kan være i stand til å svekke aktiveringen av et viktig kontrollpunkt for DNA-skade i cellyklus og øke risikoen for tumorutvikling (Bartek og Lukas, 2003).

Cystisk fibrose-transmembran-signal regulerings protein (CFTR) er et ionekanalprotein. Mutasjoner i genet for dette proteinet gir cystisk fibrose. CFTR har også blitt foreslått å spille en rolle i utvikling av mange typer kreft, men betydningen for lungekreftutvikling har vært mindre kjent. En studie fra 2018 så på hvilken rolle CFTR spiller i nikotins tumorfremmende effekter (Li og medarbeidere, 2018). Blant resultatene fant man at nikotineksponering økte de tumor fremmende egenskapene i en lungekreft cellelinje og at denne økningen skjedde dels ved at nikotin hemmet CFTR genuttrykket. Dette underbygges ved at en reduksjon av CFTR uttrykket uavhengig av nikotineksponering også førte til økte progressive egenskaper i en human lungekreftcelle linje (A549). Ble CFTR overuttrykt kunne cellenes tumorprogressive potensiale reduseres. Disse resultatene indikerer at CFTR kan være en tumor suppressor, dvs. et protein som hemmer et av trinnene i kreftutvikling.

Brystkreft hos kvinner er assosiert med egen røyking. En sammenheng mellom passiv røyking og brystkreftrisiko er imidlertid ikke avklart. Lave eksponeringsnivåer for nikotin og NNK har blitt påvist ved eksponering for passiv røyking. I en studie publisert i 2019 undersøkte man om de konsentrasjonene man kan eksponeres for av nikotin og

NNK ved passiv røyking virker sammen og kan indusere cellulære endringer som er assosiert med brystkreft utvikling (Fararjeh og medarbeidere, 2019). En brystepitel cellelinje, HBL-100, ble dyrket i 10, 15 og 23 sykluser og for hver syklus eksponert i 48 timer for svært lave nivåer av enten nikotin, NNK eller begge deler. Resultatene viste at cellenes evne til blant annet kolonidannelse, proliferasjon, migrasjon og invasjon ble forsterket ved samtidig eksponering for svært lave og realistiske doser av nikotin og NNK. I tillegg ble det observert aktivering av den nikotinkolinerge reseptoren $\alpha 9$ -nACh som spiller en rolle i celleproliferasjon og celleoverlevelse. Det ble også observert en økning i stamcelleegenskaper inkludert forekomsten av CD44+/CD24-celler. Brystkreftceller med en slik fenotype er vist å være tumor-initierende med stamcelle liknende- og invaderende egenskaper (Sheridan og medarbeidere, 2006). Videre så man økt nanog-ekspresjon (Fararjeh og medarbeidere, 2019). Nanog er en transkripsjonsfaktor som bidrar til at embryonale stamceller opprettholder sin evne til å utvikle seg til flere celletyper. Flere krefttyper er assosiert med endret regulering av nanog nivåer i cellene, noe som kan påvirke cellenes utvikling i retning av en maligne fenotype (kreftcelle karakteristika) (Gawlik-Rzemieniewska og Bednarek., 2016). Det ble også observert mammosfæredannelse (klumper av brystkjertelvev). Resultatene indikerer at kronisk og langvarig eksponering for lave konsentrasjoner av nikotin og NNK kan påvirke brystcellekreftutvikling i en human cellemodell selv ved svært lave doser. Det er ikke kjent om slike effekter kan påvises i sammenheng med den eksponering for nikotin og NNK som forekommer ved bruk av snus.

MikroRNA (miRNA)

MikroRNA (miRNA) er korte ikke-kodende RNA-sekvenser (deler av genapparatet) som kan påvises i celler og serum, og som bidrar til å regulere genavlesningen. Nylig ble det påvist at i rottelunger eksponert for sigarettøyk var 24 forskjellige miRNAer nedregulert (Izzotti og medarbeidere, 2009). De fleste av disse nedregulerte miRNAene var assosiert med initiering og utvikling av lungekreft. For å se om nikotin i seg selv kunne knyttes til endringene i miRNA uttrykk, undersøkte man effektene av bare nikotin på uttrykket av de 24 forskjellige miRNAene i lungekreftcellelinjer i en ny studie (Du et al., 2018). Resultatene viste at nikotin reduserte uttrykket av to spesifikke miRNAer (miR-99b og miR-192) og at nikotin førte til celleproliferasjon og epitelial mesenkymal transformasjon dvs. endringer i lungekreftcellelinjer slik at de gikk fra celler med epiteliale karakteristika til mesenkymale karakteristika. Dersom man gjenopprettet uttrykket av miR-99b eller miR-192 så ble effekten av nikotin på celleproliferasjon og epitelial mesenkymal transformasjon redusert. Videre fant man at miR-99b og miR-192 regulerte henholdsvis fibroblast vekstfaktor reseptor 3 (FGFR3) og retinoblastom 1 (RB1) genene. FGFR3-genet koder for et protein kalt fibroblast vekstfaktor reseptor 3 som spiller en rolle i regulering av celleproliferasjon, celledifferensiering og kardannelse. RB1-genet koder for proteinet pRB som er et tumor suppressor protein, dvs. det er involvert i nedregulering av cellevekst. Disse to proteinene ble oppregulert av nikotin i en lungekreft cellelinje (Non-small cell lung cancer, NSCLC-celler). Dersom man slo ut FGFR3 og RB1 genene førte det til redusert proliferasjon av lungekreftcellelinjen og epitelial mesenkymal transformasjon.

Samlet viste dette at nikotin nedregulerer miR-99b og miR-192i og at dette er knyttet til en oppregulering av FGFR3 og RB1. Dette bidrar til økt celleproliferasjon og epitelial

mesenkymal transformasjon i den undersøkte lungekreft cellelinjen. En forklaring på den observerte økningen i celleproliferasjon samtidig med oppregulering av tumorsuppressor proteinet RB1 kan ligge i de forskjellige rollene som er beskrevet for RB1. I tillegg til å redusere celleproliferasjon er RB1 foreslått å kunne både hemme og øke apoptose. Man kan spekulere om oppreguleringen av RB1 her fører til redusert apoptose (celledød) og en overvekt av vekstimulerende signaler (Indovina og medarbeidere, 2015). Slike studier bidrar til økt innsikt i mulige mekanismer for hvordan nikotin kan spille en rolle i lungekreftutvikling ved å påvirke regulering av viktige signalveier knyttet til celleproliferasjon (Du og medarbeidere, 2018). Funnene ovenfor viser at nikotin endrer mikroRNA på en måte som legger til rette for celleforandringer i retning av kreftceller, noe som kan være en av virkningsmekanismene for nikotinets negative innvirkning på kreftutvikling.

Stimulering til vekst av blodkar (angiogenese)

Et viktig trinn i svulstvekst/kreftspredning er nydannelsen av blodkar (angiogenese). En rekke mekanismer som fremmer slik kardannelse blir stimulert av nikotin via nikotinkolinerge reseptorer i endotelcellene. Nikotin fremmer endotelcellemigrasjon, proliferasjon, celleoverlevelse, kapillær/kardannelse og nitrogenoksidproduksjon (NO) in vitro, tilsvarende effekten av andre angiogene vekstfaktorer (Cardinale og medarbeidere, 2012; Lee og Cooke, 2012). I 2001 ble det påvist at nikotin var et kraftig angiogent middel ved vevs- og plasmakonsentrasjoner tilsvarende de man finner ved tobakksbruk (Heeschen og medarbeidere, 2001). Effekter av nikotin på angiogenese har blitt påvist for en rekke tumorvev som bryst, kolon og lunge (Heeschen og medarbeidere, 2002; Mousa og Mousa, 2006).

Kotinin

Nikotinmetabolitten kotinin er vist å øke proliferasjon av A549-celler (en human lungekreft cellelinje) signifikant ved en konsentrasjon på 0,1 μM . Denne effekten ble redusert ved å hemme PI3 kinase (Nakada og medarbeidere, 2012). PI3 kinaser er en gruppe/familie med signaloverføringsproteiner involvert i cellulære funksjoner som cellevekst, celledifferensiering (modning), cellulær bevegelse, (motility) overlevelse og intracellulær transport. Dette er funksjoner som er av betydning ved/for kreftutvikling. Videre fant man at kotinin i en konsentrasjon på 0,01 μM hemmet caspase-mediert apoptose. Caspaser er avgjørende for igangsettelse av programmert celledød. Resultatene indikerer at kotinin hemmer apoptose gjennom PI3K/Akt-signalveien tilsvarende det nikotin gjør.

Gentoksiske effekter av nikotin

Testing av mutagenisitet (stoffenes evne til å gi DNA-skade, genskade) hører med til de eldste testene (Ames test fra 1970-tallet) for å undersøke om stoffet kan ha kreftfremkallende egenskaper. I dag vet vi at kreftfremkallende virkning kan utøves på en rekke andre måter, som mer eller mindre direkte før eller siden vil føre til dannelse av kreftceller med skadet DNA. Ofte bruker man bakterier (Salmonella, E.coli) for å påvise direkte genskadelige egenskaper, eventuelt med bearbeiding på forhånd.

Studiene av nikotins gentoksiske effekter har gitt varierende resultater, avhengig bl.a. av hvilke tester som benyttes. Det er ikke uventet tatt i betraktning at de forskjellige

testmetodene som benyttes ser på forskjellige endepunkter, dvs. forskjellige typer DNA skader. De fleste studier med Salmonella-mutagenisitetstester har således vært negative (både med og uten metabolsk aktivering med lever enzymer; S9), mens nikotin har vist seg å inducere DNA-skade i bakterien *Escherichia coli* pol A +/pol-testen (Riebe og medarbeidere, 1982).

Kromosomal aberrasjon (KA) og søsterkromatid utveksling (sister chromatid exchange; SCE) er kromosomskader som tyder på strukturelle skader på arvestoffet, enten som direkte effekter på DNA eller indirekte via oksygenradikaler (ROS, reactive oxygen species) som kan skade DNA. To studier var positive for kromosomal aberrasjon (KA) og søsterkromatid utveksling (sister chromatid exchange; SCE) i eksperimenter med en hamster cellelinje mye brukt i biologisk og medisinsk forskning (Riebe og Westphal, 1983; Trivedi og medarbeidere, 1990) og senere bekreftet i en annen studie med humane lymfocytter (Ginzkey og medarbeidere, 2013). En signifikant økning i KA og SCE ble observert ved en konsentrasjon på 1 µM nikotin (lavest konsentrasjon testet). Denne konsentrasjonen er bare en faktor på 2-3 ganger høyere enn den som er påvist i blodet hos røykere (Russell et al., 1980). DNA-dobbeltrådbrudd med manglende reparasjon av DNA skaden anses å være den viktigste lesjonen som fører til observerte KA. Imidlertid kan KA og SCE også oppstå ved indirekte mekanismer (ikke direkte gentoksiske), f.eks. via effekter på spindelapparatet eller via ROS-dannelse.

I studier med "Comet"-assayet som har DNA trådbrudd som endepunkt, er effekter av nikotin blitt rapportert i forskjellige typer humane celler (Sassen og medarbeidere, 2005; Ginzkey og medarbeidere, 2012; Kleinsasser og medarbeidere, 2005; Ginzkey og medarbeidere, 2009; Arabi, 2004). Man så imidlertid ingen effekter i humane lymfocytter etter 24 timers inkubasjon for nikotin (Ginzkey og medarbeidere, 2013). Mangelen på effekter i humane lymfocytter kan skyldes at DNA skaden ble reparert i løpet av den tiden forsøket pågikk.

Dannelsen av mikrokjerner (MK), ekstranukleære legemer som kan observeres i mikroskop, skyldes blant annet kromosombrudd og representerer derfor en irreversibel DNA-skade. Argentin og Cicchetti (2004) studerte dannelse av MK i humane gingivalfibroblaster etter eksponering for nikotin og fant at 1 µM nikotin økte frekvensen av MK signifikant. Tilsetninger av antioksidanter reduserte MK-dannelsen betydelig. Induksjon av MK ble også observert i en studie med humane lymfocytter (Ginzkey og medarbeidere, 2013), selv om en høyere nikotinkonsentrasjon var nødvendig i denne studien for å se effekt (100 µM). Addukt dannelse mellom nikotin og DNA ble rapportert av Cheng og medarbeidere (Cheng og medarbeidere, 2003), men dette ble imidlertid ikke verifisert i en nyere studie av Hecht (2012).

Lee og medarbeidere viste i en dyre- og celledstudie publisert i 2018 at damp fra e-sigaretter ga DNA skade (DNA addukter) og reduserte reparasjonsaktiviteten knyttet til DNA skader hos mus. Studien viste at nikotin og nikotin metabolitten (NNK) gitt hver for seg ga tilsvarende effekter (samme type DNA-addukter og endret reparasjonsaktivitet) i humane celler fra lunge og blære. Studien indikerer at nikotin omdannes in vivo

og i humane celler in vitro og kan gi DNA-skade (Lee og medarbeidere, 2018). (Se også TSNA – endogen dannelse av TSNA fra nikotin).

Det er noen få holdepunkter for at nikotineksponering kan skade DNA/arvestoffet direkte, mens det er noen holdepunkter for at nikotin kan skade DNA ved indirekte mekanismer som f.eks. økt dannelse av reaktive oksygenforbindelser. Samlet sett er det ikke entydig fastslått at nikotin er gentoksisk.

Dyreeksperimentelle studier (in vivo studier)

Kreftutvikling er en flertrinnsprosess som involverer mutasjoner i gener som koder for proteiner som styrer cellevekst, celledød og DNA-reparasjon. Det er særlig tre sett av gener som er mutert i kreftceller. Onkogener er gener som normalt stimulerer cellevekst, og disse blir overaktivert i kreftceller. Tumorsuppressorgener (bremsegener) er gener som normalt hemmer cellevekst, og de blir inaktivert i kreftceller slik at celledelingen kommer ut av kontroll. Dette gir en seleksjon av celler med gradvis økende kapasitet for proliferasjon, overlevelse, invasjon og metastase. I tillegg kan gener som normalt er med på å reparere skader i DNA, bli mutert i kreftceller. Vanligvis må det skje endringer i flere gener for at en kreftsvulst skal utvikle seg. Hvilke sett av gener som er involvert, vil variere fra krefttilfelle til krefttilfelle og mellom individer. En vanlig benyttet modell for kreftutvikling er en to-trinns modell, der det skilles mellom stoffer som kan initiere kreft og stoffer som virker på senere stadier av kreftutviklingen (tumor promotorer). Stoffer betegnet som komplette kreftfremkallende stoffer kan både initiere og fremme kreftutvikling.

Initiering og nikotin

Initiering er det første trinnet i en to-trinns modell for kreftutvikling. Initiatorer kan enten direkte eller etter omdanning (metabolsk aktivering) binde seg til cellens DNA. De kan da forårsake forandringer i DNA (mutasjoner). Siden initiering er resultatet av permanent genetisk forandring, vil eventuelle datterceller dannet ved deling av den muterte cellen også bære mutasjonen. Flere studier har undersøkt om nikotin alene kan være kreftfremkallende, ved å fungere som en initiator for kreftutvikling.

I en studie inhalerte hunnrotter nikotin via luften i kammeret der dyrene oppholdt seg i en periode på 2 år (Waldum og medarbeidere, 1996). Forfatterne rapporterte ingen økt dødelighet, eller økt forekomst av tumorer i eksponeringsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Nishikawa og medarbeidere studerte hvordan nikotin, kaffein, etanol eller natrium selenitt påvirket bukspyttkjertelkreftutvikling i hamstere etter initiering med N-nitrosobis(2-oxopropyl)-amin (BOP) (Nishikawa og medarbeidere, 1992).

Hunnhamstere ble gitt subkutane injeksjoner av BOP (10 mg/kg kroppsvekt) eller saltvann alene en gang i uken i 3 uker og deretter gitt forskjellige stoffer hvorav en gruppe fikk nikotin 25 ppm i drikkevannet de neste 37 ukene. Der nikotin ble gitt alene observerte forfatterne ikke noen økning i tilfeller av bukspyttkjertelkreft.

I en annen studie ble A/J mus ble eksponert for nikotin (nikotinhydrogentartrat) i drikkevann 0.44 $\mu\text{mol/mL}$ alene eller i ulike kombinasjoner med NNK (10 μmol) for å undersøke om nikotin fungerte som en tumorpromoter. Musene var 5 uker gamle ved

inkludering i forsøket og ble fulgt i 46 uker. Den daglige gjennomsnittlige nikotinmengden hver mus inntok ble oppgitt av forfatterne til 0.15 mg. For gruppen som fikk nikotin alene var plasmakonsentrasjonen av nikotin 0.61 ng/mL ved 18 dager og 0.40 ng/mL ved 46 uker. Forfatterene observerte ingen effekt på kreftforekomst ved eksponering for nikotin alene (Murphy og medarbeidere, 2011) (deler av denne studien er også beskrevet under nikotin og promotor effekter).

Maier og medarbeidere benyttet mus (AB6F1) som er en krysning mellom to andre musestammer (A/J og C57BL/6) for å benytte en stamme som var både følsom for kreftutvikling samt en stamme med økt preferanse for nikotin i drikkevannet. Ved eksponering for nikotin i drikkevannet 100 µg/mL rapporterte forfatterne at 1 av 10 mus utviklet lungekreft, men de fant ingen økning i forekomst når gruppen ble utvidet til 30 mus (Maier og medarbeidere, 2011) (deler av denne studien er også beskrevet under nikotin og promotor effekter).

Yokohira og medarbeidere studerte den toksisk effekten av gjentatt administrering av nikotin intratrakealt hos hannrotter fra de var 6 uker gamle til uke 30 (Yokohira og medarbeidere, 2012). Alle dyrene som ble gitt nikotin hadde inflammatoriske endringer i lunge. Forfatterne konkluderte med at toksisiteten av nikotin ikke kun er avhengig av total dose, men blir større ved repeterende eksponering.

I en annen studie fikk hunnmus subkutane injeksjoner av et nikotinsalt (nikotinhydrogentartrat) (3 mg/kg kroppsvekt/dag, 5 dager per uke i 24 måneder), mens en kontrollgruppe mottok saltvannsinjeksjoner (Galitovskiy og medarbeidere, 2012). Man fant at flere av de nikotineksponeerte musene utviklet svulster i livmor eller skjelettmuskulatur, mens ingen av kontrollmusene utviklet svulster. Svulstene i livmoren ble diagnostisert som leiomyosarkom (kreftform som utgår fra glatt muskulatur i livmoren), og de i skjelettmuskulaturen som rbdomyosarkoma (kreftform som utgår fra skjelettmuskulatur). Det ble ikke observert spredning/metastaser. Andre svulster, inkludert lungene, ble heller ikke observert. Rbdomyosarkom kan utvikles spontant i disse musene (Sher og medarbeidere, 2011), men som kommentert av andre gjelder dette ikke leiomyosarcom (Sanner og Grimsrud, 2015). Dette kan tyde på at utviklingen av leiomyosarkom skyldtes nikotineksponeeringen og at nikotin i denne dyremodellen er kreftfremkallende.

Schuller og medarbeidere undersøkte om hannhamstere som oppholdt seg i luft med økt oksygeninnhold (60 % hyperoksi) og ble gitt subkutane nikotininjeksjoner gjennom hele levetiden utviklet kreft. Hyperoksi er en modell for utvikling av lungeskade som medfører økt CO₂ nivå i lungene. Dette fremmer cellevekst. Ved nikotin eksponering vil nikotin bindes til de nikotinkolinerge reseptorer og ytterligere fremme vekst og eventuelt gi kreftutvikling. Hannhamstere som ble gitt nikotin utviklet et lavt, men signifikant antall tumorer. Disse var lokalisert i nesehule og lunge, ett av hamstere med tumor i nesehulen hadde også et adenokarsinom i binyrene (Schuller og medarbeidere, 1995). Kontrolldyr som fikk nikotin og gikk i vanlig omgivelsesluft eller ble gitt saltinjeksjon og oppholdt seg i luft med tilsvarende økt oksygeninnhold utviklet ikke svulster.

Tumor promotor aktivitet av nikotin

I følge to-trinns modell for kreftutvikling er tumor promotorer stoffer som påvirkere stadier etter initiering, og ikke gir kreft i seg selv, men kan øke effekten av kreftfremkallende initiatorer. Når initiatoreksponering fører til mutasjoner i eksponerte celler vil de være sårbare for effektene av stoffer med slike promotor egenskaper. Stoffer med promotoregenskaper kan blant annet fremme proliferasjon (celledeling), noe som gir et stort antall datterceller med mutasjonen induisert av initiatoren (The Cell: A molecular approach, 2nd edition, 2000). Nikotin i tobakksprodukter kan tenkes å fungere som promotor for kreftfremkallende stoffer i tobakksproduktene, men også som promotor for kreftfremkallende stoffer som vi kan bli eksponert for fra andre kilder.

Nikotin hadde promotoraktivitet (økt svulstdannelse) når det ble gitt sammen med DMBA (7,12-dimetylbenz [a] antracen) (et kreftfremkallende og arvestoffskadende tjærestoff) applisert til slimhinnen i kinnposen til hamstere (Chen og Squier, 1990). Dyrene eksponert for DMBA og nikotin hadde flere platepitelkasinomer sammenlignet med dyrene som fikk DMBA alene.

Som beskrevet i forrige avsnitt, studerte Nishikawa og medarbeidere de modulerende egenskapene til flere stoffer, inkludert nikotin på bukspyttkjertelkreftutvikling i hamstere etter initiering med N-nitrosobis(2-oxopropyl)-amin (BOP) (Nishikawa og medarbeidere, 1992). Hunnhamstere ble gitt subkutane injeksjoner av BOP (10 mg/kg kroppsvekt) eller saltvann alene en gang i uken i 3 uker og deretter gitt forskjellige stoffer hvorav en gruppe fikk nikotin 25 ppm i drikkevannet de neste 37 ukene. Kontrollgruppen fikk springvann alene etter BOP initiering. Kun BOP behandlede dyr utviklet kreft i bukspyttkjertelen (adenokarsinomer) og dysplasier. Antallet (the multiplicity) av karsinomer var signifikant høyere blant de dyrene som fikk koffein etter tumor initiering. Det ble ikke vist signifikant høyere tumorforekomst blant dyrene som ble gitt nikotin selv om en tendens ble antydnet.

To studier er blitt omtalt i i US Surgeon General hvorav kun abstrakt har vært tilgjengelig. I den ene studien ble det kreftfremkallende og arvestoffskadende stoffet MNNG (N-metyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin) gitt som initiator i en rotte magekreftmodell. Når MNNG ble gitt sammen med nikotin observerte forfatterne tidligere kreftutvikling og en dobling i antall svulster (Gurkalo og Volfson, 1982). I den andre studien, også omtalt i US Surgeon General, fikk hunnrotter det kreftfremkallende og arvestoffskadende stoffet NMU (N-nitrosometylurea) og forekomsten av brystkrefttumorer ble studert. I følge abstraktet utviklet det seg svulster hos alle dyrene som fikk NMU, mens eksponering for nikotin ikke modifiserte den NMU induerte kreftutviklingen (Habs og Schmähl, 1984).

Effekten av nikotin på utvikling av bukspyttkjertelkreft ble undersøkt i to forskjellige genetisk modifiserte musestammer (Ela-KRAS og KPC) med mutasjoner som ofte forekommer i slike svulster hos mennesker, og som kontroll i en musestamme som ikke har disse mutasjonene (C57BL/6) (Hermann og medarbeidere, 2014). Ela-KRAS og KPC

musestammene er genetisk modifiserte til å uttrykke mutert og aktiv form av KRAS genen i bukspyttkjertelen, i tillegg har KPC-stammen en mutasjon i TP53 genen. Disse mutasjonene gjør musene følsomme for kreftutvikling. Proteinet TP53 spiller en viktig rolle for at celler skal kunne reparere DNA skade eller celler med DNA skade skal gå i programmert celledød. KRAS onkogenet koder for et protein som under normale forhold kontrollerer celledeling. Mutasjoner i dette genen kan føre til kontinuerlig celledeling. KRAS er mutert i tilnærmet alle adenokarsinomer i utførselsgangene i bukspyttkjertelen hos menneske (Waters and Der, 2017).

Musene ble gitt nikotin via drikkevann 100 µg/ml i opp til 86 uker. Forfatterne rapporterte indirekte blodnivået for nikotin fra målinger av kotinin i urin hos musene (Hermann og medarbeidere, 2014). Kotinin-nivåene var i følge forfatterne i størrelsesorden sammenlignbare med det man kan se hos røykere (og snusbrukere, vår kommentar). Forfatterne så ingen utvikling av svulster hos C57BL/6 musene som kun fikk nikotin. I de muterte musene induserte nikotin økt celledeling av de acinære cellene via økt AKT- og ERK1/2-aktivering. Nedstrøms for ERK1/2 ble da C-MYC aktivert. Dette førte til hemming av Gata6-promotoraktivitet, tap av GATA6-protein (transkripsjonsfaktor som regulerer celledifferensiering under organutvikling) og dedifferensiering av de acinære cellene. Studien indikerer videre at effektene ble initiert via nikotin-mediert aktivering av $\alpha 7$ -nACh reseptoren.

Reduksjonen i mengde Gata6/GATA6 ble også observert etter 2 og 86 uker hos C57BL/6-mus. Økt antall pankreatisk intraepiteliale neoplasier samt aggressivitet og grad av dysplasi, ble observert hos begge de genetisk modifiserte musestammene ved eksponering for nikotin. Et økt antall sirkulerende kreftceller og deres spredning til leveren ble observert hos KPC-mus eksponert for nikotin, sammenlignet med mus som ikke ble utsatt for nikotin. Forfatterne viser således at nikotin fremmer utvikling av forstadier til kreft i celler fra bukspyttkjertel med uttrykk av aktiv KRAS (Hermann og medarbeidere, 2014).

Nikotin som promotor etter initiering med NNK

Andre studier har undersøkt nikotins evne til å fremme kreftutvikling initiert av 4-(metyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK). Maier og medarbeidere (2011) gjennomførte en serie studier for å avgjøre om nikotineksponering ville fremme kreftutvikling induert av NNK. Det ble benyttet flere modeller, inkludert en krysset A/J- og C57BL/6-musestamme (AB6F1), en mutant KRAS musestamme basert på C57BL/6 bakgrunn. For å studere om nikotin medierte NNK induert kreft ble AB6F1 mus injisert 3 ganger i uken med NNK (100mg/kg kroppsvekt), en uke etter siste injeksjon fikk musene nikotin i drikkevannet i 12 uker. Forfatterne fant en økning i antall mus med svulster når nikotin ble gitt via drikkevann ved sammenlignet med dyrene som bare fikk NNK, men denne økningen var ikke statistisk signifikant. Gruppene av mus i forsøket var for øvrig små (n=10) (Maier et al., 2011).

AB6F1 stammen ble også benyttet for å studere hvordan nikotin påvirket kreftutvikling og vekst av subkutan injiserte NNK induerte lungekreftceller (adenokarsinom) fra A/J mus. Nikotin, ble gitt via drikke vann (100 µg/ml) eller intraperitonalt, 1 mg/kg kroppsvekt, justert av forfatterne til 0,6 – 1 mg/kg kroppsvekt da 10 % av musene døde

ved injeksjon av 1 mg/kg kroppsvekt nikotin. Doseringsregime er oppgitt av forfatterne til å være likt det benyttet av Davis og medarbeidere (se under) (2009). Heller ikke her førte nikotin gitt via drikkevannet til økt tumorforekomst vekst eller økt dannelsen av metastaser (svulstspredning).

I en studie som også er beskrevet under avsnittet om initiering og nikotin, studerte Murphy og medarbeidere (2011) A/J-mus og fant ingen forskjell i tumorutvikling om nikotin gitt via drikkevann 0.44 $\mu\text{mol/mL}$ ble gitt før eller etter NNN, sammenlignet med NNN alene.

Davis og medarbeidere studerte nikkotins effekter på subkutan injisert kreftceller og NNN induert kreft hos henholdsvis BALB/c mus og A/j mus (Davis og medarbeidere, 2009). Forfatterne rapporterte at mus-adenokarcinomceller implantert subkutan i BALB/c-mus viste økt tumorvekst, tumor tilbakefall og spredning til lunge dersom dyrene fikk påfølgende dosering med nikotin enten gitt via intraperitoneale injeksjoner (1mg/kg kroppsvekt) tre ganger i uken eller med transdermal plaster (0,45 mg per plaster, totalt 25 mg/kg kroppsvekt) skiftet daglig i to uker. Musene som fikk nikotin via i.p. injeksjoner hadde en gjennomsnittlig nikotin konsentrasjon på 3 $\mu\text{g/ml}$ i urin, mens de som fikk nikotin via transdermale plaster hadde en gjennomsnittlig nikotin konsentrasjon på 5 $\mu\text{g/ml}$. I den delen av studien der det ble studert om nikotin påvirket NNN-indusert kreft, ble NNN injisert (100mg/kg kroppsvekt) en gang i uken i fem uker etterfulgt av i.p injeksjoner av nikotin 3 ganger i uken i 28 uker. Nikotin økte både antall svulster og størrelsen på svulstene sammenlignet med kontroll gruppen (Davis og medarbeidere, 2009).

Iskander og medarbeidere studerte hvordan nikotin påvirket NNN induert lungekreft og hvordan β -Cryptoxanthin (BCX; et naturlig pigmentstoff som er sterkt assosiert med redusert lungekreftrisiko i flere kohort studier)) kunne motvirke nikkotins effekt på lungekreft hos A/j mus (Iskander og medarbeidere, 2012). NNN ble administrert intraperitonealt 100mg/kg kroppsvekt, og 2 uker senere ble nikotin injisert intraperitonealt 1mg/kg kroppsvekt 3 ganger i uken i 10 uker. Forfatterne rapporterte at nikotinesponering økte både størrelse og antall på NNN induerte lungesvulster i A/J mus. Denne tumor promotoreffekten var assosiert med en signifikant reduksjon i sjans for å overleve og redusert uttrykk/mengde av lunge Sirtuin 1 (SIRT1), et foreslått tumor suppressor protein. (For øvrig ble det vist at BCX reverserte nikotin effektene).

Nakada og medarbeidere studerte effekten av nikotin og nedbrytningsproduktet kotinin på kreftceller subkutan injisert i C57BL/6 mus og NNN induert kreft i A/j mus (Nakada og medarbeidere, 2012). Der kreftceller ble injisert fikk musene 100 $\mu\text{g/ml}$ nikotin eller kotinin i drikkevannet og musene ble undersøkt etter 14 dager. Både den gruppen som fikk nikotin og den som fikk kotinin hadde økt vekst av svulstene sammenlignet med kontroll gruppen. For A/j musene ble NNN injisert (2 mg) intraperitonealt. Musene fikk dagen etter NNN injeksjon enten nikotin 100 $\mu\text{g/ml}$, eller kotinin i henholdsvis 100 $\mu\text{g/ml}$ eller 300 $\mu\text{g/ml}$ i drikkevannet. Etter 16 uker ble musene avlivet og lungene undersøkt. Antall (mikroskopisk) detekterbare

adenokasinomer induisert av NNK var statistisk signifikant økt i gruppen som fikk 300 µg/ml kotinin i drikkevannet.

Virkningen av nikotin på tumorvekst og nydannelse av kar i tumorvev

Heeschen og medarbeidere studerte om nikotin kunne øke kardannelsen i svulstvev (2001). Kreftceller ble injisert i musene (C57BL/6j) og deretter ble nikotin administrert i drikkevannet 100 µg/ml i 16 dager. Forfatterne rapporter økt tumorvekst i nikotingruppen både der kreftceller ble implantert subkutant og i lungekreft modellen sammenlignet med kontrollgruppen. I de forsøkene musene fikk kreftceller i lunge og nikotin i drikkevann, måtte musene avlives etter 12 dager. I lungekreftmodellen ble det sett at nikotin økte tumorveksten og vaskulariseringen samtidig. Effektene ble mediert via de nikotinkolinerge reseptorene ved nikotin konsentrasjoner som i følge forfatterne er fysiologisk (pathophysiologically) relevante konsentrasjoner. I en oppfølgende studie ble det funnet at nAChR antagonister hemmet denne karfremmende effekten av nikotin. Nikotin økte svulstprogresjonen i fire av de seks forsøkene (Heeschen og medarbeidere, 2002).

For å undersøke nikotins evne til å fremme vekst av kreftceller, har kreftceller fra mennesker blitt transplantert (xenograft) til mus eller rotte. Al-Wadei og medarbeidere ga hannmus en subkutan injeksjon med celler som stammet fra en kreftsvulst i bukspyttkjertelen og fant at 0,2 mg/ml nikotin i drikkevann økte xenograftstørrelsen betydelig (Al Wadei og medarbeidere, 2009). Jarzynka og medarbeidere ga ovariektomiserte nakenmus nikotin (0,2 mg/ml drikkevann) i 5 uker etter implantering av humane A549 lungekreft celler. Hvis musene også mottok kjønnshormonet østradiol, økte tumorstørrelsene betydelig (Jarzynka og medarbeidere, 2006).

En oppsummering av nikotin som initiator og promotor i dyrestudier

Flere dyrestudier har belyst spørsmålet om nikotin alene kan gi kreft eller kun fremme kreftutvikling initiert av andre stoffer. Resultatene fra disse studiene varierer. To av studiene beskrevet over fant imidlertid at nikotin alene økte kreftforekomst når det ble tilført henholdsvis ved subkutane injeksjoner til hamstere i en modell for utvikling av lungeskade og via subkutane injeksjoner til mus.

Årsaken til variasjonen i resultater kan være mange. Eksempelvis vil effekter av kjemikalier kunne variere med kjemikalets form (salt eller fritt), og sensitivitet for stoffers kreftfremkallende egenskaper kan variere mellom arter og mellom stammer innad i arten. I tillegg vil ulik eksponeringsvei (oralt, intraperitonealt eller subkutant) påvirke konsentrasjonen av nikotin i systemisk sirkulasjon (blodbanen). Omsetningen av nikotin hos mus og rotter foregår som hos mennesker mest i leveren via CYP-enzymene. Det medfører at det ved oral og intraperitoneal tilførsel av nikotin vil være en betydelig omdannelse av nikotin til kotinin i lever før nikotinet når systemisk sirkulasjon (første passasje metabolisme). Halveringstiden hos mus har vært oppgitt i størrelsesorden 6-7 minutter for nikotin, mens den hos menneske er oppgitt til tilnærmet 2 timer. Dette medfører at man hos gnagere må beregne tilført nikotinmengde slik at den gir en konsentrasjon i blodet tilsvarende det man vil forvente hos individer som bruker tobakk (røyk, røykfritobakk). Ellers vil observasjonene være mindre relevante for mennesker.

Dette forholdet er i varierende grad tatt hensyn til i dyrestudiene som foreligger. Som beskrevet av Murphy og medarbeidere (2011), er en hovedinnvending til deres eget arbeid, at nikotinomsetningen hos mus er rask og at konsentrasjonen av nikotin i systemisk sirkulasjon er signifikant lavere enn hos røykere.

Flere studier har også sett på effekt av nikotin gitt sammen med stoffer som kan skade arvestoffet og fremkalle kreft. I noen av studiene gjengitt over fremmer nikotin kreftutvikling initiert av både andre kreftfremkallende stoffer enn NNK og etter initiering med NNK. I tillegg er det gjennomført en omfattende studie der forfatterne viser at nikotin fremmer utvikling av forstadier til kreft i celler fra bukspyttkjertel med uttrykk av aktiv KRAS, en mutasjon som ofte forekommer ved kreftutvikling hos mennesker. De begrensninger i studiedesign og gjennomføring som er diskutert over, gjelder også for promotorforsøkene. Som en forklaring på de varierende resultatene er det også foreslått at nikotin har en dose-terstel både som tumor initiator og som promotor, altså at nikotin-konsentrasjoner under et slikt terskel nivå ikke vil gi noen observerbar effekt. Det har også vært antydning som en forklaring på de sprikende resultatene at man har tidsavhengige endringer i uttrykk av viktige signalveier for f.eks. celledeling, cellemodning og celledød (PI3 kase/Akt; nikotinkolinerge reseptorer). Dette vil si at eksponeringstiden, hvor lenge man (celler, dyr) har vært utsatt for nikotin kan være avgjørende for det utfallet man observerer.

Samlet sett gir ikke de dyreeksperimentelle studiene grunnlag for å hverken fastslå med sikkerhet eller avvise at nikotin er kreftfremkallende i seg selv (et fullstendig kreftfremkallende stoff). De dyreeksperimentelle studiene indikerer at nikotin kan være en promotor, det vil si at nikotin kan fremme allerede initiert kreftutvikling.

Virkning av nikotin på kreftterapi rettet mot vekstfaktor reseptor

Epidermal vekstfaktor (EGF) overuttrykkes i mange kreftformer. EGF binder seg til celleoverflate-reseptoren EGFR. Dette induserer fosforylering av reseptoren (p-EGFR) som i tillegg til å fungere som en tradisjonell reseptor er vist å kunne translokere til cellekjernen, noe som er vist å gi dårligere prognose for noen kreftformer (Wang et al., 2010). En studie fra 2018 undersøkte nikotins betydning for metastasedannelse og resistens mot anti-EGFR-terapi med cetuximab i epiteliale kreftceller fra hode og halsregionen. Cetuximab er et antistoff som blokkerer EGFR reseptorene for vekstfaktor på cellenes overflate. Resultatene viste blant annet at nikotineksposering reduserte effektene av cetuximab behandling, dvs. kreftcellene fikk økt evne til proliferasjon, migrasjon og invasjon. Dyreforsøk støttet observasjonene som ble gjort i forsøkene med kreftcellelinjen ved at nikotin økte forekomsten av lymfeknute metastaser fra transplanterte svulster (xenograft), mens en hemmer av nikotinkolinerg reseptor reduserte lymfeknutemetastaser og kjernelokalisering av p-EGFR i de transplanterte svulstene. Dette tyder på at nikotin kan bidra til å redusere effekten av cetuximab behandling (Shimizu og medarbeidere, 2018).

Kjemoterapi og strålebehandling

Allerede i 1988 rapporterte Berger og Zeller (1988) at nikotin kunne påvirke effekten av anti-tumor legemidler. I flere senere in vitro-eksperimenter med forskjellige maligne cellelinjer har det blitt vist at nikotin (1 μ M) reduserte de anti-proliferative og

pro-apoptotiske effektene av kjemoterapeutiske legemidler på disse cellene (Shen og medarbeidere, 2010; Banerjee og medarbeidere, 2013; Dinicola og medarbeidere, 2013). Disse effektene ble delvis reversert når man hemmet den nikotin-kolinerge reseptoren $\alpha 7$ -nAChR (Dinicola og medarbeidere, 2013).

I mus inokulert med celler fra en human lungekreft cellelinje (xenotransplantat) og i lungekreft cellelinjer (A549 og H460), økte nikotin-eksponering transplantatveksten og overlevelsesevnen til lungekreftcellene når disse ble utsatt for stråleterapi eller kombinert kjemoterapi og stråleterapi. Denne effekten ble redusert ved hemming av $\alpha 7$ -nikotinkolinerg reseptor før nikotineksponering og strålebehandling (Warren og medarbeidere, 2012). Det er derfor mulig at bruk av nikotinprodukter under kreftbehandling kan redusere effekten av behandling på grunn av nikotins aktivering av nikotinkolinerg reseptor. Det er også vist at nikotin aktiverer mitogenaktivert protein (MAP) kinase signalveien i lungekreftceller (Heusch og Maneckjee, 1998) som igjen vil øke ekspresjon av bcl-2-proteinet og hemme programmert celledød (apoptose). Disse effektene kan også bidra til en redusert effekt av kjemoterapi hos de som eksponeres for nikotin.

Banerjee og medarbeidere inokulerte celler fra en bukspyttkjertelkreft-cellelinje subkutant i hannmus (Banerjee og medarbeidere, 2013). Musene ble behandlet enten med intraperitoneale injeksjoner (i.p.) av cytostatika preparatet gemcitabin to ganger i uken, 1 μ M nikotin i drikkevannet eller med både nikotin i drikkevannet og gemcitabin i.p. injeksjoner. Alle behandlinger startet 1 dag etter s.c. inokulering av tumorcellene og dyrene ble observert i 30 dager. Behandling av musene med gemcitabin alene reduserte xenograftvolumener i uke 2-4 med 20 %. Nikotinbehandling reduserte signifikant denne cytostatikaeffekten. Analyser av en av kreftcellelinjene viste at dyrene som ble behandlet med bare gemcitabin hadde økte nivåer av spaltet caspase-3, en indikasjon på at en apoptoseprosess er indusert. Dette er forenlig med gemcitabins evne til å indusere apoptose (programmert celledød). Ved samtidig eksponering for nikotin og gemcitabin så man redusert caspaseaktivering. Forskerne fant altså endringer som ble antatt å skyldes medikamentet, og de fant tegn til reduksjon av denne effekten når medisinen ble gitt samtidig med nikotin.

Nikotin, kreftrisiko for mennesker

Det finnes svært lite data om kreftrisiko hos mennesker relatert til nikotineksponering alene inkludert eksponering for produkter som NRT og e-sigaretter. Per i dag har vi ikke kunnskap fra studier med mennesker som tyder på at nikotin i seg selv har kreftfremkallende egenskaper hos menneske.

Konklusjon

- Det er noen få holdepunkter for at nikotineksponering kan skade DNA/arvestof-fet direkte, og det er noen holdepunkter for at nikotin kan skade DNA ved indirekte mekanismer som f.eks. økt dannelse av reaktive oksygenforbindelser eller via endogen dannelse av TSNA. Samlet sett er det ikke entydig fastslått at nikotin er gentoksisk.
- Nikotins evne til alene å fremkalle kreft er undersøkt i dyreforsøk. Samlet sett gir ikke de dyreeksperimentelle studiene grunnlag for med sikkerhet å fastslå eller avvise at nikotin er kreftfremkallende i seg selv.

- Det er vist i celleforsøk at nikotin aktiverer en rekke signalsystemer i cellene som er relevante mht. om nikotin kan fremme kreftutvikling (promotor effekt) når slik utvikling først er igangsatt av kjente kreftfremkallende stoffer.
- De dyreeksperimentelle studiene indikerer at nikotin kan være en promotor, det vil si at nikotin kan fremme allerede initiert kreftutvikling.
- Det er i dyreforsøk vist at nikotin kan redusere effekten av kreftbehandling i form av vekstfaktor reseptorblokade, kjemoterapi og stråleterapi

Nikotin og hjerte- og karsystemet

Nikotin har veldokumenterte akutte effekter på hjerte- og karsystemet (Scenhir, 2008). Nikotin kan påvirke det sympatiske nervesystemet og vil på denne måten øke hjertefrekvensen, påvirke hjertemuskelens funksjon og motstanden i hjertets blodårer. I tillegg kan nikotin redusere følsomheten for insulin, som igjen kan øke risikoen for åreforkalkning. Samlet kan disse effektene av nikotin tenkes å bidra til økt risiko for hjerte- og karsykdom hos snusbrukere.

I 2016 ble det publisert en oversiktsartikkel (Benowitz og medarbeidere, 2016) som blant annet omtalte kardiovaskulære effekter av nikotin og hvilke konsekvenser dette har ved bruk av e-sigaretter. De samme konsekvensene er sannsynligvis aktuelle for nikotinesponering ved bruk av snus. Denne gjennomgangen er utgangspunkt for å se om det siden forrige helserisikovurdering av snus/nikotin er kommet nye relevante data om kardiovaskulære effekter av nikotin. Mange av artiklene det refereres til er imidlertid publisert før 2014, men tas med her for å gi et helhetlig bilde av kunnskapsstatus. Noen av effektene kan redusere blodtilførsel til vev og kan medvirke til akutte iskemiske hendelser, mens andre effekter som de på lipider, insulinresistens og diabetes, samt hypertensjon, kan ha betydning for åreforkalkning (aterogenese). Det er betydelig overlapp mellom mekanismer og type kardiovaskulær risiko.

Effekter av nikotin på blodkretsløpet

Systemiske effekter av nikotin på blodkretsløpet formidles hovedsakelig ved aktivering av nikotin-acetylkolinreseptoren (nAChR) i det perifere og sentrale nervesystemet. Nikotinesponering øker hjertefrekvens og blodtrykk (U.S. Department of Health and Human Services, 2010). Mengden blod som hjertet pumper ut øker som følge av økt hjertefrekvens, økt kontraktilitet i hjertemuskelen og økt tilførsel/fylling av blod til hjertet, det siste på grunn av sammentrekning av venene (venekonstriksjon). Samtidig med at nikotin gir en sammentrekning av blodårer i hud og hjertets kransårer (koronare blodårer), utvides blodårene i skjelettmuskulaturen. Sammentrekning av blodkar i huden resulterer i redusert hudtemperatur på fingertuppene.

Nikotin og blodgjennomstrømming i hjertets kransårer

Nikotin kan ved å øke mengden adrenalin/noradrenalin (katekolaminer) påvirke både α 1-adrenerge (karkontraherende) og β 2-adrenerge (kardilaterende) reseptorer i hjertets kransarterier. Utover dette, kan nikotin øke mengden blod hjertet pumper ut som igjen kan lede til blodstrømsmediert karutvidelse (flow mediated dilation; FMD). Nettoeffekten på blodtilførselen i kransårene ved nikotin eksponering er en balanse

mellom disse påvirkningene. Det er også viktig å bemerke at hjertets økte arbeid (økt hjerterate og blodtrykk) ved nikotin eksponering, medfører et økt behov for blodtilførsel til hjertemuskulaturen.

Nikotin og hjertesvikt

Remodellering av hjertemuskulaturen er en avgjørende prosess ved utvikling av hjertesvikt. β -adrenerg stimulering øker vevsremodellering, inkludert hypertrofi og fibrose (van Berlo og medarbeidere, 2013). Vedvarende sympatisk aktivering utløst av nikotin, kan medvirke til remodellering av hjertemuskulaturen. I noen dyrestudier er det vist at nikotin fremmer remodellering og fibrose (Jensen og medarbeidere, 2012).

Nikotin og utvikling av arytmier

Røyking øker risikoen for hjertedød mer enn forventet utifra risikoen for hjerteinfarkt. Nikotin kan medvirke til dette ved å redusere relativ blodtilførsel (iskemi) men også ved å påvirke hjerterytmen. Ved å øke katekolaminfrigjørelsen fra binyrene, kan nikotin øke risikoen for ventrikulær takykardi og hjerteflimmer (ventrikkelflimmer). Dyrestudier har vist at nikotin senker terskelen for ventrikkelflimmer og fremmer utviklingen av ventrikkelflimmer etter eksperimentelt induisert hjerteinfarkt.

Røyking er forbundet med økt risiko for atrieflimmer (forkammerflimmer). Dette forårsakes sannsynligvis av både atriell fibrose (remodellering av hjertemuskulaturen) og systemisk katekolamin-frigivelse, nikotin kan bidra til begge forhold. Nikotinmediert katekolaminfrigivelse kan også en del av årsaken til at røykere med implanterte hjertestartere har høyere risiko for uventet støt fra hjertestarteren sammenlignet med ikke-røykere.

Nikotin og utvikling av blodpropp (trombose)

Nikotin forårsaker umiddelbar aktivering av blodplater i noen dyreforsøk, antagelig grunnet adrenalin-frigjøring. I langtidsstudier av gnagere ser man også redusert blodplateaktivering. In vitro- og in vivo-studier som sammenligner sigaretter med normalt og lavt nikotininnhold antyder at nikotin kan redusere blodplateaggregering hos mennesker (Girdhar og medarbeidere, 2008). De fleste studier med nikotinmedikamenter (NRT) og røykfri tobakk, som analyserer mengden tromboksan A2 metabolitt (tromboksan; aktiverer blodplater og fremmer trombose) utskilt i urin, indikerer at nikotin ikke aktiverer blodplatene (U.S. Department of Health and Human Services, 2010; Benowitz, 2003).

Nikotin og endotelial dysfunksjon

Endotelceller er avgjørende for blodårenes funksjon, de kan hemme betennelse, forhindre blodplateaktivering og medierer blodstrømsmediert karutvidelse. Nikotin infundert lokalt og bruk av nikotin nespray hos mennesker kan redusere endotelfunksjonen.

Nikotin og dyslipidemi

Nikotin induserer lipolyse via β -AR, og øker konsentrasjonen av frie fettsyrer i plasma. Dette kan resultere i økt syntese av LDL og senking av HDL (U.S. Department of Health

and Human Services, 2010; Andersson og medarbeidere, 2001). LDL knyttes til helseskadelige utfall mens HDL regnes som et helsefremmende kolesterol.

Studier av brukere av nikotintyggegummi rapporterte ingen effekt på serumlipider, selv om en tverrsnittsstudie av røykfrie tobakksbrukere fant en høyere forekomst av hyperkolesterolemi. På tross av at nikotin potensielt kan medvirke til dyslipidemi, viser flere avvenningsstudier med bruk av nikotin-erstatningsprodukter og nikotinespray redusert dyslipidemi med betydelig forbedring i HDL/LDL-forholdet (U.S. Department of Health and Human Services, 2010; Murray og medarbeidere, 1996).

Nikotin og insulinresistens

Nikotin kan øke insulinresistensen via økte nivåer av insulin-antagonistiske hormoner (katekolaminer, kortisol og veksthormon). Nikotin har også direkte effekter på celleprossesser i fettvev som kan medvirke til insulinresistens (Wu og medarbeidere, 2015). Bruk av nikotintyggegummi kan forårsake hyperinsulinemi og insulinresistens, effektene er doseavhengige. Nikotin vurderes som avgjørende for at tobakksrøyk medfører insulinresistens hos mennesker (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).

Nikotinpreparater og kardiovaskulær sykdom

Randomiserte kliniske studier der man har undersøkt nikotinerstatningspreparater (NRT) i forbindelse med røykeavvenning for pasienter med hjerte- og karsykdommer, kasus-kontrollstudier, langsiktige longitudinale studier og meta-analyser har ikke funnet økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter som får nikotinmedisinering, selv i sammenheng med akutte og kronisk hjerte og karsykdommer (U.S. Department of Health and Human Services, 2014, Murray og medarbeidere, 1996; Mills og medarbeidere, 2013; Joseph og medarbeidere, 1996). En nettverksmetaanalyse utført i 2013 av 63 randomiserte studier av røykestopp, inkludert 21 NRT-studier, 28 bupropionstudier og 18 varenicilin-studier, viste en liten økning i mindre alvorlige kardiovaskulære hendelser (takykardi og arytm) ved bruk av NRT. Ingen av behandlingene medførte økning i alvorlige kardiovaskulære utfall (dødsfall, hjerteinfarkt eller hjerneslag) (Mills og medarbeidere, 2013). Det er viktig å understreke at dette er studier av røykere som bruker nikotinpreparater til avvening og derfor ikke er direkte overførbare til befolkningen som helhet. Studiene sier derfor mer om sikkerheten ved bruk av NRT ved røykeslutt enn om sikkerheten av å bruke nikotinholdige produkter generelt.

Konklusjon

- Nikotinesponering har akutte effekter på hjerte- og karsystemet i form av økt hjerterefrekvens og økt blodtrykk.
- Det er uavklart om nikotinesponering spiller en rolle i utvikling av åreforkalkning (aterosklerose) og akutt koronar hjertesykdom (samlebetegnelse på hjertekrampe og hjerteinfarkt).
- Nikotin vil sannsynligvis øke hjerterefrekvensen, påvirke hjertemuskelens funksjon og motstanden i hjertemuskelens blodårer via det sympatiske nervesystemet.

- Nikotin kan redusere følsomheten for insulin, noe som igjen kan øke risikoen for åreforkalkning.
- Samlet kan disse effektene av nikotin tenkes å bidra til økt risiko for kardiovaskulær sykdom hos både røykere og snusbrukere.

Nikotin og reproduktiv helse

Reproduktiv helse refererer til sykdommer og tilstander som påvirker de mannlige og kvinnelige forplantningsorganene i alle stadier av livet, samt graviditet og fødselsutfall. Røyking før og under svangerskapet utgjør en viktig årsak til redusert fertilitet hos mor, i tillegg til økt sykkelighet og dødelighet hos mor, foster og spedbarn. (Røyking har også betydning for sædkvalitet/mannlig infertilitet). Kunnskap om hvilken betydning nikotin har for disse helseutfallene kommer i stor grad fra studier som sammenligner effekten av snusbruk og røyking før og under graviditet, siden snusprodukter ikke utsetter brukere for forbrenningsprodukter, mens nikotin er en av hovedkomponentene i begge tobakksprodukter (se kapittel om snus og svangerskap).

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

En nylig minireview gikk gjennom prevalens og risiko ved bruk av snus eller nikotin ertsatningsprodukter (NRT) under graviditet og amming (Kreyberg og medarbeidere, 2019). Eksponering for tobakk og nikotin i fosterlivet er imidlertid fortsatt relativt lite hyppig. Tallene for snusbruk i Norge tilsier at 3,4 % av kvinnene i et utvalg bruker snus i første trimester, men i tredje trimester er tallet 2,1 % (Rygh og medarbeidere, 2016).

Risikoen for negative helseeffekter på barn som ble utsatt for NRT under graviditet, var ikke entydige. En forklaring kan være det varierende nivået av nikotineksposering i de forskjellige studiene. Registerstudier av NRT-bruk i svangerskapet viste økt risiko for lav fødselsvekt og for tidlig fødsel (Froisland, 2017) samt infantil kolikk (Berlin og medarbeidere, 2014), mens randomiserte kontrollerte studier ikke viste økt risiko for helseskadelige fødselsutfall (som abort, dødfødsel, død før 2 år eller lavfødselsvekt (Coleman og medarbeidere, 2012). Coleman fant imidlertid høyere forekomst av keisersnitt blant NRT gruppen sammenlignet med placebogrupperen, men antydnet at dette kunne være tilfeldig funn. Forfatterne skrev videre at fravær av funn ikke måtte tolkes som at NRT var uten helserisiko. Til å konkludere om dette var blant annet antall deltakere i studien for lavt. Cooper og medarbeidere, (2014) i sin studie fant at barn der mor hadde brukt NRT under svangerskapet hadde 73 % av barna ingen påvirkning på utvikling, mens for placebo gruppen var tallet 66 %.

Konklusjon

- Nikotin spiller sannsynligvis en viktig rolle for den økte risikoen for uønskede effekter på reproduktiv helse som man ser i forbindelse med bruk av snus.

Nikotin og lungeutvikling

Lungeutviklingen hos mennesker foregår gjennom fosterlivet og fortsetter til tidlig voksenalder. Denne utvikling er nøye regulert, og miljøfaktorer både i fosterlivet og etter fødselen kan påvirke disse prosessene. Nikotin passerer placenta og kan binde seg til nikotinkolinerge reseptorer i lungene hos fosteret (Bruin og medarbeidere, 2010; Sekhon og medarbeidere, 1999). Dette gjør at nikotin kan påvirke lungene på både fysiologiske og helseskadelige måter under utvikling. Dette støttes av flere dyrestudier som har vist at nikotineksposering under svangerskapet har skadelige effekter på lungeutvikling og lungefunksjon også postnatalt.

Virkningene av nikotin kan forekomme svært tidlig i lungeutviklingen. Eksempelvis har det blitt vist at embryonale stamceller fra aper uttrykker nikotinkolinerge reseptorer, at nikotin gjennom binding til disse reseptorene nedregulerer uttrykket av transkripsjonsfaktoren n-Myc (proto-onkogen viktig i blant annet regulering av differensiering), og at de eksponerte stamcellene differensierte til celler med fibroblast- karakteristika (ikke morfologisk, men på genuttrykk-nivå). Dette viser at eksponering for nikotin under embryogenese kan påvirke embryonal stamcelle-differensiering i dyreforsøk (Ben-Yehudah og medarbeidere, 2013).

I dyreforsøk har man også sett at effektene av nikotin opptrer senere i fosterutviklingen. Sekhon og medarbeidere implanterte nikotinpumper i drektige rhesusaper og fant redusert total kroppsvekt og alveolær hypoplasi i avkommene. De fant også at nikotin økte ekspresjonen av $\alpha 7$ - nACh reseptorer i luftveisbrusk og blodkar i de føtale lungene, men at andre nikotinreseptor-subtyper ikke var oppregulert av nikotin selv om de var uttrykt i føtale lunger (Sekhon og medarbeidere, 1999).

Nylig har genomiske og epigenetiske risikofaktorer, som forandringer i DNA-metylering induisert av eksponering for tobakksrøyk i fosterlivet blitt identifisert som mulige faktorer som kan påvirke risikoen for senere lungesykdom. Nikotins betydning for slike direkte effekter på genekspresjon i lungene må avklares, men det er vist at nikotin i en veletablert rotte in utero-eksponeringsmodell ga effekter på lungeutvikling i neste generasjons avkom (Rehan og medarbeidere, 2012).

Epitelial mesenkymal transisjon (EMT) er en del av helingsprosessen etter lungeskade. Graden av lungeskade hos fostere forårsaket av nikotin eksponering, kan vurderes ved å måle graden av EMT i lunger hos nyfødte rotter. Chen og medarbeidere eksponerte gravide Sprague-Dawley-rotter for nikotin gitt subkutant (6 mg/kg/dag). Resultatene viste at nikotineksposering under svangerskap og i ammeperioden førte til signifikant økt EMT og lungefibrose hos rotteavkom (Chen og medarbeidere, 2015).

En senere studie sto i kontrast til de funnene Chen og medarbeidere gjorde. Sakurai og medarbeidere (2016) undersøkte om EMT-endringer oppsto i rotteavkom etter eksponering av rottemor for nikotin [1 mg/kg subkutan] en gang daglig fra dag 6 i fosterlivet til postnatal dag 21. I tillegg ble isolerte alveolære rotte lunge type II celler fra foster dyrket og behandlet med nikotin i 24 timer. Analysene viste at proteinnivåene for myogene differensieringsmarkører var økt betydelig, mens epitelcellemarkører, samt typiske markører for EMT ikke viste noen signifikant forskjell mellom nikotin-eksponerte rotter og kontrolldyr. Samlet tyder resultatene på at perinatal nikotineksponeering ikke fører til EMT, men myogenese (dvs. dannelse av muskelvev under fosterutvikling) og at dette er årsak til den lungefenotypen man ser i perinatalt nikotin-eksponert rotteavkom (Sakurai og medarbeidere, 2016). Forskjellen fra resultatene til Chen og medarbeidere mht. EMT kan henge sammen med forskjeller i dosen nikotin dyrene fikk.

Elastin er et protein som spiller en avgjørende rolle i lungene. Elastins forløper tropoelastin syntetiseres hovedsakelig perinatalt, deretter reduseres produksjonen. Når tropoelastin er dannet blir det utskilt i den ekstracellulære matriksen og settes sammen med andre tropoelastinproteiner til elastinfibre. Så må elastinfibrene kryssbindes med hverandre ved hjelp av enzymet lysyloksidase (LO), en prosess som kan hemmes av nikotin. Det er derfor mulig at personer som produserer utilstrekkelige mengder tverrbundet elastin in utero, f.eks. som følge av nikotineksponeering, har økt sannsynlighet for utvikling av kronisk obstruktiv lungesykdom (kjennetegnet ved tap av elastisitet) som voksne (Janssen and Oudijk, 2017).

Prenatal nikotineksponeering av mus har vist seg å føre til redusert forsert ekspirasjonsvolum i voksen alder, men ikke i $\alpha 7$ nAChR knockout-mus (Wongtrakool og medarbeidere, 2012). Lignende funn med redusert/forstyrret lungevekst og alveolær utvikling har blitt sett i andre studier med gnagere (Larcombe og medarbeidere, 2011; Maritz og medarbeidere, 2011). Dyreforsøk tyder også på at eksponering for nikotin i fosterlivet endrer immuncellers (makrofager) egenskaper (fenotype) ved at de endrer seg til såkalte M2 makrofager. Dette er en type makrofager som demper betennelse og fremmer vevsreparasjon (Wongtrakool og medarbeidere, 2012). Det er også verdt å merke seg en studie fra Storbritannia som rapporterte at barn av mødre som fikk nikotinerstatningsterapi i løpet av første trimester eller en måned før unnfangelsen, hadde en signifikant økning i misdannelser i luftveiene (respiratoriske anomalier; ikke oppgitt hva slags), men ikke i andre organspesifikke systemer (Dhalwani og medarbeidere, 2015). Selv om det var få individer (10 stk) og forfatterne er varsomme med å trekke konklusjoner fra denne observasjonen, så kan det underbygge en effekt av nikotin på lungeutvikling også hos mennesker.

Konklusjon

- Dyrestudier viser at nikotineksponeering under svangerskapet har skadelige effekter på lungeutvikling og lungefunksjon postnatalt og i neste generasjon.

Nikotin og effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer

Nikotin har både stimulerende og dempende effekter på immunsystemet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Effektene av nikotin på immunsystemet synes å medieres enten direkte via nikotinkolinerge reseptorer på immunceller eller indirekte via nervesystemet. Nikotinkolinerge reseptorer av typen $\alpha 7$ finnes blant annet på celler i nervesystemet og immunsystemet, og spiller en viktig rolle i kontrollen av betennelsesreaksjoner.

Nikotinmediert aktivering av $\alpha 7$ nikotinkolinerge reseptorer på makrofager hemmer selektivt produksjonen av proinflammatoriske (betennelsesfremmende) cytokiner mens anti-inflammatoriske cytokiner ikke påvirkes. Hvordan aktivering av den $\alpha 7$ nikotinkolinerge reseptoren regulerer proinflammatoriske responser er ikke endelig avklart. Resultatene kan imidlertid tyde på at aktivering av reseptoren kontrollerer betennelsesresponsen ved å hemme kjernetranslokasjon av transkripsjonsfaktoren NF- κ B, og aktivering av blant annet JAK2/STAT3-signalveien (Báez-Pagán og medarbeidere, 2015). Dette er viktige mediatorer i regulering av immunitet og betennelsesresponser.

Dyrestudier har vist at nikotin øker mengden proinflammatoriske cytokiner, gir celledød (apoptose) i nøytrofile granulocytter og frigjør intracellulære komponenter som virker som autoantigener (Gomes og medarbeidere, 2017). I motsetning til disse inflammatoriske effektene har man i dyremodeller for systemisk inflammatorisk sykdom som sepsis og viral myokarditt, funnet at nikotin hemmer betennelsesreaksjonen og reduserer dødeligheten (Wang og medarbeidere, 2004; Ge og medarbeidere, 2015). Det er vist at nikotineksposering forsinket og demper inflammatorisk og autoimmun respons mot myelin antigener i en museksperimentell modell av autoimmun encefalomyelitt (Shi og medarbeidere, 2009). Nikotin har også blitt vist å beskytte mot induksjon av type 1 diabetes hos mus (Mabley og medarbeidere, 2002).

Under fosterutvikling kan nikotineksposering modulere utviklingen og aktiveringen av T- og B-cellene (Middlebrook og medarbeidere, 2002). Nikotineksposering demper T-cellerresponsen og endrer differensiering, fenotype og funksjonene til antigenpresenterende celler (APCs), inkludert dendritiske celler (Nouri-Shirazi og medarbeidere, 2007; Guinet og medarbeidere, 2004) og makrofager (Floto og Smith, 2003).

Disse tilsynelatende motstridende observasjonene tyder på at virkningen av nikotin på immunresponser in vivo er kompleks, og potensielt påvirket av dosering, administreringsveier og varighet av eksponering, de spesifikke organsystemene som er involvert i immunresponsen, stadium og type sykdom og nivået av involvering av autoimmune og inflammatoriske mekanismer. Forskjeller i kjønn, dyrearter, alder og sykdomsmanifestasjoner kan endre effekten av nikotin.

Konklusjon

- Nikotin har en rekke immunologiske effekter. Effektene kan både være dempende og stimulerende
- Mange av effektene medieres via aktivering av nikotin-kolinerge reseptorer.

Nikotin og effekter på kognitive funksjoner og mental helse

Kognitive funksjoner

Med kognitive funksjoner menes evnen til erkjennelse, tenkning og læring. Omfattende dyrestudier har vist at eksponering for nikotin under svangerskapet kan påvirke og skade utviklingen av avkommets nervesystem. Nikotins påvirkningen av det kognitive system kan skje via binding til ulike undergrupper av nikotinkolinerge reseptorer i hjernen med påfølgende avvik i celledeling og differensiering (utvikling/spesialisering), endret utvikling av nervetråder og signaloverføring mellom hjernecellene (synaptisk aktivitet) samt forstyrret regulering av celledød (apoptose) (U.S. Department of Health and Human Services). I tillegg har dyreforsøk vist at prenatal nikotineksponering kan medføre forstyrret atferd og hyperaktivitet, kognitive forstyrrelser og angst. I forsøk med rotter har man også sett at effektene hos unge dyr var forskjellig fra dem man ser etter eksponering av eldre dyr.

Studier i forsøksdyr og i mennesker viser at nikotin kan gi alvorlige effekter på sentralnervesystemet til barn og ungdom. Det kolinerge system som utvikles i ungdomstiden spiller en sentral rolle i modningen av kognitive funksjoner (U.S. Department of Health and Human Services.). Barne- og ungdomstiden vil derfor kunne være en spesielt følsom periode for skadelig påvirkning av nikotin, og kan bl.a. gi effekter på hukommelse, oppmerksomhet, og hørselsprosesser (som kan påvirke språkutvikling og språkforståelse), i tillegg til økt impulsivitet og angst (Reed og Izenwasser, 2017). Både kliniske studier i mennesker og dyreforsøk indikerer at hos unge dyr og ungdom, men ikke hos voksne individer fører nikotin til økt risiko for utvikling av langvarig kognitive funksjonsnedsettelse (Holliday og Gould; 2016). Hjernen til barn og ungdom er også mer sårbar for utvikling av nikotinavhengighet (Schraufnagel. 2015; Smith og medarbeidere, 2015).

Kognitiv svikt

Effekten av nikotin har også vært undersøkt ved flere tilstander der det kan foreligge kognitiv svikt og forstyrrelser i kolinerge funksjoner i hjernen. Flere lidelser som innebærer forstyrrelse av oppmerksomhet og tolkning av inntrykk, som ADHD og schizofreni, er preget av høyere prevalens av røyking. Den høye røykeprevalensen har vært forklart med nikotinetts forsterkende effekt på kognitive funksjoner (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Noen undersøkelser har indikert at nikotin kan bedre symptombildet hos personer med ADHD, schizofreni (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), mild kognitiv svekkelse, Alzheimer's sykdom eller dyskinesi. På den annen side har kliniske studier feilet ved sammenligning med placebo (Parkinson pasienter) (Newhouse, 2019).

Humane studier og prekliniske undersøkelser har vist at nikotin kan forbedre kognitive prosesser. I tillegg er nikotin vist å kunne lindre affektive lidelser (Besson og Forget,

2016). Nikotinbruk kan dermed forstås som en form for selvmedisinering. Dette ser særlig ut til å være tilfelle ved svikt i hukommelse og oppmerksomhet, samt for angst og angstlignende symptomer. Selvmedisineringshypotesen er ikke den eneste plausible forklaringen for den høye forekomsten av røyking blant de med psykiske lidelser (Besson og Forget, 2016). Det er også holdepunkter for at pasienter med psykiske lidelser vanligvis har problemer med å slutte å røyke. Dette kan skyldes at symptomene på sykdommene kan ligne på dem man får ved å slutte med nikotin, noe som resulterer i at røyking gjenopptas (Kutlu og medarbeidere, 2015).

Schizofreni

Schizofreni og andre psykoselidelser er tilstander der pasienten i perioder mister kontakten med virkeligheten, får psykoser og/eller vrangforestillinger. Det finnes mange varianter av symptomer og ulike sykdomsforløp. De fleste som får diagnosen schizofreni er i alderen 16 og 25 år. Sykdommen kan utvikle seg gradvis eller oppstå akutt. Mye stress, rus (alkohol og/eller cannabis) og sosial isolasjon kan være utløsende faktorer. Sykdommen har stor grad av arvelighet, det vil si sykdomssårbarhet knyttet til genetiske faktorer, men fortsatt vet vi lite om sykdomsmekanismene ved denne lidelsen.

Genetiske studier antyder at endret funksjon av nikotinkolinerge reseptorer (knyttet til genetiske polymorfier av reseptoren) kan fungere som en felles sårbarhetsfaktor for nikotinavhengighet og schizofreni. Det er en nær sammenheng mellom familiær risiko for schizofreni og familiær risiko for å bli røyker (Lyons og medarbeidere, 2002). Det er også rapportert at det finnes genetiske mekanismer som er felles for schizofreni, bipolar lidelse og nikotinavhengighet (Jacksona og medarbeidere, 2013). Dette kan tyde på at de genetiske endringene som ligger til grunn for nikotinavhengighet og økt røykerisiko, kan bli arvet som en del av en underliggende genetisk sårbarhet for schizofreni.

Siden de underliggende biologiske mekanismene for den høye prevalensen av røyking blant schizofrene individer er uklar, undersøkte Jacksona og medarbeidere om det finnes en sammenheng mellom en bestemt genregion på kromosom 15 (15q25 gen regionen), og schizofreni samt bipolar lidelse (Jacksona og medarbeidere, 2013). I denne genregionen finner man også gener som koder for nikotinkolinerg reseptor subenheter. Sammenhengen (assosiasjonen) mellom genvarianter og sykdom var delvis tilsvarende det man så for nikotinavhengighet. Resultatene tyder på at variasjoner i 15q25-genregionen blant annet er forbundet med risiko for schizofreni / bipolar sykdom, og påvirker CHRNA5-ekspressjon (gen for nikotinkolinerg reseptor subenhet $\alpha 5$) i hjernen. Dette er i overensstemmelse med hypotesen om at det finnes genetiske mekanismer som er felles for schizofreni, bipolar lidelse og nikotinavhengighet (Jacksona og medarbeidere, 2013).

Dyreforsøk og kliniske studier rapporterer at nikotin påvirker de samme mekanismene i hjernen som man ser for de kognitive og affektive symptomene ved schizofreni. Nikotin ser ut til å ha en gunstig effekt på noen av symptomene ved schizofreni (Featherstone og Siegel, 2015). Dette kan være kortvarige «psykiske» dempende effekter, mens en langvarig effekt kan være forbedring av kognitive funksjoner, for

eksempel knyttet til stimulering av nikotinkolinerge reseptorer. Samlet sett har imidlertid forsøk på å gjenskape disse effektene ved bruk av subtype-selektive nikotin aktivatorer (aktivering av nikotinkolinerge reseptor $\alpha 7$ eller $\alpha 4\beta 2$ subtyper) ikke vært entydig vellykket. Dette tyder på at de observerte effektene av nikotin i liten grad kan reduseres til selektive effekter på bare én reseptor subtype (Featherstone and Siegel, 2015). Selv om nikotin er rapportert å ha både positive og negative effekter på pasienter med schizofreni, vil de vanedannende egenskapene og utviklingen av toleranse etter langvarig bruk begrense potensialet som medisin (Parikh og medarbeidere, 2016).

Det foreligger studier som indikerer at røykere har økt risiko for psykoser og schizofreni. Dette kan skyldes nikotinets virkning på hjernens dopamin frigjøring (Sørensen og medarbeidere, 2011; Riala og medarbeidere, 2005; Weiser og medarbeidere, 2004; Zammit og medarbeidere, 2003; Kendler og medarbeidere, 2015). Tidligere har man regnet det for mer sannsynlig at personer med schizofreni blir røykere. En studie publisert i 2015 indikerte imidlertid at sigarettøyking kan være en faktor som bidrar til utviklingen av sykdommen. I studien som undersøkte 15000 røykere og 273000 ikke-røykere, var 57 % av de schizofrene pasientene røykere før de utviklet sykdommen. Deltakere som hadde førstegangs psykose hadde tre ganger høyere sannsynlighet for å være røyker. Av de som utviklet schizofreni, gjorde røykere det i gjennomsnitt ett år tidligere enn ikke-røykere. Dette kan indikere at røyking er en mulig risikofaktor for å utvikle psykose, og ikke bare at røyking er en følge av sykdommen (Gurillo og medarbeidere, 2015). Dersom nikotin er en viktig komponent som risikofaktor for utvikling av schizofreni, vil ikke bare røyking, men all bruk av tobakk/nikotin kunne være en risikofaktor.

Chen og medarbeidere gikk gjennom eksisterende metaanalyser av plasmakotinin konsentrasjoner (COT), Fagerstrøm test for nikotinavhengighet (FTND) og schizofreni for å studere biologiske mekanismer som er felles for schizofreni og nikotinavhengighet (Chen og medarbeidere, 2016). Forfatterne rapporterte at det var felles mekanistiske signalveier involvert i både schizofreni og nikotinavhengighet. De mest signifikante av disse var kalsiumsignalering, langtids potensiering (long-term potentiation, LTP) (langvarig økning i signaloverføring mellom nevroner) og neuroaktiv ligand-reseptor interaksjon. Disse mekanismene er involvert i signaloverføring/kommunikasjon mellom nerveceller, og er essensielle for kognitive funksjoner.

I dyreforsøk forsterker nikotin langtids potensiering (LTP), læring og hukommelse. Røyking kan redusere kognitiv svekkelse, og både opphør av nikotinbruk og psykiske lidelser som schizofreni er forbundet med kognitiv funksjonsnedsettelse sannsynligvis via de samme mekanismer man ser i dyreforsøk (Ashare og medarbeidere, 2014; Timofeeva og Levin, 2011). Nikotins stimulerende effekter på kognitive prosesser kan være en felles motivasjonsfaktor for tobakksbrukere med og uten psykiske lidelser. Resultatene til Chen støtter selvmedisineringshypotesen (Chen og medarbeidere, 2016). I tillegg ble det indikert at schizofreni og nikotinavhengighet også har noen arvelige fellestrekk (deler noen felles gener). Selv om det kan synes å være kontroversielt, kan disse resultatene indikere at tobakksbruk kan være en risikofaktor for utvikling av schizofreni (Chen og medarbeidere, 2016).

Samlet sett er prevalensen av røyking blant individer med schizofreni høy. Det foreligger forskjellige teorier for denne sammenhengen. Selvmedisineringshypotesen tar utgangspunkt i at schizofrenipasientene røyker for å redusere symptomer og bivirkninger induert av antipsykotika samt forbedre konsentrasjon og hukommelse. En Cochrane-oversikt som vurderte effekten av nikotin og nikotinliknende produkter på pasienter med schizofreni, fant ingen randomiserte studier som oppfylte inklusjonskriteriene (Punnoose og Belgamwar, 2006). Betydningen av nikotin for schizofreni er derfor ifølge denne studien uavklart. Alternativt kan schizofreni og nikotinavhengighet involvere felles gener, dvs gener som potensielt kan påvirke de samme kognitive funksjoner. En tredje fremsatt hypotese er at det foreligger en kausal sammenheng mellom tobakksbruk (nikotineksponering) og schizofreni uten at betydningen av dette er klarlagt.

Alkoholavhengighet

Samtidig bruk av sigaretter og alkohol er vanlig og kan skyldes at nikotin enten øker selvadministrasjonen av alkohol eller motsatt. For bedre å vurdere dette forholdet, gjennomgikk Dermody og medarbeidere systematisk eksperimentelle humane laboratorieundersøkelser der man gav både nikotin og alkohol og med definerte kontrollbetingelser. Man identifiserte 30 studier som oppfylte inklusjonskriteriene. Samlet støtter resultatene at alkohol øker selvadministrasjon av nikotin og sigaretter, mens nikotin, avhengig av konteksten, økte, reduserte eller ikke hadde noen effekt på alkohol selvadministrasjon. Interaksjonseffekter mellom nikotin og alkohol på selvadministrasjon og subjektive responser ble sjelden rapportert. Effektene kan modereres av en rekke faktorer, inkludert dose og kjønn (Dermody og medarbeidere, 2017).

Dyrestudier har vist at nikotin kan øke sannsynligheten for bruk av andre rusmidler som for eksempel kokain (gateway hypotesen), og dyreforsøk viser at nikotineksponering i unge dyr medfører økt respons for kokain senere i livet sammenlignet med dyr som ble eksponert som voksne (Reed og Izenwasser, 2017). Kokain virker hovedsakelig ved å øke dopaminnivået i hjernen som påvirker belønningssystemet og bevegelseskontroll, samtidig kan også nikotin påvirke domaminfrigjøring i hjernen, noe som gir biologisk plausibilitet til denne sammenhengen.

Smertedempende effekter

Selv om dyremodeller gjennomgående har vist akutte smertehemmende effekter av nikotin og tobakk, har eksperimentelle studier med mennesker gitt varierende resultater. En metaanalyse av Ditre og medarbeidere der hovedmålet var å kvantifisere effekten av nikotin/tobakksadministrasjon på eksperimentell smertegrense og toleranseverdier identifiserte 13 relevante publikasjoner/studier. Nikotineksponering via tobakkrøyk, nikotinplaster eller nikotin neseppray ga akutte lave til middels smertelindrende effekter. Kjønn ble observert å være en signifikant moderator, slik at påvirkning av smerteterskel var mer robust i studier som inkluderte flere menn enn kvinner. Nåværende røyking har vært assosiert med mer alvorlig kronisk smerte og

fysisk svekkelse. En akutt nikotinindusert smertelindring kan således gjøre det vanskeligere å slutte å røyke (Ditre og medarbeidere, 2016).

ADHD

Atferdsproblemer hos barn kan være et resultat av dysfunksjon forårsaket av utviklingsforstyrrelser. Nikotinkolinerge reseptorer er involvert i utviklingen av kognitive funksjoner via regulering av neurotransmitterfrigjøring. Dette gir en mulig mekanistisk sammenheng mellom nikotineksposering i fosterlivet og utviklingsforstyrrelser. Flere epidemiologiske studier har rapportert en høyere forekomst av ADHD eller ADHD-symptomer hos personer som var nikotineksposerte i fosterlivet, men hverken humane studier eller dyreforsøk har så langt gitt klare bevis på årsakssammenheng (Tiesler og Heinrich, 2014).

Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er en nevrodegenerativ sykdom der de som rammes i senere stadier også vil kunne utvikle kognitiv svikt og påfølgende demens. Parkinsons sykdom karakteriseres av en progressive degenerering av dopaminerge nevroner i et hjerneområde kalt substantia nigra som kan resultere i kliniske symptomer. Nikotin har blitt foreslått å forebygge risiko for Parkinsons sykdom. Bakgrunnen for dette kommer fra studier som viser et nært anatomisk forhold mellom de nikotin-kolinerge og dopaminerge neurotransmittersystemene i nigrostriatum. Nikotin påvirker regulering av striatal aktivitet og atferd mediert gjennom det dopaminerge systemet ved aktivering av nikotinkolinerge reseptorer. Nikotinkolinerge reseptorer og dets agonister kan også redusere levodopa-induserte vanskeligheter med å utføre visse bevegelser (dyskinesier) hos gnagere og aper (Ma og medarbeidere, 2017).

Konklusjon

- Under utvikling (graviditet, ungdomstid) er hjernen særlig sårbar for skadelige effekter av nikotin
- Nikotin kan forsterke kognitive prosesser ved å stimulere nikotinkolinerge reseptorer i hjernen, og lindre psykiske lidelser (selvmedisineringshypotesen).
- Det finnes felles genetiske mekanismer for sårbarhet knyttet til schizofreni, bipolar lidelse og nikotinavhengighet
- Nikotin påvirker negativt biologiske mekanismer som er involvert i utviklingen av psykiske lidelser

Referanser

TSNA

Ammann, J.R., K.S. Lovejoy, M.J. Walters, et al., "A Survey of N'-nitrosonornicotine (NNN) and Total Water Content in Select Smokeless Tobacco Products Purchased in the United States in 2015," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(21):4400–4406, 2016.

Askari MD, Tsao MS, Schuller HM. The tobacco-specific carcinogen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone stimulates proliferation of immortalized human pancreatic duct epithelia through beta-adrenergic transactivation of EGF receptors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131:639–648.

Belinsky SA, Devereux TR, Maronpot RR, Stoner GD, Anderson MW. Relationship between the formation of promutagenic adducts and the activation of the K-ras protooncogene in lung tumors from A/J mice treated with nitrosamines. *Cancer Res*. 1989 Oct 1;49(19):5305-11.

Borgerding, M.F., J.A. Bodnar, G.M. Curtin, et al., "The Chemical Composition of Smokeless Tobacco: A Survey of Products Sold in the United States in 2006 and 2007," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 64(3):367–387, 2012.

California EPA, 2001. Expedited cancer potency values and no significant risk levels (NSRLs) for six proposition 65 carcinogens: Carbazole, MeIQ, MeIQx, Methyl Carbamate, 4-N-Nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1 butanone, Trimethyl Phosphate. May 2001. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). California Environmental Protection Agency (<https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/chemicals/expedited2001.pdf>)

Carmella SG, Borukhova A, Desai D, Hecht SS. Evidence for endogenous formation of tobacco-specific nitrosamines in rats treated with tobacco alkaloids and sodium nitrite. *Carcinogenesis*. 1997;18:587–592.

Constable A and Barlow S. Application of the margin of exposure approach to compounds in food which are both genotoxic and carcinogenic. Summary Report of a Workshop held in October 2008. Organised by the ILSI Europe Risk Assessment of Genotoxic Carcinogens in Food Task Force. October 2009

Crump KS. The linearized multistage model and the future of quantitative risk assessment. *Hum Exp Toxicol*. 1996 Oct;15(10):787-98. Review.

Jin H, Chen JX, Wang H, Lu G, Liu A, Li G, Tu S, Lin Y, Yang CS. NNK-induced DNA methyltransferase 1 in lung tumorigenesis in A/J mice and inhibitory effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Nutr Cancer*. 2015;67(1):167-76. doi: 10.1080/01635581.2015.976314.

EFSA 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *The EFSA Journal* (2005) 282, 1-31.

EPA, 1999. Residual Risk. Report to Congress. United States Office Of Air Quality United States Environmental Protection Agency, EPA-453/R-99-001. March 1999 https://www3.epa.gov/airtoxics/rrisk/risk_rep.pdf

Federal Register / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 / Proposed Rules. Tobacco Product Standard for N-Nitrosonornicotine Level in Finished Smokeless Tobacco Products. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, 21 CFR Part 1132 (Docket No. FDA-2016-N-2527).

Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species *J. Cell Biol.* Vol. 194 No. 1, 2011. 7–15. www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.201102095

Goniewicz ML, Havel CM, Peng MW, Jacob P 3rd, Dempsey D, Yu L, Zielinska-Danch W, Koszowski B, Czogala J, Sobczak A, Benowitz NL. Elimination kinetics of the tobacco-specific biomarker and lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Dec;18(12):3421-5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0874.

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

Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Riley WT, Le C, Luo X, Mooney M, Hatsukami DK. Similar exposure to a tobacco-specific carcinogen in smokeless tobacco users and cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Aug;16(8):1567-72.

Hecht SS, Young R, Maeura Y. Comparative carcinogenicity in F344 rats and Syrian golden hamsters of N'-nitrosornicotine and N'-nitrosornicotine-1-N-oxide. *Cancer Lett.* 1983 Oct;20(3):333-40.

IARC, 2007. IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 89. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-nitrosamines/Retrieved from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol89/mono89.pdf>

IARC. (2012). IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 100E. Smokeless Tobacco Retrieved from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E---8.pdf>

Khariwala, S.S., S.G. Carmella, I. Stepanov, et al., "Elevated Levels of 1-hydroxypyrene and N'-nitrosornicotine in Smokers with Head and Neck Cancer: A Matched Control Study," *Head & Neck*, 35(8):1096–1100, 2013.

Knezevich A, Muzic J, Hatsukami DK, Hecht SS, Stepanov I. Nicotine nitrosation in saliva and its relation to endogenous synthesis of N'-nitrosornicotine in humans. *Nicotine Tob Res* (2013) 15:591–5.10.1093/ntr/nts172

McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773: 1263–1284.

National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. Smokeless Tobacco and Public Health: A Global Perspective. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 14-7983; 2014. <https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/global-perspective/SmokelessTobaccoAndPublicHealth.pdf>

Pham H, Chen M, Takahashi H, King J, Reber HA, Hines OJ, Pandol S, Eibl G. Apigenin inhibits NNK-induced focal adhesion kinase activation in pancreatic cancer cells. *Pancreas.* 2012;41:1306–1315.

- Richter E, Engl J, Friesenegger S, Tricker AR. Biotransformation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in lung tissue from mouse, rat, hamster, and man. *Chem Res Toxicol.* 2009 Jun;22(6):1008-17. doi: 10.1021/tx800461d.
- Rivenson A, Hoffmann D, Prokopczyk B, et al. Induction of lung and exocrine pancreas tumors in F344 rats by tobacco-specific and Areca-derived N-nitrosamines. *Cancer Res.* 1988;48:6912-6917. [PubMed]
- SCENIHR. (2008). Scientific opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco Products. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_013.pdf
- Schuller HM. Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:455-463.
- Song MA, Marian C, Brasky TM, Reisinger S, Djordjevic M, Shields PG. Chemical and toxicological characteristics of conventional and low-TSNA moist snuff tobacco products. *Toxicology Letters* [21 Jan 2016, 245:68-77].
- Stepanov I, Carmella SG, Han S, Pinto A, Strasser AS, Lerman C and Hecht SS. Evidence for endogenous formation of N'-nitrosonornicotine in some long-term nicotine patch users. *Nicotine Tob Res.* 2009 (a), Jan; 11(1): 99-105. doi: [10.1093/ntr/ntn004](https://doi.org/10.1093/ntr/ntn004)
- Stepanov I, Carmella SG, Briggs A, Hertsgaard L, Lindgren B, Hatsukami D, Hecht SS. Presence of the carcinogen N'-nitrosonornicotine in the urine of some users of oral nicotine replacement therapy products. *Cancer Res.* 2009 (b) Nov 1;69(21):8236-40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1084. Epub 2009 Oct 20.
- Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009 Apr;27(2):120-39. doi: 10.1080/10590500902885684.
- WHO, 2001. World Health Organization (WHO). Water Quality: Guidelines, Standards and Health. Edited by Lorna Fewtrell and Jamie Bartram. Published by IWA Publishing, London, UK. ISBN: 1 900222 28 0
https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/iwachap10.pdf; Residual risk. Report to Congress
- Xue Jiaping, Yang Suping and Seng Seyha. Mechanisms of Cancer Induction by Tobacco-Specific NNK and NNN. *Cancers (Basel).* 2014 Jun; 6(2): 1138-1156. PMID: 24830349
- Yalcin E and de la Monte S. Tobacco nitrosamines as culprits in disease: mechanisms reviewed. *J Physiol Biochem.* 2016 Mar; 72 (1):107-20. doi: 10.1007/s13105-016-0465-9. Epub 2016 Jan 14.
- Yuan JM, Koh WP, Murphy SE, Fan Y, Wang R, Carmella SG, Han S, Wickham K, Gao YT, Yu MC, Hecht SS. Urinary Levels of Tobacco-Specific Nitrosamine Metabolites in Relation to Lung Cancer Development in Two Prospective Cohorts of Cigarette Smokers. *Cancer Res.* 2009; 69:2990-2995. [PubMed: 19318550]
- Yuan JM, Knezevich AD, Wang R, Gao YT, Hecht SS, Stepanov I. Urinary levels of the tobacco-specific carcinogen N'-nitrosonornicotine and its glucuronide are strongly associated with esophageal cancer risk in smokers. *Carcinogenesis.* 2011 Sep; 32(9):1366-71

Yuan JM, Gao YT, Murphy SE, Carmella SG, Wang R, Zhong Y, Moy KA, Davis AB, Tao L, Chen M, Han S, Nelson HH, Yu MC, Hecht SS. Urinary Levels of Cigarette Smoke Constituent Metabolites Are Prospectively Associated With Lung Cancer Development in Smokers. *Cancer Res.* 2011; 71:6749–6757. [PubMed: 22028322]

Østerdahl BG, Jansson C and Paccou A. Decreased Levels of Tobacco-Specific N-Nitrosamines in Moist Snuff on the Swedish Market. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52, 5085-5088

Nikotin og avhengighet

Benowitz N. Nicotine Addiction, *N Engl J Med* 362;24 nejm.org june 17, 2010.

Dybing E og Sanner T. Nikotinavhengighet – medisinsk-biologiske forhold. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 302-5

Gabrielsen ME, Romundstad P, Langhammer A, Krokan HE, Skorpen F. Association between a 15q25 gene variant, nicotine-related habits, lung cancer and COPD among 56,307 individuals from the HUNT study in Norway. *Eur J Hum Genet.* 2013 Nov;21(11):1293-9. doi: 10.1038/ejhg.2013.26. Epub 2013 Feb 27.

U.S. Department of Health and Human Services. (2014). The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>

Nikotin og kreft

Al-Wadei HAN, Al-Wadei MH, Schuller HM (2012) Cooperative Regulation of Non-Small Cell Lung Carcinoma by Nicotinic and Beta-Adrenergic Receptors: A Novel Target for Intervention. *PLoS ONE* 7(1): e29915. doi:10.1371/journal.pone.0029915

Arabi M. Nicotinic infertility: assessing DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Andrologia* (2004) 36:305–10. doi:10.1111/j.1439-0272.2004.00623.x

Argentin G, Cicchetti R. Genotoxic and antiapoptotic effect of nicotine on human gingival fibroblasts. *Toxicol Sci.* 2004 May;79(1):75-81. Epub 2004 Jan 12.

Banerjee J, Al-Wadei HA, Schuller HM. Chronic nicotine inhibits the therapeutic effects of gemcitabine on pancreatic cancer in vitro and in mouse xenografts. *Eur J Cancer* (2013) 49:1152–8. doi:10.1016/j.ejca.2012.10.015

Bartek J, Lukas J. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell* (2003) 3:421–9. doi:10.1016/S1535-6108(03)00110-7

Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, and Jacob P 3rd (1988) Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 44:23–28.

Benowitz NL, Hukkanen J and Jacob P III. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (192): 29–60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2

Berger MR, Zeller WJ. Interaction of nicotine with anticancer treatment. *Klin Wochenschr* (1988) 66(Suppl XI):127–33.

Cardinale A, Nastrucci C, Cesario A, Russo P. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol* (2012) 42:68–89. doi:10.3109/10408444.2011.623150

Chen YP, Squier CA. Effect of nicotine on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene carcinogenesis in hamster cheek pouch. *J Natl Cancer Inst* (1990) 82:861–4. doi:10.1093/jnci/82.10.861

Cheng Y, Li HL, Wang HF, Sun HF, Liu YF, Peng SX, et al. Inhibition of nicotine-DNA adduct formation in mice by six dietary constituents. *Food Chem Toxicol* (2003) 41:1045–50. doi:10.1016/S0278-6915(03)00032-2

Chu M, Guo J, Chen CY. Long-term exposure to nicotine, via Ras pathway, induces Cyclin D1 to stimulate G1 cell cycle transition. *J Biol Chem* (2005) 280:6369–79. doi:10.1074/jbc.M408947200

Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 1;18(5):1201-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0641. Epub 2011 Dec 20.

Dang N, Meng X and Song H. Nicotinic acetylcholine receptors and cancer (Review) *BIOMEDICAL REPORTS* 4: 515-518, 2016

Dasgupta P, Rizwani W, Pillai S, Kinkade R, Kovacs M, Rastogi S, et al. Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a variety of human cancer cell lines. *Int J Cancer* (2009) 124:36–45. doi:10.1002/ijc.23894

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

Dinicola S, Morini V, Coluccia P, Proietti S, D'Anselmi F, Pasqualato A, et al. Nicotine increases survival in human colon cancer cells treated with chemotherapeutic drugs. *Toxicol In Vitro* (2013) 27:2256–63. doi:10.1016/j.tiv.2013.09.020

Du X, Qi F, Lu S, Li Y, Han W. Nicotine upregulates FGFR3 and RB1 expression and promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition via downregulation of miR-99b and miR-192. *Biomed Pharmacother*. 2018 May;101:656-662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.113. Epub 2018 Mar 22.

Fararjeh AS, Tu SH, Chen LC, Cheng TC, Liu YR, Chang HL, Chang HW, Huang CC, Wang HR, Hwang-Verslues WW, Wu CH, Ho YS. Long-term exposure to extremely low-dose of nicotine and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) induce non-malignant breast epithelial cell transformation through activation of the $\alpha 9$ -nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling pathway. *Environ Toxicol*. 2019 Jan;34(1):73-82. doi: 10.1002/tox.22659. Epub 2018 Sep 26.

Galitovskiy V, Chernyavsky AI, Edwards RA, Grando SA. Muscle sarcomas and alopecia in A/J mice chronically treated with nicotine. *Life Sci* (2012) 91:1109–12. doi:10.1016/j.lfs.2012.03.041

Gawlik-Rzemieniewska N, Bednarek I. The role of NANOG transcriptional factor in the development of malignant phenotype of cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(1):1-10. doi: 10.1080/15384047.2015.1121348.

Ginzkey C, Friehs G, Koehler C, Hackenberg S, Hagen R, Kleinsasser NH. Assessment of nicotine-induced DNA damage in a genotoxicological test battery. *Mutat Res* (2013) 751:34–9. doi:10.1016/j.mrgentox.2012.11.004

Ginzkey C, Stueber T, Friehs G, Koehler C, Hackenberg S, Richter E, et al. Analysis of nicotine-induced DNA damage in cells of the human respiratory tract. *Toxicol Lett* (2012) 208:23–9. doi:10.1016/j.toxlet.2011.09.029

Ginzkey C, Kampfinger K, Friehs G, Kohler C, Hagen R, Richter E, et al. Nicotine induces DNA damage in human salivary glands. *Toxicol Lett* (2009). 184:1–4. doi:10.1016/j.toxlet.2008.09.009

Gurkalo VK, Volfson NI. Nicotine influence upon the development of experimental stomach tumors. *Arch Geschwulstforsch* (1982) 52:259–65.

Habs M, Schmähl D. Influence of nicotine on N-nitrosomethylurea-induced mammary tumors in rats. *Klin Wochenschr* (1984) 62(Suppl 2):105–8.

Indovina P, Pentimalli F, Casini N, Vocca I, Giordano A. RB1 dual role in proliferation and apoptosis: cell fate control and implications for cancer therapy. *Oncotarget*. 2015 Jul 20;6(20):17873-90.

Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer* (2012). 131:2724–32. doi:10.1002/ijc.27816

Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* (2001) 7:833–9. doi:10.1038/89961

Heeschen C, Weis M, Aicher A, Dimmeler S, Cooke JP. A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Clin Invest* (2002) 110:527–36. doi:10.1172/JCI0214676

Hermann PC, Sancho P, Cañamero M, Martinelli P, Madriles F, Michl P, Gress T, de Pascual R, Gandia L, Guerra C, Barbacid M, Wagner M, Vieira CR, Aicher A, Real FX, Sainz B Jr, Heeschen C. Nicotine promotes initiation and progression of KRAS-induced pancreatic cancer via Gata6-dependent dedifferentiation of acinar cells in mice. *Gastroenterology*. 2014 Nov;147(5):1119-33.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.002. Epub 2014 Aug 12.

Heusch WL, Maneckjee R. Signalling pathways involved in nicotine regulation of apoptosis of human lung cancer cells. *Carcinogenesis* (1998) 19:551–6. doi:10.1093/carcin/19.4.551

Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. 2005. Metabolism and distribution of nicotine. *Pharmacol Rev* 57, 79-115

Iskandar AR, Liu C, Smith DE, Hu KQ, Choi SW, Ausman LM, et al. β -Cryptoxanthin restores nicotine-reduced lung SIRT1 to normal levels and inhibits nicotine-promoted lung tumorigenesis and emphysema in A/J mice. *Cancer Prev Res* (2013) 6:309–20. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0368

Izzotti A, Calin G, Arrigo P, Steele V, Croce C, De Flora S, Downregulation of microRNA expression in the lungs of rats exposed to cigarette smoke, *FASEB J*. 23 (3) (2009) 806–812.

Jarzynka MJ, Guo P, Bar-Joseph I, Hu B, Cheng SY. Estradiol and nicotine exposure enhances A549 bronchioloalveolar carcinoma xenograft growth in mice through the stimulation of angiogenesis. *Int J Oncol* (2006). 28:337–44. doi:10.3892/ijo.28.2.337

Jin Z, Gao F, Flagg T, Deng X. Nicotine induces multi-site phosphorylation of Bad in association with suppression of apoptosis. *J Biol Chem*. 2004 May 28;279(22):23837-44. Epub 2004 Mar 22.

Kleinsasser NH, Sassen AW, Semmler MP, Harréus UA, Licht AK, Richter E. The tobacco alkaloid nicotine demonstrates genotoxicity in human tonsillar tissue and lymphocytes. *Toxicol Sci* (2005) 86:309–17. doi:10.1093/toxsci/kfi186

Lee CH, Wu CH, Ho YS. From smoking to cancers: novel targets to neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Oncol* (2011):693424. doi:10.1155/2011/693424

Lee H-W, Park S-H, Weng M-w, Wang H-T, Huang WC, Lepor H, Wu X-R, Chen L-C and Tang M-s. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *PNAS* February 13, 2018 115 (7) E1560-E1569; first published January 29, 2018 <https://doi.org/10.1073/pnas.1718185115> Lee og medarbeidere, 2018

Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci* (2012) 91:1058–64. doi:10.1016/j.lfs.2012.06.032

Li P, Zhang J, Sun S-H, Ping Xie J-P and Zong Y-L. A novel model mouth system for evaluation of In Vitro release of nicotine from moist snuff. *Chem Cent J*. 2013; 7: 176. Published online 2013 Nov 11. doi: 10.1186/1752-153X-7-176. PMCID: PMC3829806 PMID: 24215662

Li H, Ma N, Wang J, Wang Y, Yuan C, Wu J, Luo M, Yang J, Chen J, Shi J and Liu X. Nicotine Induces Progressive Properties of Lung Adenocarcinoma A549 Cells by Inhibiting Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Expression and Plasma Membrane Localization. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2018, Volume 17: 1-12.

Maier CR, Hollander MC, Hobbs EA, Dogan I, Linnoila RI, Dennis PA. Nicotine does not enhance tumorigenesis in mutant K-Ras-driven mouse models of lung cancer. *Cancer Prev Res* (2011) 4:1743–51. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0365

Mousa S and Mousa SA. Cellular and molecular mechanisms of nicotine's pro-angiogenesis activity and its potential impact on cancer. *J Cell Biochem* (2006) 97:1370–8. doi:10.1002/jcb.20741

Murphy SE, von Weymarn LB, Schutten MM, Kassie F, Modiano JF. Chronic nicotine consumption does not influence 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res* (2011) 4:1752–60. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0366

Nakada T, Kiyotani K, Iwano S, Uno T, Yokohira M, Yamakawa K, et al. Lung tumorigenesis promoted by anti-apoptotic effects of cotinine, a nicotine metabolite through activation of PI3K/Akt pathway. *J Toxicol Sci* (2012) 37:555–63. doi:10.2131/jts.37.555

Nishikawa A, Furukawa F, Imazawa T, Yoshimura H, Mitsumori K, Takahashi M.

Effects of caffeine, nicotine, ethanol and sodium selenite on pancreatic carcinogenesis in hamsters after initiation with N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine. *Carcinogenesis*. 1992 Aug;13(8):1379-82.

Nishioka T, Yamamoto D, Zhu T, Guo J, Kim SH, Chen CY. Nicotine overrides DNA damage-induced G1/S restriction in lung cells. *PLoS One*. 2011 Apr 29;6(4):e18619. doi:10.1371/journal.pone.0018619

O'Leary K, Parameswaran N, McIntosh JM, Quik M. Cotinine selectively activates a subpopulation of $\alpha 3/\alpha 6\beta 2^*$ nicotinic receptors in monkey striatum. *J Pharmacol Exp Ther* (2008) 325:646–54. doi:10.1124/jpet.108.136838

Riebe M, Westphal K, Fortnagel P. Mutagenicity testing, in bacterial test systems, of some constituents of tobacco. *Mutat Res* (1982) 101:39–43. doi:10.1016/0165-1218(82)90163-X

Riebe M, Westphal K. Studies on the induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by various tobacco alkaloids. *Mutat Res* (1983) 124:281–6. doi:10.1016/0165-1218(83)90199-4

Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review. *Front Oncol*. 2015;5:196. doi: 10.3389/fonc.2015.00196

Sassen AW, Richter E, Semmler MP, Harreus UA, Gamarra F, Kleinsasser NH. Genotoxicity of nicotine in mini-organ cultures of human upper aerodigestive tract epithelia. *Toxicol Sci* (2005) 88:134–41. doi:10.1093/toxsci/kfi297

Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res* (2014) 12:14–23. doi:10.1158/1541-7786.MCR-13-0541

Schaal C, Chellappan S (2016) Nicotine-Mediated Regulation of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma by E2F1 and STAT1 Transcription Factors. *PLoS ONE* 11(5): e0156451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156451>

Schuller HM, McGavin MD, Orloff M, Riechert A, Porter B. Simultaneous exposure to nicotine and hyperoxia causes tumors in hamsters. *Lab Invest* (1995) 73:448–56.

Schuller HM, Jull BA, Sheppard BJ, Plummer HK. Interaction of tobacco-specific toxicants with the neuronal alpha(7) nicotinic acetylcholine receptor and its associated mitogenic signal transduction pathway: Potential role in lung carcinogenesis and pediatric lung disorders, *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, vol. 393 (pg. 265-277)(a)

Schuller HM, Porter B, Riechert A. Beta-adrenergic modulation of NNK-induced lung carcinogenesis in hamsters, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 126 (pg. 624-630) (b)

Schuller HM. Nitrosamines as nicotinic receptor ligands. *Life Sci* (2007) 80:2274–80. doi:10.1016/j.lfs.2007.03.006

Schuller HM. Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors? *Nat Rev Cancer* (2009) 9:195–205. doi:10.1038/nrc2590

Sergei A, Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer* (2014) 14:419–29. doi:10.1038/nrc3725

Shen T, Le W, Yee A, Kamdar O, Hwang PH, Upadhyay D. Nicotine induces resistance to chemotherapy in nasal epithelial cancer. *Am J Rhinol Allergy* (2010) 24:e73–7. doi:10.2500/ajra.2010.24.3456

Sher RB, Cox GA, Mills KD, Sundberg JP. Rhabdomyosarcomas in ageing A/J mice. *PLoS One* (2011) 6:e23498. doi:10.1371/journal.pone.0023498

Sheridan C, Kishimoto H, Fuchs RK, Mehrotra S, Bhat-Nakshatri P, Turner CH, Goulet R Jr, Badve S, Nakshatri H. CD44+/CD24- breast cancer cells exhibit enhanced invasive properties: an early step necessary for metastasis. *Breast Cancer Res.* 2006;8(5):R59.

Shimizu R, Ibaragi S, Eguchi T, Kuwajima D, Kodama S, Nishioka T, Okui T, Obata K, Takabatake K, Kawai H, Ono K, Okamoto K, Nagatsuka H, Sasaki A. Nicotine promotes lymph node metastasis and cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Oncology*. Pages: 283-294. Published online on: November 12, 2018 <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4631>

Shin VY, Wu WKK, Chu KM, Koo MWL, Wong HPS, Lam EKY, Tai EKK and Cho CH. Functional Role of b-Adrenergic Receptors in the Mitogenic Action of Nicotine on Gastric Cancer Cells. *Toxicological Sciences* 96(1), 21–29 (2007) doi:10.1093/toxsci/kfl118

Singh S, Pillai S, Chellappan S. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in tumor growth and metastasis. *J Oncol* (2011) 2011:456743. doi:10.1155/2011/456743

Sun H-J, Jia Y-F and Ma X-L. Alpha5 Nicotinic Acetylcholine Receptor Contributes to Nicotine-Induced Lung Cancer Development and Progression. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 573. Published online 2017 Aug 23. doi: 10.3389/fphar.2017.00573

The Cell, 2nd edition. A Molecular Approach. Geoffrey M Cooper. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. ISBN-10: 0-87893-106-6

Trivedi AH, Dave BJ, Adhvaryu SG. Assessment of genotoxicity of nicotine employing in vitro mammalian test system. *Cancer Lett* (1990) 54:89–94. doi:10.1016/0304-3835(90)90096-G

Tsurutani J, Castillo SS, Brognard J, Granville CA, Zhang C, Gills JJ, Sayyah J, Dennis PA. Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NFκB-dependent survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis*, Volume 26, Issue 7, July 2005, Pages 1182–1195,

U.S. Department of Health and Human Services. (2014). The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>

Vedøy, T.F. and K.E. Lund. *Utbredelse av snus i Norge*. Tobakk i Norge 2018 [cited 2018 29.10]; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinorge/bruk-av-tobakk/utbredelse-av-snus-i-norge/>.

Waldum HL, Nilsen OG, Nilsen T, Rervik H, Syversen U, Sandvik AK, et al. Long-term effects of inhaled nicotine. *Life Sci* (1996) 58:1339–46. doi:10.1016/0024-3205(96)00100-2

Wang YN, Yamaguchi H, Hsu JM, Hung MC. Nuclear trafficking of the epidermal growth factor receptor family membrane proteins. *Oncogene*. 2010 Jul 15;29(28):3997-4006. doi: 10.1038/onc.2010.157. Epub 2010 May 17.

Warren GW, Romano MA, Kudrimoti MR, Randall ME, McGarry RC, Singh AK, et al. Nicotinic modulation of therapeutic response in vitro and in vivo. *Int J Cancer* (2012) 131:2519–27. doi:10.1002/ijc.27556

Waters AM and Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 4;8(9). pii: a031435. doi: 10.1101/cshperspect.a031435.

Wong HPS, Yu L, Lam EKY, Tai EKK, Wu WKK, Cho CH. Nicotine promotes colon tumor growth and angiogenesis through β -adrenergic activation. *Toxicol Sci* (2007) 97:279–87. doi:10.1093/toxsci/kfm060

Yokohira M, Nakano Y, Hashimoto N, Yamakawa K, Ninomiya F, Kishi S, Saoo K and Imaida K. Toxicity of Nicotine by Repeated Intratracheal Instillation to F344 Rats. *J Toxicol Pathol*. 2012 Dec; 25(4): 257–263. Published online 2012 Dec 20. doi: 10.1293/tox.25.257.

Zhao Y. The Oncogenic Functions of Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Journal of Oncology*. Volume 2016, Article ID 9650481, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9650481>

Zoli M, Pucci S, Vilella A, Gotti C. Neuronal and Extraneuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):338-349. doi: 10.2174/1570159X15666170912110450

Hjerte-kar

Andersson K, Arner P. Systemic nicotine stimulates human adipose tissue lipolysis through local cholinergic and catecholaminergic receptors. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001; 25(8):1225–32.

Benowitz NL and Burbank AD. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Electronic Cigarette Use. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 August; 26(6): 515–523. doi:10.1016/j.tcm.2016.03.001

Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003; 46(1):91–111.

Girdhar G, Xu S, Bluestein D, Jesty J. Reduced-nicotine cigarettes increase platelet activation in smokers in vivo: a dilemma in harm reduction. *Nicotine & tobacco research*. 2008; 10(12):1737–44. [PubMed: 18982536]

Jensen K, Nizamutdinov D, Guerrier M, Afroze S, Dostal D, Glaser S. General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis. *FASEB journal*. 2012; 26(12):4778–87.

Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335(24):1792–8.

Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):28-41.

Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. *CHEST Journal*. 1996; 109(2):438–45.

Piano MR, Benowitz NL, FitzGerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, et al. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122(15):1520–44.

SCENIHR. (2008). Scientific opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco Products.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_013.pdf

U.S. Department of Health and Human Services . How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. 2010. A Report of the Surgeon General Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. ISBN-13: 978-0-16-084078-4

U.S. Department of Health and Human Services. A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA: 2014. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress.

van Berlo JH, Maillet M, Molkentin JD. Signaling effectors underlying pathologic growth and remodeling of the heart. *The Journal of clinical investigation*. 2013; 123(1):37–45. [PubMed: 23281408]

Wu Y, Song P, Zhang W, Liu J, Dai X, Liu Z, et al. Activation of AMPK alpha2 in adipocytes is essential for nicotine-induced insulin resistance in vivo. *Nature medicine*. 2015; 21(4):373–82.

Reproduktiv helse

Berlin I, Grange G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ*. 2014;348:g1622.

Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J, et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012; 366: 808–18.

Cooper S, Lewis S, Thornton JG, Marlow N, Watts K, Britton J, et al. The SNAP trial: a randomised placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy – Clinical effectiveness and safety until 2 years after delivery, with economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1–128.

Froisland DH. Nicotine withdrawal syndrome in a newborn baby after maternal use of oral applied moist tobacco (snus), should result in greater awareness to the use of snus among pregnant women. *Acta Paediatr*. 2017;106(9):1531.

Kreyberg I, Nordhagen LS, Bains KES, Alexander J, Becher R, Carlsen KH, Glavin K, Carlsen KCL. An update on prevalence and risk of snus and nicotine replacement therapy during pregnancy and breastfeeding. *Acta Pædiatrica*, 2019. DOI:10.1111/apa.14737

Rygh E, Gallefoss F, Reiso H. Use of snus and smoking tobacco among pregnant women in the Agder counties. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136(16):1351-4.

U.S. Department of Health and Human Services. A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA: 2014. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. U.S. Department of Health and Human Services. (2014).
<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>

Lungeutvikling

Ben-Yehudah A, Campanaro BM, Wakefield LM, et al. Nicotine exposure during differentiation causes inhibition of N-myc expression. *Respir Res.* 2013;14:119.

Bruin JE, Gerstein HC and Holloway AC. Long-Term Consequences of Fetal and Neonatal Nicotine Exposure: A Critical Review. *Toxicol Sci.* 2010 Aug; 116(2): 364–374.

Chen C.-M, Chou H.-C, Huang L.-T. Maternal Nicotine Exposure Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Rat Offspring Lungs. *Neonatology* 2015;108:179-187

Dhalwani NN, Szatkowski L, Coleman T, et al. Nicotine replacement therapy in pregnancy and major congenital anomalies in offspring. *Pediatrics.* 2015;135(5):859-867.

Janssen R and Oudijk MA. Concerns about the safety of nicotine replacement therapy during pregnancy on lung development in children. March 2017, Volume 216, Issue 3, Pages 327–328

Larcombe AN, Foong RE, Berry LJ, et al. In utero cigarette smoke exposure impairs somatic and lung growth in BALB/c mice. *Eur Respir J.* 2011;38(4):932-938.

Maritz GS, Rayise SS. Effect of maternal nicotine exposure on neonatal rat lung development: protective effect of maternal ascorbic acid supplementation. *Exp Lung Res.* 2011;37(1):57-65.

Rehan VK, Liu J, Naeem E, Tian J, Sakurai R, Kwong K, Akbari O and Torday JS. Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Medicine* 2012, 10:129. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/129>

Sakurai R Liu J, Gong M, Bo J, Rehan VK. Perinatal nicotine exposure induces myogenic differentiation, but not epithelial-mesenchymal transition in rat offspring lung. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Nov;51(11):1142-1150. doi: 10.1002/ppul.23458. Epub 2016 May 16.

Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, et al: Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 1999, 103:637-647.

U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General 2014 January 2014. Available from: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>.

Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, et al. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through alpha7 nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(5):695-702.

Wongtrakool C, Grooms K, Ping XD, et al. In utero nicotine exposure promotes M2 activation in neonatal mouse alveolar macrophages. *Pediatr Res.* 2012;72(2):147-153.

Nikotin og effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer

Báez-Pagán CA, Delgado-Vélez M and Lasalde-Dominicci JA. Activation of the Macrophage $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015 Sep; 10(3): 468–476. Published online 2015 Apr 14. doi: 10.1007/s11481-015-9601-5

Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. *Lancet*. 2003;361:1069–70.

Ge Li-Sha, Zhao Jing-Lin, Chen Guang-Yi, Liu Li, Zhou De-Pu & Li Yue-Chun. Dose-dependent protective effect of nicotine in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Scientific Reports* volume 5, Article number: 15895 (2015)

Gomes JP, Watad A, Shoenfeld Y. Nicotine and autoimmunity: The lotus' flower in tobacco. *Pharmacol Res*. 2018 Feb;128:101-109. doi: 10.1016/j.phrs.2017.10.005. Epub 2017 Oct 16.

Guinet E, Yoshida K, Nouri-Shirazi M. Nicotinic environment affects the differentiation and functional maturation of monocytes derived dendritic cells (DCs) *Immunol Lett*. 2004;95:45–55.

Mabley JG, Pacher P, Southan GJ, Salzman AL, Szabo C. Nicotine reduces the incidence of type I diabetes in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300:876–81.

Middlebrook AJ, Martina C, Chang Y, Lukas RJ, DeLuca D. Effects of nicotine exposure on T cell development in fetal thymus organ culture: arrest of T cell maturation. *J Immunol*. 2002;169:2915–24.

Nouri-Shirazi M, Tinajero R, Guinet E. Nicotine alters the biological activities of developing mouse bone marrow-derived dendritic cells (DCs) *Immunol Lett*. 2007;109:155–64.

Shi FD, Piao WH, Kuo YP, Campagnolo DI, Vollmer TL, Lukas RJ. Nicotinic attenuation of central nervous system inflammation and autoimmunity. *J Immunol*. 2009;182:1730–9.

U.S. Department of Health and Human Services. (2014). *The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50---years---of---progress/full---report.pdf>

Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, Al-Abed Y, Wang H, Metz C, Miller EJ, Tracey KJ, Ulloa L. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med*. 2004 Nov;10(11):1216-21. Epub 2004 Oct 24.

Ge Li-Sha, Zhao Jing-Lin, Chen Guang-Yi, Liu Li, Zhou De-Pu & Li Yue-Chun. Dose-dependent protective effect of nicotine in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Scientific Reports* volume 5, Article number: 15895 (2015)

Nikotin og effekter på kognitive funksjoner og mental helse

Ashare, R. L., Falcone, M. & Lerman, C. Cognitive function during nicotine withdrawal: Implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology* 76 Pt B, 581–591 (2014).

Besson M and Forget B. Cognitive Dysfunction, Affective States, and Vulnerability to Nicotine Addiction: A Multifactorial Perspective. Review article, *Front. Psychiatry* 2016 <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00160>

Chen J et al. Genetic Relationship between Schizophrenia and Nicotine Dependence. *Sci Rep.* 2016 May 10;6:25671. DOI: 10.1038/srep25671. www.nature.com/scientificreports

Dermody SS and Hendershot CS. A Critical Review of the Effects of Nicotine and Alcohol Coadministration in Human Laboratory Studies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 41, No. 3, March 2017

Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD and Maisto SA. Acute Analgesic Effects of Nicotine and Tobacco in Humans: A Meta-Analysis. *Pain*. 2016 July; 157(7): 1373–1381. doi:10.1097/j.pain.0000000000000572.

Featherstone RE and Siegel SJ. The Role of Nicotine in Schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, Volume 124, 2015 Elsevier Inc. ISSN 0074-7742 All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2015.07.002>

Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015 Aug;2(8):718-725. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00152-2. Epub 2015 Jul 9.

Holliday E and Gould TJ. Nicotine, adolescence, and stress: A review of how stress can modulate the negative consequences of adolescent nicotine abuse. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 June; 65: 173–184. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.04.003.

Jacksona KJ, Fanousa AH, Chena J, Kendler KS and Chena X. Variants in the 15q25 gene cluster are associated with risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2013 February; 23(1): 20–28. doi:10.1097/YPG.0b013e32835bd5f1.

Kutlu MG, Parikh V and Gould TJ. Nicotine Addiction and Psychiatric Disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2015 ; 124: 171–208. doi:10.1016/bs.irn.2015.08.004.

Lyons MJ, Bar JL, Kremen WS, Toomey R, Eisen SA, Goldberg J, Faraone SV, Tsuang M, 2002. Nicotine and familial vulnerability to schizophrenia: a discordant twin study. *J. Abnorm. Psychol.* 111, 687–693.

Ma C, Liu Y, Neumann S and Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Translational Neurodegeneration* (2017) 6:18. DOI 10.1186/s40035-017-0090-8

Newhouse PA (2019) Therapeutic Applications of Nicotinic Stimulation: Successes, Failures, and Future Prospects *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 21, Pages 345–348, <https://doi.org/10.1093/ntr/nty189>

Parikh V, Kutlu MG, Gould TJ. (2016). nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr Res*. 171(1-3):1-15. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.020.

Punnoose S, Belgamwar MR. Nicotine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004838. DOI: 10.1002/14651858.CD004838.pub2.

Reed SC, Izenwasser S. (2017). Nicotine produces long-term increases in cocaine reinforcement in adolescent but not adult rats. *Brain Res.* 1654(Pt B):165-170. doi: 10.1016/j.brainres.2016.07.044.

Riala K, Hakko H, Isohanni M, Pouta A, Räsänen P. Is initiation of smoking associated with the prodromal phase of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 26–32.

Schraufnagel DE. (2015). Electronic Cigarettes: Vulnerability of Youth. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 28(1):2-6.

Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. (2015). Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 55:432-43. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.019.

Sørensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA. A prospective study of smoking in young women and risk of later psychiatric hospitalization. *Nord J Psychiatry* 2011; 65: 3–8.

Tiesler CM, Heinrich J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Oct; 23 (10):913-29. doi: 10.1007/s00787-014-0615-y. Epub 2014 Sep 21.

Timofeeva OA & Levin ED. Glutamate and nicotinic receptor interactions in working memory: importance for the cognitive impairment of schizophrenia. *Neuroscience* 195, 21–36 (2011).

U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General 2014 January 2014. Available from: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>.

Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1219–23.

Zammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingsson T, Lewis G. Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2216–21.

4. Dyreeksperimentelle studier med svensk snus

Munnhule

Hirsch og medarbeidere etablerte en modell for å kunne studere effekt av snus på oral slimhinne hos rotter (Hirsch og medarbeidere, 1981). Ved langtidseksponering for snus, observerte forfatterne forandringer i oral slimhinne samt at ett av dyrene utviklet kreft i munnhulen etter ni måneders eksponering. Rottene som var eksponert for snus i 18-22 måneder utviklet hyperplasi av slimhinnen i for-magen. Forfatterne rapporterte at dette trolig var forårsaket av svelgning av snus (Hirsch og medarbeidere, 1983).

Effekten av Herpes simplex virus (HSV) i relasjon til snusinduserte lesjoner har blitt studert ved bruk av samme modell. I gruppen som fikk snus, ble det i 30 % av tilfellene observert mild dysplasi/celleforandringer i leppens slimhinne. For gruppen som var infisert med HSV-1 og eksponert for snus, ble det observert dysplasi/celleforandringer i over 50 % av tilfellene og to tilfeller av munnhulekreft (ikke signifikant). For den gruppen som kun ble infisert med HSV-1 ble det ikke obsertert noen dysplasi/celleforandringer (Hirsch og medarbeidere, 1984). Både gruppen eksponert for snus, samt gruppen eksponert for snus og HSV-1 hadde utviklet flere tilfeller av kreft utenfor munnhulen enn dyrene som ikke var eksponert for snus. Sistnevnte observasjon har blitt funnet i en annen tilsvarende studie (Larsson og medarbeidere, 1989). Denne studien undersøkte eksponering for snus i kombinasjon med et oralt kreftfremkallende stoff (4-nitroquinilone-N-oxid). Det var ingen forskjell i tilfeller av munnhulekreft eller kreft utenfor munnhulen mellom rotter eksponert for det orale kreftfremkallende stoffet eller dette i kombinasjon med snus. Rotter eksponert for snus hadde en lavere vekt etter 20 måneder enn rotter ikke eksponert for snus.

Bukspyttkjertel

Song og medarbeidere studerte effekt av tobakksrøyk og snus i en musemodell for kronisk bukspyttkjertelbetennelse (Song og medarbeidere, 2010). Forfatterne observerte cellulære forandringer i utførselsgangen til bukspyttkjertelen samt en økning i en markør som indikerer økt cellevekst ved eksponering for snus (Ki67). Forfatterne observerte også redusert antall eksokrine celler i bukspyttkjertelen og erstatning med fettvev hos eksponerte mus. Disse forandringen ble ikke observert hos ikke-transgene mus.

Systemiske effekter av snus

Malovichko og medarbeidere studerte systemiske og kardiovaskulære effekter hos mus ved eksponering for nikotin alene og for ulike produkter av snus inkludert CRP1 som er

et modellprodukt for svensk snus (Malovichko og medarbeidere, 2019). Forfatterne observerte etter 24 ukers eksponering for nikotin alene og for de ulike snusproduktene en reduksjon i sirkulerende epiteliale progenitorceller (forløperceller). Forfatterne observerte også en reduksjon i aktiverte endoteliale mikropartikler, men ingen forskjell i total mengde mellom eksponerte og ikke eksponerte mus. Det var ikke observert noen endringer ved eksponering for sirkulerende adhesjonsmolekyler eller von Willebrand faktor (hemostaseprotein). Forfatterne konkludere med at data viser at eksponering ikke gir aktivering av endotel, men at eksponering resulterer i endotelial skade som følge av nedsatt mengde endoteliale progenitorceller.

Det ble videre observert at snus og nikotin påvirket immunologiske effekter. De rapporterte en reduksjon i hvite blodceller etter 12 ukers eksponering. Ett av snusproduktene reduserte antall nøytrofile granulocytter med 50 %. Tilsvarende observerte forfatterne redusert interferon gamma (INF- γ) i plasma (cytokin viktig for funksjon til både det ervervede og ikke ervervede immunsystemet).

Eksponering for nikotin og de ulike snusproduktene ga ulike endringer i plasma og lever for Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), Interlukin-6 (IL-6) og Chemokin Ligand 5 (CCL5), alle involvert i blant annet inflammatoriske prosesser. Det ble ikke observert endringer mellom eksponerte og ikke eksponerte mus i plasmakolesterol, triglyserider, aktivitet av blodplater eller løselige matriks metalloproteinaser. Forfatterne observerte ikke utvikling av insulinresistens ved eksponering for snus eller nikotin alene.

Konklusjoner

- Snus gir endringer i munnslimhinnen (snus induisert lesjon) samt i formagens slimhinne hos rotte, og i bukspyttkjertelens utførselsganger i en dyremodell for kronisk bukspyttkjertelbetennelse.
- Rotte eksponert for snus utviklet flere tilfeller av kreft utenfor munnhulen enn dyrene som ikke var eksponert for snus.
- I dyreforsøk synes eksponering for snus å påvirke blodårenes evne til reparasjon og sårtilheling.
- Eksponering for snus i dyreforsøk påvirker immunsystemet i form av redusert antall hvite blodceller og endrede nivåer av ulike betennelsesmarkører.

Referanser

Hirsch J-M and Thilander H. Snuff-induced lesions of the oral mucosa – an experimental model in the rat. *Journal of Oral Pathology* 1981; 10: 342-353

Hirsch J-M and Johansson SL. Effect of long-term application of snuff on the oral mucosa: an experimental study in the rat *Journal of Oral Pathology* 1983; 12: 187-198

Hirsch J-M, Johansson SL and A. Vahlne. Effect of snuff and herpes simplex virus-1 on rat oral mucosa: possible associations with the development of squamous cell carcinoma *Journal of Oral Pathology* 1984; 13: 52-62

Larsson P-A, Johansson SL, Vahlne A, Hirsch JM: Snuff tumorigenesis: Effects of long-term snuff administration after initiation with 4-nitroquinoline-N-oxide and herpes simplex virus type 1. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 187-192.

Malovichko MV, Zeller I, Krivokhizhina TV, Xie Z, Lorkiewicz P, Agarwal A, Wickramasinghe N, Sithu SD, Shah J, O'Toole T, Rai SN, Bhatnagar A, Conklin DJ, Srivastava S. Systemic Toxicity of Smokeless Tobacco Products in Mice. *Nicotine Tob Res.* 2019 Jan 1;21(1):101-110. doi: 10.1093/ntr/ntx230.

Song Z, Bhagat G, Quante M, Baik GH, Marrache F, Tu SP, Zhao C-M, Chen D, Dannenberg AJ and Wang TC. Potential carcinogenic effects of cigarette smoke and Swedish moist snuff on pancreas: a study using a transgenic mouse model of chronic pancreatitis. *Laboratory Investigation* (2010) 90, 426–435

5. Metode for systematiske oversikter om helserisiko ved bruk av svensk snus

Vi utarbeidet systematiske oversikter om helserisiko ved bruk av svensk snus basert på metodene for systematiske oversikter som benyttes i Cochrane-samarbeidet ([Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#)) og ved Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet (Slik oppsummerer vi forskning, <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>) med følgende spesifikasjoner:

Seleksjonskriterier/Inklusjonskriterier

Studiedesign:	Systematiske oversikter og primærstudiedesign med kontrollgrupper slik som kohorter
Populasjon:	Alle, både mennesker og dyr
Tiltak:	Snus av typen svensk snus slik som brukes i Norge
Sammenlikning:	Ikke bruk av snus eller andre tobakksprodukter
Utfall:	Helseutfall
Språk:	Ingen restriksjoner i søket. Vi inkluderte publikasjoner på engelsk, norsk, svensk og dansk. Vi ville ha vurdert å oversette artikler fra andre språk.

Eksklusjonskriterier

Studier/ oversiktsartikler der enten studien eller forfatter av studien/ oversiktsartikkelen er finansiert av eller har koblinger til tobakksindustrien. Konferanseabstrakt og andre publikasjonsformat uten resultater i fulltekst.

Litteratursøk

Forskningsbibliotekar Wenche Jacobsen utarbeidet en søkestrategi (vedlegg 1) basert på inklusjonskriteriene for populasjon, tiltak og studiedesign og utførte søket i mars 2018 tilbake i tid til desember 2013, før søket for FHI rapporten om snus 2014. Søket ble utført i følgende databaser:

- Cochrane Database of systematic reviews
- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)
- PsycInfo
- Cochrane Central register of controlled trials (CENTRAL)
- Web of science

Søkene ble supplert med gjennomgang av referanselister i de inkluderte studiene.

Da dette er en systematisk kunnskapsoversikt, har vi for å få et helhetlig bilde av den tilgjengelige forskningsdokumentasjonen, også hentet de relevant studiene fra de to tidligere rapportene, FHI-rapporten 2014 og Kunnskapscenteret 2005.

Artikkelutvelging

To personer fra prosjektgruppen (BCB, GEV, RB og IKØE), vurderte uavhengig av hverandre alle referanser basert på tittel og sammendrag. Vi benyttet web-programmet Rayyan til å håndtere referansene (Ouzzani og medarbeidere 2016). To personer (BCB, GEV, RB og IKØE) vurderte deretter uavhengig av hverandre mulige relevante referanser i fulltekst mot inklusjonskriteriene. Ved uenighet konfererte vi med en tredje person fra prosjektgruppen.

Vurdering av risiko for systematiske feil i inkluderte studier

Vi brukte sjekklister for kohortstudier fra Slik oppsummerer vi forskning (2015) for å vurdere risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. En person (BCB, VU eller GEV) vurderte studien og en annen kontrollerte, ved uenighet drøftet vi vurderingene i fellesskap.

Dataekstraksjon og analyser

En medarbeider hentet ut informasjon og data fra de inkluderte studiene og en annen kontrollerte opplysningene. Vi rapporterte informasjon om forfattere, årstall og land der studien ble utført, studiepopulasjon, antall og karakteristika ved deltagerne i studien, snuseksponering og informasjon om kontrollpersonene i tillegg til effekt på de spesifiserte utfallsmålene.

Vi vurderte om tiltak og sammenligninger i studiene kunne grupperes. Vi vurderte at populasjon, studiedesign, intervensjon, utfall og sammenlikning var like nok på tvers av studier til å gjennomføre metaanalyser. Vurderingene er basert på anbefalingene i [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#). Vi benyttet *random-effects*-modellen i programvaren Review Manager 5.3. Resultatene for dikotome utfall presenteres som risiko ratio (RR) med 95 % konfidensintervall (95 % KI). Resultatene for kontinuerlige utfall presenteres som gjennomsnittsforskjell (MD) med 95 % konfidensintervall (95 % KI). Resultatene presenteres i forest-plots, tabeller og som tekst.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

Vi vurderte kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hver av de presenterte utfallsmålene ved hjelp av [GRADE-metodikken](#) (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, Balshem og medarbeidere 2011). Graderingen gir en vurdering av hvilken tillit vi har til at de observerte effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi beskriver vår tillit til effektestimater som høy, moderat, lav eller svært lav. Tabell 5.1 viser GRADE-kategoriene og symbolene som brukes, og forklaringer på hva disse betyr.

Tabell 5.1: GRADE-kategorier, symboler brukt og deres betydning for å beskrive grad av tillit til det samlede effektestimater

Kategori	Symbol	Betydning
Høy	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Moderat	⊕⊕⊕○	Vi har moderat tillit til effektestimater. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Etikk

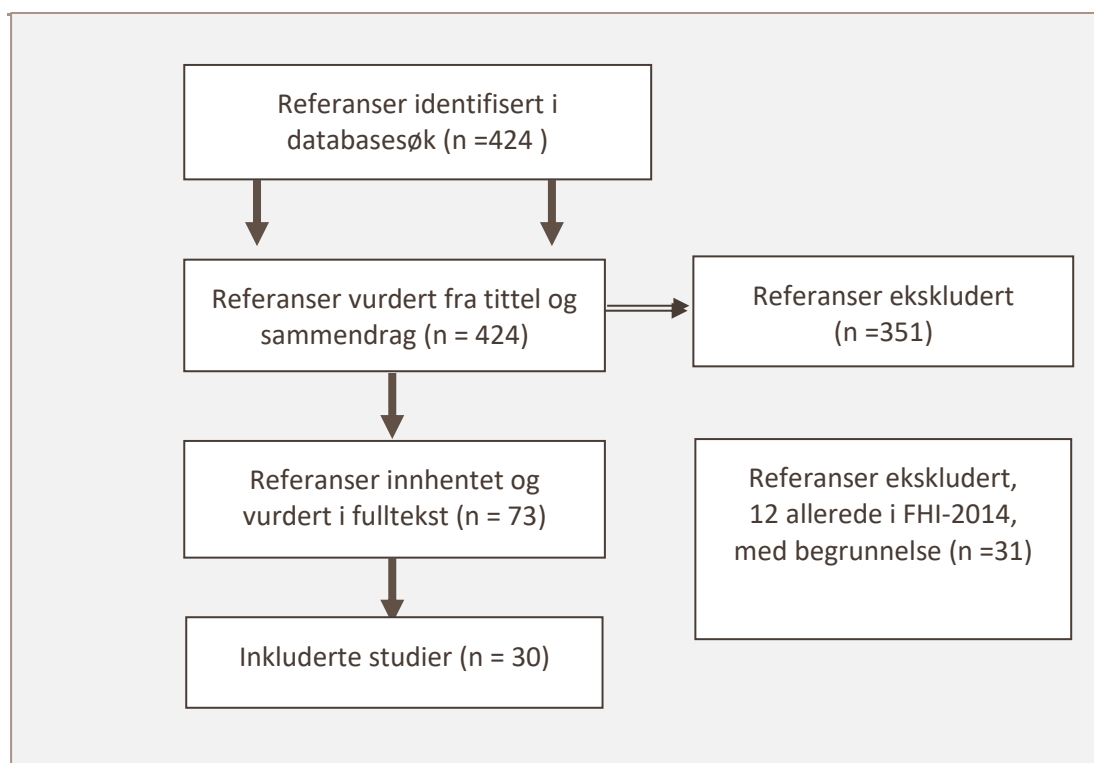
Vi har ikke analysert eller diskutert mulig etiske utfordringer knyttet til bruk av snus i denne systematiske oversikten.

6. Resultat av litteratursøk til systematiske oversikter om helserisikovurdering

Søket, som ble utført i mars 2018, er presentert i vedlegg 2. Det systematiske litteratursøket indentifiserte 424 antatt unike referanser. Basert på vurdering av tittel og sammendrag hentet vi inn 73 publikasjoner i fulltekst. Tjuefire studier oppfylte inklusjonskriteriene.

Figur 6.1: Resultater av litteratursøket og håndtering av referanser

Inkluderte studier



Fra det nye systematiske litteratursøket inkluderte vi fire oversiktsartikler, seks samleanalyser, 12 kohortstudier og to eksperimentelle studier. Søket vårt indentifiserte ingen dyreforsøk publisert etter forrige rapport som ikke hadde tilknytninger til tobakksindustrien.

Samlet fordeler de inkluderte studiene seg over følgende tema:

- svangerskapsutfall: seks fordelt på to oversiktsartikler og fire kohortstudier
- kreft: fire fordelt på en oversiktsartikkel (om kreft i munnhulen), to samleanalyser (én om kreft i bukspyttkjertelen og én om kreft i tykktarm og endetarm), og én kohortstudie (om overlevelse etter kreft i prostata)
- hjerte- og karsykdommer: seks fordelt på en oversiktsartikkel, to samleanalyser og tre eksperimentelle studier (alle om hjerte- og karfunksjon)
- psykiske lidelser: én kohortstudie og én repetitiv tverrsnittsundersøkelse
- diabetes: tre fordelt på én samleanalyse og to kohorter
- ikke-maligne effekter i munnhule: fire

I tillegg er det tre kohortstudier, én om Parkinsons sykdom, én om cøliaki og én kohortstudie om lyskebrokkoperasjoner.

Ekskluderte referanser

12 av studiene var allerede omtalt i 2014-rapporten. Vi ekskluderte 31 referanser hvorav ti studier der enten studien eller forfatter av studien/ oversiktsartikkelen er finansiert av eller har koblinger til tobakksindustrien, blant disse var også et dyreforsøk. Alle ekskluderte referanser er listet i vedlegg 3 sammen med grunn for eksklusjon.

Vurdering av studiene og presentasjon av resultatene

Vi har vurdert samlekohorter/oversiktsartikler/IPS analyser og kohortstudier i denne rapporten. Tverrsnittsstudiene er unntaksvis beskrevet (stort sett kun de som er utført i Norge).

Vi har sortert studiene etter utfall og presentert i relevant kapittel. Vi har kort beskrevet studienes kvalitet/intern validitet i tekst, kvalitetsvurdering er presentert i vedlegg 4.

Vi har lagt vekt på samleanalysene der de tar for seg alle relevante kohorter, også de som var publisert før tidsperioden for denne oppdateringen. For tema uten samleanalyse har vi måttet sammenligne og kombinere informasjon fra de nye studiene mot de som var funnet og beskrevet i tidligere snusrapporter (FHI-rapporten 2014, Kunnskapssenterrapporten 2005).

7. Helserisiko ved bruk av svensk snus: kreft

Kreft er en sammensatt gruppe sykdommer med det fellestrekk at celledelingen i noen av kroppens celler unndrar seg kontroll. Kreftcellenes vekst kan føre til lokale skader, og ved spredning kan sykdommen skade andre organer og funksjoner. De fleste krefttilfeller oppstår etter fylte 50 år. Selv om behandlingen ofte er vellykket, er kreft ved siden av hjerte- og karsykdommer en vanlig dødsårsak. Det diagnostiseres i Norge 33 000 nye tilfeller av kreft årlig. Bruk av tobakk, først og fremst røyking, er identifisert som en av de viktigste medvirkende årsaker til kreftsykdom og død av kreft. Det er for Norge anslått at om lag 20 % av dagens krefttilfeller kunne vært unngått i fravær av tobakksbruk under ellers like vilkår (Andersson og medarbeidere 2018).

I det nye systematiske litteratursøket vårt fant vi følgende artikler om snus og kreft publisert etter 2014:

- Asthana og medarbeidere (2018); en oversiktsartikkel om risiko for munnhulekreft ved bruk av røykfri tobakk i ulike former, inkludert snus, i mange verdensdeler
- Araghi og medarbeider (2017a); en samleanalyse av ni svenske kohorter, rettet mot kreft i bukspyttkjertelen (pankreas), både diagnostisert kreft og som dødsårsak
- Araghi og medarbeidere (2017b); en samleanalyse av ni svenske kohorter, rettet mot kreft i tykktarm og endetarm (kolon og rektum)
- Wilson og medarbeidere (2016); en kohortstudie som omhandler overlevelse etter diagnostisert kreft i prostata hos bygningsarbeidere i Sverige

Fra de ni svenske kohortene som inngikk i samleanalysene (Araghi 2017a og b), har det tidligere vært publisert resultater enkeltvis, og de er omtalt i FHIs tidligere rapport om helserisiko ved bruk av snus (2014).

Kreft i munnhulen

I 2017 ble det i Norge registrert 384 tilfeller av munnhulekreft (leppe, tunge, tannkjøtt, gulv, gane, uspesifisert, ICD-10 C00–C06) (Kreftregisteret 2018 tabell 5.1). Median alder ved diagnostetidspunktet var over 63 år for samtlige undergrupper av munnhulekreft (Kreftregisteret 2018 tabell 5.2). I tillegg til økt forekomst ved økende

alder, er tobakksrøyking, røykfri tobakk (ikke nærmere spesifisert type), alkohol og infeksjon med humant papillomavirus (HPV) kjente risikofaktorer for kreft i munnhulen (Rothman og Keller 1972; IARC 2012 Vol 100E; IARC 2012 Vol 100B). I studier publisert på engelsk finner vi ofte benevnelsen 'head and neck cancer' som på norsk svarer til kreft oppstått i øre-nese-hals området, og som inkluderer munnhule, tunge, svelg og spyttkjertler. Kreft i leppe, tunge, munnhule og svelg utgjør i dag ca. 90 % av krefttilfellene i øre-nese-halsområdet (Kreftregisteret 2018, tabell 5.13 og 5.14).

Vårt nye systematiske litteratursøk identifiserte ingen nye primærstudier om svensk snus og munnhulekreft, så alle tilgjengelige studier er omtalt i tidligere oppsummeringer (FHI-rapporten 2014, Kunnskapssenteret 2005). Den nye oversiktsartikkelen til Asthana og medarbeidere (2018) inkluderte bare tre tidligere publiserte artikler om svensk snus, og vil derfor ikke bli nærmere omtalt her. Vi presenterer også de gamle studiene fra perioden 1957–2007 for å vise hvordan vi vurderer dem. En oversikt over studier som involverer skandinavisk snus og risiko for kreft i munnhule, finnes i tabell 7.1. Figur 7.1 viser tidsperioden for når studiene som rapporterer om bruk av svensk snus og kreft i munnhulen, var utført. Både rekrutteringsperiode og oppfølgingsperiode er presentert.

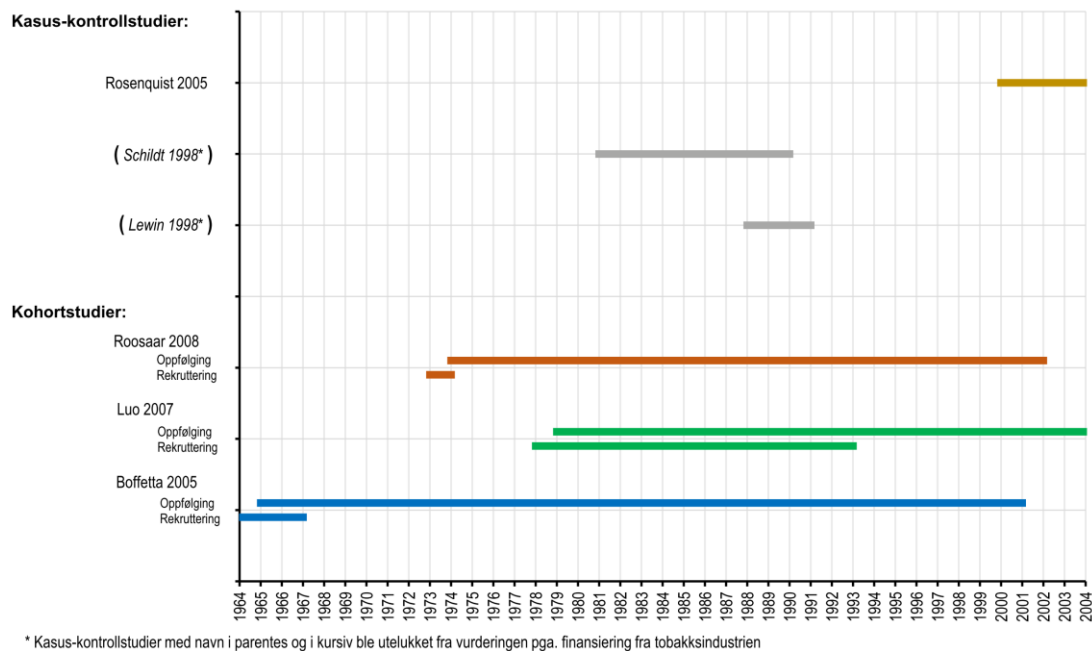
Kohortstudier

Det foreligger totalt fire kohortstudier der man har sett på mulige sammenhenger mellom bruk av skandinavisk snus og munnhulekreft. To av disse er fra en norsk populasjon, mens de andre to er fra svenske populasjoner. Den ene norske studien er ikke publisert, og foreligger kun i abstrakt-format (Bjelke og Schuman 1982). Denne studien omtales ikke videre, da tilstrekkelig informasjon for vurdering ikke er tilgjengelig.

Boffetta og medarbeidere (2005) publiserte en kohortstudie med 10 136 mannlige deltagere der informasjon om tobakksbruk var innhentet ved spørreskjema i 1964 og 1967. Av deltakerne brukte 1 999 personer daglig enten norsk snus, svensk snus eller skråtobakk ved starten av studien i 1966. Deltakerne ble fulgt i 35 år. Fødselsnummer ble koblet opp mot Kreftregisterets og Dødsårsaksregisterets databaser ut desember 2001. I denne gruppen ble det sett på åtte typer kreft: munnhulekreft, spiserørskreft, lungekreft, kreft i bukspyttkjertel, magesekk, urinblære og nyre. Analysene var justert for alder, bruk av røyk og kroppsmasseindeks (KMI). Vi presenterer resultatene fra denne norske kohortstudien, men inkluderer dem ikke i sammendrag da bruk av skråtobakk er inkludert på en måte som gjør at vi ikke kan skille den fra bruk av snus. Relativ risiko for kreft i munnhule og svelg (samlet) ved nåværende eller tidligere daglig bruk av snus og / eller skråtobakk var RR 1,10 (95 % KI 0,50 til 2,41), sammenlignet med dem som aldri evt. av og til hadde brukt snus. Resultatet hadde lav presisjon og var basert på kun ni tilfeller i snusgruppen. Analysen var justert for røyking og alder, og kroppsmasseindeks (KMI) i tilleggsanalyser, men det var ikke mulig å justere for alkoholbruk.

Luo og medarbeidere (2007) rapporterte om menn fra den svenske bygningsarbeiderkohorten, der man blant annet undersøkte sammenhengen mellom bruk av svensk snus og munnhulekreft. Informasjon om snusbruk ble innhentet ved intervjuer med 279 897 menn. Denne studien rapporterte en relativ risiko for munnhulekreft ved bruk av snus på RR 0,8 (95 % KI 0,4 til 1,7). Estimater var basert på ti tilfeller av munnhulekreft blant 37 755 personer som kun hadde benyttet snus (daglig, men aldri røykt), og de var sammenlignet med 87 821 aldri-brukere av tobakk. Analysen var justert for alder og KMI, men ikke for alkoholbruk.

Roosaar og medarbeidere (2008) publiserte en studie i den generelle befolkning i Uppsala fylke, opprinnelig utført for å vurdere forekomsten av forandringer i munnslimhinnen. Deltakerne fikk munnhulen undersøkt i 1973–1974, og det ble innhentet informasjon om bruk av tobakk ved spørreskjema. Deretter ble 9 976 menn fulgt frem til 2002. Forfatterne rapporterte en risiko (hazard ratio) for kreft i øre-nese-halsområdet (munnhule, spyttkjertel, svelg) på HR 3,1 (95 % KI 1,5 til 6,6) for personer som noen sinne hadde brukt snus daglig, dvs. kun snus eller både snus og røyk samtidig eller i ulike perioder, sammenlignet med personer som aldri hadde brukt snus daglig. I gruppen som det ble sammenlignet med, var det også både personer som kun brukte røyk, og personer som aldri hadde brukt tobakk. Denne analysen var derfor justert for røyking, og for alder, bosted og alkohol. Det var fem tilfeller av kreft i øre-nese-halsområdet blant dem som kun brukte snus daglig, og seks tilfeller blant kombinasjonsbrukere (snus og røyk), til sammen 11 tilfeller blant dem som hadde brukt snus daglig. De to gruppene var i utgangspunktet om lag like store (hhv. 867 daglig brukere av snus (ikke røyk) og 692 som brukte både snus og røyk daglig). I sammenligningsgruppen (røykere og ikke-røykere som aldri hadde brukt snus daglig) var det 23 tilfeller av de samme kreftformer. Forfatterne gjentok analysen i undergruppen "aldri daglig røykere", og fant for personer som daglig brukte snus, en risiko på om lag samme nivå som i den røykjusterte analysen, HR 2,3 (95 % KI 0,7 til 8,3). Dette estimatet var basert på fem tilfeller av munnhulekreft hos dem som benyttet snus, og seks tilfeller i kontrollgruppen som aldri hadde brukt noen form for tobakk daglig. Alle analysene var justert for alder, bosted og alkoholbruk.



Figur 7.1 Tidspanne når studiene som rapporterer om bruk av svensk snus og kreft i munnhulen var utført. Både rekrutteringsperiode og oppfølgingsperiode er presentert.

Kasus-kontrollstudier

Det foreligger fire kasus-kontrollstudier av nord-europeisk snus der risiko for kreft i munnhule og øre-nese-halsområdet for øvrig ble undersøkt. De to eldste studiene, henholdsvis publisert i 1957 og 1991, er begge sykehusbaserte kasus-kontrollstudier.

Wynder og medarbeidere (1957) undersøkte kjønnsforskjeller i kreftforekomst i Sverige og Amerika. Kasus var pasienter med platepitelkreft i øvre del av fordøyelseskanaalen eller luftveiene. Kun menn hadde benyttet snus/tyggetobakk. Kontrollpersonene var pasienter med kreft i andre lokalisasjoner, der noen senere er blitt assosiert med tobakksbruk. Forfatterne antydte at det kunne være en sammenheng mellom snus/tyggetobakk og kreft i kinnslimhinne og tannkjøtt. Oppbygningen av studien fulgte ikke de retningslinjer som i dag er vanlige for kasus-kontrollstudier.

Blomqvist og medarbeidere (1991) undersøkte assosiasjon mellom tobakks-vaner og kreft i underleppe. Av 59 kasus, benyttet kun to personer snus. Videre analyser ble utført på gruppen av tobakksbrukere samlet (røyking av sigaretter, sigar og pipe samt bruk av snus).

Rosenquist og medarbeidere (2005) publiserte en retrospektiv studie basert på 132 pasienter (kasus) med kreft i munnhule eller svelg og 320 kontroller fra de sørlige sykehusregionene i Sverige fra perioden 2000 til 2004. Eksponeringsinformasjon ble innhentet ved direkte intervju med pasienter og kontrollpersoner, og alle fikk munnhulen undersøkt. Oddsrate for kreft i munnhule/midtre del av svelget hos personer som noensinne hadde brukt snus, var på OR 0,7 (95 % KI 0,3 til 1,3) i en multivariat analyse justert for totalt forbruk av alkohol og røyk. Ved daglig forbruk på mer enn 14 gram snus var OR for kreft i munnhule/midtre del av svelget 1,7 (95 % KI 0,5 til 5,7), men de

Øvrige ti risikoanslagene etter bruksmønster og varighet lå på 1,1 eller lavere. Det ble også gjort analyser med justering for infeksjon med høy-risiko typer av humant papillomavirus (HPV), men det endret lite på resultatene

Hirsch og medarbeidere (2012) presenterte kasuistikker av 16 tilfeller av munnhulekreft diagnostisert ved svenske sykehus. I alle tilfellene hadde svulstene oppstått blant mannlige snusbrukere, der gjennomsnittlig alder var 73 år, og kreften oppsto på samme sted som snusen hadde vært plassert. Forfatterne opplyste at munnhulekreft hos ikke-snusere oftest forekommer andre steder i munnhulen: munnens gulv, eller fortil, eller på siden av tungen. Pasientene hadde brukt snus i gjennomsnittlig 43 år. Av de 16 pasientene var fem tidligere røykere og en var nåværende røyker.

Oppsummering om svensk snus og kreft i munnhulen:

Det foreligger resultater som tyder på en økt risiko ved bruk av svensk snus, og resultater som ikke påviser slik risiko. Alle studiene hadde lav statistisk styrke, som gir begrenset mulighet for å gi et klart svar på spørsmålet om risiko. Denne begrensningen skyldes at kreftformene er sjeldne, og at den andelen av deltakerne som brukte snus, var ganske lav.

To kasus-kontrollstudier ble utelukket fra vurderingen fordi de var delvis finansiert av tobakksindustrien (industribetalte fond). Det gjaldt studiene av Schildt og medarbeidere (1998) og Lewin og medarbeidere (1998), som viste henholdsvis grensesignifikant økt risiko for munnhulekreft og leppekreft hos tidligere snusbrukere (Schildt; OR = 1,8 (95 % KI 0,9 til 3,5)), og upresist anslått, men signifikant økt risiko for kreft i munnhule, svelg, strupehode og spiserør sett under ett knyttet til snusbruk (Lewin; RR = 4,7 (95 % KI 1,6 til 13,8)).

Det er vanlig å feste mest lit til kohortstudier. Den eneste kohortstudien hvor hovedanalysene var justert for alkoholbruk (Roosaar og medarbeidere 2008), viste en signifikant økt risiko blant dem som noensinne hadde brukt snus, på henholdsvis HR 3,1 (røykjustert analyse, munnhule og svelg), og HR 2,3 (ikke-signifikant, analyse blant kun aldri-røykere med og uten snus). Én kasus-kontrollstudie (Rosenquist og medarbeidere 2005) rapporterte de høyeste risikoanslagene blant dem som brukte mer enn 14 gram snus daglig, en risiko på OR 1,7 (ikke-signifikant). Det mangler informasjon om risiko for kreft i munnhulen hos kvinner som bruker svensk snus.

Kreft i spiserør

Kreft i spiserøret er noe sjeldnere enn munnhulekreft, men er en mer alvorlig sykdom. Det ble diagnostisert 285 tilfeller i Norge i 2017, flest blant menn, og året før døde 225 personer av sykdommen. Mer enn halvparten av pasientene var rundt 70 år eller eldre ved diagnose. Kjente risikofaktorer er blant annet alkohol, røyking og røykfri tobakk (uspesifisert type) (IARC 2012 Vol 100E).

I artikkelsøket for denne rapporten fant vi ikke noen nye studier av sammenhengen mellom svensk snus og spiserørskreft publisert etter 2014. Kunnskapsgrunnlaget har tidligere vært oppsummert av svenske helsemyndigheter i 2005 (Statens folkhälsoinstitut 2005), og av det norske Folkehelseinstituttet i 2014. IARC konkluderte i 2012 (Vol 100E) at bruk av røykfri tobakk (uspesifisert type) øker risikoen for kreft i spiserøret.

De to befolkningsstudiene av svensk snus er publisert av Lagergren og medarbeidere i 2000; og av Zendejdel og medarbeidere i 2008.

Lagergren og medarbeidere (2000) fant i en kasus-kontrollstudie økt risiko for spiserørskreft ved bruk av snus på OR 1,2 (95 % KI 0,7 til 2,0) og 1,4 (95 % KI 0,9 til 2,3) for henholdsvis adenokarsinom og plateepitelkarsinom (de to hovedgruppene av spiserørskreft) sammenlignet med dem som aldri hadde brukt snus. Alle svenskfødte borgere under 80 år i 1995–1997 var potensielle deltakere. Risikoen fremsto som tydeligere for begge kreftformer for dem som brukte 15–35 snusporsjoner ukentlig, og blant dem som hadde snust i mer enn 25 år, der det i begge grupper ble antydning av en dobling av relativ risiko for kreft i spiserøret. Lagergrens analyser var justert for blant annet alder, kjønn, røyking, alkoholbruk, kroppsmasseindeks, kosthold og fysisk aktivitet.

Zendejdel og medarbeidere (2008) tok for seg den tidligere omtalte kohorten av svenske bygningsarbeidere, hvor 41 000 aldri-røykere i perioden 1971–1993 oppga at de brukte svensk snus. Oppfølgingen varte ut 2004, og det ble funnet en økt risiko for spiserørskreft (plateepitelkarsinom) for dem som kun brukte snus, på RR 3,5 (95 % KI 1,6 til 7,6) sammenlignet med personer som aldri hadde brukt tobakk, justert for alder og kroppsmasseindeks. For adenokarsinom var det kun ett observert krefttilfelle blant dem som bare hadde brukt snus.

Oppsummering:

Det var økt risiko for spiserørskreft i flere av analysene i begge de to studiene av svensk snus. Selv om ikke alle analyser var justert for alkohol, gir studiene tydelige konklusjoner for økt risiko.

Kreft i lunge

Lungekreft er en av de vanlige kreftformene som rammer mer enn 3000 kvinner og menn hvert år. Samtidig er oppdages sykdommen gjerne sent i forløpet, slik at behandlingen blir vanskelig. Lungekreft er derfor den kreftsykdommen som forårsaker flest dødsfall. Det er mange kjente påvirkninger som øker risikoen for lungekreft. Tobakksrøyking er den mest utbredte, og medvirker til mer enn 80 % av tilfellene. Røyken består av et stort antall kjemiske forbindelser, hvorav 20 forårsaker lungekreft i dyreeksperimenter. Noen av de sterkeste lungekarsinogenene, slik som det tobakksspesifikke nitrosaminet NNK, finnes også i snus og annen røykfri tobakk. I mer enn 30 år har man

visst at NNK forårsaker lungesvulster hos flere typer forsøksdyr når de utsettes for stoffet via drikkevann, via blodårene med sprøyter, og ved tilførsel gjennom huden (Hecht og Hoffmann 1988).

Siden mange bruker snus ved røykeslutt, er det viktig å vite om snus i seg selv gir økt risiko for lungekreft blant mennesker. Eksrøykere som fortsatte med amerikanske snus, hadde høyere risiko for lungekreft enn eksrøykere uten snus i en amerikansk studie (Henley og medarbeidere 2007).

Det foreligger kun én studie som omhandler bruk av svensk snus og helserisiko for lungekreft. Luo og medarbeidere (2007) rapporterte om 15 tilfeller av lungekreft blant 34 818 menn som brukte snus i en oppfølgingsstudie fra den svenske bygningsarbeiderkohorten (oppfølging varierte fra 12 til 26 år). Analysen var justert for alder og KMI, og forfatterne fant som forventet brede konfidensintervaller, RR 0,8 (95 % KI 0,4 til 1,3).

Oppsummering om svensk snus og lungekreft

Den ene tilgjengelige studien har for lav styrke til å kunne konkludere om risiko for lungekreft ved bruk av svensk snus.

Kreft i magesekken

Kreft i magesekken var for 100 år siden den vanligste kreftformen i Norge, men den har vært på retur gjennom det meste av 1900-tallet. Først henimot 1970 måtte denne kreftformen gi fra seg ledelsen som den hyppigste kreftform blant kvinner og menn sammenlagt. På 1980-tallet fant man at magekreft (og magesår) hadde nær sammenheng med en bakteriell infeksjon (*Helicobacter pylori*), og vi vet i dag at det er bedre infeksjonskontroll og hygiene som er den viktigste forklaringen på tilbakegangen av magekreft. Sammenhengen mellom tobakksrøyking og kreft i magesekken har vært kjent helt fra 1960-tallet (IARC 2004 Vol 83), og det er nærliggende å mistenke den samme effekten ved bruk av skrå og snus, som legges i munnhulen og avgir kjemiske forbindelser til mage-tarmsystemet.

Det er vanlig å skille mellom kreft i ulike deler av magesekken, spesielt i den delen som følger etter spiserøret, og som kalles *cardia* (latin, "oppunder hjertet" eller inngangsåpningen). Det kan være forskjeller i årsaksmønsteret for kreft med ulik lokalisering, og analyser kan derfor bli utført for undergrupper når en slik oppdeling kan gjøres.

Vi finner bare én studie som har sett på bruk av svensk snus og risiko for å utvikle kreft i magen. Zendehdel og medarbeidere (2008) fulgte menn i bygningsarbeiderkohorten for opp mot 33 år, og rapporterte åtte tilfeller av kreft i inngangsåpningen (*cardia*), og 68 tilfeller av kreft andre steder i magesekken (*noncardia*). Zendehdel og medarbeidere (2008) fant en økt risiko for kreft i magesekken (*noncardia*) RR 1,4 (95 % KI 1,1 til 1,9). Basert på kun åtte tilfeller fant de brede konfidensintervaller for risiko for kreft i inngangsåpningen (*cardia*) RR 0,9 (95 % KI 0,4 til 2,0)

Oppsummering om svensk snus og kreft i magen

Bruk av svensk snus øker risiko for kreft i magesekken, men har for lav styrke til å kunne konkludere om risiko for kreft i inngangsåpningen.

Kreft i bukspyttkjertelen

Kreft i bukspyttkjertelen (pankreas) rammer årlig om lag 800 personer i Norge (2017). Litt over halvparten av tilfellene diagnostiseres etter fylte 70 år. IARC (WHO's kreftforskningscenter) har listet tobakksrøyking og bruk av røykfri tobakk (av ikke nærmere spesifisert type) som de eneste miljøeksponeringene man sikkert vet øker risikoen for denne kreftformen (IARC 2012 Vol 100E). Kreft i bukspyttkjertelen er en alvorlig sykdom, som førte til 710 dødsfall i Norge i 2016. Som dødsårsak er kreft i bukspyttkjertelen i hyppighet bare forbigått av de vanlige kreftformene lungekreft, tykktarmskreft, prostatakreft og brystkreft (data fra Kreftregisteret). Vi vil i det følgende referere fra den eneste nye befolkningsstudien som er publisert etter 2014 som har risikoberegninger for kreft i bukspyttkjertel knyttet til bruk av svensk snus.

Araghi og medarbeidere (2017a) utførte en samlet analyse av oppdaterte data om menn som var inkludert i ni tidligere studerte svenske kohorter. Deltakerinformasjon slik som identitet, alder, kroppsmasseindeks (KMI), fysisk aktivitet, bruk av alkohol, og bruk av snus og annen tobakk ble (der den var tilgjengelig) overført fra alle kohortene. Kvinner ble ikke tatt med grunnet lavt antall brukere av snus. Svensk nasjonalt personnummer ble brukt for å hente informasjon fra det svenske kreftregisteret og dødsårsaksregisteret om hvem og hvor mange som ble rammet av kreft i bukspyttkjertelen (diagnostisert med, eller død av sykdommen).

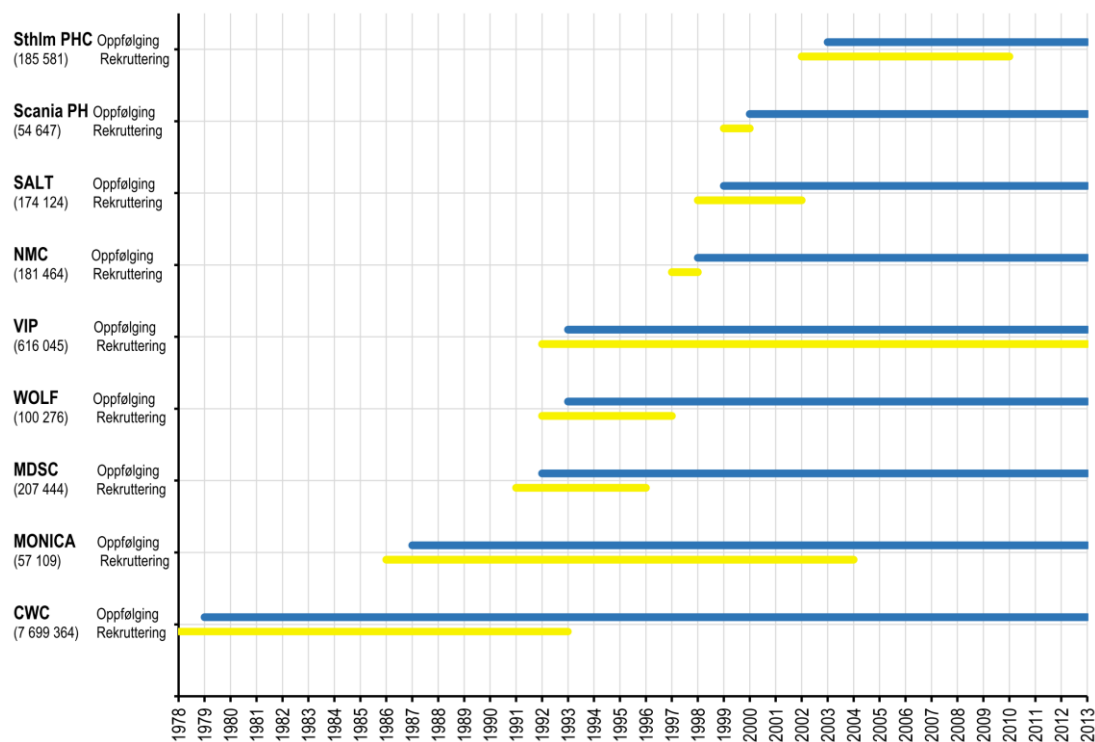
Informasjon om bruk av snus og annen tobakk var innhentet via skjema eller intervju på det tidspunkt hver enkelt deltaker kom inn i studien. Deltakerne ga selv opplysninger om daglig bruk av snus og/ eller røyk, tidligere bruk av snus og/eller røyk, eller ingen bruk av tobakk. Hver deltaker ble fulgt mht. kreftsykdom eller død av kreft fra start ved inklusjon/ rekruttering til kohorten og frem til den første av følgende mulige datoer: diagnosedato for kreft i bukspyttkjertelen, dødsdato ved død av bukspyttkjertelkreft eller annen årsak, dato for utvandring, eller avslutningsdato for oppfølgingstiden (år 2013). Analysene ble utført ved "shared frailty"-modeller (videreutviklet fra Cox-regresjoner) med "random effect" på studienivå, og det ga estimater for risiko i form av hazard ratio (HR) med tilhørende 95 % KI for å få kreft i bukspyttkjertelen ved bruk av tobakksprodukter, og med oppnådd alder som tidsakse. I tillegg ble analysene justert for kroppsmasseindeks (KMI). Flere sensitivitetsanalyser ble utført, blant annet ved å utelukke den største kohorten (CWC, bygningsarbeiderne), og med justering for bruk av alkohol (ikke tilgjengelig informasjon fra alle kohortene).

Ved å bruke det svenske nasjonale personnummeret har Araghi og medarbeidere (2017a) forsikret seg om at samme person kun telles én gang. Rekruttering og oppfølging for kreft strekker seg over hele perioden 1978 til 2013, men både rekrutteringsperiode, oppfølgingsperiode og alder ved rekruttering varierer sterkt mellom de ni kohortene, til dels med overlapp, som vist i Tabell 7.2 og Figur 7.2.

Tabell 7.2. Gjennomsnittlig alder ved oppstart av kohorten

Kohort	Gjennomsnittlig alder ved oppstart
CWC	34 år
WOLF	42 år
VIP	47 år
Scandia_PH	48 år
MONICA	48 år
Sthlm_PHC	49 år
NMC	52 år
SALT	56 år
MDSC	59 år

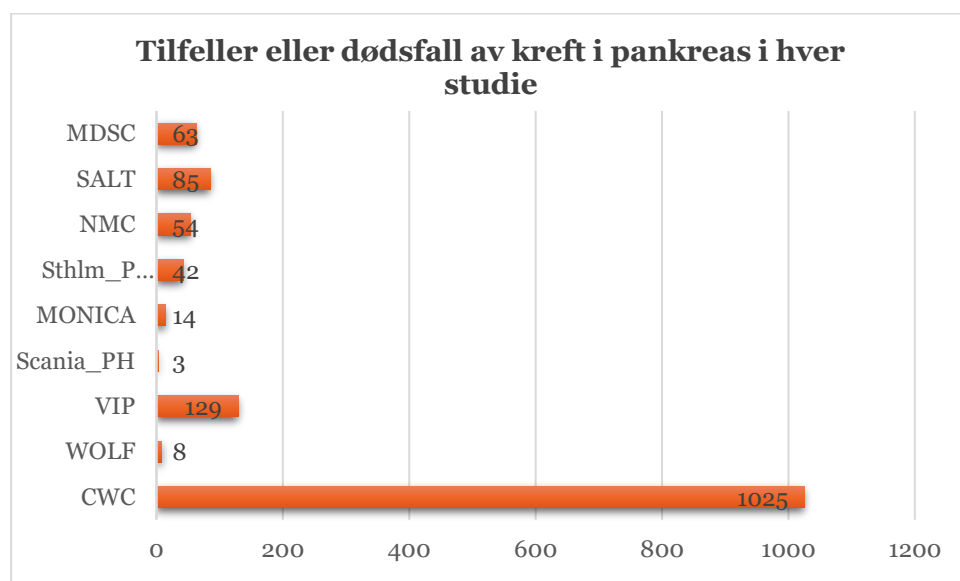
Alle de ni kohortene har vært beskrevet hver for seg i tidligere publikasjoner. To av kohortene har utgangspunkt i arbeidsplass/bedriftshelsetjeneste, fem av kohortene var geografisk utvalgte populasjoner, én omfattet deltakere i en veldedighetsmarsj, og én var en tvillingstudie.



Figur 7.3. Tidsperiode som de ni svenske kohortene har rekruttert kohortmedlemmer, også vist er hvor mange person-år som er i hver studie

Den største studien omfattet 273 604 mannlige bygningsarbeidere i Sverige (fra "Bygghälsan") som ble fulgt opp i opptil 36 år (CWC, Luo og medarbeidere 2007). Mange av bygningsarbeiderne var relativt unge da de ble inkludert i kohorten, og det var ca. ni år forskjell i gjennomsnittlig alder mellom dem som brukte snus (28 år), og dem som hverken brukte snus eller røykte (37 år). Den andre kohorten av arbeidstakere omfattet 10 382 ansatte i helsevesenet i Stockholm, Västernorrland og Jämtland (WOLF, Alfredsson og medarbeidere 2002). De fem geografisk utvalgte populasjoner var fra Malmö (MDSC, Manjer og medarbeidere 2001), Norrbotten og Västerbotten (MONICA, Eriksson og medarbeidere 2009), Skåne (Scania_PH, Carlsson og medarbeider 2006) og Stockholm (Sthlm_PHC, Svensson og medarbeidere 2013). Veldedighets-marsjen gikk av stabelen i 1997 og var nasjonal (NMC, Trolle Lagerros og medarbeidere 2017). Tvillingstudien var nasjonal og ble utført som telefonintervju med tvillinger som var født mellom 1926 og 1958 (SALT, Pedersen og medarbeidere 2002). En av studiene (VIP, Nordberg og medarbeidere 2010) er en befolkningsbasert intervensjonsstudie mot risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer og sukkersyke i Västerbotten län.

Samlet var det 418 448 menn som deltok i disse ni kohortene, og tilsammen utgjorde de 9 276 054 person-år i analysen. Gjennomsnittlig alder ved start av kohortene var 40 år, den yngste var 18 år og den eldste var 99 år. Det ble funnet 1 423 tilfeller av kreft i bukspyttkjertelen. Figur 7.3 viser hvor mange tilfeller eller dødsfall av kreft i bukspyttkjertelen som ble funnet i de forskjellige studiene.



Figur 7.3. Antall personer med kreft i bukspyttkjertelen fra hver kohort

Dataene til Araghi og medarbeidere (2017a) ble analysert på to måter: En samlet analyse omfattet alle menn, var justert for røyking, og ga en risiko (beregnet som Hazard Ratio) for kreft i bukspyttkjertelen ved all bruk av snus på HR 0,93 (95 % KI 0,82 til 1,06) sammenlignet med menn som aldri hadde brukt snus. Denne analysen omfattet altså både menn som kun brukte snus, menn som både brukte røyk og snus (avvekslende eller i samme perioder), menn som kun røykte, og menn som aldri brukte tobakk ved start av oppfølgingsperioden. Analysen ble gjennomført med en grov justering for

røykevaner (aldri-røyker, tidligere røyker eller dagligrøyker). Risikoen for bukspyttkjertelkreft blant dem som brukte snus daglig da spørreskjemaet ble utfylt, var HR 0,96 (95 % KI 0,83 til 1,11) sammenlignet med menn som aldri hadde brukt snus (men som kunne være dagligrøykere, tidligere røykere, eller aldri hadde brukt tobakk ved studiestart). En sensitivitetanalyse der kohorten med bygningsarbeidere var ekskludert, ga en grensesignifikant forhøyet risiko for kreft i bukspyttkjertelen, HR 1,30 (95 % KI 0,97 til 1,73) for daglig brukere av snus ved inkludering i kohorten.

Araghi og medarbeidere (2017a) rapporterte også analyseresultater fra en undergruppe av menn der ingen hadde vært røykere (dvs. gruppen "aldri røykere", slik Luo og medarbeidere gjorde i hovedanalysen i sin studie fra 2007, se nedenfor). Siden ingen menn hadde røykt i denne undergruppen, var det ikke behov for å justere for røykevaner. Det var registrert 41 tilfeller av bukspyttkjertelkreft i denne undergruppen, og risikoen ved daglig bruk av snus var HR 1,07 (95 % KI 0,77 til 1,50). Disse resultatene var basert på oppfølging over hele perioden til og med 2013.

Fra den største av de ni kohortene (CWC/bygningsarbeiderne) forelå det en tidligere rapport om risiko for kreft i bukspyttkjertelen fra 2007 (Luo og medarbeidere 2007). På det tidspunktet hadde forskerne en maksimal oppfølgingstid på 26 år (ut 2004), og de fant en relativ risiko ved bruk av svensk snus på RR 2,0 (95 % KI 1,2 til 3,3) blant personer som aldri hadde røykt. Siden analysen kun inkluderte personer som aldri hadde røykt, var det ingen skjevfordelt risiko knyttet til ulikheter i røykevaner (konfundering). De diagnostiserte krefttilfellene blant bygningsarbeiderne som Araghi og medarbeidere (2017a) inkluderte i sine analyser, og som ikke hadde vært med i de tidligere analysene hos Luo og medarbeidere (2007), oppsto mellom 11 og 36 år etter at tobakksvanene var registrert.

Det er rapportert at risiko for kreft i bukspyttkjertelen etter røykeslutt reduseres over tid, og den kommer ned til normalnivået etter 10–20 år i en del studier (IARC 2007). Det er rimelig å anta at risikoen avtar på om lag samme måte hos dem som slutter å bruke snus. Informasjonen om snusbruk i kohortstudiene av kreftrisiko, baserer seg på spørsmål som ble stilt én gang ved starten av hver enkelt kohortstudie. Det er ukjent hvor mange som slutter (eventuelt begynner) å snuse eller å røyke etter hvert som årene går i oppfølgingstiden. Norberg og medarbeidere rapporterte i 2011 fra VIP-kohorten som er med i studien til Araghi og medarbeidere (2017a), at om lag 70 % av dem som brukte snus, fortsatt oppga at de brukte snus ti år senere (Norberg og medarbeidere 2011). Dersom bruken av snus går ned, må vi regne med at risikoen også avtar. Generelt vil ufullstendig kunnskap om eksponeringen føre til feilklassifisering (bias) som vanligvis gjør at det blir vanskeligere å påvise en samvariasjon (assosiasjon).

Bygningsarbeiderne var den overlegent største gruppen i studien fra Araghi og medarbeidere (2017a), de var yngst ved studiestart, og de hadde den lengste oppfølgingen (opp mot 36 år). Når denne gruppen ble utelukket fra samleanalysen, ble

det påvist en økt risiko for bukspyttkjertelkreft på 30 % (grensesignifikant). Vanligvis er lang oppfølgingstid en fordel når man studerer kreft, fordi det gir flere tilfeller og derved større statistisk styrke. Likevel kan det altså være en ulempe dersom informasjonen om eksponering (her: snus) ikke er oppdatert, men kan ha endret seg i oppfølgingsperioden.

Oppsummering om svensk snus og kreft i bukspyttkjertelen:

Daglig bruk av snus øker risiko for bukspyttkjertelkreft hos menn som bruker snus når risikoen beregnes ca. 26 år etter at tobakksvanene var registrert. Den nye samleanalysen av svensk snus og kreft i bukspyttkjertelen involverte ti års lengre oppfølgingstid og ga mer usikre estimater for risiko ved bruk av snus. Bygningsarbeiderne bidro til å trekke risikoen ned, mens det i den samme gruppen ti år tidligere var påvist en statistisk signifikant dobling av risikoen.

Gjennom observasjonsperioden har vi ingen informasjon om hvor mange av dem som brukte snus daglig, som har sluttet, eller hvor mange som kan ha begynt etter tidligere aldri å ha brukt tobakk. Det er blitt mer og mer vanlig å slutte med tobakk, og offentliggjøringen av de alvorlige resultatene fra den eldste studien (Luo og medarbeidere 2007) kan ha økt denne tendensen. Feilklassifisering av tobakksvanene vil svekke mulighetene til å påvise en forskjell i risiko. Det er rimelig å anta at risikomålene er riktige når de beregnes gjennom de første to tiårene etter studiestart. Det foreligger ingen studier om risiko for pankreaskreft blant kvinner som bruker snus.

Kreft i tykktarm og endetarm

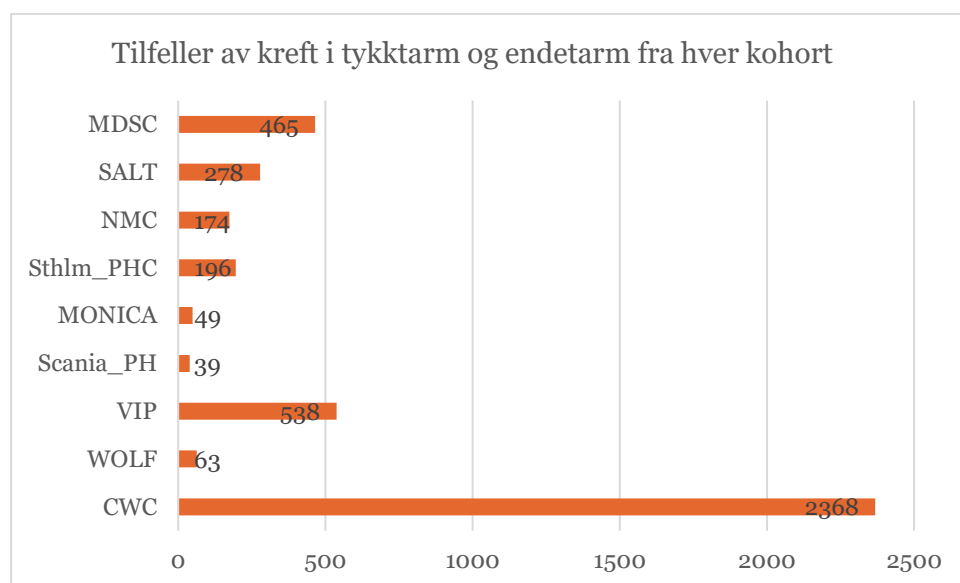
Kreft i tykktarm og endetarm (kolon og rektum) er sammenlagt den nest hyppigste kreftformen med 4300 diagnostiserte tilfeller i Norge i 2017. Mer enn halvparten av dem som får diagnosen, er 70 år eller eldre. I 2016 var det 1600 norske kvinner og menn som døde av sykdommen. Tobakksrøyking er en av flere kjente risikofaktorer.

Araghi og medarbeidere (2017b) utførte en ny analyse basert på data hentet fra alle de ni tidligere omtalte svenske kohortene. Deltakerinformasjon slik som alder, KMI, fysisk aktivitet, utdanning, bruk av alkohol, snus og annen tobakk ble (der den var tilgjengelig) hentet fra alle kohortene. Kvinner ble ikke tatt med fordi bruk av snus var langt mindre utbredt blant kvinner enn blant menn. Svensk nasjonalt personnummer ble brukt for å hente informasjon fra det svenske kreftregisteret for å identifisere hvem og hvor mange som fikk kreft i tykktarm og endetarm. Dødsårsaker fra det svenske dødsårsaksregisteret ble brukt til å vurdere prognose (overlevelse) ved disse kreftformene (Araghi og medarbeidere 2017b).

Araghi og medarbeidere (2017b) studerte de samme ni svenske kohortene som var med i samleanalysen av kreft i bukspyttkjertelen (Araghi og medarbeidere 2017a). Analysene for kreft i tykktarm og endetarm ekskluderte menn som var røykere eller hadde røykt, til forskjell fra bukspyttkjertelstudien, der Araghis hovedanalyse

inkluderte røykere og ble justert for røyking (se avsnitt ovenfor). Se over for beskrivelse av de ni inkluderte kohortene og vedlegg 7.1 for vår vurdering av kvaliteten på informasjonen fra samlekohortene. Det er noe forskjellig antall personer med i analysen fordi begge studiene ekskluderte personer som før studiestart hadde vært rammet av de kreftformene som ble studert. Begge studiene ekskluderte menn uten informasjon om tobakksvaner og KMI, og menn under 18 år.

De 417 872 mennene som ble inkludert i analysen til Araghi og medarbeidere (2017b), sammen med oppfølgingstiden utgjorde til sammen 7 135 504 person-år. Gjennomsnittsalderen ved start av oppfølgingen var 40 år (fra 18 til 99), og det ble funnet 4 170 tilfeller av kreft i tykktarm (2435) og endetarm (1735), antallet krefttilfeller i hver kohort er visst i Figur 7.4. Den gjennomsnittlige alderen ved diagnose av kreft i tykktarm eller endetarm var 66 år (KI ikke oppgitt).



Figur 7.4. Tilfeller av kreft i tykktarm endetarm fra hver kohort

For menn som brukte snus da de ble inkludert i en av disse ni kohortstudiene, var det samlet 16 % økt risiko (HR, hazard ratio) for å få kreft i tykktarm og endetarm HR 1,16 (95 % KI 0,97 til 1,37) sammenlignet med menn som ikke hadde brukt snus før de ble med i en av kohortene. Blant dem som brukte syv eller flere bokser snus per uke, var risikoen for tykk- og endetarmskreft økt med 36 %, HR 1,36 (95 % KI 1,04–1,78). Sensitivitetsanalyse uten den dominerende bygningsarbeiderkohorten (CWC) ga om lag det samme resultatet, HR 1,22 (95 % KI 0,91 til 1,64) for tykk- og endetarmskreft hos daglig brukere av snus sammenlignet med dem som ikke hadde brukt snus.

Analyse av kreft i tykktarm og kreft i endetarm hver for seg tydet på en viss ulikhet i risikoen for de to kreftformene. For menn som brukte snus, var samlet risiko for tykktarmskreft HR 1,02 (95 % KI 0,81 til 1,29) sammenlignet med menn som ikke hadde brukt snus, mens risiko for endetarmskreft var HR 1,38 (95 % KI 1,07 til 1,77).

I disse analysene var det 153 tilfeller av kreft i tykktarm (80) eller endetarm (73) blant dem som var daglig brukere av snus da oppfølgingen startet. Oppfølgingstiden varte fra 1 til 36 år, og det er mulig at personene i kohortene kan ha endret sin bruk av snus i oppfølgingsperioden.

I en diskusjon om en mulig årsakssammenheng mellom bruk av snus og kreft i tykktarm og endetarm er det av interesse å se på dokumentasjonen for den tilsvarende sammenhengen mellom kolorektalkreft og røyking. WHO's internasjonale kreftinstitutt (IARC) avholdt et ekspertmøte i 2002, og hadde da tilgang til 60 epidemiologiske studier av røyking og kreft i tykktarm/endetarm. Ekspertene fant ikke grunnlag for å konkludere med årsakssammenheng (IARC 2004 Vol83), selv om de påpekte at nyere studier etter 1980 viste en mulig sammenheng, og at røyking allerede i 2002 ble sett på som en etablert årsak til adenomer i tykk- og endetarm. Adenomer var da erkjent som et forstadium til kreft.

I løpet av de etterfølgende syv årene kom det ytterligere 22 kohortstudier som belyste samme spørsmål, og det ble utført flere metaanalyser. Den største metaanalysen (Liang og medarbeidere 2009) bygde på litteratursøk og et utvalg på 36 studier med til sammen over 3 millioner kohortmedlemmer fra flere verdensdeler. Det ble da påvist dose-relatert sammenheng mellom røyking og kolorektalkreft for alle måter å gradere røykingen på. Samme år, i 2009, fastslo en ny ekspertgruppe i IARC at det var tilstrekkelige holdepunkter for å konkludere med at det var en årsakssammenheng mellom røyking og kolorektalkreft (IARC 2012 Vol100E). De konkluderte at dagligrøykere hadde 15 % økt risiko for å få kolorektalkreft, og 27 % økt risiko for å dø av kolorektalkreft. Det var også økt risiko knyttet til varighet av røykingen, daglig røykemengde, pakke-år (daglig røyk ganger varighet) og ved røykestart i yngre alder.

Et inntrykk av omfanget av dokumentasjonen kan vi få ved å sammenligne antall røykere i den største amerikanske studien til Chao og medarbeidere (2000), med antall menn som bruker snus i Araghi og medarbeidere 2017b. Den førstnevnte hadde 390 000 "ever smokers", mens studien til Araghi og medarbeidere 2017b hadde ca. 50 000 brukere av snus.

Holdepunktene for en sammenheng mellom snus og kolorektalkreft i Araghi og medarbeidere (2017b) var sterkere enn de tilsvarende holdepunktene for en sammenheng mellom røyking og kolorektalkreft blant de svenske bygningsarbeiderne i studien fra 1996 (Nyrén og medarbeidere 1996). I 1996 fant Nyrén ingen holdepunkter for en sammenheng mellom røyking og tykktarmskreft, og kun svake holdepunkter for en sammenheng mellom røyking og endetarmskreft, og forfatterne konkluderte – likelydende med tidligere studier – at det *ikke* var noen indikasjoner på økt risiko ved røyking. Dette viste seg 12 år senere, ved IARC's møte i 2009, å være feilaktig konklusjon (IARC 2012 Vol 100E).

Samlet kan resultatene for røyking, bruk av snus og risiko for tykktarms- eller endetarmskreft settes opp som i tabell 7.7:

Tabell 7.7: Utvalgte resultater for røyking, bruk av snus og kreft i tykktarm og endetarm, svenske studier 1996–2017

Kohort	Referanse	Antall menn	Bruk av tobakk	RR (95 % KI), Kreft i tykktarm	RR (95 % KI), Kreft i endetarm
Svenske bygningsarbeidere	Nyrén 1996	135 000	tidligere røykere	1,02 (0,84–1,24)	1,22 (0,97–1,54)
Svenske bygningsarbeidere	Nyrén 1996	135 000	dagligrøykere	0,98 (0,82–1,17)	1,16 (0,94–1,44)
Svenske bygningsarbeidere	Nordenvall 2011	139 000	daglig røyk, aldri snus	1,08 (0,99–1,19)	1,16 (1,04–1,30)
Svenske bygningsarbeidere	Nordenvall 2011	41 000	daglig snus, aldri røyk	1,08 (0,91–1,29)	1,05 (0,85–1,31)
Svenske bygningsarbeidere	Nordenvall 2011	54 000	både røyk og snus	1,17 (1,04–1,32)	1,21 (1,05–1,39)
Svenske bygningsarbeidere + 8 andre kohorter	Araghi 2017b	418 000	daglig eller tidligere snus, aldri røyk	1,02 (0,83–1,26)	1,29 (1,02–1,30)
8 kohorter (uten sv. bygn.arb.)	Araghi 2017b	144 000	tidligere snus, aldri røyk	1,07 (0,63–1,84)	1,27 (0,71–2,29)
8 kohorter (uten sv. bygn.arb.)	Araghi 2017b	144 000	daglig snus, aldri røyk	1,22 (0,82–1,80)	1,35 (0,87–2,11)

Referansegruppe Nyrén 1996: aldri-røykere. Referansegruppe Nordenvall 2011: aldri brukt tobakk. Referansegruppe Araghi 2017b: aldri brukt tobakk. sv. = svenske; bygn.arb. = bygningsarbeidere.

Det kan ikke utelukkes at de svenske bygningsarbeiderne skiller seg fra de øvrige svenske kohortene på en del andre mulige årsaksfaktorer for sykdom/kreft, og at forskjellene kan påvirke resultatene selv om man har forsøkt å ta hensyn til noen av dem i analysene.

Overlevelse etter kreft i tykktarm og endetarm

Blant pasienter med kreft i tykktarm og endetarm rapporterte Araghi og medarbeidere om totaldødeligheten (alle dødsfall uansett dødsårsak) og dødsfall relatert spesielt til kreftsykdommen (Araghi og medarbeider 2017b). Totaldødeligheten for aldri-røykende menn som brukte snus daglig ved studiestart, og som hadde fått kreft i tykktarm eller endetarm var HR 1,16 (95 % KI 0,89 til 1,50) sammenlignet med menn som ikke brukte tobakksprodukter. Dødelighet knyttet til kreft i tykktarm og endetarm for menn som brukte svensk snus daglig var HR 1,00 (95 % KI 0,66 til 1,53) sammenlignet med menn som ikke brukte tobakksprodukter. I en sensitivetsanalyse der man ikke tok med bygningsarbeiderkohorten (den største kohorten), som hadde lengst avstand i tid mellom registrering av snusvaner og sykdom/ død, fant Araghi og medarbeidere (2017b) en risiko for død uansett årsak på HR 1,89 (95 % KI 1,21 til 2,94) for menn som brukte snus sammenlignet med menn som ikke brukte tobakk.

Oppsummering om svensk snus og kreft i tykktarm og endetarm

Daglig bruk av snus blant menn øker risikoen for endetarmskreft. Når det gjelder risiko for tykktarmskreft og totaldødelighet etter diagnostisert tykk- eller endetarmskreft, er resultatene usikre. Eksponeringen (snusbruk) ble registrert opptil 36 år før sykdommen inntraff, og det var holdepunkter for økt dødelighet (alle årsaker sett under ett) i pasientgruppen når man så bort fra den gruppen som hadde lengst oppfølging. Vi har

ikke informasjon om hvor mange som har sluttet (eller begynt) med snus i oppfølgingsperioden, og den sanne risikoen kan derfor være høyere. Det mangler informasjon om risiko for kreft i tykktarm og endetarm for kvinner som bruker snus.

Kreft i endetarmsåpningen (anus)

Kreft i endetarmskanalen eller i området rundt endetarmen er en sjelden lidelse med færre enn hundre nye tilfeller årlig hos norske menn og kvinner sammenlagt. Årsaks-mønsteret kan variere med hvilke typer kreftceller svulsten består av, og det er funnet sterke sammenhenger med seksualvaner og seksuelt overførbare infeksjoner (humant papillomavirus, HPV; og humant immunsviktivirus, HIV), og med tobakksrøyking.

Nordenvall og medarbeidere (2011) undersøkte i en kohortstudie 336 381 menn fra den svenske bygningsarbeiderkohorten (inkludert 1971–1992, oppfølging ut 2007) om bruk av snus påvirket risiko for kreft i tykktarm, endetarm og endetarmsåpningen. Bygningsarbeiderkohorten er senere inkludert i samleanalysen til Araghi og medarbeidere (2017b) som rapporterer på risiko for kreft i tykktarm og endetarm, derfor omtaler vi ikke disse om igjen her. Risiko for kreft i endetarmsåpningen derimot, er ikke omtalt andre steder i denne rapporten. Nordenvall og medarbeidere (2011) fant ett tilfelle av kreft i endetarmsåpningen blant de 40 932 mennene som brukte snus, og risikoestimert er tilsvarende usikkert, HR 0,61 (95 % KI 0,07 til 5,07).

Oppsummering om bruk av svensk snus og kreft i anus

Den ene tilgjengelige studien har for lav styrke til å kunne konkludere om risiko for kreft i endetarmsåpningen øker ved bruk av svensk snus.

Dødelighet

Tobakksrelaterte sykdommer omfatter både kreft og hjerte-karsykdom. Det er sykdommer som kan være alvorlige, og som sammen forårsaker halvparten av alle dødsfall i landet. Effekten av tobakk på folks helse kan bestå i en økt risiko for at friske personer blir syke, men det kan også foreligge en økt risiko for å dø av en sykdom uten at sykdommen i seg selv øker i hyppighet. Det kan ofte være vanskelig å skille mellom disse effektene hvis man ikke har tilgang til kreftregisterdata.

Nordenvall og medarbeidere (2013) undersøkte om overlevelse og dødelighet hos 40 230 mannlige svenske kreftpasienter fra bygningsarbeiderkohorten (336 381 bygningsarbeidere) varierte med tobakksvanene, og sammenlignet dødeligheten blant rene røykere, rene snusbrukere, og personer som ikke brukte tobakk. Blant de 40 230 brukerne av svensk snus som fikk kreft i løpet av de 36 årene med oppfølging, var det 1 060 personer som døde (totaldødelighet, det vil si alle årsaker), og 606 som døde av sin kreftsykdom (kreftspesifikk dødsårsak). Nordenvall og medarbeidere (2013) fant at bruk av snus ga en økt risiko for død uansett årsak (totaldødelighet) sammenlignet med det å ikke bruke tobakksprodukter HR 1,13 (95 % KI 1,05 til 1,20). Risiko for å dø av en kreftspesifikk årsak var også økt ved bruk av svensk snus HR 1,15 (95 % KI 1,05

til 1,26). Den økte risikoen for å dø av kreftsykdom (kreftspesifikk årsak) ved bruk av snus omfattet både pasienter med tobakksrelaterte kreftformer og pasienter med kreft som ikke har kjent sammenheng med tobakk. Det kan likevel være ulik effekt avhengig av kreftform. Forfatterne pekte på nikotin som en mulig forklaring på den ganske like effekten av røyking og snusbruk.

Oppsummering: Bruk av svensk snus og dødelighet

Daglig bruk av svensk snus øker dødeligheten etter en kreftdiagnose, både av en kreftspesifikk diagnose og uansett årsak. Det foreligger ingen studier om dødelighet blant kvinnelige kreftpasienter som bruker snus.

Overlevelse etter diagnostisert kreft i prostata

Wilson og medarbeidere (2016) utførte en studie av overlevelse blant pasienter med kreft i prostata (blærehalskjertelen) for å belyse kreftspesifikk dødelighet (dvs. død som følge av selve kreftsykdommen) og total dødelighet (dvs. død uansett årsak) etter bruk av tobakk (snus, røyking, både snus og røyking, og aldri bruk av tobakk). Akkurat som overlevelsesstudien til Nordenvall og medarbeidere (2013) baserte Wilson og medarbeidere (2016) seg på informasjon fra den svenske oversikten over bygningsarbeidere «Bygghälsan» (CWC), det svenske kreftregisteret og registeret over dødsfall og dødsårsaker i Sverige. Studien inkluderte menn i perioden fra 1971 til 1992, og totalt 343 811 bygningsarbeidere deltok. Informasjon om kreftsykdom (prostata) ble hentet fra kreftregisteret, og informasjon om tobakksbruk fra Bygghälsan. Til sammen omfattet studien 9 582 menn med prostatakreft. Informasjon om dødsfall og eventuelt oppgitt dødsårsak til og med år 2007 ble innhentet.

Gjennomsnittsalder for de som fikk diagnosen prostatakreft, var 70 år. Gjennomsnittlig tid fra registreringen tobakksbruk til diagnosen ble stilt var på 21 år (fra én uke til 33 år). Bruk av snus ble rapportert via spørreskjema i forbindelse med Bygghälsans helseundersøkelser. Antall registreringer varierte fra en til 13 undersøkelser per person, men i denne kohortstudien ble kun resultatene fra den første undersøkelsen brukt. Tobakksbruken ble delt inn i kategoriene «aldri brukt tobakk», «noensinne brukt snus, men aldri røyketobakk», «noensinne brukt røyketobakk, men aldri snus», og «noensinne brukt både snus og røyketobakk». I analysene ble det brukt modeller som stratifiserte for alder ved diagnosen, i tillegg til analyser der det ble justert for KMI ved helseundersøkelsen og tid mellom undersøkelsen og kreftdiagnosen. For et lite utvalg ble det også innhentet tilleggsinformasjon om kreftsykdommen, blant annet om spredning (metastaser), og det ble utført egne analyser for denne gruppen.

Wilson og medarbeidere 2016 fant at menn som brukte snus og fikk prostatakreft, men som aldri hadde røykt, hadde høyere risiko for død som følge av sin prostatakreft sammenlignet med pasienter som ikke hadde brukte snus eller annen tobakk, HR 1,24 (95% KI 1,03 til 1,49). Risiko for død uansett årsak var også høyere for personer som brukte snus enn for personer som ikke hadde brukt tobakk; HR 1,19 (95% KI 1,04 til

1,37). Analysene var justert for alder, KMI og tiden mellom registrering av snusbruk og diagnostetidspunktet.

Oppsummering:

Daglig bruk av svensk snus ser ut til å øke risikoen for død av prostatakreft og risikoen for død uansett årsak etter diagnostisert prostatakreft.

Gradering av resultatene om bruk av svensk snus og kreft

Våre vurderinger av tilgjengelig dokumentasjon om hvordan bruk av svensk snus påvirker risikoen for kreft og dødeligheten er vist i tabell 7.3. Vi presenterer resultater fra analyser av risiko ved bruk av snus blant aldri-røykere. Alle studiene er kohorter, og det var kun én kohort eller samleanalyse for hvert utfall. Det foreligger økt risiko for systematiske feil og skjevheter i observasjonsstudier sammenlignet med randomiserte studier. Derfor er det slik i GRADE-systemet at observasjonsstudier starter på "lav tillit" til effektestimaterne.

Intern validitet/risiko for skjevheter i de forskjellige kohortene er noe varierende. Vi har vurdert studiene med vår sjekklister for kohortstudier (resultatene presentert i vedlegg 4), og har basert på dette ikke nedgradert for begrensninger i studiene. Når det kun er én studie for hvert utfall, er det ikke relevant å vurdere konsistens mellom studier. Når det er én studie for hvert utfall, og det er relativt få hendelser, færre enn 300 (i denne settingen, antall personer som får kreft eller dør av kreft) vurderer vi ofte å nedgradere vår tillit til estimatene på grunn av lite datagrunnlag. For dette forskningsspørsmålet har vi imidlertid informasjon fra studier om innholdsstoffene nikotin og TSNA og fra dyreforsøk som støtter opp, og derfor har vi ikke nedgradert for lite datagrunnlag selv når det forelå kun én studie.

Når man kun har en studie med få hendelser tilgjengelig, blir det ofte brede konfidensintervaller. Når disse konfidensintervallene er vide og inkluderer mulighet for både betydelig reduksjon og betydelig økning i risiko, nedgraderer vi vår tillit til effektestimaterne pga. lav presisjon. Dette er hovedgrunnen til at noen av resultatene har "lav" og andre har "svært lav" tillit til estimatene. Når det gjelder direkthet og overførbarhet, vurderer vi at norske og svenske menn er like nok til at vi ville forvente den samme effekten hos dem. Vi vurderer videre at svensk snus solgt i Norge og svensk snus solgt i Sverige er sammenlignbare.

Det har vært endringer over tid i sammensetning av svensk snus, men vi anser at disse ikke påvirkes av hvilke av de to landene man handler i. Vi antar at personer som bruker snus, handler regelmessig. Selv om snusen som var til salgs da den eldste kohorten startet i 1978, har noe forskjellig sammensetning sammenlignet med den snusen som var til salgs i 2013 (da samleanalysene hentet informasjon fra dødsårsaksregistre og kreftregistre), så har kundene brukt den svenske snusen som til enhver tid har vært tilgjengelig for salg.

Vi har også vurdert de tre oppgraderingsdimensjonene "dose-respons", "store effekter" og "forvekslingsfaktorer" (Guyatt og medarbeidere 2011), og vi har oppgradert både kreft i spiserøret (HR 3,5) og kreft i bukspyttkjertelen ved 27 års oppfølging (HR 2,10) på grunn av stor effekt.

Tabell 7.3. Risiko for kreft ved bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus

Utfall	Antall deltakere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus eller røyk	Risiko med svensk snus
Kreft i munnhule	125 576 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	RR 0,8 (0,4 til 1,7)	57 per 100 000	11 færre per 100 000 (34 færre til 40 flere)
Kreft i munnhule og svelg	3 859 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	HR 2,3 (0,7 til 8,3)	201 per 100 000	260 flere per 100 000 (60 færre til 1 452 flere)
Kreft i spiserør (plateepitelkarzinom)	336 381 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ ² MODERAT	RR 3,5 (1,6 til 7,6)	16 per 100 000	39 flere per 100 000 (9 flere til 104 flere)
Kreft i spiserør (adenomkarzinom)	336 381 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	RR 0,2 (0,0 til 1,9)	43 per 100 000	34 færre per 100 000 (43 færre til 46 flere)
Kreft i lunge	122 639 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	RR 0,8 (0,4 til 1,3)	155 per 100 000	31 færre per 100 000 (43 færre til 38 flere)
Kreft i magesekk, inngangsåpningen (cardia)	336 381 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	RR 0,9 (0,4 til 2,0)	43 per 100 000	4 færre per 100 000 (26 færre til 43 flere)
Kreft i magesekk	336 381 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	RR 1,4 (1,1 til 1,9)	237 per 100 000	95 flere per 100 000 (24 flere til 214 flere)
Kreft i bukspyttkjertel 27 års observasjon	122 639 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕⊕○ ² MODERAT	RR 2,10 (1,2 til 3,6)	72 per 100 000	79 flere per 100 000 (14 flere til 165 flere)
Kreft i bukspyttkjertel 35 års observasjon	(1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	HR 1,07 (0,77 til 1,5)	600 per 100 000	42 flere per 100 000 (138 færre til 299 flere)
Kreft i tykktarm	99 315 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	HR 1,02 (0,81 til 1,29)	35 per 100 000	1 flere per 100 000 (7 færre til 10 flere)

Tabell 7.3. Risiko for kreft ved bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus

Populasjon: Menn som bruker svensk snus (og ikke røyker)

Setting: Sverige

Eksponering: Bruk av svensk snus

Sammenligning: Ingen bruk av snus eller røyk

Utfall	Antall deltakere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus eller røyk	Risiko med svensk snus
Kreft i endetarm	(1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	HR 1,38 (1,07 til 1.77)	22 per 100 000	8 flere per 100 000 (2 flere til 17 flere)
Kreft i endetarmsåpning	336 381 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	HR 0,61 (0,07 til 5.07)	7 per 100 000	3 færre per 100 000 (6 færre til 28 flere)
Totaldødelighet etter kreft i tykktarm og endetarm	4 170 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	HR 1,16 (0,89 til 1,5)	45 620 per 100 000	5 050 flere per 100 000 (3 769 færre til 14 279 flere)
Kreftrelatert dødelighet etter diagnostisert kreft i prostata	3 222 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	HR 1,24 (1.08 til 1.49)	232 per 100 000	47 flere per 100 000 (16 flere til 93 flere)
Kreftrelatert dødelighet etter kreftdiagnose (36 år)	40 230 (1 kohort)	⊕⊕○○ LAV	HR 1,15 (1.05 til 1.26)	28 398 per 100 000	3 499 flere per 100 000 (1 186 flere til 5 956 flere)
Totaldødelighet etter kreftdiagnose (36 år)	40 230 (1 kohort)	⊕⊕○○ LAV	HR 1,13 (1.05 til 1.20)	52 140 per 100 000	4 372 flere per 100 000 (1 731 flere til 6 558 flere)

¹ Svært bredt KI som inkluderer både redusert og økt risiko for utfallet, ² Stor effekt, OR >2

GRADE-kategorier

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten

Moderat tillit: Vi har moderat tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Bruk av svensk snus gir økt risiko for flere kreftformer, men graden av pålitelighet ved analyseresultatene er ulik. Vi oppsummerer resultatene:

Det er sannsynlig at bruk av snus blant menn sammenlignet med å ikke bruke tobakksprodukter øker risikoen for (moderat tillit til effektestimatet)

- kreft i spiserøret
- kreft i bukspyttkjertelen, opptil 27 år observasjon etter registrerte tobakksvaner

Det er mulig at bruk av snus blant menn øker risikoen for (lav tillit til effektestimatet)

- kreft i endetarmen
- død av selve kreftsykdommen etter diagnose, alle kreftformer sett samlet

- død uansett årsak etter diagnostisert kreftsykdom, alle kreftformer sett samlet
- død av prostatakreft etter diagnostisert kreft i prostata

Vi er usikre på om bruk av snus blant menn påvirker risikoen for (svært lav tillit til effektestimaterne)

- kreft i munnhulen
- kreft i munnhulen og svelget
- kreft i bukspyttkjertelen, 35 år observasjon etter registrerte tobakksvaner
- kreft i tykktarmen
- død uansett årsak etter diagnostisert kreft i tykktarmen og endetarmen
- død uansett årsak etter diagnostisert kreft i prostata

Vi vet ikke om eller hvordan bruk av svensk snus påvirker (ingen studier identifisert) risikoen for

- kreft andre steder enn de notert over
- kreft hos kvinner

Diskusjon

I de relevante befolkningsstudiene som belyser sammenhengen mellom forskjellige kreftformer og bruk av snus, ser vi at risikoestimaterne varierer både i styrkegrad og i grad av usikkerhet eller presisjon. Vi ser en risiko som varierer med utforming av studien, med hvor vanlig kreftformen er, og med analysemetodene.

En stor utfordring ved å studere utfall som forekommer relativt sjelden, slik som kreft i munnhule, bukspyttkjertel og spiserør, er at vi får lave antall å forholde oss til. Statistiske beregninger blir heftet med usikkerhet pga. lave tall, og det blir vanskelig å trekke sikre konklusjoner i hver enkelt studie. En ytterligere begrensning ligger i at man har få studier, og at de forventede risikonivåene er moderate, slik man ser ved en rekke av de kreftformene som vi vet har sammenheng med røyking. Ved få hendelser vil én feil eller én feilregistrering kunne gi stort utslag og påvirke risikoestimatet. Få hendelser vil også medføre at risikoestimaterne får brede konfidensintervaller (som er et tegn på usikkerhet eller lav presisjon), og selv moderat store effekter kan forbli uidentifisert fordi studiene ikke har tilstrekkelig statistisk styrke. Det er svært viktig å unngå å konkludere med at det ikke er noen forskjell, der det rett og slett er for få hendelser til at vi kan si noe sikkert. Dessverre er feiltolkninger på et slikt grunnlag («ingen statistisk signifikant forskjell») svært utbredt (Amrhein 2019).

Det kan argumenteres både for og imot at studier av amerikansk snus skulle ha vært med i denne rapporten om svensk snus. Dersom vi også hadde inkludert studier av amerikansk snus, ville det vært flere studier og betraktelig flere hendelser å basere vurderingen på. Samtidig er det også forskjell på snustypene. For eksempel inneholder flere av de vanlige amerikanske snustypene høyere nivåer av kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminer enn svensk snus. Rimeligvis vil krefttrisikoen forventes å være høyere for noen typer amerikansk snus.

Randomiserte kontrollerte studier har det beste studiedesignet for å undersøke effekter og årsakssammenhenger, og de brukes blant annet for å undersøke hvorvidt og i

hvilken grad legemidler er effektive. For potensielt helseskadelige miljøpåvirkninger som ofte virker over lang tid, er slike studier av etiske og praktiske årsaker ikke aktuelle. Dette gjelder også for røykfri tobakk som i årtier har vært assosiert med alvorlige helseskadelige effekter. Vi er derfor henvist til å undersøke mulig årsakssammenheng med såkalte observasjonsstudier, det vil si oppfølging av "naturlige eksperimenter".

Oppfølgingsstudier eller kohortstudier er ansett som de mest pålitelige. Her sammenligner vi helseutfall som etter hvert registreres blant personer som selv har valgt å bruke snus med en sammenlignbar gruppe personer som ikke har brukt snus. Bruk av snus er sjelden eller aldri den eneste mulige risikofaktoren som er forskjellig mellom disse gruppene, og andre faktorer kan i prinsippet ha like stor eller større effekt på noen eller alle de helseutfall man ønsker å vurdere. Hvis disse faktorene er tilfeldig fordelt, dvs. uavhengig av snusbruk, vil de vanligvis ikke forstyrre risikoanalysene.

Selv om det er mulig å utføre analyser der det justeres for alder, bruk av røyk, og/eller bruk av alkohol, er man avhengig av tilgang på denne informasjonen (noe man i mange studier ikke har, eller bare har i en grov form). Det kan også eksistere forstyrrende faktorer som man ikke kjenner til, og som man av den grunn ikke kan justere for. Feil, mangler eller unøyaktigheter i informasjonen om de potensielt forstyrrende faktorene kan gjøre at selv justerte analyser gir feilaktig resultat.

En alternativ fremgangsmåte er å ta utgangspunkt i de personene som får sykdommen (for eksempel kreft i munnhulen) og finne ut hvor mange av dem som bruker eller har brukt snus, og hvor mange som ikke bruker eller ikke har brukt snus. Hvis bruk av snus er vanligere blant dem som er blitt syke, enn i en kontrollgruppe, er det en indikasjon på at bruk av snus øker risikoen. Slike studier kalles for kasus-kontrollstudier. Også her kan andre faktorer spille inn, og det kan i tillegg være vanskeligere å samle inn uavhengige og korrekte opplysninger etter at noen av deltakerne faktisk er rammet av sykdom.

En særlig utfordring for vurdering av effekter ved bruk av snus er tobakksrøyking. Noen personer bruker avvekslende snus og røyk, noen bruker begge deler hele tiden eller i perioder, og noen slutter og noen begynner igjen. Justering for røyking uten informasjon om røykemengde kan innføre feil hvis de som bruker snus, røyker mindre enn dem som kun røyker. Dette kan føre til en overjustering for røyking, slik at en mulig sann effekt av å bruke snus forsvinner eller synes å gå i feil retning.

Da den norske studien som hadde fulgt menn over en 35 års periode ble publisert i 2005 (Boffetta og medarbeidere 2005), ble den møtt med sterk kritikk fra blant annet Universitetet i Stockholm (Nilsson 2005), Karolinska Institutet (Rutqvist og Lewin 2006), Institutt for tobakkstudier i Sverige (Ramström 2005), og fra forfattere som rapporterte at de mottok støtte fra tobakksindustrien (Rodu og Cole 2006). De hevdet alle at det var uheldig at snusbruk kun var registrert ved oppstart av studien og at det ikke var tatt høyde for mulige endringer i bruk av snus, skråtobakk og røyk i oppfølgingstiden. Det er imidlertid akkurat det samme som er gjort i alle kohortstudiene som omhandler kreft og bruk av snus fra Sverige: eksponeringen som inngår i analysene, er basert på den informasjon som personene selv oppga ved start av oppfølgingen.

Norberg og medarbeidere (2011) fant i en av de svenske kohortene (som inngikk i Araghi og medarbeidere 2017a og 2017b) at rundt 70 % av de personene som brukte snus fortsatt var brukere 10 år senere. Det kan tyde på en betydelig endring i andelen personer som bruker snus. Dersom cirka 30 % av personene som bruker snus slutter å bruke snus i løpet av 10 år, vil det når man måler utfall etter 26 eller 36 år ha vært en betydelig andel av personer i snus-gruppen som ikke lenger bruker snus. Dette kan potensielt medføre en grov undervurdering eller utvanning av beregnet risiko. Hvordan risikoen for å få kreft utvikler seg etter endt bruk av snus, er ikke kjent, men ved røyking er det for flere kreftformer funnet at risikoen avtar med tiden etter røykeslutt. Luo og medarbeidere rapporterte i 2006 at snusvanene var relativt stabile blant bygningsarbeiderne, men vi fant ingen opplysninger om hvordan vanene senere har utviklet seg.

En annen mulig skjevhet kan oppstå ved tilrettelegging av data til statistiske analyser, der personer som allerede har hatt kreft ved 'intervju' blir ekskludert. En slik praksis kan gjøre at de personene som er mest sårbare og får kreft tidlig i livet, ikke tas med i analysene. Dette kan være enda en kilde til underestimering av kreftrisikoen.

Furberg og medarbeidere (2006) rapporterte tobakksvaner i den svenske befolkningen og påpekte at røykere oftest startet å røyke før 25 års alder, mens første bruk av snus i større grad skjedde senere i livet. Analyser der varigheten eller starttidspunktet for snusbruk ikke er regnet med, kan derfor vise lavere risiko enn det man vil vente dersom bruk av snus påbegynnes i ungdommen eller tidlig voksen alder.

Det er hensiktsmessig å se på resultatene av befolkningsstudiene i lys av snusens kjemiske sammensetning, studier av biokjemiske reaksjoner, og celle- og dyreeksperimenter. Videre er det rimelig å ta i betraktning kunnskap fra epidemiologiske studier av andre og sterkere typer røykfri tobakk, og kunnskap om kreftrisiko ved bruk av røyketobakk, som inneholder mange av de samme kjemiske stoffene. Innenfor hvert av disse studieområdene er det resultater som styrker holdepunktene for at den økte risikoen for enkelte kreftformer som vi ser i befolkningsstudiene, skyldes bruk av snus.

Munnhulekreft og spiserørskreft

Det er begrenset med studier av kreftrisiko ved bruk av svensk snus. Oversikten til Asthana og medarbeidere (2018) rettet mot munnhulekreft, inkluderte kun studier med minst 200 deltakere, omfattet kun tre studier fra Europa. Disse tre studiene var alle inkludert i den tidligere oppsummeringen av IARC (2012) og Folkehelseinstituttet (2014). To av dem ble utelatt fra denne vurderingen fordi forskerne hadde mottatt støtte fra tobakksindustrien, men den siste (Luo og medarbeidere 2007) er omtalt ovenfor.

Tidligere vurderinger av uavhengige ekspertgrupper (IARC 2012; NCI 2014) har konkludert med sikre holdepunkter for munnhulekreft ved bruk av andre former for røykfri tobakk i ikke-europeiske land. IARC (2012, trykt sidenr. 294) påpekte at røykfri tobakk ble knyttet til kreft i munnhulen i en kohortstudie i Nord-Europa og i flere kasus-kontrollstudier hvor det ble justert for røyking, og andre hvor det ble justert for både

røyking og alkoholbruk. De slo videre fast at økt risiko var funnet for alle typer røykfri tobakk, snus og tyggetobakk i USA, snus i Nord-Europa, og for andre typer røykfri tobakk i Afrika og Asia. IARC bemerket at ikke alle rapporter viste forhøyet risiko, nemlig noen studier i Skandinavia og USA, inkludert to kohorter med få deltakere. IARC (2012, trykt sidenr. 295) la også vekt på at de svenske studiene (en kohortstudie og en av kasus-kontrollstudiene) viste både statistisk signifikante sammenhenger og dose-responsammenheng, og at de fleste studiene justerte for eller utelukket potensielle feilkilder som røyking og alkoholbruk. IARC fant at dokumentasjonen fra disse nordiske studiene, sammen med andre studier av røykfri tobakk, var tilstrekkelig for å konkludere at røykfri tobakk som gruppe forårsaker kreft i munnhulen og spiserøret hos mennesker.

Munnhulekreft og spiserørskreft hører med til de sjeldneste kreftformene som har vært gjenstand for vurdering i denne rapporten. Sjeldenhet reduserer den statistiske styrken, og i tillegg svekkes studiene av usikkerhet knyttet til informasjonen om bruk av snus (eksponering), mangelfulle opplysninger om forbruksmengde, varighet av bruk, og endringer i bruk. I tillegg fanger studiene bare i begrenset grad opp effekter av samtidig eller avvekslende bruk av røyketobakk blant pasientene og i sammenligningsgruppene.

Muligheten for at de som bruker snus, slutter når de merker symptomer fra munnhulen eller fra fordøyelseskanalen, kan også bidra til å svekke den observerte risikoen, og det kan gjøre at risikoen fortøner seg som høyere blant eks-brukere av snus enn blant dagens brukere. Selv om resultatene for munnhulekreft varierer for bruk av svensk snus, er det ikke grunnlag for å utelukke en slik risiko.

Bukspyttkjertelkreft

Araghi og medarbeidere (2017a) slo sammen og oppdaterte data fra ni studier (kohorter), hvorav det største antallet kom fra den svenske bygningsarbeiderkohorten (2/3 av alle 418 000 kohortdeltakere, og 72 % av krefttilfellene/dødsfallene av kreft i bukspyttkjertelen). Funnene som gjelder denne hoveddelen av Araghi-studien (bygningsarbeiderne), vil derfor diskuteres særskilt i lys av en tidligere studie av samme gruppe med kortere oppfølgingstid fra registrering av tobakksbruken, utført av Luo og medarbeidere (2007).

Luo og medarbeidere (2007) hadde om lag samme antall bygningsarbeidere (rekruttert 1978 til 1992, totalt 279 897 menn) som Araghi og medarbeidere (2017a) (rekruttert 1978 til 1993, totalt 273 364 menn). Risikoen for bukspyttkjertelkreft etter varighet av oppfølging kan hentes ut av de to artiklene og settes opp som i tabell 7.4.

Tabell 7.4. Risiko for pankreaskreft ved bruk av snus, etter oppfølgingsperiode, blant ikke-røykende svenske bygningsarbeidere

Studie	Oppfølging	Avstand fra registrerte	Antall krefttilfeller blant de som brukte snus	RR/HR	95 % KI
--------	------------	-------------------------	--	-------	---------

		tobakksvaner til sykdom (år)			
Araghi 2017	1978–1994	1–17	4	1,98	0,97–4,03
Luo 2007	1978–2004	1–27	20	2,0	1,2–3,3
Araghi 2017	1978–2013	1–36	31	1,34	0,90–1,99
Araghi 2017	1995–2013	18–36	27	1,11	0,68–1,79

RR = relativ risiko; HR = hazard ratio; KI = konfidensintervall

Vi ser at risikoen for bukspyttkjertelkreft hos dem som brukte snus, holdt seg konstant dobbelt så stor som dem som aldri brukte tobakk, frem til 2004 (to øverste linjer), mens risikoen avtok i perioden 2004–2013, dvs. når de eldste opplysningene om tobakksvaner var blitt mer enn 27 år gamle. Røyking og bruk av snus ble registrert med spørreskjema i perioden 1978–1993, og ved slutten av observasjonsperioden var det gått opptil 36 år etter registrering av tobakksvanene. Forfatterne kommenterte at det var uklart hvorfor risikoen syntes å gå ned, men åpnet for at det kunne skyldes utvanning av sann risiko.

Den observerte nedgangen i risiko med økende avstand i tid fra registrerte tobakksvaner er derfor forenelig med en relativ risiko rundt 2.0 for bukspyttkjertelkreft i de første årene etter at snusvaner ble registrert, når menn som kun brukte snus sammenliknes med menn som aldri brukte tobakk. Dette resultatet ligger i det samme området som risikoen som Dreyer og medarbeidere 1997 rapporterte for røykere basert på 13 internasjonale studier, nemlig, en relativ risiko mellom 1,2 og 2,5, avhengig av daglig røykemengde (Dreyer og medarbeidere 1997, tabell 2.4 og figur 2.6). Ezzati og medarbeidere beregnet i 2005 den relative risikoen til 2,2 (røykere sammenlignet med ikke-røykere) basert på en stor amerikanske oppfølgingsstudie (1,2 millioner deltakere). Ezzati og medarbeidere (2005) sine resultater er senere brukt i beregninger av tilskrivbar risiko for bukspyttkjertelkreft hos røykere i Storbritannia (Parkin 2010) og nordiske land (Andersson og medarbeidere 2018). En metaanalyse av Zou og medarbeidere 2013 vurderte sammenhengen mellom røyking og pankreaskreft i 42 studier (1981 til 2012), og fant økt relativ risiko rundt 2,0 for røykere med daglig forbruk på fra 20 til 40 sigaretter per dag.

I de åtte øvrige studiene (i en sensitivitetsanalyse uten bygningsarbeiderkohorten) som utgjorde datamaterialet til Araghi og medarbeidere (2017a), ble det påvist en grense-signifikant 30 % økt relativ risiko for bukspyttkjertelkreft basert på 398 tilfeller eller dødsfall av bukspyttkjertelkreft, hvorav 98 hadde brukt snus: HR 1,30 (95 % KI 0,97 til 1,73).

Luo og medarbeidere 2007 fant altså at den relative risikoen for bukspyttkjertelkreft var RR 2,0 (95 % KI 1,2 til 3,3) blant ikke-røykende bygningsarbeidere som brukte snus, sammenlignet med dem som aldri hadde brukt tobakk. De fant også at denne risikoen ikke lot seg påvise når man analyserte hele gruppen inkludert arbeidere som røykte, eller brukte både snus og røyk RR 0,9 (95 % KI 0,7 til 1,2) selv om de justerte

for røyking. Luo antok at forklaringen var ufullstendig justering for røykevaner, altså at kreftrisikoen knyttet til snus fortonet seg som "normal" pga. skjevfordelte røykevaner i gruppene (mengde og eller varighet).

Noe tilsvarende påpekte forfatterne av den svenske rapporten om helserisikoer ved svensk snus (Statens folkhälsoinstitut 2005), der de tydeligste eksemplene på mistenkte feil/mangler ved røykedataene ga en skjevhet i retning av å underestimere (undervurdere) sammenhenger mellom snus og helseskade. Til tross for disse kommentarene publisert i 2005 og 2007 valgte Araghi og medarbeidere i sin oppdatering i 2017a en hovedstrategi hvor analysene inkluderte hele kohorten med både røykere, brukere av snus, aldri-røykere og menn som kombinerte eller brukte avvekslende snus og røyk. Araghi og medarbeidere (2017a) rapporterte som hovedfunn "ingen sammenheng mellom snus og bukspyttkjertelkreft" (HR 0,96), men et slikt resultat var nærmest forutsigbart, og det er fare for at deres konklusjon er misvisende pga. skjevfordelte røykevaner. Studien til Araghi og medarbeidere (2017a) gir etter vår vurdering ikke grunnlag for å omstøte tidligere konklusjoner om en økning i risikoen for bukspyttkjertelkreft ved bruk av snus. Det faktum at røyking og TSNA øker risiko for bukspyttkjertelkreft hos henholdsvis menneske og forsøksdyr, styrker tidligere konklusjoner om at bruk av snus øker risiko for bukspyttkjertelkreft hos menneske.

Ramström og Wikmans studerte tall fra en WHO-rapport om global dødelighet som kan tilskrives tobakk i året 2004. De fant at menn i Sverige hadde det laveste tallet i Europa, mens svenske kvinner lå nær det europeiske gjennomsnittet. Forfatterne pekte på at bruken av snus økte samtidig med nedgangen i røyking blant svenske menn i alderen 35–64 år mellom 1988 og 2005. De mente denne observasjonen ga støtte til antakelsen om at snus er gunstig for folkehelsen. Det er riktig at svenske menn lenge har røykt mindre enn norske menn, og derfor har mindre lungekreft. Men en nedgang i røyking har også funnet sted blant norske menn over en lang periode, uten noe vesentlig forbruk av snus (Statistisk sentralbyrå, daglig røyking etter alder og kjønn).

Kreft i tykktarmen og endetarmen (kolon og rektum)

Araghi og medarbeidere (2017b) fant at relativ risiko for kreft i endetarmen var signifikant økt i gruppen menn som sa at de brukte snus ved start av studien opptil 36 år tidligere, sammenlignet med dem som aldri brukte tobakk. Videre var risikoen for tykktarmskreft eller endetarmskreft samlet sett signifikant økt blant de personene som oppga det høyeste daglige forbruket (syv bokser per dag eller mer).

I en underanalyse av risiko, som så bort ifra de svenske bygningsarbeiderne, var risikoen for død uansett årsak etter diagnostisert kreft i tykk- eller endetarm signifikant økt blant personer som oppga at de brukte snus ved start av studien. Risikoen for å rammes av tykktarmskreft eller endetarmskreft var også antydningvis forhøyet i denne gruppen, men risikoen var ikke signifikant økt. Antallet tilfeller var relativt lavt (under 30 i hver gruppe), noe som svekker den statistiske styrken til å påvise forskjeller.

De svenske bygningsarbeiderne ble også undersøkt med hensyn på kolorektalkreft, snus og røyking i en publikasjon som kom i 2011 (Nordenvall og medarbeidere 2011).

Tallene er delvis overlappende med Araghi og medarbeidere (2017b), men likevel av interesse. Risikoen var i 2011 antydningssvis forhøyet for dem som bare brukte snus ved start, men ikke signifikant, henholdsvis 8 % forhøyet for kreft i tykktarmen og 5 % forhøyet for kreft i endetarmen. Risikoen var signifikant økt blant personer som røykte og blant dem som brukte både snus og røyk, som vist i tabell 7.5.

Tabell 7.5. Relativ risiko etter status for bruk av tobakk (95 % KI), hentet fra Nordenvall og medarbeidere 2011

Status	Antall deltakere	Antall tilfeller av kreft i tykktarmen	HR for kreft i tykktarmen	Antall tilfeller av kreft i endetarmen	HR for kreft i endetarmen
Har røykt, men aldri brukt snus	139 638	1 282	1,08 (0,99–1,19)	978	1,16 (1,04–1,30)
Har brukt snus, men aldri røykt	40 932	153	1,08 (0,91–1,29)	99	1,05 (0,85–1,31)
Har brukt både snus og røyk	53 852	440	1,17 (1,04–1,32)	319	1,21 (1,05–1,39)

Nordenvall og medarbeidere 2011 fant også en antydning dose-relatert risiko for kreft i endetarmen blant personer som brukte snus og ikke røyk, som vist i tabell 7.6:

Tabell 7.6. Dose-responsanalyser for tykk- og endetarmskreft blant personer som brukte snus, men aldri røyk ved inklusjon

Varighet (bruk av snus)	Antall deltakere	Antall tilfeller av kreft i tykktarmen	HR for kreft i tykktarmen (95 % KI)	Antall tilfeller av kreft i endetarmen	HR for kreft i endetarmen (95 % KI)
- registrert ved inklusjon/ oppstart av studien					
1–9 år	26 124	39	1,33 (0,94–1,88)	15	0,71 (0,42–1,20)
10–24 år	11 407	43	1,02 (0,74–1,38)	33	1,07 (0,75–1,53)
≥ 25 år	3 069	71	1,06 (0,83–1,36)	49	1,18 (0,88–1,60)
- antatt fortsatt ut oppfølgingstiden					
1–24 år	10 555	27	1,15 (0,75–1,76)	12	0,81 (0,44–1,50)
25–34 år	17 932	27	0,97 (0,65–1,43)	17	0,78 (0,47–1,27)
35–44 år	8 388	33	1,01 (0,71–1,44)	27	1,10 (0,74–1,63)
≥ 45 år	3 725	66	1,16 (0,89–1,50)	41	1,27 (0,92–1,77)

Nordenvall og medarbeidere (2011) påpekte at punktestimatene for kreftrisikoen blant personer som bruker snus ikke var dramatisk forskjellig fra det man fant for personer som røyker.

Samlet sett er antall studier og styrken på dataene ikke tilstrekkelig til at man med sikkerhet kan fastslå en årsakssammenheng mellom bruk av snus og kolorektalkreft. Det

er imidlertid grunn til å anta at en slik årsakssammenheng kan foreligge, både i lys av Araghi og medarbeidere sin studie og i lys av funnene for røyking. Det er ikke grunnlag for å frikjenne svensk snus fra mulig årsakssammenheng med kolorektalkreft, som er en av våre mest vanlige kreftformer, og som er den nest vanligste årsak til død av kreft etter lungekreft.

Det er viktig å unngå å konkludere med "frifinnelse", det vil si å konkludere med at det ikke foreligger noen økt risiko, hvis det foreligger for få studier eller for få sykdomstilfeller eller dødsfall til at det kan gi sikre resultater. Den riktige konklusjonen (etter at mer informasjon er blitt tilgjengelig) kan være en av tre: at det er redusert risiko, ikke forskjellig risiko eller økt risiko. Dessverre er det en utbredt feiltolkning at fravær av tilstrekkelig dokumentasjon betyr fravær av risiko ("absence of evidence" er ikke det samme som "evidence of absence (of risk)"), (Amrhein 2019).

Konklusjon

Basert på gjennomgang av befolkningsstudier, kunnskap om egenskaper ved TSNA og nikotin, dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter, konkluderer vi som følger

- det er sannsynlig at bruk av svensk snus blant menn øker risikoen for kreft i spiserøret og risikoen for kreft i bukspyttkjertelen
- det er mulig at bruk av svensk snus øker risikoen for kreft i endetarmen, død av kreft blant kreftpasienter, død uansett årsak blant kreftpasienter, og død av prostatakreft etter diagnostisert kreft i prostata
- det er usikkert i hvilken grad bruk av svensk snus påvirker risikoen for kreft i munnhulen og svelget, kreft i tykktarmen
- det er usikkert i hvilken grad bruk av svensk snus påvirker risikoen for død uansett årsak etter diagnostisert kreft i tykktarmen og endetarmen, og risikoen for død uansett årsak etter diagnostisert kreft i prostata

Det foreligger ikke studier som spesifikt undersøker om bruk av svensk snus påvirker risikoen for kreft hos kvinner

8. Helserisiko ved bruk av svensk snus: hjerte- og karsykdommer

I 2015 var de tre store dødsårsaksgruppene i Norge hjerte- og karsykdommer, kreft og nevrologiske sykdommer (i hovedsak demens) (Knudsen og medarbeidere, 2017). Disse sykdomsgruppene forårsaket tilsammen 71 % av alle dødsfall i den norske befolkningen. Kreft er den vanligste dødsårsaken blant personer under 70 år, mens hjerte- og karsykdom er den vanligste dødsårsaken blant personer over 70 år (Knudsen og medarbeidere, 2017).

Det systematiske litteratursøket vårt ga seks nye publikasjoner knyttet til hjerte- og karsykdommer siden FHI-rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» fra 2014. I tillegg var det og én studie om effekten på hjertets autonome kontroll hos barn av mødre som brukte snus i svangerskapet. Vi inkluderte også publikasjoner som ikke var finansiert av tobakksindustrien, fra FHI-rapporten (2014), og kunnskapsgrunnlaget bygger derved både på tidligere publiserte studier og nyere studier. Studiene som utgjør kunnskapsgrunnlaget, beskrives for hvert av utfallene i de respektive underkapitlene.

Tidligere publiserte studier er utfyllende omtalt i FHI-rapporten fra 2014. Her gir vi en kort omtale av de nye studiene.

En av publikasjonene i det nye litteratursøket er en systematisk oversikt fra Vidyasagaran og medarbeidere (2016). Vidyasagaran og medarbeidere (2016) undersøkte assosiasjon mellom snus og dødelige og ikke-dødelige hjerteinfarkt og hjerneslag, og inkluderte ti studier om svensk snus. Disse ti studiene var alle omtalt i rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» fra 2014. Den systematiske oversikten av Vidyasagaran og medarbeidere (2016) har slått sammen flere studier av én og samme kohort (blant annet bygningsarbeiderkohorten) i meta-analysene sine. Forfatterne har på denne måten endt opp med å dobbelttelle de personene som er med i bygningsarbeiderkohorten. Siden denne studien er mye større enn noen av de andre, blir dette et stort problem, og vi omtaler ikke denne oversikten videre.

Gjennom det nye litteratursøket identifiserte vi også to nye samleanalyser, én fra Hansson og medarbeidere (2014) og én fra Hergens og medarbeidere (2014). Hansson og medarbeidere (2014) gjorde en samlet analyse av menn fra åtte svenske kohorter og undersøkte om bruk av snus gir endret risiko for hjerneslag og dødelighet av hjerneslag. I denne studien ble informasjon fra kohortene og informasjon i

pasientjournal ved innleggelse koblet sammen med informasjon fra pasientregisteret og dødsårsaksregisteret ved hjelp av personnummer. Den andre samleanalysen utført av Hergens og medarbeidere (2014) undersøkte risiko for atrieflimmer blant menn fra sju av de samme kohortene som hos Hansson og medarbeidere. Kohortene som inngår i disse to samleanalysene, er tidligere publisert og er beskrevet i tidligere rapporter om snus og helseskade (Folkehelseinstituttet, 2014 og Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2005).

Det nye litteratursøket ga også to studier om snus og effekt på blodtrykk (Antoniewicz og medarbeidere 2018 og Ozga og medarbeidere 2018), én studie om karcellefunksjon (Skaug og medarbeidere, 2016) og én studie om effekten på hjertets autonome kontroll (Nordenstam og medarbeidere, 2017). Nordenstam og medarbeidere (2017) undersøkte effekten av bruk av snus (mor) i svangerskapet på hjertets autonome kontroll hos barnet. Denne studien er omtalt i kapittelet om svangerskapsutfall.

Hjerteinfarkt

Sammenhengen mellom bruk av snus og hjerteinfarkt hos mennesker er undersøkt i tre publikasjoner (tabell 8.1). Hansson og medarbeidere (2012) rapporterte risiko for hjerteinfarkt ved bruk av snus. I tillegg til de studiene som var omfattet av Hanssons samleanalyse, undersøkte Haglund og medarbeidere (2007) risiko for hjerteinfarkt, mens Arefalk og medarbeidere (2014) undersøkte betydningen for senere dødelighet av å slutte med snus etter et hjerteinfarkt.

Tabell 8.1. Inkluderte studier om bruk av svensk snus og hjerteinfarkt

Førsteforfatter, årstall	Studier / kohorter	Deltakere	Eksposering	Utfall
Hansson, 2012 Inkludert: - Hergens 2007 - Carlsson 2006 - Eriksson 2011 - Manjer 2001 - Alfredsson 2002 - Bellocco 2010 - Lichtenstein 2006 - Hansson 2011	Samleanalyse av: - CWC (the Construction Workers Cohort) - MDCS (Malmö diet and cancer study) - MONICA (multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) - NMC (National March Cohort) -SALT (Screening across the lifespan Twin Study) - Sthlm_PHC (Stockholm Public Health Cohort) - Scania_PHC (Scania Public Health Cohort) - WOLF (Work, Lipids and Fibriogen Study)	130 361 menn, fulgt opp i 2 262 333 personår 32 560 brukte snus, 97 801 brukte ikke tobakk, ca 9 års aldersforskjell mellom gruppene ved inklusjon, hhv. 28 og 37 år	Eksposering innhentet ved start av kohortene	Hjerteinfarkt Dødelighet etter akutt hjerteinfarkt
Haglund 2007	The Swedish Survey of Living Conditions	5002 menn fulgt fra 1988-89 til 2003	Snus	Iskemisk hjerte-sykdom (Hjerneslag)
Arefalk 2014	SWEDEHEART (Swedish Web-System for Enhancement and Development of	675 menn som sluttet med snus, 1799 menn	Snus	Dødelighet etter hjerteinfarkt

	Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies, a Swedish nationwide quality register)	som ikke sluttet med snus Alle pasienter under 75 år, utskrevet etter hjerteinfarkt, og undersøkt to mnd etter utskriving (2005-09).		
--	---	---	--	--

Hansson og medarbeidere (2012) utførte en samleanalyse som inkluderte 130 361 menn fra åtte svenske prospektive kohorter, hvorav bygningsarbeiderkohorten med 99 267 deltakere var klart størst. Studien vurderte sammenhengen mellom bruk av snus og risiko for hjerteinfarkt og overlevelse etter hjerteinfarkt. For å unngå konfunderende faktorer ble alle analyser begrenset til kun å gjelde personer som aldri hadde røykt. I løpet av en oppfølgingstid på 2 262 333 personår, tilkom det 3390 tilfeller av hjerteinfarkt. Hansson og medarbeidere fant en HR 1,04 (95 % KI 0,93 til 1,17) for å få hjerteinfarkt blant snusbrukere sammenlignet med personer som ikke brukte snus. Snusbrukere hadde derimot en noe større, men signifikant, risiko for å dø det første året etter hjerteinfarkt. Hoveddelen av denne økte dødeligheten skyldtes dødsfall innen 24 timer etter hjerteinfarkt. Det ble funnet en grensesignifikant sammenheng mellom snusbruk og dødelighet de første 28 dager etter hjerteinfarkt HR 1,28 (95 % KI 0,99 til 1,68). Det blir påpekt at sammenhengen kan ha vært gjenstand for konfundering grunnet livsstilsfaktorer og sosioøkonomiske faktorer.

Haglund og medarbeidere 2007 fulgte 5002 menn fra The Swedish Survey of Living Conditions i perioden 1988-1989 til 2003. Forfatterne fant ingen økt risiko for iskemisk hjertesykdom (incidence rate ratio, IRR, 0,8 (95 % KI 0,5 til 1,2) ved bruk av snus, eller dødelighet av iskemisk hjertesykdom (mortality risk ratio, MRR, 1,15; 95 % KI 0,54 til 2,41).

Risiko for død ved fortsatt bruk av snus etter et hjerteinfarkt

Arefalk og medarbeidere 2014 studerte betydningen av å slutte med snus etter hjerteinfarkt for senere dødelighet. Dødelighet ble undersøkt for alle pasienter under 75 år, utskrevet etter hjerteinfarkt, og som hadde gjennomgått en undersøkelse to måneder etter utskriving (2005 til 2009). Deltakere som hadde sluttet med snus (n=675), og som ikke hadde sluttet med snus (n=1799), ble fulgt i gjennomsnitt 2,1 år. I alt 83 deltakere døde i perioden. Etter justering for alder og kjønn var risikoen for å dø blant deltakere som hadde sluttet med snus, halvert i forhold til blant dem som fortsatte med snus, HR 0,51 (95 % KI 0,29 til 0,91). Justering for ytterligere faktorer ga HR 0,55 (95 % KI 0,31 til 0,99)

Oppsummering om bruk av svensk snus og hjerteinfarkt

Det er usikkert om bruk av snus påvirker risikoen for å få hjerteinfarkt. Bruk av snus øker derimot risikoen for å få et dødelig hjerteinfarkt. Menn som fortsetter å bruke snus etter å ha fått hjerteinfarkt har dobbelt så stor risiko for å dø innenfor de neste to årene sammenlignet med de som slutter å bruke snus. Det er lite forskning om hvordan

bruk av snus påvirker risiko for hjerteinfarkt eller risiko for å dø av hjerteinfarkt hos kvinner.

Hjerneslag

Sammenhengen mellom bruk av snus og hjerneslag hos mennesker er undersøkt i to publikasjoner, som er presentert i tabell 8.2. Hansson og medarbeidere (2014) rapporterte risiko for hjerneslag og dødelighet av hjerneslag ved bruk av snus. I tillegg omtaler vi en studie som rapporterte risiko for hjerneslag ved bruk av snus utført av Haglund og medarbeidere (2007).

Tabell 8.2. Inkluderte studier om bruk av svenk snus og hjerneslag

Førsteforfatter, årstall	Studier / kohorter	Deltakere	Eksponering	Utfall
Hansson 2014 Inkludert: - Hergens 2007 - Manjer 2001 - Eriksson 2011 - Bellocco 2010 - Lichtenstein 2006 - Svensson 2012 - Carlsson 2006 - Alfredsson 2002	The Swedish Collaboration on Health Effects of Snus Use, a national pooling project Inkludert: - CWC (the Construction Workers Cohort) - MDCS (Malmö diet and cancer study) - MONICA (multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) - NMC (National March Cohort) - SALT (Screening across the lifespan Twin Study) - Sthlm_PHC (Stockholm Public Health Cohort) - Scania_PHC (Scania Public Health Cohort) - WOLF (Work, Lipids and Fibriogen Study)	130 485 menn, oppfølging gj.snitt 17 år Snusbrukere (n=32 542) var i gj.snitt 9 år yngre enn kontroller (n=97 942), hhv. 28 og 37 ved inklusjon	Eksponering innhentet ved start av kohortene	Hjerneslag Dødelig hjerneslg
Haglund 2007	The Swedish Survey of Living Conditions	5002 menn fulgt fra 1988-89 til 2003	Snus	Hjerneslag (Iskemisk hjertesykdom)

Hansson og medarbeidere (2014) undersøkte i en samlekohort om bruk av snus påvirker risikoen for hjerneslag, samt dødeligheten av hjerneslag. Studien inkluderte 130 485 menn fra åtte svenske kohorter. Alle inkluderte personer var ikke-røykere, 25 % av deltakerne brukte snus (n=32 542), mens 75 % ikke brukte snus (n=97 942). Gjennomsnittsalder blant personer som brukte snus, var ni år lavere enn blant dem som ikke brukte snus, henholdsvis 28 og 37 år. Oppfølgingstiden var 17 år i gjennomsnitt (fra 5 til 29 år). Gjennomsnittsalder ved diagnose var 62 år for dem som brukte snus, og 68 år for dem som ikke brukte snus. Det var 304 personer av dem som fikk hjerneslag, som også brukte snus. Siden hjerneslag i all hovedsak opptrer etter 50 års alderen, kunne denne skjevfordelingen ha påvirket utfallet, men analysene er justert for alder og KMI. Hansson og medarbeider (2014) fant en, HR 1,04 (95 % KI 0,92 til

1,17) for hjerneslag blant personer som brukte snus sammenlignet med dem som ikke brukte snus. Derimot fant de at risikoen for å dø av hjerneslaget innen 28 dager var grensesignifikant høyere for personer som brukte snus enn for dem som ikke brukte snus, OR 1,42 (95 % KI 0,99 til 2,04). Hansson og medarbeidere (2014) fant økt dødelighet i en oppfølgingsperiodeperiode på gjennomsnittlig 17 år etter hjerneslaget HR 1,32 (95 % KI 1,08 til 1,61), og denne økte dødeligheten var gjeldende både for iskemisk hjerneslag (tilstopping av blodåre, blodpropp), HR 1,29 (95 % KI 1,00 til 1,67) og hemoragisk hjerneslag (blødning fra blodåre som sprekker) HR 1,76 (95 % KI 1,16 til 2,67).

Haglund og medarbeidere (2007) fulgte 5002 menn fra The Swedish Survey of Living Conditions i perioden 1988–1989 til 2003. Forfatterne fant ingen sikker økt risiko for hjerneslag IRR 1,1 (95 % KI 0,7 til 1,8) ved bruk av snus, eller dødelighet av hjerneslag MRR 1,01 (95 % KI 0,35 til 2,92).

Oppsummering

Der er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for å få hjerneslag blant menn. Menn som bruker svensk snus har større risiko for å få dødelig hjerneslag, både på kort og lang sikt og høyere risiko for å dø etter hjerneslaget enn menn som ikke bruker snus. Det er lite tilgjengelig forskning om hvordan bruk av svensk snus påvirker risiko for hjerneslag eller risiko for dø av hjerneslag hos kvinner.

Subaraknoidalblødning

Sammenhengen mellom bruk av snus og subaraknoidalblødning er beskrevet i én studie (tabell 8.3). Koskinen og Blomstedt (2006) undersøkte risikoen for subaraknoidalblødning ved bruk av snus .

Tabell 8.3. Inkludert studie om bruk av svensk snus og subaraknoidalblødning

Førsteforfatter, årstall	Studie	Deltakere	Eksposering	Utfall
Koskinen & Blomstedt 2006	Kasuskontrollstudie Innlagte pasienter på Neurokirurgisk avdeling ved Umeå Universitetssykehus	120 personer løpende registrert Kontroll: tilfeldig utvalg fra den generelle, lokale befolkningen	Snus Snus og røyk	Subaraknoidalblødning

Studien av Koskinen & Blomstedt (2006) omfattet 120 pasienter med spontan subaraknoidalblødning som var innlagt på Neurokirurgisk avdeling ved Umeå Universitetssykehus i perioden 1. januar 1997 til 31. desember 1998. Studien inkluderte 65,8 % kvinner. Totalt var 77 % tidligere eller nåværende røykere, 11 % brukte snus og 4 % både røykte og brukte snus.

Forfatterne fant svært brede konfidensintervaller rundt effektestimater om risiko for subaraknoidalblødning påvirkes av å bruke snus, både hos menn RR 0,48 (95 % KI 0,17

til 1,30) og kvinner RR 1,30 (95 % KI 0,33 til 5,18). De som brukte snus i denne studien var i gjennomsnitt yngre enn de som ikke brukte tobakksprodukter (kontrollene).

Vår vurdering knyttet til snus og subaraknoidalblødning

Studien var for liten til å si noe om bruk av snus påvirker risikoen for subaraknoidalblødning. Vi kan ikke trekke sikre konklusjoner om en mulig sammenheng mellom bruk av svensk snus og risiko for subaraknoidalblødning.

Atrieflimmer

Sammenhengen mellom bruk av snus og atrieflimmer er beskrevet i én samlestudie (tabell 8.4). Hergens og medarbeidere (2014) undersøkte risiko for atrieflimmer ved bruk av snus i sju svenske kohorter.

Tabell 8.4. Inkluderte studier om bruk av svensk snus og atrieflimmer

Førsteforfatter, årstall	Studie	Deltakere	Eksponering	Utfall
Hergens 2014 Studier inkludert: - Hergens 2007 - Carlsson 2006 - Eriksson 2011 - Alfredsson 2002 - Bellocco 2010 - Lichtenstein 2006 - Hansson 2011	Samleanalyse, 7 kohorter Inkludert: - CWC - MONICA - NMC (National March Cohort) - SALT (Screening across the lifespan Twin Study) - Sthlm_PHC (Stockholm Public Health Cohort) - Scania_PHC (Scania Public Health Cohort) - WOLF (Work, Lipids and Fibrinogen Study)	127 907 mannlige ikke-røykere, inkl fra 1978-2004.	Snus	Atrieflimmer

Hergens og medarbeidere (2014) utarbeidet en samelanalyse som baserer seg på sju av de åtte kohortene som også var inkludert i Hansson og medarbeidere (2014). Studien inkluderte 127 907 mannlige ikke-røykere, som ble rekrutert over en forholdsvis lang periode (1978 til 2004). Eksponering ble registrert med spørreskjema og utfall innhentet fra det nasjonale pasientregisteret (sykehuspasienter) ved hjelp av personnummer. Det var 25 % som brukte snus blant de inkluderte ikke-røykerne. Det ble registrert 3 069 tilfeller med atrieflimmer, hvorav 425 blant personene som brukte snus. De fant upresise resultater om bruk av svensk snus og atrieflimmer. Etter justering for alder HR 1,10 (95 % KI 0,99 til 1,22), samt KMI, HR 1,07 (95 % KI 0,97 til 1,19) og utdanningssnivå, HR 0,97 (95 % KI 0,71 til 1,33). Bruk av snus er videre assosiert med et høyere alkoholkonsum og alkohol er en kjent risikofaktor for atrieflimmer (Kodame og medarbeidere, 2011). Alkoholbruk utgjør således en mulig

konfounder som det ikke ble korrigert for. Gjennomsnittsalderen i gruppen som brukte svensk snus var lavere enn i gruppen som ikke brukte tobakksprodukter.

Oppsummering

Det er usikkert om bruk av snus påvirker risiko for å få atrieflimmer hos menn. Vi har ikke forskning om hvordan bruk av snus påvirker risiko for atrieflimmer hos kvinner.

Hjertesvikt

Sammenhengen mellom bruk av snus og hjertesvikt er beskrevet i én studie (tabell 8.5). Arefalk og medarbeidere 2012 undersøkte risiko for hjertesvikt ved bruk av snus i to svenske kohorter (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men og bygningsarbeiderkohorten).

Tabell 8.5. Inkluderte studier om bruk av svensk snus og hjertesvikt

Førsteforfatter, årstall	Studier / kohorter	Deltakere	Eksponering	Utfall
Arefalk, 2012	Data fra to kohorter; Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) og the Construction Workers Cohort (CWC)	ULSAM: 1076 menn, ca 71 år, oppfølging median 8,9 år CWC: 118 425 menn, oppfølging median 18 år	ULSAM: Snus, tidligere røyking CWC: Snus (uten tidligere røyking)	ULSAM: hjertesvikt CWC: hjertesvikt, iskemisk hjertesvikt

Arefalk og medarbeidere (2012) vurderte sammenhengen mellom bruk av svensk snus og risiko for førstegangs innleggelse på sykehus for hjertesvikt i de to inkluderte kohortene, hver for seg. I kohorten fra Uppsala ble 95 (av totalt 1076) menn innlagt på sykehus med hjertesvikt i oppfølgingstiden (median 8,9 år). Ved justering for kjente risikofaktorer for hjertesvikt, inkludert nåværende og tidligere røyking, fant forfatterne en økt risiko for hjertesvikt ved bruk av snus hazard ratio (HR) 2,08 (95 % KI 1,03 til 4,22) sammenlignet med ingen bruk av snus. I bygningsarbeiderkohorten ble 545 av 118 425 menn innlagt på sykehus i oppfølgingstiden (median 18 år). Forfatterne fant at bruk av svensk snus (registrert ved studiestart) var moderat assosiert med økt risiko for hjertesvikt, HR 1,28 (95 % KI 1,00 til 1,64) sammenlignet med ingen bruk av snus. Analysene var justert for alder, kroppsmasseindeks, sosioøkonomiske forhold og tidligere hjerteinfarkt.

Oppsummering om bruk av svensk snus og hjertesvikt

Det er mulig at bruk av svensk snus gir økt risiko for hjertesvikt, både etter 9 år og 18 års oppfølging. Det finnes ingen studier som inkluderer kvinner.

Endringer i hjerte- og karfysiologi

Høyt blodtrykk

Sammenhengen mellom bruk av snus og høyt blodtrykk (hypertensjon) er undersøkt i fem studier (tabell 8.6).

Tabell 8.6. Inkluderte studier om bruk av svensk snus og høyt blodtrykk

Førsteforfatter, årstall	Studie	Deltakere	Eksponering	Utfall
Antoniewicz, 2018	Eksperimentell studie; to RCTer	29 deltakere (17 kvinner og 12 menn)	Snus Måling før snus, hvert 5 min i 45 min mens, og hvert 5 min etter snus	Blodtrykk Hjertefrekvens Arteriell karstivhet
Ozga, 2018	Eksperimentell studie (pilot)	11 ikke-brukere av snus (5 kvinner og 6 menn)	Snus Eksponert for stigende mengder nikotin i 45 min av gangen	Hjerterate Blodtrykk
Øverland, 2013	Nord-Trøndelag (HUNT3)	25 163 deltakere, hvorav 521 brukte snus	Snus	Blodtrykk Bukomkrets HDL-nivå
Hergens, 2008	Bygningsarbeiderkohorten (CWC)	42 005 menn, fulgt fra 1978-1993	Snus, info om eksponering fra første kontakt	Høyt blodtrykk
Angman, 2008	Fra MONICA-studien	4305 personer, 25-74 år	Snus (korrigert for alder og midjemål)	Blodtrykk

Antoniewicz og medarbeidere (2018) undersøkte akutte effekter av snus på systolisk og diastolisk blodtrykk, hjertefrekvens og arteriell karstivhet blant snusere. To randomiserte dobbeltblindede studier ble utført med totalt 29 deltakere (17 kvinner og 12 menn). Blodtrykk, hjertefrekvens og arteriell karstivhet ble målt før eksponering, hvert femte minutt i løpet av 45 minutter med snus og så hvert femte minutt i 30 minutter etter eksponering. Endringer i blodtrykk, hjertefrekvens og arteriell karstivhet var tydeligst blant kvinner. Det ble funnet statistisk signifikant økning i systolisk og diastolisk blodtrykk og hjertefrekvens, men ikke arteriell karstivhet hos de kvinnelige deltakerene. Det var trend til økt blodtrykk og hjertefrekvens også blant mennene. I den første av de to studiene (n=6 kvinner), målte man systemisk vaskulær motstands-indeks (systemic vascular resistance index), som uttrykk for arteriell karstivhet. Systemisk vaskulær motstand var høyere både under eksponering og i de 30 etterfølgende minutter, men funnet var ikke statistisk signifikant. Studien viste at snusbruk umiddelbart påvirker systolisk og diastolisk blodtrykk samt hjertefrekvens hos kvinnelige snusere.

Ozga og medarbeidere (2018) undersøkte umiddelbare effekter av snus på puls-frekvens, systolisk- og diastolisk blodtrykk, samt subjektive mål hos personer som ikke bruker snus. Elleve personer (fem kvinner og seks menn) ble inkludert. Deltakerne ble eksponert for snus med stigende mengde nikotin (0, 1,6, 3,2, 4,8, 6,4 og 8,0 mg) i 45 mi-

nutter av gangen. Det ble funnet doseavhengig økning av pulsen, samt systolisk og diastolisk blodtrykk. Studien visste altså umiddelbare doseavhengige effekter av snus på hjerterytme og blodtrykk hos personer som vanligvis ikke bruker snus.

Øverland og medarbeidere (2013) fra Nord-Trøndelag (HUNT 3) omfattet 25 163 deltakere, hvorav 521 var aktive brukere av snus. Bruk av svensk snus var assosiert med høyere bukomkrets, høyere systolisk blodtrykk og høyere HDL-nivå når det ble justert for røyking, utdanningsnivå, fysisk aktivitet og alkoholbruk. Mens høy bukomkrets og forhøyet systolisk blodtrykk er risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, så er HDL en beskyttende faktor. Denne studien indikerer altså ett sammensatt bilde av risiko- og beskyttende faktorer for hjerte- og karsykdom hos personer som bruker snus (Øverland og medarbeidere, 2013).

Hergens og medarbeidere (2008) undersøkte risiko for høyt blodtrykk ved langtidsbruk av snus ved å bruke data fra den svenske bygningsarbeiderkohorten registrert i perioden 1971 til 1993. Bygningsarbeiderne som inngikk i studien, fikk målt blodtrykk, samtidig som informasjon om bruk av tobakk ble innhentet via spørreskjema. Økning i blodtrykket ble enten påvist ved senere undersøkelser i bygningsarbeidernes helsetjeneste («Bygghälsan»), eller hentet fra pasientregisteret (sykehusinnleggelse med høyt blodtrykk i Swedish National Inpatient Register). Studien inkluderte totalt 120 930 aldri-røykende menn, og nesten 30 % av dem hadde brukt snus. Risikoen for å ha høyt blodtrykk i Bygghälsan blant dem som brukte snus ved oppstart av studien, var OR 1,23 (95 % KI 1,15 til 1,33) sammenlignet med ikke-brukere av snus. For dem som hadde normalt blodtrykk og brukte snus ved studiestart, var risikoen for å få påvist høyt blodtrykk ved en senere undersøkelse i Bygghälsan HR 1,39 (95 % KI 1,08 til 1,79), mens risikoen for sykehusinnleggelse med høyt blodtrykk var HR 1,36 (95 % KI 1,07 til 1,72), begge deler sammenlignet med friske kolleger som verken brukte snus eller røykte ved start.

Angman og Eliasson (2008) brukte data fra MONICA-studien i Nord-Sverige, en kohort som inneholder data fra fem befolkningsundersøkelser (1986, 1990, 1994, 1999 og 2004), og omfattet 4305 menn i alderen 25 til 74 år. Deltakerne gjennomgikk en helseundersøkelse og de avga informasjon blant annet om tobakksbruk. Deltakerne ble bedt om å avstå fra tobakksprodukter i minst én time før undersøkelsen. Blodtrykket ble målt to ganger og gjennomsnittet for målingene ble benyttet. Forskerne fant ingen forskjell i blodtrykk mellom ikke-røykere som brukte snus og personer som ikke brukte noen form for tobakk.

Oppsummering

Snus gir akutt forbigående økt blodtrykk. Det er indikasjoner på at bruk av snus kan gi økt risiko for langvarig forhøyet blodtrykk.

Redusert karcellefunksjon (endotelial dysfunksjon)

Sammenhengen mellom bruk av snus og redusert karcellefunksjon er beskrevet i to studier (tabell 8.7). Den ene studien av Skaug og medarbeidere (2016) ble identifisert i vårt litteratursøk i 2018, mens den andre studien av Høiland og medarbeidere (2015) ble identifisert via uformell snowballing.

Tabell 8.7. Inkluderte studier om snus og redusert karcellefunksjon

Førsteforfatter, årstall	Studie	Deltakere	Eksposering	Utfall
Skaug, 2016	HUNT3 Fitness	1592 menn uten sykdom som påvirker karcellefunksjon	Snus Røyk Snus og røyk	Karcellefunksjon (endotelial dysfunksjon)
Høiland, 2015	Eksperimentell studie	21 unge snusbrukere	Snus med nikotin (30 min) vs snus uten nikotin (30 min)	Blodsirkulasjon i ekstremitetene (hendene)

Redusert karcellefunksjon (endotelial dysfunksjon) er et tidlig trinn i utviklingen av hjerte og karsykdom. Skaug og medarbeidere (2016) undersøkte om bruk av snus er assosiert med redusert karcellefunksjon. Karcellefunksjonen ble vurdert ved at man målte blodgjennomstrømningen (flow mediert dilatasjon, FMD) med doppler-ultralyd på venstre arm. Deltagerene (n=5633) ble rekruttert fra en tilleggsstudie til befolkningsstudien HUNT3 (Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag) kalt HUNT Fitness. Siden nesten ingen av de inkluderte kvinnene brukte snus, vurderte man bare effekten av snus for menn. Deltakere som ikke hadde gitt opplysninger om tobakksbruk, samt de som hadde sykdommer som påvirker karcellefunksjonen ble ekskludert. Av i alt 1 592 inkluderte menn brukte 238 snus, 447 røykte, 21 røykte og brukte snus, mens 886 verken røykte eller brukte snus (kontrollgruppen). FMD var lavere blant personer som brukte svensk snus, sammenlignet med kontrollgruppen (4,12 % (95 % KI 3,63 til 4,61) for personer som brukte snus, og 4,52 % (95 % KI 4,27 til 4,78) for kontrollgruppen). Etter korreksjon for alder, var reduksjonen i FMD statistisk signifikant -0,57 % (95 % KI -1,12 til -0,01). Reduksjonen i FMD var lite påvirket av korreksjon for andre konfunderende faktorer (utdanning og inntekt). Assosiasjonen er særlig uttalt for personer som bruker snus og som var lite fysisk aktive -0,83% (95 % KI -1,59 til -0,06). Studien viser at bruk av snus er assosiert med redusert karcellefunksjon.

En norsk eksperimentell studie utført av Høiland og medarbeidere (2015) undersøkte hvordan bruk av snus med nikotin (8 mg per porsjon, 1 g) og uten nikotin påvirket blodsirkulasjonen i ekstremitetene (hendene). De undersøkte 21 unge personer som brukte snus til vanlig. Deltakerne satt stille i 30 min etter plassering av snus under leppen, én gang med og én gang uten nikotin, hvorpå hendene deres ble monitorert med infrarødt kamera. Hendene ble monitorert både mens de hadde snus i munnen og 30 minutter etter at snusen var tatt ut. Høiland og medarbeidere (2015) rapporterte at når snusen inneholdt nikotin, falt hudtemperaturen som et tegn på redusert blodsirkulasjon i hendene og særlig i fingrene, sammenlignet med nikotinfri snus. Hudtemperaturen fortsatte å falle også etter at snusen med nikotin var fjernet. Temperaturfallet var mest uttalt i fingrene og ligner det man ser når hendene er utsatt for kulde med et end-

ret sirkulasjonsmønster (de arterio-venøse anastomosene stenges som følge av sympaticus aktivering). Forfatterne skriver at bruk av nikotin kan ha uheldige virkninger på perifer karsykdom, sårtilheling og kuldetoleranse, spesielt kuldeskader som skjer over frysepunktet.

Oppsummering

Det er indikasjoner på at snus er assosiert med redusert karcellefunksjon.

Hjertefunksjon

Hvorvidt bruk av snus påvirker hjertefunksjon i eksperimentell sammenheng, beskrives i to studier (tabell 8.8).

Tabell 8.8. Inkluderte studier om bruk av svensk snus og hjertefunksjon

Første-forfatter, årstall	Studie	Deltakere	Eksposering	Utfall
Sundstrøm 2012	Eksperimentell studie, måling før snus, 5 og 30 min mens og 30 min etter fjerning av snus	31 friske forsøkspersoner (27 menn og 4 kvinner), 21-63 år	Snus 1 posjon Ettan Original Portion, 8 mg/g nikotin)	Hjertefunksjon (med ekkokardiografi)
Sundstrøm 2013	Eksperimentell studie	30 snusbrukere og 30 kontrollere (også en gruppe med røykere) Til sammen 87 deltakere	Snus, sigaretter. Deltakerne avsto fra snus/røyk i 5 timer før eksperimentet	Hjertefunksjon (med ekkokardiografi)

Sundstrøm og medarbeidere (2012) undersøkte om bruk av snus ga en akutt endring i systoliske (sammentrekningsfasen) og diastoliske (hvilefasen) funksjon i venstre og høyre ventrikel hos friske personer som bruker av snus. Studien inkluderte 30 friske forsøkspersoner, og målinger med ekkokardiografi ble foretatt før plassering av snus, 5 og 30 minutter etter plassering og 30 minutter etter uttak av snus. Forskerne fant en forandring i diastolen med forsinket avspenning i hjertemuskelen (ventrikulær relaksasjon), som kan medføre en redusert avspenning i hjertets hvilefase (diastolisk funksjon).

Sundstrøm og medarbeidere 2013 målte effekten av kronisk snusbruk hos 30 snusbrukere og 30 kontrollpersoner. Deltakerne ble undersøkt med ekkokardiografi. Deltakerne avsto fra å bruke snus i fem timer før undersøkelsen. De fleste systoliske og diastoliske parametere var upåvirket, men forskerne fant økt deselerasjonstid (indikerer økt stivhet i hjerteveggen) hos dem som brukte snus sammenlignet med kontrollgruppen. Analysene var justert for alder, kjønn, hjertefrekvens og kroppsmasseindeks.

Oppsummering

Det er indikasjoner på at snus har akutte effekter på hjertets funksjon. Det er uavklart om snus kan ha kroniske effekter på hjertefunksjon, men de effektene som er beskrevet er små.

Gradering av svensk snus og hjerte- og karsykdommer

Våre vurderinger av kunnskapsgrunnlaget om bruk av svensk snus for hjerte- og karsykdom og død vurdert med GRADE, er presentert i tabell 8.9. Vi presenterer resultater fra analyser av risiko ved bruk av snus blant ikke-røykere. Vi har vurdert risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvar (konsistens) i resultater mellom studiene, hvor presise resultatestimatene er, sammenlignbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene var sammenliknet med de personer, tiltak og utfall vi ønsket å sammenligne med) og oppgraderingsdimensjonene (dose-respons, store effekter og forvekslingsfaktorer).

Det var tilgjengelig én kohortstudie eller én samleanalyse av flere kohorter for alle utfall bortsett fra ett. Kohortstudier har økt risiko for skjevheter sammenliknet med randomiserte kontrollerte studier, og i GRADE-systemet starter derfor observasjonsstudier på lav tillit til effektestimater. Ved å benytte sjekklister for intern validitet, fant vi at risikoen for skjevheter varierte noe i de ulike studiene. Det var imidlertid ikke grunnlag for å nedgradere ytterligere for begrensninger i studiene i GRADE.

Hvis det kun er én studie for et utfall, er det ikke mulig å vurdere samsvar (konsistens) mellom studiene. Når vi her (for hjerte- og karsykdommer) kun har én studie og få hendelser, har vi i noen tilfeller nedgradert vår tillit til effektestimater fordi datagrunnlaget er for lite. Få studier og få utfall vil i mange tilfeller gjøre konfidensintervallene brede og lite presise. Hvis konfidensintervallene krysser betraktelig slik at de både inkluderer mulighet for betydelig reduksjon og betydelig økning i risiko. Dette gir grunn til usikkerhet omkring effektestimater, og vi nedgraderer tilliten til dette estimatet. For hjerteinfarkt var effektestimater (HR) 122 flere hjerteinfarkt per 100 000 blant de som bruker snus, med et konfidensintervall fra 214 færre til 518 flere hjerteinfarkt per 100 000. For hjerneslag omfattet konfidensintervallet fra 212 færre til 449 flere hjerneslag per 100 000. Vi mener at hjerteinfarkt og hjerneslag er alvorlige helseutfall som, i de inkluderte analysene, påvirker mange personer i begge retninger. Vi vurderer derfor resultatene som upresise. Dersom helseutfallene hadde hatt en lavere bakgrunnsrisiko (eller konfidensintervallet hadde vært smalere) slik at variasjonen for eksempel ville vært fra to færre til fem flere per 100 000, ville vi kanskje ha konkludert med liten eller ingen forskjell istedenfor å nedgradere.

For dødelighet de første 28 dager etter hjerteinfarkt, beregnet i en samleanalyse med personer fra åtte kohorter, var effektestimater (HR) 5 104 flere dødsfall per 100 000 blant de som brukte snus. Konfidensintervallet krysser 'ingen effekt (HR=1,0)', men bare så vidt (95 % KI 0,99 til 1,68). Konfidensintervallet strekker seg fra 189 færre til 11 826 flere dødsfall per 100 000 de første 28 dager etter hjerteinfarkt. Død er alvorlig, og selv om 189 færre dødsfall er mange, er 11 826 flere dødsfall veldig mange flere. Samtidig er det mest sannsynlig at det er rundt 5 014 flere dødsfall blant de som bruker snus. Vi mener dette er et viktig resultat, og har ikke nedgradert for mangel på presisjon. Den samme logikk og argumentasjonen benyttes for dødelighet de første 28 dager etter hjerneslag, HR 1.42 (95 % KI 0.99 til 2.04), og ved atrieflimmer.

Studiene er hovedsakelig utført blant svenske menn som benyttet svensk snus. Vi vurderer at svenske og norske menn, og at snus som ble solgt i Sverige er sammenlignbar med snus som ble solgt i Norge gjennom alle kohortperiodene. Vi har derfor ikke nedgradert for manglende sammenlignbarhet.

Vurdering av oppgraderingsdimensjonene resulterte ikke i at vi oppgraderte noen av utfallene.

Tabell 8.9. Bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke tobakksprodukter for risiko for hjerte og karsystemet

Populasjon: Hjerte- og karsystemet

Setting: Skandinavia

Eksponering: Svensk snus

Sammenligning: Ingen bruk av tobakksprodukter

Utfall	Antall deltakere (# studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten tobakksprodukter	Risiko med svensk snus
Hjerteinfarkt (17 år)	130361 (1 samleanalyse)	⊕○○○ SVÆRT LAV	HR 1.04 (0.93 to 1.17)	3 102 per 100 000	122 flere per 100 000 (214 færre til 518 flere)
Dødelighet innen 28 dager etter hjerteinfarkt	3390 (1 samleanalyse)	⊕⊕○○ LAV	HR 1.28 (0.99 to 1.68)	21 292 per 100 000	5 104 flere per 100 000 (189 færre til 11 826 flere)
Risiko for å dø etter hjerteinfarkt blant de som slutter å bruke snus sammenlignet med de som fortsetter å bruke snus (2 år)	2474 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	HR 0.51 (0.29 to 0.91)	3 835 per 100 000	1 861 færre per 100 000 (2 708 færre til 339 færre)
Hjerneslag (17 år)	130484 (1 samleanalyse)	⊕○○○ SVÆRT LAV	HR 1.04 (0.92 to 1.17)	2 685 per 100 000	106 flere per 100 000 (212 færre til 449 flere)
Dødelighet innen 28 dager etter hjerneslag	2934 (1 samleanalyse)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.42 (0.99 to 2.04)	9 506 per 100 000	3 474 flere per 100 000 (86 færre til 8 141 flere)
Dødelighet ilt gjennomsnittlig 17 års oppfølging	2934 (1 samleanalyse)	⊕⊕○○ LAV	HR 1.32 (1.08 to 1.61)	28 669 per 100 000	7 309 flere per 100 000 (1 902 flere til 13 284 flere)
Atrieflimmer	127907 (1 samleanalyse)	⊕⊕○○ LAV	HR 0,97 (0.71 to 1.33)	2 756 per 100 000	82 færre per 100 000 (791 færre til 893 flere)
Høyt blodtrykk	41985 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	RR 1.39 (1.08 to 1.79)	1 127 per 100 000	440 flere per 100 000 (90 flere til 891 flere)
Hjertesvikt	(2 observasjonsstudier)	⊕⊕○○ LAV	Ikke mulig å beregne	Ikke beregnet	

GRADE kategorier

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

Moderat tillit: Vi har moderat tillit til effektestimater. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimater. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Oppsummering GRADE og hjerte- og karsykdom

Det er mulig at bruk av svensk snus blant menn sammenlignet med ikke å bruke tobakksprodukter fører til:

- økt risiko for dødelighet de første 28 dager etter et hjerteinfarkt
- økt risiko for dødelighet de første 28 dager etter et hjerneslag
- økt risiko for dødelighet de første 17 år etter hjerneslag
- økt risiko for høyt blodtrykk
- økt risiko for atrieflimmer

Det er mulig at menn som slutter å bruke snus etter et hjerteinfarkt sammenlignet med dem som fortsetter å bruke snus får:

- redusert risiko for å dø de neste to årene

Vi er usikre på om bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus påvirker:

- risikoen for hjerteinfarkt
- risikoen for hjerneslag
- risikoen for hjertesvikt

Diskusjon

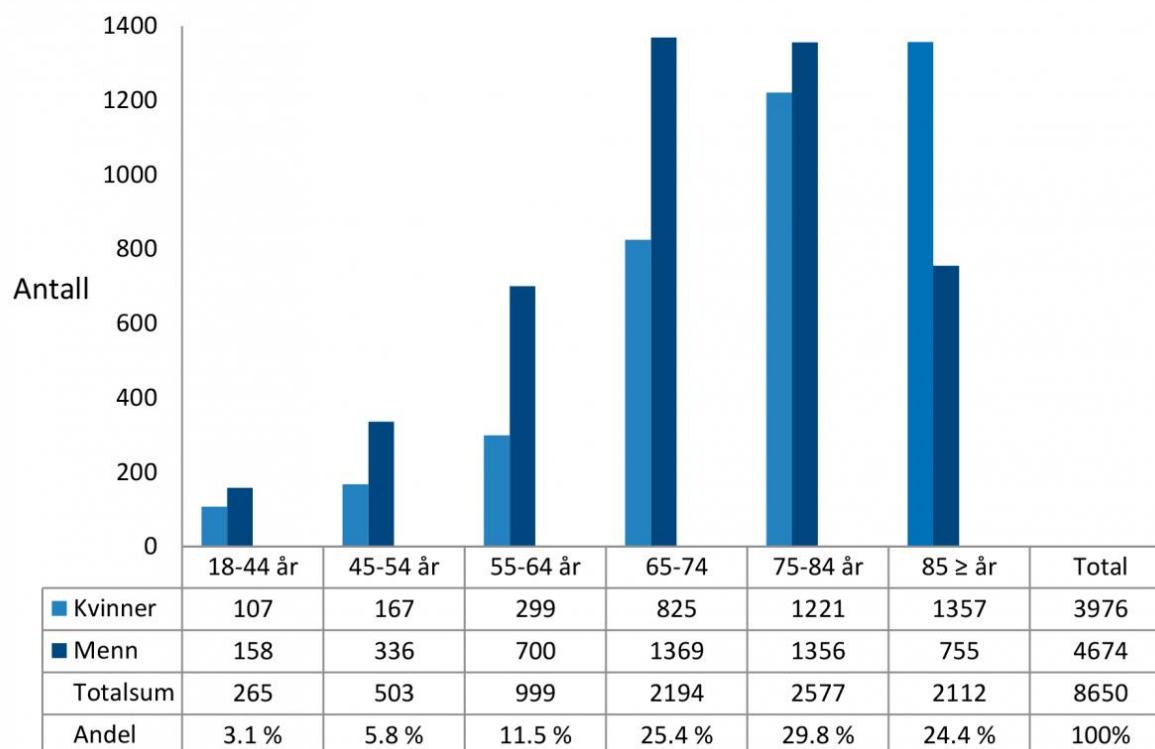
Etter vårt systematiske litteratursøk er det publisert flere oversiktsartikler som omhandler bruk av snus og hjerte- og karsykdommer: Rostron og medarbeidere (2018) om ikke-dødelige hjerteinfarkt og hjerneslag; Gupta og medarbeidere (2019) om både dødelige og ikke-dødelige hjertesykdommer; Gupta og medarbeidere (2018) om dødelige og ikke-dødelige hjertesykdom og hjerneslag, og hypertensjon; Sinha og medarbeidere (2018) om totaldødelighet, kreft, hjerteinfarkt og hjerneslag. Deres resultater om svensk snus er stort sett basert på de samme svenske kohortene som de oversiktene som er omtalt i denne rapporten, og resultatene deres samsvarer med resultatene presentert i denne rapporten. Vi merker oss imidlertid at Rostron og medarbeidere (2018) fire år etter at Hansson og medarbeidere (2014) har rapportert grensesignifikant økt dødelighet etter hjerneslag, undersøker og rapporterer antall personer som får hjerneslag og hjerteinfarkt uten å se på etterfølgende dødelighet.

Kunnskapsgrunnlaget som foreligger i denne rapporten, viser ingen entydig effekt av snusbruk på risikoen for å få hjerteinfarkt eller hjerneslag. Derimot er det rapportert grensesignifikante økninger i 28-dagers dødeligheten etter hjerteinfarkt (HR 1,28; 95 % KI 0,99 til 1,68) og hjerneslag (OR 1,42; 95 % KI 0,99 til 2,04). Funnet av økt risiko for dødelig hjerneslag underbygges av oppfølgingsresultater som viser statistisk signifikant økning av dødeligheten i en 10 års periode etter slaget (HR 1,32; 95 % KI 1,08 til 1,61). Det foreligger ikke tilsvarende studier av langtidsoverlevelse etter hjerteinfarkt,

men muligheten for at snusbruk øker dødeligheten av hjerteinfarkt underbygges av Arefalk og medarbeideres studie (2014), som fant at dødeligheten blant de som sluttet med snus etter hjerteinfarkt var halvert sammenlignet med de som fortsatte å snuse etter infarkt (HR 0,51; 95 % KI 0,29 til 0,91). Hypertensjon (høyt blodtrykk) øker risikoen for å få og dø av hjerteinfarkt og slag (Lewington og medarbeidere, 2002; O'Brien og medarbeidere, 2007). Det er veletablert at snus har umiddelbare effekter som øker blodtrykket (økt puls og karsammentrekning) og den foreliggende rapport viser også med tydelighet at bruk av snus kan medføre økt blodtrykk. Sett samlet styrker denne årsakssammenhengen sannsynligheten av funnene som rapporterer at snus øker dødeligheten av hjerteinfarkt og hjerneslag. At snus ser ut til å øke dødeligheten, men ikke forekomsten av hjerneslag og hjerteinfarkt kan skyldes at bruk av snus over tid medfører økt sårbarhet for belastningene som disse akutte sykdommene medfører.

Hansson og medarbeidere (2014) fant ikke signifikant økt forekomst av hjerneslag blant menn som brukte svensk snus, men de fant at menn som brukte svensk snus og som fikk hjerneslag hadde høyere dødelighet. Hergens og medarbeidere (2014) studerte forekomsten av atrieflimmer blant menn som brukte snus i et befolkningsmateriale nærmest tilsvarende det som ble brukt av Hansson og medarbeidere (2014). Hergens og medarbeidere (2014) fant ingen klar assosiasjon mellom bruk av snus og atrieflimmer hos menn. En svakhet ved disse studiene er den store aldersforskjellen mellom de personene som brukte og de som ikke brukte snus. Det fremgår at de som brukte snus var ni år yngre enn dem som rapporterte å ikke bruke snus (28 år mot 37 år ved start av kohorten). Siden bygningsarbeiderkohorten utgjør hoveddelen av de inkluderte deltakerne (99 308 av 130 485 deltakere totalt), må det antas at denne skjevheten vil gjøre seg gjeldende for alle studier som inkluderer bygningsarbeiderkohorten dersom det ikke adekvat justeres for alder. Hansson og medarbeidere (2014) hadde gjennomsnittlig oppfølgingstid på 17 år, de eksponerte mennene som brukte snus ble altså fulgt opp til de var 45 år i gjennomsnitt (28 år ved inklusjon + 17 års oppfølging), mens de som ikke brukte snus ble fulgt til de var 54 år i gjennomsnitt (37 år ved inklusjon + 17 års oppfølging). I 2016 var gjennomsnittsalder for mannlige hjerneslagpasienter 72 år. Som det fremgår av nedenstående figur fra Norsk Hjerneslagsregister, så inntreffer hjerneslag i all hovedsak for personer over 50 år. Siden hjerneslag i all hovedsak rammer ved høyere alder enn gjennomsnittsalderen for mennene som brukte snus ved studiens slutt, utgjør aldersfordelingen en særlig utfordring når det gjelder dette endepunktet. En slik skjevhet i alder mellom de gruppene vil i dette tilfellet føre til en økt risiko i kontrollgruppen og en redusert risiko i gruppen som bruker snus, og dermed gi en utvisking av en eventuell sann økt risiko ved bruk av snus. Vi noterer at det ble korrigert for alder i både Hansson og medarbeider (2014) og Hergens og medarbeidere (2014).

Figur 8.1.. Antall og andel hjerneslag fordelt på aldersgrupper og kjønn, hele landet (N=8650).



<https://www.kvalitetsregistre.no/registers/353/resultater>

Hjerte- og karsykdom er, som kreft, mindre hyppig i yngre aldersgrupper. Studiene som har undersøkt mulig relasjon mellom bruk av svensk snus og hjerte- og karsykdom er stort sett basert på de samme kohortene som er benyttet til å se på kreft og som er omtalt tidligere (kreftkapittelet). Selv i samleanalysen til Hansson og medarbeidere (2014) som inkluderte åtte kohorter og 130 485 menn så var det til sammen 115 menn som fikk et dødelig hjerneslag. Da må det være store effekter av eksponeringen (svensk snus) for at de skal kunne identifiseres. Selv en moderat til høy risiko vil være vanskelig å påvise. Det ble funnet en økt dødelighet etter hjerneslag for personer som bruker snus i samleanalysen av Hansson og medarbeidere (2014) basert på åtte kohorter (og 115 dødsfall) HR 1,32 (95 % KI 1,08 til 1,61). Man kan hevde at den økte relative risikoen for hjerteinfarkt ved røyking fremkommer mest tydelig i yngre aldersgrupper. Dersom det er lignende mekanismer inne i bildet for snus, kunne man tenke seg at de rapporterte studiene ville påvist en slik risiko dersom tallet på personer som bruker snus var høyt nok.

Bruk av snus (eksponeringen) ble notert ved start av kohortene og antall som fikk hjerte- og karsykdommer (utfall) ble talt opp 5 til 29 år senere. Usikkerheten om eksponeringen og eventuelle endringer i snusbruk over tid er tilsvarende som diskutert under avsnittet om kreft.

I den eneste kohortstudien som vurderer effekten av snus på høyt blodtrykk, (Hergens og medarbeidere, 2008), fant man en høyere forekomst av høyt blodtrykk blant de som brukte snus sammenlignet med kontroller i oppfølgingstiden. Det er godt dokumentert

at nikotin har karkontraherende effekt og at snus har umiddelbare effekter som medfører økt blodtrykk (Antoniewicz og medarbeidere, 2018 og Ozga og medarbeidere, 2018). Men hvorvidt bruk av snus medfører kronisk økt blodtrykk har vært omdiskutert. Bolinder og medarbeidere (1999) studerte døgnblodtrykk blant menn som bruker snus og menn som ikke bruker tobakk. Døgnblodtrykk var signifikant høyere blant de som bruker snus. Som det fremgår av kapittelet om bruksmønsteret, er det svært vanlig at snusbrukere har snus i leppen 11-14 timer i døgnet. Dette medfører at de umiddelbare effektene blir langvarige, hvilket underbygges av Bolinder og medarbeideres funn fra 1999. Kunnskapen om umiddelbare blodtrykksøkende effektene av snus og nikotin, samt at snusbrukere har snus i leppen så mange timer av døgnet, underbygger resultatene til Hergens og medarbeidere (2008). Det er fortsatt usikkert om snusbrukere vil ha hypertensjon også etter opphør av snusbruk, men det er entydige funn som viser at snusbrukere vil ha økt blodtrykk så lenge de er aktive brukere.

Alle kohortene som har vurdert effekten av snus på hjerte- og karsykdommer, og effekten av snus på kreft, har i all hovedsak inkludert menn. Dette er begrunnet med at det er få kvinner som bruker snus. Slik var det nok i Sverige rundt 1978 da den største av kohortene startet, men slik er det ikke i Norge nå. Tall fra 2017 viser at 13 % av unge kvinner i alderen 16 til 34 år bruker snus. Det haster derfor med å innhente informasjon om hvilken effekt bruk av snus har på helsen til kvinner. Vi kan ikke vite om bruk av svensk snus påvirker kvinner og menn likt. Noen rapporter om amerikansk snus indikerer at kvinner har høyere risiko for kreft i munnhulen. Det er også rapportert at kvinner og menn har forskjellige symptomer og hendelsesforløp hva gjelder hjerte- og karsykdom.

Konklusjon

Basert på gjennomgang av befolkningsstudier, kunnskap om egenskaper ved TSNA og nikotin, dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter generelt, konkluderer vi som følger:

- Det er sannsynlig at bruk av svensk snus øker risiko for høyt blodtrykk.
- Det er sannsynlig at bruk av svensk snus øker dødeligheten i etterforløpet av hjerteinfarkt og hjerneslag.
- Det er mulig at risikoen for å dø i etterforløpet av hjerteinfarkt reduseres hvis pasienten stopper å bruke snus.
- Det er mulig at bruk av svensk snus reduserer karcelfunksjon og har umiddelbare effekter på hjertefunksjon (reduisert diastolisk funksjon).
- Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risiko for å få hjerteinfarkt, hjerneslag, atrieflimmer og kronisk hjertesvikt.
- Det foreligger ikke studier som spesifikt undersøker om bruk av svensk snus påvirker risiko for hjerte- og karsykdom hos kvinner.

9. Helserisiko ved bruk av svensk snus: psykiske lidelser

Vi fant i det nye søket to studier som omhandler bruk av snus og mulig sammenheng med psykisk lidelse. Den ene var en kohortstudie fra Sverige utført av Munafo og medarbeidere 2016, og det andre er en tverrsnitts-studie utført i Norge av Pedersen og von Soest 2014. Det var ingen studier kjent fra tidligere, så de to nye studiene utgjør all tilgjengelig dokumentasjonen om bruk av svensk snus og psykiske lidelser.

Munafo og medarbeidere 2016 undersøkte i en prospektive studie om bruk av snus er assosiert med utvikling av schizofreni og ikke-affektiv psykose. Schizofreni er en alvorlig sykdom der de fleste får diagnosen i relativt ung alder. Prevalensen av schizofreni ligger på ca 200/100 000 i Norge. Vanlige symptomer er vrangforestillinger, tankeforstyrrelser, hallusinasjoner, språklige forstyrrelser, "stiv" adferd og såkalte negative symptomer. Årsakene til schizofreni er ikke klarlagt, heller ikke forholdet mellom arv og miljø. Ikke-affektive psykoser innbefatter schizofreni-lignende psykoser, paranoid psykose og akutt forbigående psykose, men ikke affektive lidelser eller stemningslidelser som depresjon og mani.

I studiet til Munafo og medarbeidere (2016) ble over to hundre tusen (227 117) svenske menn inkludert ved deltagelse på sesjon til militæret, 60 804 (27 %) av dem brukte snus. Majoriteten av deltakerene var 18 til 19 år ved inklusjon (98 %). Studien fulgte deltakerene i ca. 8 år i gjennomsnitt, og hentet inn diagnoser på schizofreni, samt ikke-affektiv psykose fra det svenske Pasientregisteret. Forfatterne rapportert en risiko for schizofreni blant ikke-røykere som brukte snus på HR 1,23 (95% KI 0,77 til 1,98), etter korreksjon for sosio-økonomi (oppvekstmiljø og foreldrenes utdanningsnivå), samt narkotikamisbruk forut for diagnosen. Det var kun 36 tilfeller av schizofreni blant de som rapporterte bruk av snus.

Assosiasjonen mellom bruk av snus og ikke-affektiv psykose var for ikke-røykere HR 1,38 (95 % KI 1,09 til 1,75). For hele populasjonen, både røykere og ikke-røykere, justert for røykevaner, var det noe svakere assosiasjon mellom snusbruk og henholdsvis schizofreni HR 1,03 (95% KI 0,70 til 1,54) og ikke-affektiv psykose HR 1,22 (95 % KI 1,00 til 1,48). Forfatterne av studien peker på muligheten for residual konfundering, samt revers kausalitet. Det kan med andre ord ikke utelukkes at andre risikofaktorer for psykose er overrepresentert blant personer som bruker snus, selv om det er korrigert for en del relevante faktorer. Dessuten er det mulig at individer som senere utvik-

ler visse sinnslidelser allerede har symptomer i yngre alder og derfor har økt sannsynlighet for å bruke tobakk som en lindrende faktor/selvbehandling (revers kausalitet). Overordnet så viser denne studien en assosiasjon mellom ikke-affektiv psykose blant unge menn og bruk av snus (Munafo og medarbeidere 2016).

Pedersen og von Soest (2014) rapporterte utviklingen i tobakksbruk (snus og røyk) fra to tverrsnittstudier, og sammenlignet sosiodemografi, sportsaktivitet, alkohol og cannabisbruk samt depressive symptomer blant brukere og ikke-brukere av snus. 6 217 deltagere ble rekruttert fra to spørreundersøkelser gjennomført i 2002 og 2010 på 1. og 2. trinn ved videregående skoler i Norge. I studien presentertes i hovedsak resultatene fra 2010 fra 2 796 deltakere. Det ble funnet at snusbrukere rapporterte større alkoholkonsum OR 2,16 (95 % KI 1,80– 2,58), økt cannabisbruk OR 2,03 (95 % KI 1,37– 3,01), og mer uttalte depressive symptomer OR 1,27 (95 % KI 1,06– 1,51) sammenlignet med dem som ikke brukte tobakk. Dette var data fra en tverrsnittstudie i 2010, så det kan ikke trekkes noen slutninger om årsakssammenhenger. Den økte forekomsten av depressive symptomer kan således skyldes økt bruk av alkohol og cannabis hos snus-brukere, så vel som andre risikofaktorer blant de som brukte snus. Studien viste at skoleelever på videregående som brukte snus, rapporterte å ha mer depressive symptomer, men også større forbruk av alkohol og cannabis enn sine medelever som ikke brukte tobakk (Pedersen og von Soest 2014).

Vår vurdering av tilgjengelig informasjon om hvordan bruk av svensk snus påvirker psykiske lidelser sammenlignet med å hverken bruke snus eller røyke, er vist i tabell 9.1. Vedlegg 9.1 presenterer evidensprofilen (som inneholder mer informasjon) for denne graderingen.

Tabell 9.1 Bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus på risiko for psykisk lidelse

Populasjon: Svenske menn

Setting: Sverige

Eksposering: Bruk av svensk snus

Sammenligning: Ingen bruk av snus

Utfall	Antall deltakere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus	Risiko med svensk snus
Schizofreni	227117 (1 observasjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV	HR 1,23 (0,77 til 1,98)	51 per 100 000	12 flere per 100 000 (12 færre til 49 flere)
Ikke-affektive psykose	227117 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	HR 1,38 (1,09 til 1,75)	190 per 100 000	72 flere per 100 000 (17 flere til 142 flere)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Tabell 9.1 Bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus på risiko for psykisk lidelse

Populasjon: Svenske menn
Setting: Sverige
Eksposering: Bruk av svensk snus
Sammenligning: Ingen bruk av snus

Utfall	Antall deltakere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus	Risiko med svensk snus

GRADE kategorier

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten

Moderat tillit: Vi har moderat tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Konklusjon

Det er begrenset forskning på eventuelle sammenhenger mellom bruk av snus og psykisk sykdom. Basert på gjennomgang av befolkningsstudier, kunnskap om egenskaper ved TSNA og nikotin, dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter generelt, konkluderer vi som følger:

- Det er mulig at bruk av svensk snus øker risikoen for ikke-affektiv psykose.
- Det er usikkert i hvilken grad bruk av svensk snus påvirker risikoen for schizofreni.
- Det foreligger ikke studier som spesifikt undersøker om bruk av svensk snus påvirker risikoen for psykiske lidelser hos kvinner.

10. Helserisiko ved bruk av svensk snus: diabetes type 2, fedme og metabolsk syndrom

Kunnskapsgrunnlaget for diabetes type 2 (T2DM), fedme og metabolsk syndrom består av studier beskrevet i rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» (2014) og studier fra søk etter litteratur fra perioden 2014 til 2018. Vi har i denne rapporten kun inkludert kohort- og kauskontrollstudier om helserisiko for svensk snus. Det betyr at tidligere inkluderte tverrsnittstudier ikke inngår i kunnskapsgrunnlaget. Heller ikke tidligere inkluderte studier som er skrevet av forfattere med binding til tobakksindustrien er inkludert i denne rapporten. Noen av studiene rapporterte flere utfallsmål og inkluderes derfor under flere av de aktuelle utfallsmålene. Vi rapporterer her data om snusbruk og diabetes ($n_{\text{studier}}=6$), kroppsvekt ($n_{\text{studier}}=3$) og metabolsk syndrom ($n_{\text{studier}}=2$).

Rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» (2014) beskriver fire kohortstudier (Eliasson og medarbeidere, 1995; Eliasson og medarbeidere, 2004 (sisteforfatteren mottok støtte fra tobakksindustrien); Östenson og medarbeidere, 2012 og Neumann og medarbeidere, 2013), to tverrsnittstudier (Persson og medarbeidere, 2000 og Wändell og medarbeidere, 2008) og én studie om nikotintyggegummi (Eliasson og medarbeidere, 1996) og diabetes type 2. Rapporten fra 2014 inkluderte videre fire kohortstudier (Rodu og medarbeidere, 2004 (førsteforfatter mottok støtte fra tobakksindustrien); Norberg og medarbeidere, 2006; Nafziger og medarbeidere, 2007 og Hansson og medarbeidere, 2011) og én tverrsnittstudie (Sundbeck og medarbeidere, 2009) om kroppsvekt. Det ble også inkludert én kohortstudie (Norberg og medarbeidere, 2006) og to tverrsnittstudier (Wallenfeld og medarbeidere, 2001 og Wändell og medarbeidere, 2008) om metabolsk syndrom. I vårt oppdaterte søk etter litteratur fra 2014 til 2018 er det siden 2014 publisert to studier som omhandler bruk av snus og risiko for diabetes type 2 (Rasouli og medarbeidere, 2017 og Carlsson og medarbeidere, 2017), og en studie som omhandler snus og risiko for metabolsk syndrom inklusive diabetes type 2 (Byhamre og medarbeidere, 2017).

Diabetes type 2

Vi inkluderte seks studier om snusbruk og risiko for diabetes type 2 (tabell 11.1). Studiene ble publisert i perioden 1995 til 2017. Studiene inkluderte svenske deltakere, én av studiene inkluderte også norske deltakere.

Eliasson og medarbeidere (1995) undersøkte sammenheng mellom snusbruk og hyperinsulinemi og insulinresistens. Deltakerne besto av et tilfeldig utvalg fra den svenske MONICA-studien. Östenson og medarbeidere (2012) undersøkte glukosetoleranse hos middelaldrende friske menn i en prospektiv kohortstudie. Neumann og medarbeidere (2013) tok utgangspunkt i den svenske studien Västerbotten Intervention Programme (VIP). Forfatterne undersøkte blant annet betydningen av snus for overgang fra normal glukosestatus til ulike former for nedsatt glukosetoleranse, prediabetes og type 2 diabetes mellitus. Rasouli og medarbeidere (2017) undersøkte risikoen for diabetes type 2 og latent autoimmun diabetes i voksen alder (Latent autoimmune diabetes of adulthood, LAD). Studien er basert på data fra en norsk og en svensk kohort. Carlsson og medarbeidere (2017) undersøkte assosiasjonen mellom bruk av snus og risiko for diabetes type 2 i en samleanalyse med individuelle data for deltakere fra 5 ulike kohorter. Byhamre og medarbeidere (2017) studerte assosiasjonen mellom bruken av snus gjennom livet og prevalensen av metabolsk syndrom og diabetes type 2 i tre oppfølginger av deltakere i en befolkningsbasert kohort.

For å unngå mulig dobbelttelling av personer, har vi lagt hovedvekt på Carlsson og medarbeideres samleanalyse ved vurdering av risiko for utvikling av diabetes type 2 ved bruk av snus.

Tabell 10.1. Inkluderte studier om snusbruk og risiko for diabetes type 2 (nyeste først)

Førsteforfatter, årstall	Studie	Deltakere	Testing og oppfølging	Eksponering
Carlsson, 2017	Västerbotten Intervention Programme (VIP), Stockholm Public Health Cohort, Screening across the Lifespan of Twin Study (SALT), Malmö Diet and cancer Study, og National March Cohort	Samleanalyse med individuelle data, til sammen 54531 deltakere. Gjennomsnittsalder ved rekruttering var 45 til 59 år og oppfølgingen var mellom 5,6 til 16,3 år. Kun menn inkludert i analyser.	Informasjon om T2DM var selvrapportert, innhentet gjennom screeningprogram, fra reseptregister eller pasientregistre.	Analysene inkluderte bruk av snus hos menn som aldri har røykt.
Byhamre, 2017	Northern Swedish cohort, oppfølging over 27 år	Fra 1981 til 2008, analyser basert på 880 deltakere	T2DM eller metabolsk syndrom ble vurdert ved 43 års alder.	Kategorisert i 9 ulike kategorier for tobakksbruk
Rasouli, 2017	ESTRID (epidemiological study of risk factors for LADA and Type2 diabetes)	Inkluderte menn, Kasus: 724 T2DM og 200 LADA Kontroller: 699 over 35 år uten diabetes	Insidente tilfeller fra 2010 (og 2012 fra ANDIU)	>5 og <5 bokser per uke og >10 og <10 boksår (=en boks per dag i ett år)
	Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag i Norge (HUNT) Tverrsnittstudie	Alle ≥20 år invitert. Analysen omfattet 21473 menn fra HUNT3.	HUNT3 – info om snusbruk, innhentet 2006 og 2008 Kasus: T2DM ved ≥35 år og LADA	To kategorier: lett (< 3 bokser pr uke) og tung bruk (≥3 bokser per uke)

Neumann, 2013	Vesterbotten Intervention Programme (VIP)	29937 personer i aldersgruppene 30, 40 og 50 år	1990-94 oppfølging etter 10 år	-
Östenson, 2012	Stockholm Diabetes Prevention Programme	2383 middelaldrende menn	Glukosetoleransetest i 1992-93 og etter 10 år	Snusforbruk ble oppgitt i antall bokser per uke. Delt i aldri, tidligere og nåværende snusbruk
Eliasson, 1995	The Northern Sweden MONICA Study	Tilfeldig utvalg av 604 menn og 662 kvinner, 25-64 år	Oral glukosetest av 54 % deltakere	Dagligrøykere (> 1 sig/dag), eks-røykere, snusbrukere, og ikke-tobaksbrukere

ANDIU=All New Diabetes in Uppsala

Carlsson og medarbeidere (2017) undersøkte assosiasjonen mellom bruk av snus og risiko for diabetes type 2 i en samleanalyse med individuelle data for deltakere fra fem ulike befolkningsbaserte kohorter: Västerbotten Intervention Programme, n=22 681; Stockholm Public Health Cohort, n=14 519; Screening across the Lifespan of Twin Study (SALT), n=7 498; Malmö Diet and Cancer Study, n=2 944 og National March Cohort, n=6 879; til sammen 54 531 deltakere. Gjennomsnittlig alder ved rekruttering var fra 45 til 59 år og gjennomsnittlig oppfølgingstid mellom 5,6 til 16,3 år. Informasjon om mengde, varighet og tidligere bruk av snus var selvrapportert ved spørreskjema eller telefonintervju, og var tilgjengelig i studien fra Västerbotten og SALT, og for en undergruppe av studien fra Stockholm, mens studie fra Malmö hadde informasjon om mengde snus. På grunn av få brukere av snus blant kvinner og utfordringer med korreksjon for røyking, ble studiepopulasjonen begrenset til menn som aldri hadde røykt. Personer med diabetes ved start ble også ekskludert. Informasjon om diabetes type 2 var enten selvrapportert (8 %), gjennom screening program (3 %), fra reseptregister (59 %) eller pasientregistre (29 %). Totalt 2 441 tilfeller av T2DM ble identifisert. Prevalensen av snusbruk var 13 % samlet og varierte fra 17% i Västerbotten kohorten til 2 % i Malmöstudien. Gjennomsnittlig forbruk var fire bokser pr. uke og 31 % brukte mer. Det var en tendens til høyere forbruk av snus blant dem med høyt alkoholkonsum, høy BMI, lav alder og videregående skole, men snusbruk var ikke assosiert med fysisk aktivitet. Økt BMI var signifikant assosiert med økt risiko for diabetes type 2 i alle kohortene. I den statistiske analysen ble det justert for alder, oppfølgingstid (calendar time), KMI, fysisk aktivitet, utdanning og alkoholkonsum.

I den samlede analysen var pågående bruk av snus signifikant assosiert med en økt risiko for diabetes type 2 (HR 1,15 (95 % KI 1,00 til 1,32)) sammenlignet med ingen bruk av snus. Tidligere bruk var ikke signifikant assosiert. I kohortspesifikke analyser var det bare i Västerbottenkohorten at den økte risikoen var klart tilstede. De andre studiene hadde vide konfidensintervall som omfattet 1,00. Analysene av den samlede gruppen viste en klar doseavhengig økning i risiko for et snuskonsum over 4 bokser pr uke (HR 1,43 (95 % KI 1,15 til 1,79)) som økte til en HR på 1,68 (95 % KI 1,17 til 2,41) for et konsum over sju bokser pr uke. Den separate analysen viste en doserelatert stigning i punkttestimatet for HR fra 1,48 i alle kohortene utenom National March Cohort som

ikke hadde informasjon om dose, men bare for Västerbottenkohorten var stigning statistisk signifikant. Også tilskrivbar årsakfraksjon ble beregnet under forutsetning av kausal sammenheng, og denne var for snus 13 % av alle tilfeller av diabetes type 2. Justering for diabetes i familien endret ikke vesentlig på den beregnede risikoen.

Samleanalysen av Carlsson og medarbeidere (2017) viste klart at et stort materiale med tilstrekkelig antall snusbrukere og tilfeller av diabetes type 2 er nødvendig for å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke til å påvise at bruk av snus øker risiko for diabetes type 2. Samleanalysen hadde tilstrekkelig antall deltakere som hadde høy snusbruk. Det er en styrke at risikoen for diabetes type 2 øker med økende dose. En styrke er også at det har vært tilstrekkelig antall deltakere til at man kunne begrense deltakelsen til personer som aldri hadde røykt. Det gjør at det ikke må justeres for røyking som konfunderende faktor. Det er i hovedsak studien fra Västerbotten som driver resultatet. Her var også andelen som brukte snus høyest. En tidligere studie (Norberg og medarbeidere, 2006) basert på den samme kohorten var omtalt i den forrige rapporten om snus fra FHI (FHI, 2014). Studien av Norberg og medarbeidere (2006) var basert på et annet utvalg deltakere som også inkluderte kvinner og viste en høyere risiko for komponenter som inngår i metabolsk syndrom: høye triglyseridnivåer i serum og fedme, men ikke økt fastende glukose eller hypertensjon hos deltakere som brukte mer enn fire bokser snus ved studiestart.

Rasouli og medarbeidere (2017) undersøkte risikoen for diabetes type 2 og latent autoimmun diabetes i voksen alder (Latent autoimmune diabetes of adulthood). Studien er basert på data fra to kohorter med henholdsvis kasus-kontrolldata og gjentatte tverrsnittsdata.

Den ene er en svensk studie – ESTRID (Epidemiological study of risk factors for LADA and Type2 diabetes) – en substudie av ANDIS (All New Diabetes in Scania (Skåne), blant omtrent 1 300 000 innbyggere). ESTRID er en retrospektiv kasus-kontrollstudie som omfatter alle insidente (nydiagnostiserte) tilfeller av diabetes type 2 og LADA fra 2010 og fra 2012 utvidet med tilfeller registrert i Uppsala (All New Diabetes in Uppsala, ANDIU, med omkring 300 000 innbyggere) og kontroller fram til januar 2015. Deltaker-raten var 81 % kasus og 66 % for kontroller. Bare menn ble inkludert fordi snusbruk blant kvinner var lite utbredt, prevalens 4 %. Inkluderte kasus var alle menn med komplette data om snusbruk og annen relevant informasjon og omfattet 724 tilfeller med diabetes type 2 og 200 tilfeller med LADA. I tillegg ble 699 kontroller over 35 års alder uten diabetes tilfeldig utvalgt fra samme deltakergruppe hvor tilfellene oppstod. Snuseksponeringen ble basert på data fra spørreskjema der deltakerne hadde fylt ut opplysninger om totalbruk av snus gjennom livet inklusive antall bokser (hver på 25-50g) snus per uke for hver periode. Tilsvarende data ble innhentet for røyking. Snusbrukere ble klassifisert i kategorier: de som brukte mindre enn fem bokser per uke og de som brukte fem eller flere bokser per uke, og i de som hadde brukt mindre enn ti og ti eller flere boksår (et boksår er en boks pr dag i ett år). Kasus ble klassifisert etter kliniske og klinisk biokjemiske kriterier.

Den andre kohorten tilførte tverrsnittsdata fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag i Norge (HUNT). HUNT består av store befolkningsbaserte datainnsamlinger som ble gjennomført mellom 1984 og 2008 i Nord-Trøndelag fylke og hvor alle med alder ≥ 20 år ble invitert. Informasjon om snusbruk var tilgjengelig fra HUNT3 som ble utført mellom 2006 og 2008 med en deltakerrate 54 % (n= 50 839). Analysen omfattet menn (n= 21 473) mens kvinner ble utelukket på grunn av lite utbredt bruk av snus. Kasus med diabetes type 2 ble diagnostisert da deltakerne var ≥ 35 år (n=829) og LADA og diabetes (n=41) med debut i voksen alder var bekreftet med blodprøver. Deltakere uten diabetes ble brukt som kontroller i analysene. Informasjon om livsstil og snus ble innhentet fra spørreskjema ved rekruttering. Deltakerne ble spurt om de noen gang hadde brukt snus på daglig basis eller tilfeldig (n=5 934). De som hadde brukt snus (n=5 650) ble klassifisert to kategorier: lett (< 3 bokser pr uke) og tung bruk (≥ 3 bokser per uke). Bare omkring 10 % hadde brukt flere enn 3 bokser snus pr uke. Blant de som brukte snus, var det bare 1753 som ikke røykte og av dem ca. 10 % som hadde brukt ≥ 3 bokse pr uke. Gruppen med LADA og diabetes type 1 ble utelukket fordi få hadde brukt snus i denne gruppen.

Det ble utført logistisk regresjonsanalyser hvor det ble justert for alder, KMI, diabetes i familien og røyking. Videre justering for utdanningsnivå, alkoholbruk og fysisk aktivitet forandret ikke resultatene. Assosiasjonene mellom diabetes og snusbruk fra ESTRID studien ble oppgitt som odds insidens ratioer og fra HUNT som odds ratioer.

ESTRID kohorten var for liten til å kunne avdekke assosiasjon mellom bruk av snus og risiko for diabetes type 2 (for aldri røykere, ≥ 5 bokser pr uke: OR 1,01 (95 % KI 0,42 til 2,41), ≥ 10 boksår: OR 1,00 (95 % KI 0,47 til 2,11) eller LADA (for aldri røykere, ≥ 5 bokser pr uke: OR 0,67 (95 % KI 0,24 til 1,86)). Røykestatus hadde ingen betydning. For LADA var konfidensintervallene brede. Høyt forbruk av snus viste ingen økt risiko, og røykestatus hadde ingen betydning. Å øke cut-off for høy snusbruk til sju eller flere bokser pr. uke ga heller ikke signifikant assosiasjon med diabetes type 2.

HUNT kohorten var også for liten til å kunne vise assosiasjon mellom noen gang bruk av snus og diabetes type 2, heller ikke for dem med høyt forbruk (≥ 3 bokser pr uke, aldri røykere: OR 0,89 (95 % KI 0,21 til 3,78)). Det var ikke signifikant assosiasjon mellom snusbruk og diabetes type 2 når hele materialet inngikk i analysen, også blandingsbrukere, og det var justert for røyking.

I disse studiepopulasjonene var det relativt få som hadde et høyt forbruk av snus og heller ikke hadde røykt, og punkttestimatene for OR hadde store konfidensintervaller.

Byhamre og medarbeidere (2017) baserte seg på en prospektiv nord svensk kohort (Northern Swedish cohort) med oppfølging over 27 år. Deltakerne var skoleelever i 9. klasse (16 år) i Luleå kommune i 1981 (n=1083). Det ble gjort oppfølgingsundersøkelser i 1983, 1986, 1995 og 2008, opp til deltakerne var 43 år. I 2008 deltok 94 % av de

som fortsatt var i live (n=1001). Deltakere hvor det ikke forelå data om eventuelt metabolsk syndrom ved 43 års alder eller informasjon om tobakksbruk, ble ekskludert (n=121). Analysen ble basert på 880 deltakere, dvs. 88 % av deltakerne i 2008. Innsamlede data omfattet selvrapportert bruk av tobakk og alkohol, høyde, vekt og omkrets rundt livet, blodtrykk og blodprøver som ble analysert for fastende glukose, og lipider. Tilstedeværelse av diabetes type 2 eller metabolsk syndrom ble bestemt i den siste undersøkelsen (43 års alder). På dette tidspunktet hadde 21 personer diabetes type 2, eksklusive fire deltakere som ble ansett for å ha diabetes type 1. Deltakerne ble kategorisert i ni ulike kategorier for nåværende og tidligere tobakksbruk. Inkonsistent rapportering om nå- og daværende bruk av tobakk ble justert for hos 154 deltakere.

Antall og prosent av deltakerne som hadde eksklusiv snusbruk var henholdsvis 81 (9 %) ved 16 år, 53 (6 %) ved 21 år, 57 (7 %) ved 30 år og 37 (4 %) ved 43 år. Snusbruken var signifikant høyere hos menn (7 %) sammenlignet med kvinner (1 %), og alkoholbruken var signifikant høyere hos dem som brukte tobakk. Det ble ikke funnet signifikant økt risiko for diabetes type 2 eller metabolsk syndrom blant dem som oppga eksklusiv snusbruk ved noen alder. I ujusterte analyser ble det funnet signifikant økt risiko for metabolsk syndrom etter kumulativ snusbruk sammenlignet med dem som aldri brukte tobakk, og en signifikant trend for økende snusbruk. Disse risikoene forsvant ved justering i analysene. Også en signifikant assosiasjon med høyt blodtrykk og snus ble funnet i ikke-justerte analyser. Ved justering var den ikke lenger signifikant.

I kohorten fra Byhamre og medarbeidere (2017) var det få eksklusive snusbrukere og et lite antall deltakere i forhold til prevalensen av diabetes type 2 og metabolsk syndrom. Deltakerne var unge ved studieavslutning og diabetes type 2 er mest vanlig i høyere aldersgrupper. Studien hadde dermed ikke styrke til å påvise selv en moderat til sterkt økt risiko for diabetes type 2 og metabolsk syndrom.

Kohorten av Neumann og medarbeidere (2013) inkluderte 29 957 personer i aldersgruppene 30, 40 og 50 år fra Västerbotten Intervention Programme (VIP), inkludert over en fireårsperiode (1990-1994). Deltakerne ble fulgt opp etter 10 år (2000-2004). Sytten prosent av deltakerne brukte snus. Forfatterne undersøkte betydningen av ulike faktorer, inkludert snus, på overganger fra normal glukosestatus til ulike former for nedsatt glukosetoleranse, prediabetes (høyere insulinresistens og/eller redusert insulinutskillelse) og diabetes type 2. Av deltakerne som i utgangspunktet hadde normal glukosestatus, utviklet 22 % ulike former for nedsatt glukosetoleranse eller diabetes. Snus ble ikke identifisert som en risikofaktor basert på faktoranalyse og trinnvis logistisk regresjonsanalyse. Denne kohorten (VIP) inngikk i samleanalysen til Carlsson og medarbeidere (2017).

Östenson og medarbeidere (2012) undersøkte om bruk av snus predikerte risiko for diabetes type 2. Studien inkluderte 2 383 svenske menn uten tidligere diagnostisert diabetes type 2 ved hjelp av oral glukosetoleransetest i perioden 1992-94, og igjen etter ti år. Det ble beregnet odds ratio (OR) for oppstått diabetes type 2 ved oppfølging

for snusbrukere eller røykere som brukte snus eller røykte både ved start av studien og ved oppfølging. I analysene ble det justert for ulike konfundere som alder, KMI, glukosetoleranse ved start, familiehistorie av diabetes, fysisk aktivitet, alkoholforbruk og sosioøkonomiske forhold. Risikoen for utvikling av diabetes type 2 økte ikke i hele gruppen av snusbrukere, men risikoen økte med økt ukentlig snusbruk (>fire bokser snus per uke, OR 2,1 (95 % KI 0,9 til 4,9), og >fem bokser snus per uke, OR 3,3 (95 % KI 1,4 til 8,1)).

Eliasson og medarbeidere (1995) vurderte sammenhengen mellom sigarettøyking og snusbruk, og blant annet serum insulin i et tilfeldig utvalg i MONICA-studien. Det deltok 604 menn og 662 kvinner i studien, og et tilfeldig utvalg av disse fastet gjennom en natt (12 t) og gjennomgikk en 75 g oral glukosetoleransetest. Blodprøver ble tatt før, og to timer etter glukosetoleransetesten. Deltakerne ble klassifisert i fem kategorier i forhold til tobakksbruk (ikke-tobakksbrukere; eks-røykere; røykere; snusbrukere; kombinasjonsbruker av røyk og snus). Kun menn var med i analysene knyttet til snusbruk. Det var ingen forskjell mellom gruppene i fastende glukose. Glukosenivåene i blodet to timer etter glukosetoleransetesten var ikke relatert til tobakksvaner hos menn, og forfatterne fant ingen støtte for at glukoseintoleranse var assosiert med tobakksbruk.

Kroppsvekt

Vi inkluderte tre studier om sammenheng mellom snusbruk og kroppsvekt (tabell 11.2). Alle studiene var inkludert i rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» fra 2014, og informasjon om studiene er hentet fra den rapporten.

Norberg og medarbeidere (2006) undersøkte sammenheng mellom snusbruk og kroppsvekt, i tillegg til utvikling av metabolsk syndrom i en kohort i Nord-Sverige kalt Västerbotten Intervention Programme (VIP). Nafziger og medarbeidere (2007) benyttet også data fra Västerbotten Intervention Programme (VIP). Målet med deres studie var å undersøke om det var sammenheng mellom endring i kroppsvekt og bruk av snus. Hansson og medarbeidere (2011) inkluderte mannlige snusbrukere som ble spurt om kroppsvekt og livsstilsfaktorer.

Tabell 10.2: Inkluderte studier om snusbruk og kroppsvekt (nyeste først)

Førsteforfatter, årstall	Studie	Deltakere	Oppfølging	Eksponering
Hansson, 2011	Stockholm Public Health Cohort	9 954 mannlige svenske snusbrukere	Informasjon om kroppsvekt og snusvaner med fem års mellomrom (2002-2007)	Kategorisert i 10 ulike kategorier for snusbruk
Nafziger, 2007	Västerbotten Intervention Programme (VIP)	14 867 personer i aldersgruppene 30, 40 og 50 med KMI mellom 18,5 og 29,9	Personene ble inkludert fra 1990-94 og fulgt opp etter 10 år	Tobakks vaner ble registrert ved spørre-skjema

Norberg, 2006	Västerbotten Intervention Programme (VIP)	Inkluderte 16 492 personer av totalt 24 230, både menn og kvinner	Deltakerne ble fulgt opp to ganger med 10 års mellomrom	Snusbruk delt i ingen bruk (inkl. aldri og tidligere bruk), lavt forbruk (≤ 4 bokser/ uke) og høyt forbruk (> 4 bokser/ uke)
----------------------	---	---	---	---

Hansson og medarbeidere (2011) undersøkte sammenheng mellom tobakksbruk og selvrapportert kroppsvekt og kroppsmasseindeks hos 9 954 svenske menn som brukte snus. Registreringen ble foretatt med fem års mellomrom (i 2002 og i 2007), og analysene justert for konfunderende faktorer som alder, vekt ved start, alkoholkonsum, fysisk aktivitet, utdanning, inntak av frukt og bær, og hyppighet av frokostmåltider. Forfatterne fant at stabil snusbruk fra start til oppfølging syntes å være forbundet med vektøkning (odds ratio (OR) 1,31 (95 % KI 1,04 til 1,65)) og nye tilfeller av fedme (OR 1,93 (95 % KI 1,13 til 1,30)) sammenlignet med ingen tobakksbruk. Snusbrukeren gikk i gjennomsnitt opp 1,9 kg i løpet av oppfølgingstiden mot 0,7 kg vektøkning hos ikkebrukere av tobakk.

Nafziger og medarbeidere (2007) inkluderte 14867 personer fra VIP i aldersgruppene 30, 40 og 50 år med KMI mellom 18,5 og 29,9. Deltakerne ble inkludert over en fireårsperiode (1990-94) og fulgt opp etter 10 år (2000-2004). Ved oppfølging ble gruppene delt i to; de som hadde gått ned i vekt eller holdt stabil vekt og de som hadde hatt en vektøkning på $> 3,0$ %. Forfatterne fant at de som ved inklusjon ikke brukte snus hadde større sannsynlighet for å unngå vektøkning sammenlignet med de som brukte snus, OR 0,82 (95 % KI 0,74 til 0,91).

Norberg og medarbeidere (2006) undersøkte 16 492 personer (47 % menn og 53 % kvinner) fra VIP to ganger, med ti års mellomrom. De fant at høyt forbruk av snus ga økt risiko for høyt KMI (OR 1,7; 95 % KI 1,36 til 2,18).

Metabolsk syndrom

Vi inkluderte to studier om sammenheng mellom snusbruk og kroppsvekt (tabell 11.3). Én av studiene var inkludert i rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» fra 2014, og informasjon om studien er hentet fra den rapporten. Den andre inkluderte studien kommer fra litteratursøket i 2018.

Norberg og medarbeidere (2006) undersøkte blant annet sammenheng mellom snusbruk og metabolsk syndrom i kohorten Västerbotten Intervention Programme (VIP). Byhamre og medarbeidere (2017) studerte sammenheng mellom bruk av snus gjennom livet og prevalens av metabolsk syndrom i the Northern Swedish cohort.

Tabell 10.3: Inkluderte studier om snusbruk og metabolsk syndrom (nyeste først)

Førsteforfatter, årstall	Studie	Populasjon	Oppfølging	Eksponering
--------------------------	--------	------------	------------	-------------

Byhamre, 2017	Northern Swedish cohort, oppfølging over 27 år	Fra 1981 til 2008, analyser basert på 880 deltakere	T2DM eller metabolsk syndrom ble vurdert ved 43 års alder.	Kategorisert i 9 ulike kategorier for tobakksbruk
Norberg, 2006	Vesterbotten Intervention Programme (VIP)	Inkluderte 16492 personer av totalt 24230, både menn og kvinner	Deltakerne ble fulgt opp to ganger med 10 års mellomrom	Snusbruk delt i ingen bruk (inkl. aldri og tidligere bruk), lavt forbruk (≤ 4 bokser/ uke) og høyt forbruk (> 4 bokser/ uke)

Byhamre og medarbeidere (2017) basere seg på data fra 880 deltakere, med oppfølging over 27 år. Deltakerne var elever i 9. klasse (16 år) i Luleå kommune i 1981. Det ble gjort oppfølgingsundersøkelser i 1983, 1986, 1995 og 2008, opp til deltakerne var 43 år. Forfatterne fant ikke signifikant økt risiko for metabolsk syndrom blant eksklusive snusbrukere ved noen alder (16 år: OR 0,95 (95 % KI 0,54 til 1,65); 21 år: OR 1,15 (95 % KI 0,60 til 2,21); 30 år: OR 1,01 (95 % KI 0,52 til 1,99); 43 år: OR 1,15 (95 % KI 0,52 til 2,51) i multivariable analyser (justering for kjønn, kumulativ røyking, KMI ved 16 år, sosioøkonomisk status ved 16 år, familiehistorie med diabetes, alkoholkonsum ved 43 år og fysisk aktivitetsnivå ved 43 år). I ujusterte analyser ble det funnet signifikant økt risiko for metabolsk syndrom kumulativ snusbruk sammenlignet med aldri brukte tobakk og en signifikant trend for økende snusbruk, men disse forsvant ved justering i analysene.

Norberg og medarbeidere (2006), som undersøkte 16492 personer fra VIP med 10 års mellomrom, fant at personer som hadde høyt forbruk av snus (> 4 bokser/uke) ved studiestart, hadde økt risiko for å utvikle metabolsk syndrom (odds ratio (OR) 1,6; 95 % KI 1,26 til 2,15). Forfatterne fant ikke økt risiko ved bruk av færre enn fire bokser per uke (OR 1,0; 95 % KI 0,85 til 1,22).

Gradering av bruk av svensk snus og metabolske sykdommer

Våre vurderinger av tilgjengelig forskning om bruk av svensk snus og metabolske sykdommer (diabetes type 2, fedme og metabolsk syndrom), vurdert med GRADE, er presentert i tabell 10.4. Vi presenterer resultater fra analyser av risiko ved bruk av snus blant ikke-røykere. Vi har vurdert risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvar (konsistens) i resultater mellom studiene, hvor presise resultatestimatene er, sammenlignbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene var sammenliknet med de personer, tiltak og utfall vi ønsket å sammenligne med) og oppgraderingsdimensjonene (dose-respons, store effekter og forvekslingsfaktorer).

For hvert utfall hadde vi en kohortstudie eller en samleanalyse av flere kohorter. Kohortstudier har økt risiko for skjevheter sammenlignet med randomiserte kontrollerte

studier, og i GRADE-systemet starter derfor observasjonsstudier på lav tillit til effektestimatene. Ved å benytte sjekklister for intern validitet, fant vi at risikoen for skjevheter varierte noe i de ulike studiene. Det var imidlertid ikke grunnlag for å nedgradere ytterligere for begrensninger i studiene i GRADE.

Når vi kun har én studie for et utfall er det ikke mulig å vurdere samsvar (konsistens) mellom studiene. Hvis det kun er én studie og få hendelser (her diabetes type 2, fedme og metabolsk syndrom), kan vi i noen tilfeller nedgradere vår tillit til effektestimatene fordi datagrunnlaget er lite. Små studier og få hendelser vil i mange tilfeller medføre brede konfidensintervall (lav presisjon). Hvis konfidensintervallene krysser betraktelig slik at de både inkluderer mulighet for betydelig reduksjon og betydelig økning i risiko, gir dette grunn til usikkerhet omkring effektestimatet, og vi vil da nedgradere tilliten til dette estimatet.

Studiene er hovedsakelig utført blant svenske menn som benyttet svensk snus. Vi vurderer at svenske og norske menn er relativt like, og at snus som ble solgt i Sverige er sammenlignbar med snus som ble solgt i Norge gjennom alle kohortperiodene. Vi har derfor ikke nedgradert for manglende sammenlignbarhet (direkthet).

Vurdering av oppgraderingsdimensjonene resulterte i at vi oppgraderte utfallet diabetes type 2 og metabolsk syndrom på bakgrunn av dose-respons. Ingen av de andre utfallene ble oppgradert.

Tabell 10.4. Bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus på risiko for diabetes type 2, fedme og metabolsk syndrom

Populasjon: Menn som bruker svensk snus (og ikke røyker)

Setting: Sverige

Eksposering: Bruk av svensk snus

Sammenligning: Ingen bruk av snus eller røyk

Utfall	Antall personår eller deltakere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus eller røyk	Risiko med svensk snus
Type 2 diabetes, alle brukere av snus (gjennomsnittlig 4 bokser per uke)	511 422 personår (1 samleanalyse)	⊕⊕○○ LAV	HR 1.15 (1.00 to 1.32)	466 per 100 000	70 flere per 100 000 (ingen til 149 flere)
Type 2 diabetes, 1-2 bokser per uke	458 628 personår (1 samleanalyse)	⊕○○○ SVÆRT LAV	HR 1.14 (0.86 to 1.50)	466 per 100 000	65 flere per 100 000 (65 færre til 232 flere)
Type 2 diabetes, 3-4 bokser per uke	469 462 personår (1 samleanalyse)	⊕○○○ SVÆRT LAV	HR 1.03 (0.82 to 1.29)	466 per 100 000	14 flere per 100 000 (84 færre til 135 flere)
Type 2 diabetes, 5-6 bokser per uke	457 642 personår (1 samleanalyse)	⊕⊕⊕○ ¹ MODERAT	HR 1.42 (1.07 to 1.87)	466 per 100 000	195 flere per 100 000 (33 flere til 403 flere)

Tabell 10.4. Bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus på risiko for diabetes type 2, fedme og metabolsk syndrom

Populasjon: Menn som bruker svensk snus (og ikke røyker)

Setting: Sverige

Eksponering: Bruk av svensk snus

Sammenligning: Ingen bruk av snus eller røyk

Utfall	Antall personår eller deltakere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus eller røyk	Risiko med svensk snus
Type 2 diabetes, >7 bokser per uke	450 506 personår (1 samleanalyse)	⊕⊕⊕○ ¹ MODERAT	HR 1.68 (1.17 to 2.41)	466 per 100 000	315 flere per 100 000 (79 flere til 653 flere)
Metabolsk syndrom, <4 bokser per uke Gjennomsnittlig 10 år	13 860 deltakere (1 kohort)	⊕○○○ SVÆRT LAV	OR 1.00 (0.85 to 1.22)	12 135 per 100 000	ingen per 100 000 (1 629 færre til 2 285 flere)
Metabolsk syndrom, >4 bokser per uke Gjennomsnittlig 10 år	12 740 deltakere (1 kohort)	⊕⊕⊕○ ¹ MODERAT	OR 1.60 (1.26 to 2.15)	12 135 per 100 000	5 963 flere per 100 000 (2 688 flere til 10 760 flere)
Vektøkning Gjennomsnittlig 5 år	4 322 deltakere (1 kohort)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.31 (1.04 to 1.65)	20 377 per 100 000	4 731 flere per 100 000 (644 flere til 9 313 flere)
Fedme Gjennomsnittlig 5 år	4 017 deltakere (1 kohort)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.93 (1.13 to 1.30)	2 911 per 100 000	2 559 flere per 100 000 (366 flere til 841 flere)

¹ Dose-respons sammenheng,

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

GRADE kategorier

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten

Moderat tillit: Vi har moderat tillit til effektestimaten. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimaten. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimaten.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten.

Oppsummering GRADE og diabetes type 2, fedme og metabolsk syndrom

Det er sannsynlig at bruk av snus blant menn sammenlignet med å ikke bruke tobakksprodukter øker risikoen for (moderat tillit til effektestimaten):

- Diabetes type 2 og metabolsk syndrom ved forbruk over fire bokser per uke

Det er mulig at bruk av snus blant menn øker risikoen for (lav tillit til effektestimaten):

- Vektøkning og fedme

Vi vet ikke om bruk av svensk snus blant menn sammenlignet med å ikke bruke snus påvirker (svært lav tillit til effektestimaten):

- Risiko for diabetes type 2 og metabolsk syndrom ved forbruk under fire bokser per uke

Diskusjon

I FHI rapporten fra 2014 omtales en studie (Östenson og medarbeidere, 2012) som på basis av en relativt liten prospektiv populasjonsstudie viste at snusbruk var assosiert med risiko for diabetes type 2 og at denne risikoen var doseavhengig og signifikant først for et forbruk av snus > 4 bokser pr uke, og økte med over 50 % ved et forbruk på > 5 bokser pr uke. Også i en annen tidligere studie av Persson og medarbeidere (2000) som er omtalt blant tidligere studier i FHI rapporten fra 2014, ble det rapportert en økt risiko for diabetes type 2 blant snusbrukere. I den store samleanalysen med fem kohorter av Carlsson og medarbeidere (2017) omtalt ovenfor, fremlegges dokumentasjon for at bruk av snus hos menn er assosiert med en økt risiko for diabetes type 2. Resultatene viser at risikoen er doseavhengig og kommer til uttrykk særlig ved bruk i mengder ≥ 4 bokser pr uke.

Flere andre studier inklusive de to nyere studiene (Rasouli og medarbeidere, 2017 og Byhamre og medarbeidere, 2017) som er omtalt ovenfor, var for små til å kunne påvise sammenheng mellom bruk av snus og diabetes type 2. De fleste av disse studiene er små og der dose-avhengighet er undersøkt, har gjerne antall brukere av snus ved de høyeste dosene vært for få eller cut-off for den høyeste bruksmengden vært satt for lavt. I flere studier er grupper med bruk både av snus og røyketobakk undersøkt, og det har i analysene vært korrigert for røyking. Brukere av snus røyker imidlertid mindre enn de som bare røyker, og det er her fare for at korreksjon for røyking i analysene fører til overkorreksjon slik at mulig sanne sammenhenger mellom bruk av snus og diabetes type 2 kan forsvinne. Vi kan derfor si at studiene generelt sett har hatt for liten statistisk styrke og kvalitet til å avdekke en sann økt risiko.

Holdepunktene for at bruk av snus, særlig i større mengder, øker risiko for diabetes type 2 er betydelig styrket siden siste gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget i 2014. Det er ikke nye studier som omtaler bruk av snus og risiko for metabolsk syndrom, bortsett fra at det var et høyt forbruk av snus blant de med høy KMI.

Konklusjon

Basert på gjennomgang av befolkningsstudier, kunnskap om egenskaper ved nikotin, dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter generelt, konkluderer vi som følger:

- Det er sannsynlig at et høyt forbruk (> fire bokser snus per uke) av svensk snus blant menn øker risikoen for diabetes type 2 og metabolsk syndrom.
- Vi vet ikke om et lavt forbruk (< fire bokser snus per uke) av svensk snus blant menn påvirker risikoen for diabetes type 2 og metabolsk syndrom.
- Det er mulig at bruk av svensk snus blant menn fører til vektøkning og øker risikoen for fedme.

11. Helserisiko ved bruk av svensk snus: ikke-maligne forandringer i munnhulen

Bruk av snus fører til forandringer i slimhinnen, såkalte snusinduserte lesjoner. Disse sees i slimhinnen der snusen har vært plassert og sees som hvite, og/eller røde forandringer med eller uten furer. Disse forandringene kan gå tilbake hvis man slutter å benytte snus. Snus kan også gi tilbaketrekking av tannkjøttet og periodontale endringer (tap av støttevev) der snusen plasseres ved tannen. Dette fører til at områder på tannen normalt dekket av slimhinne blir eksponert i munnhulen. Disse forandringene er irreversible, og kan gi opphav til ising i tannen fra eksponert tannhals - rot. Tidligere studier har ikke påvist noen sammenheng mellom bruk av svensk snus og generell tannkjøttbetennelse eller at bruk fører til generelle periodontale endringer (generelt tap av støttevev).

Fra det systematiske litteratursøket ble det funnet fire studier som studerte sammenhenger mellom bruk av skandinavisk snus og ikke-maligne helseeffekter i munnhulen. Det foreligger en kasus kontroll studie, to tverrsnittstudier samt en kohortstudie som har undersøkt sammenheng mellom bruk av skandinavisk snus og karies publisert etter 2014.

Inkluderte studier 2013 – 2018

Dental karies

Karies forekommer når munnhulebakterier nedbryter karbohydrater og produserer syre som løser opp tannens hardvev. I hovedsak har andelen av barn og unge voksne uten karies erfaring økt i Norden gjennom de siste tiårene (Helsedirektoratet 2019))

Hellqvist og medarbeidere (2015) studerte effekten av snus på kariesforekomst og pH-endringer i tannplakk hos voksne menn og kvinner (n= 102) i alderen 26 til 62 år som alle hadde brukt snus daglig i mer enn ti år. Kontrollgruppen (n = 101) var matchet med hensyn til alder, kjønn og utdannelse og fravær av tobakksbruk de siste 10 årene. Eksponeringsinformasjon var innhentet ved bruk av spørreskjema samtidig med klinisk undersøkelse. Det var ingen statistiske forskjeller med hensyn til mengde plakk eller forekomst av primær- (emaljekaries og karies i dentin) eller sekundærkaries (karies i relasjon til tidligere utførte dentale restaureringer) mellom gruppene. Det var rapportert økt

forekomst av gingival inflammasjon generelt og i overkjevens front for gruppen som benyttet snus sammenlignet med ikke-brukere av tobakk. Spyttsekresjon var noe høyere hos brukere av snus enn hos ikke brukere av tobakk (2,5 vs. 2,2 ml/min, $p = 0,005$). Det var ingen signifikant forskjell i bufferkapasitet mellom gruppene. Endringer i plakkets pH etter skylling med sukrose ble bestemt i munnhulen hos 10 personer i hver gruppe. Reduksjon i pH var mindre hos forsøkspersoner som hadde snus i munnen samtidig med skylling med sukrose-løsning. Det var ingen signifikant forskjell i reduksjon av pH hos brukere av snus, uten snus i munnen samtidig med sukrose skylling sammenlignet med ikke-brukere av snus.

I en tverrsnittsstudie av Jacobsen og medarbeidere (2016) ble tannhelsen til 16-åringer i Nord-Norge undersøkt klinisk og eksponeringsinformasjon ble innhentet ved spørreskjema. Studien er en del av et pågående forskningsprosjekt som har vært i gang siden 1974. Alle 1301 ungdommer i første klasse på videregående skole Tromsø samt en annen kommune i Troms fylke ble invitert. Av disse valgte 1010 (78 %) å delta, hvorav 869 født i 1994 ble inkludert i studien. Det ble gjennomført en komplett klinisk odontologisk samt medisinsk undersøkelse og besvarelse av to omfattende spørreskjemaer. Disse omfattet tannhelse, sosialdemografi, livsstil, og kunnskap. Etter multivariat regresjonsanalyse, rapporterte forfatterne at snus var en av fire uavhengige variabler som var assosiert med øket kariesforekomst (DMFS, Decayed, Missing, Filled, Surfaces/Teeth) OR 1.57 (95 % CI; 1.12-2.21).

Tanner og medarbeidere (2017) utførte en tverrsnittsstudie for å studere eventuell sammenheng mellom røyke-, snusvaner og kariesforekomsten. Studien bestod av totalt 8537 finske menn som var inne til førstegangstjeneste, født tidlig på 1990 tallet. Eksponeringsinformasjon ble innhentet ved bruk av spørreskjema. Resultatene viste at nesten 40 % av mennene rapporterte at de røykte daglig mens 9,0 % rapporterte daglig snusbruk. Forfatterne rapporterte økt risiko for dental karies hos røykere OR 1.58 (95% CI; 1,43 – 1,75), denne gruppen hadde også økt karieserfaring (DMFT) OR 1,39 (95% CI; 1,25 – 1,55). Hos dem som benyttet snus ble det ikke funnet en signifikant økt risiko for karies (DT, Decayed Teeth) OR 1.04 (95 % CI; 0,92 – 1,17) eller karieserfaring (DMFT) 1,12 (95 % CI; 0,98 – 1,28). Forfatterne konkluderte med at gruppen som brukte snus hadde matvaner som virker skadelige for tenner, men som kompenseres av høyere tannbørstefrekvens (renhold).

Petersson og medarbeider (2019) utførte en kohortstudie der de studerte kariesforekomst blant unge voksne i det sørlige Sverige. Kohorten besto av 1295 individer som ble undersøkt klinisk, av disse ble 982 undersøkt igjen etter 3 år. Deltagerne var 19 år ved start av studien. Kartlegging av tobakksvaner, snus og røyk, ble innhentet ved spørreskjema ved studiens start. Forfatterne rapporterte en relativ risiko for karies (DFS) i løpet av de tre årene individene ble fulgt på 1,5 (95 % CI; 1,2 – 1,7) for røykere. For brukere av snus var den relative risiko rapportert til 0,8 (95 % CI; 0,5 – 1,3).

Slimhinneforandringer

Bruk av snus kan gi lesjoner i munnslimhinnen (snus-induserte lesjoner), der klinisk utseende (gradering) korrelerer med graden av eksponering. Det ble kun identifisert 1 studie i det systematiske søket, der bruk av snus og sammenheng med andre typer slimhinnelidelser ble undersøkt.

I en retrospektiv kasus-kontroll-studie undersøkte Dafar og medarbeidere (2016) om det var sammenheng mellom geografisk tunge (GT), fissurert tunge (FT), systemiske sykdommer, og bruk av medisiner, allergier og tobakksbruk. Pasientene var enten undersøkt hos tannlege eller henvist til spesialist i oral medisin. Kontrollgruppen var uten orale lesjoner (n=1029). Sammenlignet med kontrollgruppen brukte pasienter henvist til tannlege mer blodtrykksregulerende medisiner og svensk snus, men gruppen hadde en lavere andel røykere ($p < 0.01$). Gruppens sammensetning hadde en dominans av menn i høyere alder sammenlignet med kontrollgruppen. Gruppen henvist til spesialist var yngre, hadde økt sannsynlighet for symptomgivende lesjoner ($p < 0.0001$) og hadde høyere andel kvinner enn gruppen henvist til tannlege. I en multippel logistisk regresjonsanalyse for faktorer assosiert med geografisk tunge eller fissurert tunge fant forfatterne en økt risiko for geografisk tunge ved bruk av snus på OR 2.1 (95% CI; 1,10 – 4,35).

Diskusjon

Karies

Karies er en sykdom, hvor bakterier på tannen er en nødvendig etiologisk faktor. Livsstils faktorer, sosioøkonomiske faktorer og biologiske faktorer påvirker kariesrisiko. Tobakksbruk kan være en markør for sosioøkonomiske faktorer og livsstil, slik at det ikke nødvendigvis er tobakken i seg selv som er årsak til en mulig endring i kariesrisiko. En sammenheng mellom økt kariesforekomst og snusbruk er ikke entydig vist i de få studiene som foreligger. Samtidig kan substanser i tobakk ha effekter i seg selv, på bakterier i munnhulen og på faktorer som sekretoriske immunoglobuliner (sIgA) som kan øke risikoen for karies. Bidraget fra slike effekter er imidlertid ikke avklart.

Slimhinneendringer

Bruk av snus gir forandringer i munnhulens slimhinne der snusen plasseres. Det foreligger en studie som antyder at bruk av skandinavisk snus kan knyttes til endringer i tungens slimhinne (geografisk tunge). For å kunne trekke entydig konklusjon om sistnevnte sammenheng bør ytterligere evidens foreligge.

Konklusjon

- De studiene som foreligger er ikke entydige med hensyn til en sammenheng mellom snusbruk og kariesrisiko.
- Bruk av snus gir forandringer i slimhinnen i munnhulen der snusen plasseres.

12. Helserisiko ved bruk av svensk snus: andre helseutfall

Andre helseutfall deler vi inn i nevrologiske sykdommer, kroniske betennelsesykdommer og annet.

Parkinsons sykdom

Yang og medarbeidere (2017) utførte en samleanalyse der de vurderte sammenhengen mellom bruk av snus og risikoen for å utvikle Parkinsons sykdom. Kohortstudien baserte seg på informasjonen fra «The Swedish collaboration on health effects of snus use» med informasjon om bruk av tobakk, herunder snus, som ble koblet til det svenske pasientregisteret og dødsårsaksregisteret. Fra disse to siste registrene ble det hentet ut informasjon om personer diagnostisert med Parkinsons sykdom med tidspunkt for diagnostiseringen, eller tidspunkt for dødsfall med Parkinsons sykdom som underliggende dødsårsak.

I Yangs samleanalyse ble informasjonen om snusbruk fra menn over 18 år fra syv svenske prospektive kohorter inkludert. I tillegg til snusbruk hadde alle de syv inkluderte kohortene også registrert annen form for tobakksbruk (aldri brukt, tidligere brukt eller bruker tobakk) for hver person som var registrert. For bruk av snus var det i tillegg informasjon om mengde forbruk i form av antall bokser per uke, og varigheten av forbruket i år på tidspunktet personen først ble registrert i sin kohort. En svakhet med dette er at snusbruk kan ha endret seg i tiden som gikk fra første registrering av snusbruk og fram til diagnosetidspunktet.

For kohortene var det i tillegg registrert faktorer som kaffekonsum (to kohorter), alkoholforbruk (seks kohorter), utdanning (seks kohorter) og fysisk aktivitet (fem kohorter). Alkoholforbruk og utdanning var ikke registrert i den største kohorten (Bygghälsan/CWC) som utgjorde 61 % av det totale utvalget i samlestudien.

For analysene i Yangs samlestudie ble bruk av svensk snus kategorisert i «aldri brukt», «brukt tidligere» og «bruker». For brukere ble mengden snusbruk delt inn i «lett bruk» for mindre enn to bokser i uken og «moderat til høyt forbruk» for konsum av mer enn to bokser i uken. Varigheten av snusbruk ble kategorisert i «opp til 20 års bruk» og «mer enn 20 års bruk».

Personene registrert i kohortene ble fulgt opp fra de ble registrert til de fikk diagnosen Parkinsons sykdom, tidspunktet for død eller til tidspunkt for slutten av oppfølgingen. For å vurdere sammenhengen mellom bruk av snus og forekomsten av Parkinsons sykdom ble det foretatt en aldersjustert Cox regresjonsanalyse med en beregning av Hazard ratio (HR) med 95 % konfidensintervall (KI). I tillegg ble det foretatt en analyse med justering for alder, utdanning, alkoholforbruk, kaffeforbruk og fysisk aktivitet.

Totalt ble 348 601 menn inkludert, alle uten diagnosen Parkinsons sykdom ved studiestart. 107 838 (30,9 %) av disse brukte snus mens 165 273 (47,4 %) anga at de ikke hadde brukt noen form av tobakk. Personene som oppga at de brukte snus, var yngre enn de som aldri hadde brukt snus da de ble innlemmet i de ulike kohortene, henholdsvis 37 og 41 år gamle. I løpet av en periode på gjennomsnittlig 16 år ble 1 199 personer registrert med diagnosen Parkinsons sykdom. Halvparten av disse hadde aldri brukt snus. Gjennomsnittlig alder ved diagnostiseringen av parkinson var 68 år for de som brukte eller hadde brukt snus og 71 år for de som aldri hadde brukt snus.

Resultatene for de justerte analysene (justert for alder, utdanning, alkoholforbruk, kaffeforbruk og fysisk aktivitet for de kohortene der denne informasjonen var tilgjengelig) viste at personer som brukte snus men som aldri hadde røykt, hadde lavere risiko for Parkinsons sykdom sammenlignet med de som aldri hadde brukt snus, HR 0,38 (95 % KI 0,22 til 0,63). I tillegg ser det ut som resultatene antyder en dose-respons-sammenheng mellom snusbruk og risikoen for Parkinsons sykdom, siden de som hadde moderat til høyt forbruk (HR 0,41; 95 % KI 0,19 til 0,90) og langtidsbruk mer enn 20 år (HR 0,44; 95 % KI 0,24 til 0,83) hadde de laveste risiko-estimatene for å få Parkinsons sykdom.

I et vedlegg til artikkelen presenteres imidlertid resultater som medfører at den beskyttende effekten av snusbruk for Parkinsons sykdom bør tolkes med stor varsomhet. Mens hovedresultatene kun fant en statistisk sammenheng som viste redusert forekomst av Parkinsons sykdom og snusbruk ved bruk i over 21 år og moderat til høyt bruk, presenteres det i vedlegget også data som ikke støtter denne konklusjonen. Ut fra data fra to kohorter (SALT og VIP), som i analysene er justert for flere faktorer og kovariater, rapporterte forfatterne punkttestimater med konfidensintervall som ikke entydig viste effekt av bruksmengde og varighet på forbruk. I Tvillingstudien der man har innhentet eksponeringsinformasjon ved to tidspunkter, var det således heller ingen statistisk signifikant reduksjon i risiko for Parkinsons sykdom knyttet til snusbruk eller livstidsbruk av snus. I denne studien var punkttestimat blant aldri-røykere 0,96 (95 % KI 0,93 til 1.00) mens punkttestimatet for brukere av snus var 0.98 (95 % KI 0,97 til 1.00).

Tabell 12.1 Bruk av svensk snus sammenlignet med å ikke bruke snus for Parkinsons sykdom

Populasjon: Svenske menn
Setting: Sverige
Eksposering: Bruk av svensk snus
Sammenligning: Ingen bruk av snus

Utfall	Antall deltakere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus	Risiko med svensk snus
Parkinsons sykdom	273 111 (1 observasjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	HR 1,38 (0,23 til 0,63)	321 per 100 000	199 færre per 100 000 (247 færre til 119 færre)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

GRADE kategorier

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten

Moderat tillit: Vi har moderat tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Tilgjengelig informasjon viser at å bruke svensk snus muligens reduserer risiko for Parkinsons sykdom (lav tillit til effektestimatet).

Cøliaki

Ludvigsson og medarbeidere (2014) gjennomførte en kohortstudie for å vurdere sammenhengen mellom bruk av snus og risikoen for cøliaki (en alvorlig form for glutenintoleranse). Kohortstudien baserte seg på svenske bygningsarbeidere (Bygghälsan, CWC), og sjekket disse personene opp mot 28 svenske patologiregistre over personer med bekreftet diagnose på cøliaki. Kohorten fra Bygghälsan var på totalt 374 132 personer. Snusbruken blant kvinner og menn fra helseundersøkelsene ved Bygghälsan var registrert fra 1971 opp til 1993, utenom årene 1975, -76 og -77. For denne kohortstudien ble snusbruken kategorisert i «har aldri brukt snus» og «har brukt/bruker snus» og var basert på informasjon fra årene etter 1978. For årene 1971-74 ble kun de som har brukt/bruker snus inkludert. Dermed baserte analysene seg på sammenhengen mellom snusbruk og cøliaki for 199185 personer (116613 som aldri hadde brukt snus og 82572 som hadde brukt/bruker snus. Færre enn 10 % av de som noensinne hadde brukt snus hadde sluttet å snuse. Dette vil tilsi at flertallet av de som hadde brukt snus fremdeles snuste ved tiden for helseundersøkelsen. Kohorten fra Bygghälsan hadde gjennomgått fra én til 15 helseundersøkelser i løpet av oppfølgingstiden, men for denne kohortstudien ble kun informasjonen fra den første undersøkelsen for hver person inkludert. Gjennomsnittsalderen ved første undersøkelse for kohorten var på 34,6 år (fra 14 til 82 år). Kohortstudien innhentet opplysninger om positive biopsier for diagnosen cøliaki fra 28 ulike patologiregistre i Sverige, og linket denne informasjonen til personene registrert i Bygghälsans registre.

Av Bygghälsans kohort hadde 656 personer (597 menn og 59 kvinner) en verifisert diagnose på cøliaki fra patologiregisteret. Gjennomsnittsalder for de som fikk diagnosen cøliaki var 55 år. Gjennomsnittlig tid fra snusbruken ble registrert og diagnosen ble satt

var 20 år (fra null til 35 år). Resultatene viste ingen sammenheng mellom bruk av snus og senere forekomst av cøliaki (RR 1,00 (95 % KI 0,78 til 1,28)). Det samme gjaldt resultatene fra de deltakerne som fikk diagnosen ti år etter at snusbruken ble registrert (RR 1,05 (95 % KI 0,80 til 1,38)).

Sykdomsaktivitet og funksjon ved revmatoid artritt

Andersson og medarbeidere (2013) utførte en longitudinell multisenterstudie av sammenhengen mellom snusbruk og sykdomsaktivitet og funksjon ved revmatoid artritt (RA). Studien baserte seg på populasjonen fra «the Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy (BARFOT study) fra sørlige Sverige. BARFOT-studien omfattet 2800 personer ved inklusjon i studien (1992–2005) var over 18 år, og som da var i tidlig sykdomsfase av RA, definert som kortere tid enn 2 år med sykdomsaktivitet i form av leddsymptomer. Resultatene fra studien ble nevnt i rapporten om helserisiko ved bruk av snus fra Folkehelseinstituttet i 2014.

I BARFOT-studien ble sykdomsaktiviteten målt ved 3,6 og 12 måneder etter inklusjon, og ved 2 og 5 års oppfølging. Aktiviteten, målt blant annet ved antallet hovne og ømme ledd, biokjemiske markører og smerte, ble skåret med The Disease Activity Score (DAS28). DAS28 vurderer sykdomsaktivitet på en skala fra 2 til 10. Høyere skåre angir høyere sykdomsaktivitet. I BARFOT-studien ble totalskårene beregnet i tråd med retningslinjer fra European League Against Rheumatism (EULAR) og kategorisert i tre responsgrupper: ingen respons, moderat respons og god respons.

I tiden fra mars til september 2010 fikk alle gjenlevende personer fra BARFOT-studien, totalt 2102 personer, tilsendt spørreskjema for selvrappotering av blant annet røykevaner, snusbruk, alkoholbruk, diett, smerte, medisiner, komorbiditet, funksjon, fysisk aktivitet, utdanning og innvandrerstatus.

Snusbruk ble registrert for personer som hadde brukt snus som eneste tobakksprodukt fra tiden etter inklusjon i BARFOT-studien og frem til registreringen i 2010. Personer som både brukte snus og røykte ble registrert som røykere. Personer som ikke brukte noen form for tobakk ble registrert som ikke røykere, og i tillegg var det en kategori for tidligere røykere. De tre siste gruppene ble stratifisert med hensyn til kjønn.

For å teste likheten for DAS28 og funksjon mellom de fire gruppene ble det foretatt en variansanalyse (ANOVA) på verdiene fra tiden for inklusjon i studiene til fem års oppfølging i studien. Analysene ble justert for varigheten av sykdommen, antall antirevmatiske medisiner og sosioøkonomisk status. EULAR-responsen ved et års oppfølging ble også beregnet, men ved multipel regresjonsanalyse for EULAR respons som utfall, ble ikke analysene justert på grunn av et lite utvalg/få personer.

Totalt svarte 1523 personer (73%) på spørreskjemaundersøkelsen. Alderen på de som svarte var mellom 45 og 62 år. De som ikke besvarte spørreskjemaene skåret høyere på DAS28, hadde gjennomsnittlig høyere smertenivå, og var oftere røykere. Materialet ble analysert som en kasus-kontrollstudie, der det ble identifisert 51 pasienter som brukte

snus og ca. tre ganger så mange kontroller (145). Blant kontrollene var det 49 som var ikke-røykere.

Resultatene fra de justerte analysene viste ingen forskjeller ved inklusjon, 12 måneder, to år eller fem år. Men man fant at de som brukte snus, skåret lavere på DAS28 med gjennomsnittlig skåre på 2,0 sammenlignet med 3,7 i gruppen som verken røykte eller brukte snus ($p=0,001$) ved tre måneders oppfølging. Det samme viste resultatene ved 6 måneders oppfølging (gjennomsnittlig skåre på 2,1 hos snusbrukere sammenlignet med en gjennomsnittlig skåre på 3,2 for dem som ikke røykte eller brukte snus ($p=0,003$)). De justerte analysene påviste ikke forskjell i funksjon (HAQ og EULAR) mellom de to gruppene ved noen av måletidspunktene (estimat og konfidensintervall ikke oppgitt).

Studien fra Jiang og medarbeidere (2014) fant også usikre resultater i en kasus-kontrollstudie om revmatoid artritt og bruk av snus- Studien var forankret i the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) project. Kasus var 1 998 personer, og av disse var det 254 personer som brukte snus. Til sammenligning var det 290 personer med RA blant de 2 252 kontrollpersonene.

Lyskebrokkoperasjon

En svensk kohortstudie vurderte sammenhengen mellom bruk av snus og risikoen for å gjennomgå operasjon for lyskebrokk (Hemberg 2017). Det var ingen studier om lyskebrokk tidligere så dette er den ene som er tilgjengelig. Kohortstudien baserte seg på registrene over brokkoperasjoner i Sverige (Svensk Bråckregister, SB) og Västerbotten Intervention Programme (VIP). Studien inkluderte personer over 15 år som hadde gjennomgått lyskebrokkoperasjon ved en kirurgisk avdeling i Västerbotten mellom 1 januar 2001 og 31 desember 2013. Informasjonen om personene ble så koblet til VIP, som gjennomfører helseundersøkelser, der blant annet bruk av snus ble kartlagt. Totalt besto kohorten fra VIP av 100 741 personer.

Kohortstudien inkluderte den første lyskeoperasjonen for en person, og operasjon i begge lyskene samtidig ble regnet som en operasjon. Snusbruk ble kategorisert i fire kategorier fra «aldri brukt», «brukt tidligere», «lite forbruk» (mindre enn fire bokser i uken) og «stort forbruk» (mer enn fire bokser i uken).

Deltakerinformasjon som KMI og utdanning ble hentet ut fra VIP kohorten. Videre ble alder ved inklusjon i VIP-undersøkelsene registrert og kategorisert i tre grupper (≤ 45 , 46 til 55 og ≥ 55 år). Utdanning ble også kategorisert i tre grupper (< 9 år, 9 til 12, > 12 år). Analysene ble gjort separat for menn og kvinner og utført ved Cox-regresjon, og det ble beregnet Hazard ratio (HR) med tilhørende 95 % konfidensintervall (KI). Analysene ble stratifisert for alder ved registrering i VIP undersøkelsen og justert for KMI og utdanning.

I tidsrommet 2001 til 2013 ble det utført 5743 lyskebrokkoperasjoner i Västerbotten. Data for 3080 av disse kunne linkes til VIP registeret. Resultatene fra denne kohorten

har samsvarende konklusjon for gruppene med lite forbruk og gruppene med stort forbruk. Vi har hentet ut resultatene for storbrukere, altså for personer som bruker mer enn fire bokser snus i uken. De justerte analysene for personer som bruker mer enn fire bokser snus per uke gir en HR for lyskebrokkoperasjon for menn 1,04 (95 % KI 0,82 til 1,32), og en HR for kvinner 1,22 (95 % KI 0,17 til 8,94). Med andre ord kan vi ikke utelukke hverken økning eller reduksjon i antall lyskebrokkoperasjoner basert på denne studien.

Ved start av studien var det forskjell i KMI og utdanning mellom personene som ikke bruker snus og personer som bruker snus. Den multivariate analysen indikerer at både KMI og utdanning er signifikante konfunderende faktorer, så vi tar ikke med de justerte analysene, selv om de for menn kunne ha indikert at storforbruk av snus kunne være mulig beskyttelse mot lyskebrokkoperasjon.

Autoimmune sykdommer

Multipel sklerose

Multipel sklerose (MS) er en kronisk betennelsessykdom i sentralnervesystemet. Flere studier har vist en sammenheng mellom tobakksbruk og økt risiko for MS (Ascherio og medarbeidere, 2012). Det har vært foreslått at denne sammenhengen kan knyttes til en generell betennelsestilstand i lungene induisert av tobakksrøyken (Alfredsson og Olsson, 2019).

Hedstrom og medarbeidere studerte sammenheng mellom snusbruk og risiko for MS basert på to svenske kasus-kontroll studier. De rapporterte en OR på 0,82 (95 % KI 0,75 – 0,92) hos snusbrukere sammenlignet med aldri brukere av snus. Det ble foreslått av forfatterne at effekten av snus på utvikling av MS ble mediert av nikotin (Hedstrom og medarbeidere, 2013). En slik mulig beskyttelse av nikotin ville være forenlig med effekten av nikotin på $\alpha 7$ -nikotinkolinerge reseptorer som finnes på immunceller og en demping av deres aktivitet (Nizri et al. 2009). Det har blitt vist at nikotinesponering forsinker start og reduserer alvorlighetsgraden av sykdomssymptomer i en eksperimentell musemodell for multipel sklerose (Hao et al., 2011; Nizri et al., 2009; Shi et al., 2009). Effektene av nikotin synes å skyldes modulering av flere immunfunksjoner.

I en norsk kasus kontroll studie basert på spørreskjema sendt til 756 norske MS pasienter og 1090 friske undersøkte man betydningen av miljøpåvirkninger for MS risiko. Blant annet spurte man om røyke- og snusvaner (Gustavsen og medarbeidere, 2014). Blant deltakerne var det færre snusbrukere i MS gruppen enn kontrollgruppen. I en analyse (logistisk regresjonsanalyse) der data ble justert for alder, kjønn, mononukleose og røyking og stratifisert for bærer status eller ikke av HLA- DRB1*15:01 (en genetisk risikofaktor for utvikling av MS), rapporterte forfatterne ingen signifikant sammenheng mellom bruk av snus og påvirkning av risiko for utvikling av MS. De fant henholdsvis OR 0,60 (95 % KI 0,27-1,32) for bærere og 0,88 (95% KI 0,39-2,0) for ikke-bærere av allelet. I den ikke justerte analysen, rapporterte forfatterne at bruk av snus

reduserte risiko for utvikling av MS hos bærere av HLA-DRB1*15:01 allelet, OR 0,41 (95 % KI 0,22-0,77).

Oral helse, bruk av snus og autoimmun sykdom

Julkunen og medarbeidere (2018) undersøkte sammenhengen mellom oral helse og autoimmune sykdommer i et årskull av svenske voksne. Hypotesen var at dårlig oral helse var assosiert med forekomst av autoimmune sykdommer. Totalt 1676 personer i alderen 30–40 år fra Stockholm regionen deltok i denne studien i 1985. Deltakerne ble valgt tilfeldig fra folkeregisteret i Stockholm-regionen og ble fulgt opp i 30 år. Sammenhengen mellom diagnostisert autoimmun sykdom og orale helsevariabler ble statistisk analysert.

I alt ble 50 pasienter med autoimmune diagnoser ble identifisert. Andelen av personer med høy plaque indeks var økt i gruppen med autoimmun sykdom sammenlignet med de uten autoimmun sykdom. Ingen statistisk forskjell ble funnet for gingival indeks, tannstens indeks, manglende tenner, parodontale lommer, røyking eller snusbruk mellom pasienter med og uten autoimmun sykdom. Forfatterne rapporterte at personer med høyere plakkindeks, en markør for dårlig oral hygiene, hadde høyere sannsynlighet for å utvikle autoimmune sykdommer i løpet av en observasjonsperiode på 30 år. Det var videre ingen statistisk signifikant forskjell i snusbruk hos de med autoimmun sykdom og de som ikke hadde det.

Studien har imidlertid svakheter som gjør det vanskelig å trekke sterke konklusjoner. Det var mange ulike diagnoser i pasientgruppen hvor og få pasienter i gruppen og bare 5 av disse oppga at de snuste, og det manglet informasjon fra 8. Det ble også bare funnet sammenheng med plakk index (målt for opptil 30 år siden), men ingen sammenheng med gingivale forhold. Dette gjør det vanskelig å si noe om det faktisk foreligger dårlig munnhygiene over tid. Forfatterne oppgir selv svakheter som manglende informasjon om tidspunkt for diagnose av autoimmun sykdom, alkoholbruk, frekvensen av oral hygiene og autoimmune sykdommer i familien (genetikk), hvor man vet at dette er en viktig faktor. Forfatterne diskuterer selv at personer med revmatoid artritt kan ha vanskeligere med å utføre oral hygiene og dette kan ha bidratt til økt plakkmengde i gruppen med autoimmun sykdom hvis personene allerede hadde dette ved, eller før baseline for undersøkelsen.

Konklusjon

- Det er mulig at bruk av svensk snus reduserer risikoen for Parkinsons sykdom
- Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for å gjennomgå operasjon for lyskebrokk hos menn eller kvinner
- Det er usikkert om bruk av svensk snus påvirker risikoen for revmatoid artritt
- Det er usikkert om bruk av snus kan være forbundet med en redusert risiko for å utvikle multipel sklerose (MS)

13. Helserisiko ved bruk av svensk snus hos gravide: svangerskapsutfall

Det systematiske litteratursøket vårt identifiserte to oversiktsartikler (Ratsch og Bogossian 2014, Inamdar og medarbeidere 2015), og fem kohorter (Baba og medarbeidere 2012, Baba og medarbeidere 2014, Gunnerbeck og medarbeidere 2014, Dahlin og medarbeidere 2016, Nordenstam og medarbeidere 2017) som omhandlet helsekonsekvenser av snusbruk hos gravide. I begge oversiktsartiklene ble søket utført i 2013, og den eldste av kohortene som vi fant (Baba og medarbeidere 2012) var inkludert. Det tolker vi som bekreftelse på at søkene er overlappende med vårt og at vi har funnet alle relevante kohorter. De eldre studiene som omhandler svensk snus er omtalt både i de nye oversiktsartiklene og i de tidligere rapportene om snus fra FHI fra 2014 og fra Kunnskapssenteret i 2005.

Vi tar her for oss alle studiene som omhandler svensk snus og svangerskapsutfall, både de vi fant i det nye systematiske søket vårt, og de som var inkludert i FHI-rapporten fra 2014 og i Kunnskapssenterrapporten fra 2005. I alt har vi da 13 studier som omhandler bruk av svensk snus og svangerskapsutfall. Hovedgrunnen til at vi systematisk oppsummerer disse studiene selv, når det allerede finnes to relativt nye systematiske oversikter, er at det er publisert flere studier etter deres søk, inklusive den av studiene som omhandler flest fødsler (Dahlin og medarbeidere 2016). I tillegg er det slik at Ratsch og Bogossian (2014) hadde med sju av de nå 13 publiserte studiene om svensk snus. Inamdar og medarbeidere (2015) inkluderte én studie om bruk av svensk snus og svangerskapsutfall.

Alle kohortene som omhandler svensk snus var utført i Sverige. For to av studiene er det uklart hvilke/t år de ble utført. Om vi for plassering i tabellen antar at studiene ble utført 2-3 år før publisering, og antagelsen stemmer, så ble alle kohortene utført i tidsperioden mellom 1999 og 2015, som vist i tabell 13.1. Tabellen viser også hvor mange fødsler eller gravide som studien omhandler, og hvilket utfall som er rapportert i de forskjellige studiene.

Tabell 13.1. Tidslinjen for 'kohorter' som har fulgt gravide som brukte svensk snus i svangerskapet, gravide som sluttet å bruke snus før første svangerskapskontroll, og gravide som ikke brukte snus.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014/ 2015
England 2003	23 524 *															

Dahlstrøm 2004				40 **														
Wikstrøm 2010a	610 199 gravide, prematur fødsel																	
Wikstrøm 2010b	610 879 fødsler, dødfødsel																	
Wikstrøm 2010c	612 712 fødsler, svangerskapsforgiftning																	
Gunnerbeck 2011	609 551 nyfødte, kortvarig pustestans etter fødsel																	
Baba 2012	776 836 fødsler, prematur fødsel																	
Baba 2013	846 411 fødsler, liten for gestasjonsalder																	
Baba 2014	851 371 fødsler, dødfødsel og tidlig neonatal død																	
Gunnerbeck 2014	1 086 213 fødsler, leppe/ganedefekter																	
Dahlin 2016	1 270 161 fødsler, prematur fødsel																	
Nordenstam 2017																	55 ***	
Juarez & Merlo 2013	Søskenanalyse fra 4 104 mødre, fødselsvekt																	

* Fødselsvekt, prematur fødsel, svangerskaps-forgiftning

** Kotinin i melk og i urin

*** Hjerterytmeforstyrrelser

Alle kohortene omfattet kvinner og barn som er registrert i det svenske fødselsregisteret, det vil si at alle fødsler i Sverige i de relevante tidsintervallene er aktuelle. Som vi ser av tabell 6.1, er det stort overlapp i tidslinjen til alle unntatt én av kohortene; Nordenstam og medarbeidere 2017. Nordenstam og medarbeidere (2017) var de eneste som registrerte hjertefrekvensvariasjon hos nyfødte, i tillegg bestemte de barnets kotinin-nivå i urinen. Kotinin-nivå i urin er det eneste utfallet som kunne ha vært relevant for metaanalyse. For de andre utfallene, er det slik at dersom vi utfører metaanalyse så teller vi de samme kvinnene og de samme fostrene/barna flere ganger. Den eneste måten å unngå å dobbelt-telle disse personene; er å ikke utføre metaanalyser.

Ratsch og Bogossian (2014) har vurdert den intern validitet for de sju eldste studiene til å være relativt god. De andre kohort-studiene har vi vurdert til også å være av relativt god kvalitet (vedlegg 3).

Den store svakheten med studiene er at det er varierende grad av informasjon om nikotinesponering basert på blant annet frekvens, dose og bruk av flere produkter samtidig. Dette gjelder også informasjon om eksponering inklusive på hvilket tidspunkt i svangerskapet eksponeringen foregikk, samt varierende grad av justering for konfundere i studiene. Data er basert på selv-rapportering og registre hvilket kan resultere i feilrapportering og feilklassifisering.

Vi har hentet informasjonen for hvert utfall fra den største kohorten som rapporterer utfallet og som omfattet flest fødsler med gravide som brukte snus. Vi har også notert resultatene fra de andre kohortene som har rapportert det samme utfallet, og presentert dette rett under i tabellen. Alle er kort beskrevet nedenfor og presentert i tabell 6.2.

Data om **dødfødsler** (fødsel ved 28 uker eller senere) og **tidlig neonatal død** (innen en uke etter fødsel av levende barn) er hentet fra Baba og medarbeidere (2014). Informasjonen er hentet fra Sveriges fødselsregister fra 1999 til 2010 og omfatter 9 198 gravide som brukte snus, 14 162 gravide som sluttet å bruke snus tidlig i graviditeten og 667 301 gravide som ikke brukte snus. Kvinnene selvrapporterte om sin bruk og eventuelt tidligere bruk av snus ved første møte med jordmor.

Gravide som brukte snus hadde en økt risiko for dødfødsel sammenlignet med gravide som hverken brukte snus eller røykte; justert OR 1,43 (95 % KI 1,02 til 1,99). Gravide kvinner som sluttet å bruke snus når de fant ut at de var gravide hadde ikke økt risiko for dødfødsel OR 0,73 (95 % KI 0,5 til 1,58) sammenlignet med gravide som hverken brukte snus eller røykte. Når det gjelder tidlig neonatal død var det både for gravide som brukte snus og gravide som hadde sluttet å bruke snus tidlig i graviditeten sammenlignet med gravide som hverken røykte eller brukte snus, så få hendelser at konfidensintervallene til OR var for brede til å konkludere, henholdsvis (95 % KI 0,35 til 1,58) og (95 % KI 0,64 til 1,78). Alle resultatene fra Baba og medarbeidere (2014) er justert for mors alder, KMI og utdanning, og om det var ett foster eller flerlingesvangerskap.

Dødfødsler ble også rapportert av Wikstrøm og medarbeidere (2010b). De hentet også informasjon fra fødselsregisteret i Sverige, men for tidsperioden 1999 til 2009. Wikstrøm og medarbeidere (2010b) rapporterte også en økning i antall dødfødsler hos kvinner som brukte snus gjennom svangerskapet sammenlignet med kvinner som ikke brukte snus eller røykte, justert OR for dødfødsel var 1,6 (95 % KI 1,1 til 2,3).

Premature fødsler (for tidlige fødsler), var rapportert i den største av studiene, kohorten til Dahlin og medarbeidere (2016) som hadde hentet informasjon fra det svenske fødselsregisteret fra 1999 til 2012. Denne kohorten omfattet 14 471 gravide som brukte snus og 1 177 464 gravide som hverken brukte snus eller røykte. For tidlige fødsler ble inndelt i tre grupper: ekstremt for tidlig fødsel (fødsel før 28 uker); svært for tidlig fødsel (fødsel i uke 28 til 31); moderat for tidlig fødsel (fødsel i uke 32 til 36).

Sammenlignet med gravide som hverken brukte snus eller røykte hadde gravide som brukte snus en økt risiko for ekstremt for tidlig fødsel, justert OR 1,69 (95 % KI 1,17 til 2,45), og en økt risiko for moderat for tidlig fødsel, justert OR 1,26 (95 % KI 1,15 til 1,38). Det er usikkerhet knyttet til de svært for tidlige fødslene, justert OR 1,26 (95 % KI 0,95 til 1,66). For kvinnene som sluttet å bruke snus tidlig i svangerskapet fant de ikke noen sikkert økt risiko sammenlignet med gravide som ikke brukte snus eller røykte: ekstremt for tidlig fødsel, justert OR 0,78 (95 % KI 0,52 til 1,16); svært for tidlig fødsel, justert OR 0,90 (95 % KI 0,71 til 1,15); moderat for tidlig fødsel, justert OR 0,95 (95 % KI 0,88 til 1,02). Analysene er justert for mors alder, en- eller flerlingefødsel, samboende med far, fødeland til mor, utdanning og KMI.

Effekten av snusbruk på for tidlige fødsler ble også rapportert av Baba og medarbeidere (2012), og Wikstrøm og medarbeidere (2010a) som begge rapporterte økt risiko for svært for tidlig fødsel (<32 uker), og økt risiko for moderat for tidlig fødsel (32 til

36 uker) blant mødre som brukte snus sammenlignet med mødre som ikke hadde brukt tobakksprodukter. England og medarbeidere (2003) fant økt risiko for for tidlig fødsel (<37 uker). Alle resultatene er vist i tabell 6.2.

Svangerskapsforgiftning (preeklampsi) var rapportert av Wikstrøm og medarbeidere (2010c) og av England og medarbeidere (2003). Wikstrøm og medarbeidere (2010c) hentet informasjon om 612 712 fødsler mellom 1999 og 2006 og fant etter justering for mors alder, KMI, paritet og utdanning en justert OR på 1,11 (95 % KI 0,97 til 1,28). England og medarbeidere (2003) hentet informasjon om 23 524 fødsler fra de to første årene av samme tidsperiode som Wikstrøm og medarbeidere (2010c) (1999 til 2000). England og medarbeidere (2003) justerte for mors alder, KMI og høyde og rapporterte en økt risiko for svangerskapsforgiftning hos gravide som hadde brukt snus sammenlignet med gravide som hverken hadde brukt snus eller røykt, justert OR 1,58 (1,09 til 2,27).

Liten for gestasjonsalder (small for gestational age, SGA) er undersøkt i kohorten utført av Baba og medarbeidere (2013) som hentet informasjon fra 846 411 fødsler i perioden 1999 til 2010. De fant en større andel med dette utfallet blant gravide som brukte snus sammenlignet med gravide som hverken brukte snus eller røykte, justert OR 1,38 (1,01 til 1,88). Liten for gestasjonsalder ble også undersøkt av England og medarbeidere 2003 som fant 17 SGA blant de 789 gravide som hadde brukt snus (2,2 %). Dette var ikke signifikant forskjellig fra andelen blant de gravide som ikke hadde brukt snus eller røykt (1,6 % SGA).

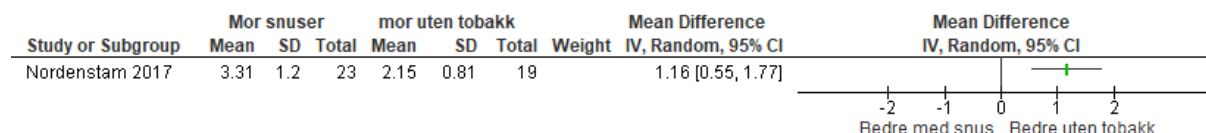
Fødselsvekt er hentet fra England og medarbeidere (2003) som i sin undersøkelse justerte for mors alder, paritet, KMI, høyde, gestasjonsalder ved fødsel og barnets kjønn. Fødselsvekten hos spedbarna til mødre som hadde brukt snus var 39 g lavere (72 g lavere til 6 g lavere) sammenlignet med fødselsvekten til spedbarn av mødre som ikke hadde brukt tobakk. Juárez og Merlo (2013) fant 20 g lavere fødselsvekt (52 g lavere til 12 g lavere) blant barna til 2 298 kvinner som hadde brukt snus i svangerskapet sammenlignet med barna til 591 690 kvinner som aldri hadde brukt snus eller røykt. Juárez og Merlo (2013) sammenlignet også fødselsvekten til søsken der mor hadde brukt snus gjennom en graviditet, men ikke gjennom en annen. Da var forskjellen redusert til 20 g og ikke signifikant (52 g lavere til 12 g høyere).

Keisersnitt er rapportert i Gunnerbeck og medarbeidere (2011). De fant økt forekomst av keisersnitt (18,2 %) når den gravide brukte snus sammenlignet med gravide som ikke brukte tobakk (15,4 % keisersnitt). De sammenlignet 7 599 nyfødte der mor hadde brukt snus i svangerskapet med 503 460 nyfødte der mor oppga at hun ikke hadde brukt tobakk. I analysen for keisersnitt er det justert for mors alder, høyde, paritet, utdanning, tobakksbruk, keisersnitt, barnets kjønn, gestasjonsalder og liten for gestasjonsalder, den justerte OR var 1,19 (1,02 til 1,40).

Kortvarig pustestans etter fødsel (neonatal apné) er hentet fra Gunnerbeck og medarbeidere (2011) som i analysen justerte for mors alder, høyde, paritet, utdanning, tobakksbruk, keisersnitt, barnets kjønn, gestasjonsalder og liten for gestasjonsalder. De sammenlignet 7 599 nyfødte der mor hadde brukt snus i svangerskapet med 503 460

nyfødte der mor oppga at hun ikke hadde brukt tobakk. De fant en økt risiko for kortvarig pustestans hos den nyfødte, den justerte OR var 1,96 (1,30 til 2,96).

Hjerterytmeforstyrrelser er hentet fra Nordenstam og medarbeidere (2017) som registrerte hjerterytmeforstyrrelser hos 23 nyfødte der mor hadde brukt snus og hos 19 nyfødte der mor oppga at hun ikke hadde brukt tobakksprodukter. Nordenstam og medarbeidere 2017 rapporterte flere hjerterytmeforstyrrelser hos nyfødte av mødre som brukte snus, og oppga gjennomsnitt og standardavvik for hver gruppe. Vi har beregnet gjennomsnittsforskjellen, se figur 13.1.

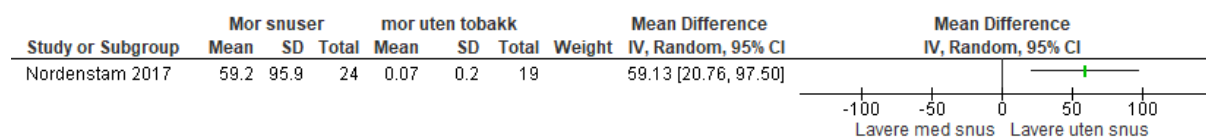


Figur 13.1. Gjennomsnittsforskjell i antall hjerterytmeforstyrrelser hos nyfødte der mor brukte snus sammenlignet med der mor ikke brukte tobakksprodukter.

Som vist i Figur 6.1. var det gjennomsnittlig 1, 16 flere hjerterytmeforstyrrelser hos nyfødte av mødre som brukte snus enn hos nyfødte av mødre som ikke brukte tobakksprodukter.

Leppe/ ganedefekter hos barnet er undersøkt av Gunnerbeck og medarbeidere (2014) som hentet informasjon fra 1 086 213 fødsler i det svenske fødselsregisteret i tidsrommet 1999 til 2009. Gunnerbeck og medarbeidere (2014) fant at 2,8 % av barna til mødre som hadde brukt snus hadde leppe/ ganedefekter mens forekomsten blant barna til mødre som ikke hadde brukt snus var 1,8 %. De justerte i analysene for mors alder, paritet, utdanning, om mor bodde sammen med far, blodtrykk, diabetes, svangerskapsforgiftning, barnets kjønn, flerlingefødsler og mors fødeland, og fant OR 1,48 (1,00 til 2,21).

Kotinin-nivå i urin er et mål på eksponering heller enn et direkte helseutfall, men gir viktig informasjon om mengden nikotin som går over fra mor til barn.. Kotinin-nivå (ng/ml) i urin hos spedbarnet er hentet fra Nordenstam og medarbeidere 2017 som bestemte kotinin-nivå i urin hos 24 nyfødte til mødre som brukte snus som mye høyere enn kotinin-nivået hos spedbarn til mødre som ikke brukte tobakk. Nordenstam og medarbeidere (2017) oppga gjennomsnitt og standardavvik for hver gruppe. Vi har beregnet gjennomsnittsforskjellen, se figur 13.2.



Figur 13.2. Kotinin-nivå (ng/ml) i urin hos nyfødte der mor brukte snus sammenlignet med der mor ikke brukte tobakksprodukter.

Kotinin-nivå i urin hos barnet ved seks ukers alder ble bestemt og rapportert av Dahlström og medarbeidere (2004). Dette er den ene studien der eksponeringen (om mor brukte snus, røyk, begge eller ingen tobakksprodukter) ble innhentet samme dag som urinprøven ble tatt. Det er imidlertid vanskelig å tolke resultater fra denne studien da informasjonen er basert på kun to mødre som brukte snus.

Vi har samlet resultatene fra de svenske studiene basert på det svenske fødselsregisteret i tabell 13.2. Der viser vi hvilke utfall som er målt i hvilke studier, og hvor mange fødsler og over hvilken tidsperiode studien har samlet informasjon. Der det er oppgitt, vises resultatene for alle kvinner som oppga at de brukte snus da de møtte til første svangerskapskontroll, dvs. de som brukte snus frem til de visste at de var gravide sammenlignet med gravide som ikke har brukt tobakksprodukter. Den lysegrå kolonnen viser resultatene der kvinnen fortsatte å bruke snus gjennom graviditeten sammenlignet med gravide som oppga at de ikke brukte eller hadde brukt tobakksprodukter. Dette er den direkte sammenligningen som svarer på spørsmålet om effekten av å bruke snus i svangerskapet. Herfra henter vi data som vi tar med inn i gradering av tilliten til effekt-estimatene (resultatene) og til konklusjon. For hvert utfall har vi vist både rådata og justerte data. Vi har brukt de justerte resultater der disse er beregnet, og markert i **fet skrift** dem vi har lagt vekt på (tatt med oss til konklusjon). Tabellen viser også resultatene for kvinner som sluttet å bruke snus da de oppdaget at de var gravide sammenlignet med de som aldri hadde brukt tobakksprodukter. Den siste kolonnen viser hvilke faktorer det er justert for i analysene.

Tabell 13.2. Resultater for bruk av svensk snus og svangerskapsutfall. Alle resultatene er presentert med 95 % KI.

Studie	Kvinner som brukte snus til de fant at de var gravide (både de som da sluttet med snus og de som fortsatte å bruke snus)	Kvinner som fortsatte å bruke snus gjennom graviditeten	Kvinner som sluttet å bruke snus da de fant at de var gravide	Kommentar Rådata J- justerte data
Dødfødsel, død ved 28 uker eller senere				
Baba 2014 849 782 f 1999-2009	Ikke rapportert	OR 1,56 (1,12 til 2,17) J OR 1,43 (1,02 til 1,99)	OR 0,76 (0,52 til 1,10) J OR 0,73 (0,50 til 1,06)	Rådata Justert for mors alder, paritet, KMI og utdanning
Wikström 2010b 610 879 f 1999-2006	Ikke rapportert	Ikke rapportert <i>J OR 1,6 (1,13 til 2,29)</i>	Ikke rapportert	Justert for mors alder, KMI, paritet, utdanning, kronisk hypertensjon og diabetes før svangerskapet
Død i den første uken etter fødsel				
Baba 2014 849 049 f 1999-2009	Ikke rapportert	OR 0,80 (0,38 til 1,70) J OR 0,75 (0,35 til 1,58)	OR 1,12 (0,67 til 1,86) J OR 1,06 (0,64 til 1,78)	Rådata Justert for mors alder, paritet, KMI og utdanning

Ekstremt for tidligfødsel (<28 uker)				
Dahlin 2016 1 270 161 f 1999-2012	OR 1,56 (1,12 til 2,18) <i>J OR 1,58 (1,14 til 2,21)</i>	OR 1,66 (1,15 til 2,40) <i>J OR 1,69 (1,17 til 2,45)</i>	OR 0,78 (0,52 til 1,17) <i>J OR 0,78 (0,52 til 1,16)</i>	Rådata <i>Justert for mors alder, paritet, KMI, familiesituasjon, utdanning og mors fødeland</i>
Svært for tidlig fødsel (uke 28 til 31 uker)				
Dahlin 2016 1 270 161 f 1999-2012	OR 1,27 (1,00 til 1,62) <i>J OR 1,25 (0,98 til 1,59)</i>	OR 1,28 (0,97 til 1,69) <i>J OR 1,26 (0,95 til 1,66)</i>	OR 0,96 (0,75 til 1,22) <i>J OR 0,90 (0,71 til 1,15)</i>	Rådata <i>Justert for mors alder, paritet, KMI, familiesituasjon, utdanning og mors fødeland</i>
Svært for tidlig fødsel (<32 uker)				
Baba 2012 776 836 f 1999-2009		OR 1,34 (1,22 til 1,48) <i>J OR 1,29 (1,17 til 1,43)</i>	OR 1,01 (0,92 til 1,10) <i>J OR 0,92 (0,84 til 1,01)</i>	Rådata <i>Justert for mors alder, paritet, KMI, utdanning og familiesituasjon</i>
Wikstrøm 2010a 610 199 1999-2006		OR 1,34 (1,03 til 1,75) <i>J OR 1,38 (1,04 til 1,83)</i>		Rådata <i>Justert for mors alder, KMI, paritet og utdanning</i>
Moderat for tidligfødsel (32 til 36 uker)				
Dahlin 2016 1 270 161 f 1999-2012	OR 1,25 (1,15 til 1,35) <i>J OR 1,21 (1,11 til 1,31)</i>	OR 1,30 (1,19 til 1,43) <i>J OR 1,26 (1,15 til 1,38)</i>	OR 1,02 (0,95 til 1,10) <i>J OR 0,95 (0,88 til 1,02)</i>	Rådata <i>Justert for mors alder, paritet, KMI, familiesituasjon, utdanning og mors fødeland</i>
Baba 2012 776 836 f 1999-2009		OR 1,32 (1,19 til 1,46) <i>J OR 1,27 (1,15 til 1,41)</i>	OR 1,01 (0,92 til 1,11) <i>J OR 0,93 (0,84 til 1,02)</i>	Rådata <i>Justert for mors alder, paritet, KMI, utdanning og familiesituasjon</i>
Wikstrøm 2010a 610 199 1999-2006	Ikke rapportert	OR 1,26 (1,13 til 1,39) <i>J OR 1,25 (1,12 til 1,40)</i>	Ikke rapportert	Rådata <i>Justert for mors alder, KMI, paritet og utdanning</i>
Tidlig fødsel (<37 uker)				
England 2003 23 524 1999-2000	Ikke rapportert	Ikke rapportert <i>J OR 1,98 (1,46 til 2,68)</i>	Ikke rapportert	<i>Justert for mors alder, KMI, høyde, paritet og nyfødtes kjønn</i>
Svangerskapsforgiftning				
Wikstrøm 2010c 612 712 f 1999-2006	Ikke rapportert	Ikke rapportert <i>J OR 1,11 (0,97 til 1,28)</i>	Ikke rapportert	<i>Justert for mors alder, KMI, paritet og utdanning</i>
England 2003 23 524 1999-2000	Ikke rapportert	Ikke rapportert <i>J OR 1,58 (1,09 til 2,27)</i>	Ikke rapportert	<i>Justert for mors alder, KMI og høyde</i>
Liten for gestasjonsalder				
Baba 2013	Ikke rapportert	OR 1,31 (0,96 til 1,78)	OR 1,10 (0,88 til 1,38)	Rådata

1999-2010		J OR 1,38 (1,01 til 1,88)	<i>J OR 1,08 (0,86 til 1,35)</i>	<i>Justert for mors alder, paritet, KMI, mors høyde, familiesituasjon, utdanning, diabetes og hypertensjon før graviditeten</i>
England 2003 23 524 1999-2000	Ikke rapportert	Ikke rapportert <i>J OR 1,25 (0,72 til 2,17)</i>	Ikke rapportert	<i>Justert for mors alder, KMI, høyde og paritet</i>
Fødselsvekt (g)				
England 2003 23 524 1999-2000	Ikke rapportert	-106 g (-146 til -65) J -39 g (-72 til -6)	Ikke rapportert	Gjennomsnitt (SE) <i>Justert for mors alder, paritet, KMI, høyde, gestasjonsalder ved fødsel, barnets kjønn</i>
Juárez og Merlo 2013 8 861 søsken 2002-2010	Ikke rapportert	Ikke rapportert <i>J-20 g (-52 til 12)</i>	Ikke rapportert <i>J-14 g (-31 til 3)</i>	- <i>Justert for mors alder, om mor er gift, søskenrekkefølge og barnets kjønn</i>
Keisersnitt				
Gunnerbeck 2011 609 551 f 1999-2006		OR 3,74 (3,28 til 4,26) J OR 1,19 (1,02 til 1,40)		Rådata <i>Justert for mors alder, høyde, paritet, utdanning, tobakksbruk, keisersnitt, barnets kjønn, gestasjonsalder, liten for gestasjonsalder</i>
Kortvarig pustestans etter fødsel, gjennomsnittlig forskjell i antall nyfødte som hadde kortvarig pustestans				
Gunnerbeck 2011 609 551 f 1999-2006		2.24 (1.52 til 3.32) J 1,96 (1,30 til 2,96)		Rådata <i>Justert for mors alder, høyde, paritet, utdanning, tobakksbruk, keisersnitt, barnets kjønn, gestasjonsalder, liten for gestasjonsalder</i>
Hjerterytmeforstyrrelser, gjennomsnittlig forskjell målt hos nyfødte				
Nordenstam 2017 56 f Uklart når		1,16 (0,55 til 1,77)		Vår beregning fra rådata oppgitt i artikkelen
Leppe/ganedefekter				
Gunnerbeck 2014 1 086 213 1999-2009		OR 1,59 (1,07 til 2,37) J OR 1,48 (1,00 til 2,21)	OR 0,75 (0,46 til 1,21) <i>J OR 0,71 (0,44 til 1,14)</i>	Rådata <i>Justert for mors alder, paritet, utdanning, samboer med far, blodtrykk, diabetes, svangerskapsforgiftning, barnets kjønn, flerfoldsfødsler, mors fødeland</i>
Kotinin-nivå i urin til barnet (ng/ml)				

Nordenstam 2017 56 f Uklart når		59,13 (29,76 til 97,50)		Vår beregning fra rå- data oppgitt i artik- kelen
--	--	--------------------------------	--	---

Gradering av tillit til resultater om bruk av svensk snus og svangerskaps- utfall

Vår vurdering av tilgjengelig informasjon om hvordan bruk av svensk snus i svangerskapet påvirker svangerskapsutfall sammenlignet med å hverken bruke snus eller røyke, er vist i tabell 13.3. Som beskrevet over (og vist i vedlegg 3) har disse kohortene relativt god intern validitet. Derfor har vi ikke nedgradert studiene for risiko for skjevheter. Selv om alle resultatene stammer fra det svenske fødselsregisteret, har vi ikke nedgradert for at kun én kilde er brukt. Det svenske fødselsregisteret er stort, og vi antar at det er av relativt god kvalitet. I tillegg støtter stort sett beregningene hverandre. I kapittel 3 om innholdsstoffer av snus der nikotin omtales, er det henvist til andre studier som viser de samme effekter av nikotin.

Tabell 13.3. Bruk av svensk snus i svangerskapet sammenlignet med å ikke bruke snus eller røyk på svangerskapsutfall

Populasjon: Gravide og deres foster og barn
Setting: Sverige
Eksponering: Bruk av svensk snus i svangerskapet
Sammenligning: Ingen bruk av snus eller røyk

Utfall	Antall del- takere (stud- ier)	Tillit til re- sultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus eller røyk	Risiko med svensk snus
Dødfødsel	676 499 (1 observa- sjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.43 (1.02 til 1.99)	252 per 100 000	108 flere per 100 000 (5 flere til 249 flere)
Tidlig neonatal død	676 499 (1 observa- sjonsstudie)	⊕○○○ ¹ SVÆRT LAV	OR 0.75 (0.35 til 1.58)	95 per 100 000	24 færre per 100 000 (62 færre til 55 flere)
Ekstremt for tidlig- fødsel, <28 uker	1 192 135 (1 observa- sjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.69 (1.17 til 2.45)	147 per 100 000	101 flere per 100 000 (25 flere til 213 flere)
Veldig for tidlig fød- sel, 28 til 31 uker	1 192 135 (1 observa- sjonsstudie)	⊕○○○ SVÆRT LAV	OR 1.26 (0.95 til 1.66)	338 per 100 000	87 flere per 100 000 (17 færre til 222 flere)
Moderat for tidlig fødsel, 32 til 36 uker	1 192 135 (1 observa- sjonsstudie)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.26 (1.15 til 1.38)	3 377 per 100 000	841 flere per 100 000 (487 flere til 1 224 flere)

Tabell 13.3. Bruk av svensk snus i svangerskapet sammenlignet med å ikke bruke snus eller røyk på svangerskapsutfall

Populasjon: Gravide og deres foster og barn
Setting: Sverige
Eksposering: Bruk av svensk snus i svangerskapet
Sammenligning: Ingen bruk av snus eller røyk

Utfall	Antall del-takere (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)	Relativ effekt (95 % KI)	Antatt absolutt effekt	
				Risiko uten snus eller røyk	Risiko med svensk snus
Svangerskapsforgiftning (preeklampsi)	612 712 (1 observasjons-studie)	⊕○○○ SVÆRT LAV	OR 1.11 (0.97 til 1.28)	3 010 per 100 000	320 flere per 100 000 (88 færre til 811 flere)
Liten for gestasjonsalder	702 227 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.38 (1.01 til 1.88)	1 457 per 100 000	543 flere per 100 000 (14 flere til 1 248 flere)
Fødselsvekt (g)	7 164 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ LAV	-	3635 g	39 g lavere (72 g lavere til 6 g lavere)
Keisersnitt	511 059 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.19 (1.02 til 1.40)	15 400 per 100 000	2 405 flere per 100 000 (260 flere til 4 909 flere)
Hjerterytmeforstyrrelser	42 (1 observasjons-studie)	⊕○○○ SVÆRT LAV	-	2.15	1.16 flere (0.55 flere til 1.77 flere)
Leppe/ganedefekter	774 004 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.48 (1.00 til 2.21)	177 per 100 000	85 flere per 100 000 (0 færre til 214 flere)
Kortvarig pustestans etter fødsel (neonatal apné)	511 059 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ LAV	OR 1.96 (1.30 til 2.96)	153 per 100 000	147 flere per 100 000 (46 flere til 299 flere)
Kotinin-nivå i urin (ng/ml)	43 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ LAV	-	0,07	59,2

¹ Svært bredt KI

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio

GRADE kategorier

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten

Moderat tillit: Vi har moderat tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Vi oppsummerer med at det er mulig at bruk av svensk snus gjennom svangerskapet sammenlignet med ikke å bruke tobakksprodukter øker risikoen for (lav tillit til effektestimatene)

- keisersnitt
- dødfødsler
- ekstremt for tidlig fødsel (<28 uker)
- moderat for tidlig fødsel (32 til 36 uker)
- kortvarig pustestans etter fødsel
- liten for gestasjonsalder
- redusert fødselsvekt
- leppe/ ganedefekter
- høyere kotinin-nivå i urin hos barnet

Vi er usikre på om bruk av svensk snus i svangerskapet påvirker risikoen for (svært lav tillit til effektestimatene)

- dødsfall i første leveuke
- svært for tidlig fødsel (28 til 31 uker)
- svangerskapsforgiftning
- hjerterytmeforstyrrelser hos den nyfødte

Diskusjon

Tilgjengelig dokumentasjon fra epidemiologiske studier viser at bruk av svensk snus i svangerskapet øker risikoen for flere alvorlige uønskede helseeffekter hos fosteret/barnet.

All tilgjengelig informasjon om bruk av svensk snus i svangerskapet kommer fra det svenske fødselsregisteret. Vi anser at resultater funnet hos svenske kvinner og barn er overførbart til norske kvinner og barn. Én forskjell mellom norske og svenske kvinner er at det er en større andel av de norske kvinnene som bruker svensk snus (Grorud, Agder og Dahlin 2016, Kreyberg 2019). Dette påvirker ikke den relative risikoen, men kan ha store utslag på de absolutte effektene, det vil si på hvor mange som blir påvirket.

Den raske økningen av bruk av svensk snus blant unge kvinner i Norge, se kapittel 2 om utbredelse av bruk av snus, fører til at risikoen for alvorlige negative helseeffekter av å bruke svensk snus i graviditeten er økende i den norske befolkningen.

Vi og andre (Ratsch og Bogossian 2014) har vurdert at disse kohortene har relativt god intern validitet. Hovedutfordringen med studiene er usikkerhet omkring eksponering. Det varierer når i svangerskapet kvinnene er blitt spurt om pågående og tidligere bruk av tobakksprodukter (både røyk og snusbruk). Det kan være forstyrrende at det spørres om flere produkter samtidig, det varierer om det er spurt om dose og frekvens, og det varierer hvilke konfundere det er justert for. Både det at eksponeringen/bruk av snus er selvrapportert og at data er hentet fra registre kan resultere i feilrapportering. En annen viktig svakhet med studiene er at de ofte ikke justerte for konfundere som røyk, alkohol, annen rusmiddelbruk og andre underliggende tilstander hos mor.

Etter at vårt litteratursøk var utført har Nordenstam disputert. Hennes PhD avhandling omfatter Nordenstam og medarbeidere 2017 som er omtalt i resultatseksjonen. I tillegg har hun og medforfattere i to studier som enda ikke er publisert fulgt opp barn av mødre som brukte snus frem til barnet nådde fem-til-seks års alder. Nordenstams avhandling (2019) konkluderte med at nikotinesponering i fosterlivet har langtidseffekter på barna. De fant at fem-seks-år gamle barn til mødre som hadde brukt svensk snus i svangerskapet hadde høyere systolisk blodtrykk, flere hjerterytmeforstyrrelser og stivere arterievegger (tidlig tegn på skade av blodkar som kan føre til arteriosklerose) enn jevngamle barn av mødre som ikke brukte tobakk under svangerskapet.

Konklusjon

Basert på gjennomgang av befolkningsstudier, kunnskap om egenskaper ved TSNA og nikotin, dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter generelt, konkluderer vi som følger:

- det er sannsynlig at bruk av svensk snus øker risiko for tidlig fødsel
- det er mulig at bruk av svensk snus øker risiko for dødfødsler, liten for gestasjonsalder, redusert fødselsvekt, keisersnitt, kortvarig pustestans og leppe/ganedefekter, og øker kotinin-nivå i urin hos barnet
- det er usikkert i hvilken grad bruk av svensk snus påvirker antall dødsfall i første leveuke, antall hjerterytmeforstyrrelser og antall mødre som får svangerskapsforgiftning

14. Snus og “the Global Burden of Disease Study”

Det globale sykdomsbyrdeprosjektet (Global Burden of Disease Study; GBD) publiserer årlig estimater på forekomst, helsetap og dødelighet av over 300 sykdommer og skader for 195 land og områder. Målet for prosjektet er å gi den mest mulig komplette og best oppdaterte oversikten over sykdommer, skader og dødsfall, samt hvilke risikofaktorer som sykdomsbyrden kan tilskrives. Sykdomsbyrden estimeres både for dødelighet og ikke-dødelig helsetap, samt samlemålet helsetapsjusterte leveår (på engelsk omtalt som “DALY” - disability adjusted life years). Det beregnes sykdomsbyrdeestimer for geografi, aldersgrupper og kjønn for perioden 1990 frem til aktuell årlig oppdatering. GBD-prosjektet ledes fra Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle (USA). Folkehelseinstituttet har publisert flere rapporter som gir oversikt over prosjektet og GBD-resultatene for Norge (www.fhi.no/hn/sykdomsbyrde).

Estimatene for et gitt publiseringsår presenterer tall frem til og med det forutgående kalenderåret. Publisering av sykdomsbyrdeestimer frem til 2016 (GBD2016) ble publisert i September 2017. Resultater for hvert enkelt land gjøres tilgjengelig på nettet (www.healthdata.org). Mer informasjon på norsk om bakgrunnen for prosjektet, metodene som blir brukt og siste resultater for Norge, er tilgjengelig på fhi.no. I hver oppdatering blir det vurdert å ta inn nye sykdommer, skader eller risikofaktorer, nye tilgjengelige datakilder inkluderes i beregningsgrunnlaget, samt at metoder og modeller forbedres i takt med kunnskapsutvikling for de inkluderte årsaker og risikofaktorer. Alle estimat for alle år kjøres på nytt ved hver oppdatering av beregningene. Resultater også for år bakover i tid vil dermed kunne forandres mellom de ulike lanseringene.

Beregning av sykdomsbyrde fra risikofaktorer

I tillegg til å beregne sykdomsbyrde som følge av sykdom og skade, estimeres det også i hvilken grad sykdomsbyrden kan tilskrives over 80 risikofaktorer og grupper av risikofaktorer. GBD har prosedyrer for vurdering av hvorvidt en potensiell risikofaktor skal kunne inkluderes i beregningene og tilskrives sykdomsbyrde. GBD tilskriver sykdomsbyrde (dødelighet og ikke-dødelig helsetap) for risikofaktorer kun der det foreligger tilstrekkelig evidens for en årsak-virkning-sammenheng fra risikofaktor til sykdomsutfall. For å vurdere evidens for en årsak-virkning-sammenheng benyttes de såkalte WCRF-kriteriene fra World Cancer Research Fund (3) som klassifiserer årsakssammenhenger i følgende kategorier: 1) Overbevisende årsakssammenheng, 2) Sannsynlig årsakssammenheng, 3) Mulig årsakssammenheng og 4) Utilstrekkelig evidens. Kriteriene ble også

anvendt i Nasjonalt råd for ernærings Kostholdsrapport (4) og er beskrevet til nett-supplement til GBD 2016 risikofaktor-artikkelen (2). I GBD 2016 ble det inkludert 481 par av risikofaktor og sykdomsutfall med tilstrekkelig evidens hvor sykdomsbyrden ble beregnet.

Dersom evidensen for årsakssammenheng blir vurdert og klassifisert som “overbevisende” eller “sannsynlig”, vil det kunne beregnes sykdomsbyrde for risikofaktoren. For å avgjøre om en årsakssammenheng fra risikofaktor til sykdomsutfall er overbevisende eller sannsynlig vektlegges følgende kriterier (2): Hvilke studietyper som er benyttet (pasientforsøk (RCT), kohort-studier (prospektive studier) eller pasient-kontrollstudier (kase-kontrollstudier)), antall og konsistens av resultatene for de ulike studietypene, om sammenhengen er sterk (relativ risiko større enn 1.5 eller 2), om det foreligger økende effekt ved økende doser av risikofaktoren, om sammenhengen er biologisk plausibel (kunnskap om mekanismer) og om det foreligger relevante analogier (for eksempel om risikofaktoren er assosiert med et annet liknende sykdomsutfall).

Risikofaktorberegningene i det internasjonale GBD-prosjektet anslår hvor stor andel av sykdomsbyrden som kunne vært unngått dersom den aktuelle risikofaktoren ble redusert til et teoretisk minimumsnivå. Beregningene er dermed innrettet for å gi et bilde av forebyggingspotensialet ved minimering av en risikofaktor. GBD-estimatene bygger kun på studier der mennesker er eksponert for risikofaktoren. Kunnskap fra for eksempel dyreforsøk og annen kunnskap om biologiske mekanismer tas i betraktning ved vurderinger av plausibilitet og analogi-kriteriene for sammenheng mellom risikofaktor og sykdomsutfall.

Røykfri tobakk som risikofaktor i GBD 2016

Tobakk inngår som risikofaktor for en rekke årsaker til sykdomsbyrde. I tidligere runder av GBD har sykdomsbyrden fra røyking og passiv røyking blitt beregnet. I GBD 2016 ble røykfri tobakk for første gang vurdert som risikofaktor. Røykfri tobakk ble da definert som enten (1) tyggetobakk eller (2) snus og snusliknende produkter. Sykdomsbyrden fra røykfri tobakk i et land ble tilskrevet henholdsvis tyggetobakk eller snus alt etter hvilken form som dominerte i det enkelte land.

Hvilke sykdomsutfall ble vurdert

GBD 2016 vurderte årsakssammenhenger mellom røykfri tobakk og kreft (spesielt leppe og munnhule, spiserør og svelg; kreft i bukspyttkjertel og andre kreftformer ble også vurdert) og hjertekarsykdom, spesielt iskemisk hjertesykdom (bl.a. hjerteinfarkt) og hjerneslag. GBD 2016 vurderte ikke mulige årsakssammenhenger mellom røykfri tobakk og svangerskapskomplikasjoner eller skader på fosteret eller barnet. GBD 2016 vurderte heller ikke mulige sammenhenger med diabetes eller dødelighet etter en episode med hjertekarsykdom (hjerteinfarkt eller slag).

Datagrunnlaget

Vurderingene ble gjort etter gjennomgang av den vitenskapelige litteraturen samt andre data kilder på studier av 1) kartlegging av bruk av røykfri tobakk etter alder og kjønn fra 1990 til 2016 og 2) studier av risiko for sykdom ved bruk av røykfri tobakk. Litteratursøkene er nærmere beskrevet i supplementet til Lancet-artikkelen der 2016-estimatene på risikofaktorer ble lansert (2). Ved hjelp av dette datagrunnlaget skulle sykdomsbyrden (antall dødsfall eller ikke-dødelig helsetap) som skyldes risikofaktoren beregnes.

Resultater

Ingen av årsakssammenhenger mellom snus og hjerte- og karsykdom eller kreft ble klassifisert som overbevisende eller sannsynlige etter GBD sine kriterier. Det ble derfor ikke gjort beregninger av tilskrivbar risiko for snus. Sykdomsbyrden av røykfri tobakk i land hvor snus er den dominerende typen, ble derfor satt til null i resultattabellene for disse landene.

Kommentarer

GBD 2016 vurderte ikke alle helseutfallene som er satt i sammenheng med snus og annen røykfri tobakk i øvrig epidemiologisk litteratur. Bruk av snus hos gravide kvinner ble for eksempel ikke vurdert med hensyn til svangerskapskomplikasjoner eller skader på foster/barn. I GBD 2016 ble det innført strengere kvalitetskriterier for hvilke studier som ble lagt til grunn. For eksempel ble ikke pasient-kontroll studier med sykehuskontroller inkludert i analysene. Metodiske vurderinger kan bidra til at resultatene av GBD studien kan fremstå som forskjellige fra andre metaanalyser (2). Estimerer kan endre seg mellom ulike runder av GBD etter endringer i metode, inklusjonskriterier eller datagrunnlag. I tabellene for risikoestimerer i GBD 2016 ble det valgt å vise fravær av tilskrivbar sykdomsbyrde på vurderte utfall med «0». Dette kan ha blitt oppfattet som at risikoen er vurdert på grunnlag av foreliggende evidens og konkludert med å være fraværende. GBD fikk tilbakemeldinger på at denne fremstillingsmåten kan ha gitt grunnlag for misforståelser og dette vurderes endret til fremtidige resultatpresentasjoner.

Røykfri tobakk som risikofaktor i GBD 2017

For GBD 2017 (5), som pr dato er den mest oppdaterte versjonen av GBD studien, er det gått bort fra å skille estimeringen av røykfri tobakk etter hvilken type røykfri tobakk som dominerer. Det foreligger dermed ikke estimerer av snus i GBD 2017. Estimertene for røykfri tobakk for Norge i GBD 2017 reflekterer bruk av tyggetobakk. Ytterligere detaljer er tilgjengelige i supplement 1 i artikkelen referert her (5).

Oppsummering

Røykfri tobakk var inkludert som risikofaktor i GBD sine analyser av global sykdomsbyrde for første gang i GBD 2016. For at et risiko-utfall-par skal inkluderes må det være

etablert en overbevisende eller sannsynlig årsakssammenheng (WCRF kriterier). Litteraturen på tyggetobakk og snus/snusliknende produkter ble vurdert separat. Det ble konkludert med tilstrekkelig evidens for årsakssammenheng mellom tyggetobakk og kreft i leppe/munnhule og spiserør. Globalt ble 48 000 dødsfall tilskrevet røykfri tobakk. Det ble derimot ikke funnet tilstrekkelig evidens for årsakssammenheng mellom snus og noe helseutfall (hverken kreft eller hjertekarsykdom). Pasient-kontroll studier med sykehuskontroller ble ikke akseptert som evidensgrunnlag av GBD.

Skadevirkninger ved bruk av snus hos gravide på foster/barn eller svangerskapskomplikasjoner ble ikke vurdert i GBD 2016 analysen, heller ikke diabetes eller dødelighet etter hjertekar-episode. Det ble ikke tilskrevet sykdomsbyrde fra røykfri tobakk for land der snus er det dominerende røykfrie tobakksprodukt. Dette ble angitt som «0» i resultattabellen.

Beregningene av sykdomsbyrde fra røykfri tobakk i GBD utelukker ikke skadevirkninger av snus, og resultatene så langt må ses på bakgrunn av et beskjedent antall observasjonsstudier av tilstrekkelig kvalitet. I GBD 2016 ble det konkludert at kunnskapsgrunnlaget ikke var tilstrekkelig for å beregne sykdomsbyrden snus. I GBD 2017 ble vurderingen av sykdomsbyrden av røykfri tobakk begrenset til tyggetobakk. Det må også tas i betraktning at GBD er et globalt prosjekt der landspesifikke risikofaktorer av kapasitetshensyn kan bli nedprioritert. Et styrket kunnskapsgrunnlag kan aktualisere nye vurderinger av sykdomsbyrdeberegninger for fremtidige runder av GBD.

Referanser

1. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390 (10100): 1345-1422.
2. Supplement to: GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1345–422. Available online at www.thelancet.com/gbd
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007.
4. Nasjonalt råd for ernæring. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer. Metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Rapport IS-1881. Oslo: Helsedirektoratet, 2011
5. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990 - 2013;2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392(10159):1923-94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6

15. Vekting av brukermønstre for snus

Hva innebærer et vektingsperspektiv på snus?

I det følgende beskrives et overordnet rammeverk for vekting av mulig positiv og negativ betydning fra ulike bruksmønstre av snus for befolkningens helse. Rammeverket har en helse-økonomisk tilnærming, og forsøker å synliggjøre hva vi ville trenge av kunnskap for å kunne veie helseforringelsen som tilfaller gruppen av ikke-røykere som begynner med snus opp mot helsegevinsten for gruppen av personer som velger snus i stedet for sigaretter.

Betydningen av snusbruk for folkehelsen kan ses som et resultat av utbredelsesgrad (eksponering), utbredelsesmønster (substitusjonsgrad) og omfanget av følgeskadene av snusbruk (skadegrad). Som denne rapporten redegjør for er snus et tobakksprodukt med negative helsemessige konsekvenser. Sammenlignet med røyking blir imidlertid skadepotensialet ved snusbruk antatt å være langt lavere [1,2], samtidig som andel brukere i befolkningen ser ut til å bli lavere enn hva tilfellet en gang var for røyking (se kapittel 2). Dette siste vet man imidlertid ikke, og trenden i utviklingen vi ser nå kan av ulike grunner snu. Hvordan gruppen snusbrukere er sammensatt etter røykestatus har imidlertid også stor betydning for befolkningens helse. Snus kan få/får sannsynligvis en positiv innvirkning i den grad bruken erstatter røyking og en negativ innvirkning i den grad produktet brukes av personer uten forutgående nikotinbruk eller brukes uten samtidig reduksjon av annen tobakksbruk. Om nettoeffekten er positiv eller negativ avhenger i tillegg av størrelsen på risiko-differansen: Hvis én røyker bytter til snus og slik reduserer sin risiko, hvor mange ellers avstående individer må begynne med snus for at helsevirkningen totalt sett blir null? Lignende vurderinger er tatt opp i Folkehelsemeldingen (2018-2019), der det bl.a. drøftes hvordan tiltak som kan kanalisere røykere over til mindre skadelige nikotinprodukter må veies opp mot at disse tiltakene også kan skape et økt fristelsestrykk for bruk blant personer som ellers ville avstått fra nikotin. [3]

Hvordan foregår vektingen i praksis?

Vektingsperspektivet søker å anslå hvordan befolkningens helse vil være forskjellig i ulike scenarier for utbredelse av snus og for alvorlighetsgrad av følgeskadene. Slike anslag har siden 2011 vært et krav ved søknader om markedsautorisasjon for nye forbrenningsfrie nikotinprodukter i USA. Food and Drug Administration (FDA) krever at produsentene dokumenterer hvordan markedsadgang for det omsøkte produktet vil resultere i en positiv nettoeffekt for folkehelsen.[4]

«The information provided in the application described in section V.A of this guidance should present data and information sufficient to enable FDA to make a finding that the marketing of a new tobacco product is "appropriate for the protection of the public health" (section 910(c)(4) of the FD&C Act). The statute provides that the basis for this finding shall

be determined: with respect to the risks and benefits to the population as a whole, including users and nonusers of the tobacco product, and taking into account – (A) the increased or decreased likelihood that existing users of tobacco products will stop using such products; and (B) the increased or decreased likelihood that those who do not use tobacco products will start using such products.

FDA legger opp til en sammenligning av helsen i et samfunn med og uten tilgjengelighet til det aktuelle nikotinproduktet det søkes markedsadgang for. De tre trinnene i den analyse FDA legger opp til reflekterer framgangsmåten i simuleringsmodeller der siktepunktet er å estimere netto-effekt på befolkningens helse ved ulike scenarier for risikoanslag og bruk av nye nikotinprodukter (i hovedsak e-sigaretter) [5-14]. FDAs tilnærming kan være et hensiktsmessig utgangspunkt for vurderinger rundt snusbrukens betydning for folkehelsen.

Som det fremgår av tabell 1 nedenfor, vil det være mange kategorier for bruksmønstre av snus. Å anslå hvor mange personer som befinner seg innen hver kategori, og hvordan disse personene eventuelt vil få endret sin helsestatus, vil være umulig å angi med noen særlig grad av presisjon. Tabellen bør derfor ikke forstås som en oversikt over hva vi vet - men over hva vi ideelt sett skulle ha visst for å kunne gjøre anslag for netto-effekten fra snusbruk på befolkningsnivå.

Trinn 1: Hvilke brukermønstre bidrar til hhv. helsegevinst og helseforringelse?

Nikotinprodukter er aldri helsefremmende sammenlignet med det å være avstående, og har dermed kun positiv innvirkning på folkehelsen i den grad de erstatter eller reduserer bruk av mer skadelige produkter. FDA ber derfor om å få identifisert hvordan markedsadgang for et nytt nikotinprodukt kan føre til økt eller redusert bruk av andre og antatt farligere nikotinprodukt på kort og lengre sikt. I hovedsak går dette ut på å avdekke fullstendige eller delvise overganger mellom brukerstatuser ('trajectories' = baner for brukskarriere). På norsk brukes begrepet transisjon om skifte mellom brukerstatuser.

Tabell 1. Transisjoner i brukerstatus for snus og sigaretter som kan bidra positivt eller negativt for befolkningens helse

Transisjons-type	Beskrivelse av overgang	Betegnelse	Mulig effekt på Folkehelsen
I. Fase for oppstart:			
1. Primær	Opptak av snus blant personer som aldri ville ha begynt å røyke	Nytt nikotinformbruk	Negativ
1a. Sekundær	..med påfølgende progresjon til røyking som skyldes forutgående snusbruk	Gateway	Negativ
1b. Sekundær	..med påfølgende opphør etter kort brukstid	Eksperimentering	Ingen

2. Primær	Opptak av snus blant personer som isteden ville ha begynt å røyke	Alternativ bruk	Positiv
2a. Sekundær	..med påfølgende (men forsinket) progresjon til røyking	Utsatt røykstart	Positiv
2b. Sekundær	..med påfølgende opphør etter kort brukstid	Eksperimentering	Ingen
II: Fase for bruk:			
3. Primær	Varig bruk av snus blant personer som ellers ikke ville ha røykt		Negativ
4. Primær	Varig bruk av snus blant personer som ellers ville ha røykt	Total substitusjon	Positiv
5. Primær	Kombinert bruk av snus og sigaretter...	Dobbelbruk	
5a. Sekundær	..med reduksjon i røykeintensitet	Delvis substitusjon	Usikker
5b. Sekundær	..uten reduksjon i røykeintensitet	Ingen substitusjon	Negativ
5c. Sekundær	..der tilleggsbruk av snus forkorter røykefasen (påskynder tidspunkt røykslutt)	Forsert røykslutt	Positiv
5d. Sekundær	..der tilleggsbruk av snus forlenger røykefasen	Utsatt røykslutt	Negativ
III: Fase for bruksopphør:			
6. Primær	Overgang til snusbruk blant røykere uten intensjoner om å slutte å røyke	Tilfeldig røykslutt	Positiv
7. Primær	Overgang til snus blant 'røykesluttere' som hadde fortsatt å røyke uten bruk av snus		
7a. Sekundær	..med påfølgende varig snusbruk	Eksklusivt snusbruk	Positiv
7b. Sekundær	..med påfølgende tilbakefall til røyking der gjenopptakelsen kan	Tilbakefall	Negativ

	skyldes midlertidig snusbruk		
7c. Tertiær	..med påfølgende nikotinfrihet som kan skyldes midlertidig snusbruk	Abstinens	Positiv
8. Primær	Overgang til snus blant 'røykesluttere' som hadde sluttet å røyke uten bruk av snus		Negativ
8a. Sekundær	..med påfølgende tilbakefall til røyking der gjenopptakelsen kan skyldes midlertidig snusbruk		Negativ

Tabell 1 synliggjøre 15 ulike brukermønstre for snus som på ulikt vis vil kunne påvirke helse-tilstanden i befolkningen. Tabellen skiller mellom en oppstartsfase (I), en bruksfase (II) og en opphørsfase (III). I hver fase beskriver tabellen hvordan snus kan endre nikotinbrukerkarrierer *sammenlignet med en situasjon der snus ikke var tilgjengelig*. Blant dem som har snus som sitt første tobakksprodukt, for eksempel, vil det sannsynligvis være noen som *ville begynt* å røyke dersom snus ikke var tilgjengelig, og noen som sannsynligvis *ville vært avstående* fra all nikotinbruk. Det at disse gruppene nå bruker snus vil videre kunne påvirke deres risiko for å bruke sigaretter i fremtiden samt varigheten av en eventuell røykefase. På samme måte kan man skille mellom ulike grupper røykere som avslutter røyking til fordel for snus: Noen av disse *ville antagelig fortsatt* å røyke uten snus – andre *ville mest sannsynlig sluttet* med all tobakksbruk, og snusbruken vil videre kunne påvirke deres risiko for fremtidig tilbakefall til røyking.

Formålet med en slik innledende kartlegging er å synliggjøre noen av de mulige ulike brukermønstre som kan være av betydning når man anslår snusbrukens netto innvirkning på befolkningens helse. For å gjøre anslag for netto-effekten vil man i tillegg måtte tallfeste hvor mange personer som befinner seg på de ulike utfallsrom i tabellen (trinn 2 i FDA sin prosess) og hvilke helsevirkninger som kan forventes hos disse personene (trinn 3).

Trinn 2: Hvor mange personer finnes i de ulike brukermønstre?

En full analyse av dette har per dags dato ikke blitt forsøkt gjennomført for Norges vedkommende, og er heller ikke mulig å gjennomføre fullt ut. Det er likevel mulig å komme med noen betraktninger gitt det omfattende datamateriale som finnes for snusbruk.

Sammensetning av snusbrukere etter røykestatus (den såkalte brukerkonfigurasjonen) lar seg dokumentere helt tilbake til 1985. Norge har slik sett et bedre observasjonsgrunnlag for bruk av snus enn det som er tilfelle når FDA vurderer betydningen for befolkningens helse fra nikotinprodukter som ennå ikke er sluppet på markedet. For perioden 2004-2018 viser de norske tallene at majoriteten av snusbrukere besto av røykere og forhenværende røykere (jf. figurer 2.7a og 2.7b i kapittel 2) [15]. I den grad dette er snusbrukere som ellers

ville opprettholdt sitt sigarettforbruk vil dette kunne ha positiv betydning for folkehelsen. Samtidig viser tallene at dette bildet er i endring: andelen snusbrukere uten forutgående røyke-erfaring har økt i senere år. I den grad disse er brukere som ville vært avstående fra nikotinbruk i fravær av snus vil dette trekke betydningen av snusbruk på befolkningens helse i negativ retning.

Samtidig som Norge har lange tidsserier over brukerkonfigurasjonen så har dette tallmaterialet også klare begrensninger. Fordi utvalget som inngår i de årlige spørreundersøkelsene endrer seg fra år til år er det i begrenset grad mulig å identifisere transisjoner mellom ulike brukerstadier, selv om noen undersøkelser har inkludert retrospektive spørsmål som gjør det mulig å rekonstruere transisjoner og brukskarrierer. Kvaliteten på slike rekonstruksjoner vil imidlertid være lavere enn kvaliteten på data fra prospektive studier som følger de samme respondentene over tid og jevnlig innhenter (endringer i) brukerstatus. I Norge finnes det foreløpig svært få prospektive studier om brukskarrierer for tobakk, og de få som er utført dekker bare avgrensede livsfaser, f.eks. fra ungdom til ung voksen.

I tillegg vil prospektive studier kun i begrenset grad kunne svare på de spørsmålene vi egentlig ønsker besvart. En prospektiv studie vil eksempelvis kunne fortelle oss hvor stor andel av dagligrøykere som bytter til snus i løpet av et år, men det vil ikke fortelle oss hvor mange av disse som ville fortsatt som røykere og hvor mange som ville sluttet med all tobakk dersom snus ikke hadde vært tilgjengelig. En fullstendig analyse vil derfor også måtte trekke på andre kilder til informasjon, som studier av andelen røykere som lykkes med å slutte, sammenlignende studier av hvordan utviklingen i antall røykere i ulike land endrer seg når noen av dem gjør snus mer (eller mindre) tilgjengelig, o.l.

Trinn 3: Hvordan veie helsegevinst mot helseforringelse?

Mens denne rapportens hovedfokus er å identifisere skadene ved snusbruk sammenlignet med å avstå fra all tobakksbruk, så vil snusbrukens betydning for folkehelsen også avhenge av hvor stor risikoforskjell det er mellom snus og sigaretter. Dette er omtalt i en rekke utenlandske rapporter, som særlig vektlegger skillet mellom produkter med og uten forbrenningsfase. Generelt er risikonivået betydelig forøket ved forbrenning, mens risikoforskjellene mellom ulike forbrenningsfrie nikotinprodukter er relativt små til sammenligning. Eksempelvis omtaler Royal College of Physicians snus og sigaretter på denne måten:[1]

“On toxicological and epidemiological grounds, some of the Swedish smokeless products appear to be associated with the lowest potential for harm to health. These Swedish smokeless products appear to increase the risk of pancreatic cancer, and possibly of cardiovascular disease, particularly myocardial infarction. Some smokeless tobacco products also increase the risk of oral cancer, but if true of Swedish smokeless tobacco, the magnitude of this effect is small. All of the above hazards are of a lower magnitude than those associated with cigarette smoking. Smokeless tobacco products have little or no effect on the risk of chronic obstructive pulmonary disease or lung cancer. Therefore, in relation to cigarette smoking, the hazard profile of the lower risk smokeless products is very favorable”.

Som sitatet påpeker vil risikoforskjellen variere med sykdommen man vurderer. For å anslå forskjellen i totalrisiko må man derfor se på de ulike sykdommene forårsaket av tobakksbruk, men vekte risikoforskjellen etter hvor mange dødsfall og hvor stor sykkelighet tobakksbruken medfører blant brukere. Snusbruk medfører sannsynligvis liten eller ingen risiko for

lungekreft eller respirasjons-sykdommer, noe som er svært viktig da disse tilstandene står for halvparten av alle røykerelaterte dødsfall.[1,2] For andre røykerelaterte tilstander som hjerteinfarkt og hjerneslag, er det usikkert om snus øker forekomsten. For noen sykdommer er risikoforskjellen mellom snus og sigaretter mindre – som for dødfødsel og andre svangerskapsutfall, diabetes type II eller kreft i bukspyttkjertel – men disse tilstandene er årsak til relativt få tobakksrelaterte dødsfall. Samlet sett gjør dette at risikoforskjellen mellom røyking og snusbruk må antas å være betydelig, en konklusjon som også finner støtte i sykdomsspesifikke anslag for forskjeller i risiko mellom røyking og snusbruk fra en ekspertgruppe nedsatt av EU,[2] samt risikosammenligninger gjennomført av andre forskere.[16, 17, 18].

Risk-use equilibrium

En helse-økonomisk tilnærming på snusbruk innebærer å veie helseforringelsen som tilfaller ikke-røykere som begynner med snus opp mot helsegevinsten fra personer som velger snus istedenfor sigaretter. Dersom én person slutter med sigaretter (eller avstår fra å begynne) fordi vedkommende bruker snus, så har vi sett at dette trolig kan gi et positivt bidrag til folkehelsen. Litt forenklet ønsker vi å vite hvor mange «nye snusere» (som ellers ville unngått tobakk) som må til for at denne helsegevinsten blir nullet ut. I forskningslitteraturen betegnes dette «risk – use equilibrium».[19] Dersom snus skulle utgjøre 5% av skadegraden fra sigaretter, som noen forskere har anslått [16], må 20 ikke-røykere begynne med snus for hver person som valgte snus istedenfor sigaretter. Skulle snus utgjøre 10% av skadegraden fra sigaretter, som andre forskere har antydnet [17], må 10 ikke-røykere begynne med snus for å utligne helsegevinsten fra hver person som valgte snus fremfor sigaretter.

Etter uassisterte sluttforsøk, har snus vært den mest brukte metoden for å slutte å røyke i Norge. Et hypotetisk fravær av snus fra markedet ville muligens ha påvirket bruken av nikotinlegemidler (NRT) for røykeslutt. I den perioden hvor stadig flere røykere har brukt snus i forsøk på å slutte å røyke, har imidlertid andel som har brukt NRT vært noenlunde stabil [20]. Røykere som har benyttet snus for å slutte å røyke ser dessuten ut til å være negativt korrelert med bruken av NRT [21]. Dette kan indikere at snus tiltrekker seg et segment røykere som av ukjente grunner ikke ønsker å bruke NRT.

Fra positiv til negativ betydning for befolkningens helse?

Det er mulig at tilgjengeligheten av snus fram til nå har vært netto positiv for befolkningens samlede helse i Norge. Den absolutte risikoen ved snusbruk (sammenlignet med ikke-bruk) er moderat sammenlignet med den risikoen røykere utsetter seg for. Data indikerer videre at det er langt flere som på grunn av snus har sluttet, redusert eller latt være å begynne med sigaretter enn det er snusbrukere som ville forblitt tobakksfrie uten tilgang på snus.[15] Denne konklusjonen harmonerer med en modellering [22] og er i tråd med omtalen som gjøres i rapporten fra den tidligere nevnte ekspertgruppen nedsatt av EU basert på svenske data:[2]

“These reports suggest that In northern Sweden, the availability of snus and the way in which it has been used may have been beneficial to public health since the harm to health caused by any use of snus as a gateway into smoking may have been more than outweighed numerically by the numbers quitting smoking for snus (side 116).

Det er viktig å påpeke at dette er en vurdering gjort om fortiden, og ikke om framtiden. Det er stadig færre røykere i befolkningen, og dermed stadig færre som kan redusere helserisikoen ved røyking gir ved å gå over til snus. Røyking er avnormalisert i samfunnet og framstår nå som et mindre aktuelt handlingsvalg for ungdom, og dermed er det stadig færre ungdom som ville begynt å røyke selv om snus skulle vært mindre tilgjengelig.

Samlet sett tilsier dette at reservoaret av dem som har vært de mest potensielle snusbrukerne (røykerne) skrumper inn, og dette vil i framtiden gi en nedgang i andelen av snusbrukere som har vært tidligere røykere. I kapittel 2 ble det vist at økningen i bruk av snus blant unge voksne menn kan se ut til å ha flatet ut og en liknede utvikling kan spores hos unge voksne kvinner (figur 2.2a og 2.2b). Ettersom både ungdoms røyketilbøyelighet og tilstrømmingen av nye snusbrukere fra røykerpopulasjonen minker, vil vi også forvente at en økende andel av dem som bruker snus vil være brukere som ville avstått fra sigaretter selv om snus ikke var tilgjengelig. Fortsetter en slik utvikling vil betydningen av snus for befolkningens helse på et tidspunkt vippe i negativ retning. Hvor raskt et eventuelt omslag vil skje er per i dag imidlertid ikke mulig å tidfeste nærmere uten ytterligere modelleringsarbeid.

Oppsummering

Inspirert av en helse-økonomisk tilnærming og spørsmål som FDA stiller til søkere om markedsadgang for nye nikotinprodukter i USA, har vi vist ulike bruksmønstre for snus som kan ha henholdsvis positive og negative innvirkninger på befolkningens helse. For å identifisere netto-effekten, kreves det at man tallfester antall personer i de ulike brukermønstre, og hvilke helsevirkninger som kan forventes hos disse personene. Dette vil være en svært utfordrende oppgave.

- Sett i lys av et helse-økonomisk rammeverk kan man hevde at betydningen av snus på befolkningens helse i hovedsak framkommer som et resultat av i) risikøkningen ved snusbruk blant ikke-røykere (absolutt risiko), ii) risikoforskjellen mellom sigarett røyking og snusbruk (relativ risiko) og iii) sammensetningen av snusbrukere etter røykestatus (brukerkonfigurasjonen)
- Fram til nå har flertallet av snusbrukerne i Norge bestått av personer med forutgående røykeerfaring. Dette kan ha trukket helseeffekten fra snus i befolkningen i positiv retning, sammenlignet med en situasjon der røykerne hadde fortsatt å røyke.
- Når andelen røykere i befolkningen synker, vil personer uten forutgående røykeerfaring komme til å utgjøre en stadig større andel av snusbrukerne. Dette betyr at mulige positive effekter av snus som følge av endrede røykevaner blir mindre viktig, og negative effekter av snusbruk blant aldri-røykere blir viktigere for befolkningens helse.

Forfattere:

Karl Erik Lund, Ole Røgeberg**, Tord Finne Vedøy*, Elisabeth Kvaavik**

** Folkehelseinstituttet, Avdeling for rusmidler og tobakk*

1. Royal College of Physicians, *Harm reduction in nicotine addiction Helping people who can't quit. A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*. 2007, RCP: London.
2. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENHIR), *Scientific opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco products*. 2008, European Commission: Brussels.
3. Meld. St. 19 (2018 – 2019) Melding til Stortinget. Folkehelsemeldinga. *Gode liv i eit trygt samfunn*. Helse- og omsorgsdepartementet.
4. Food and Drug Administration, Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. *Applications for Premarket Review of New Tobacco Products*. . 2011, U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Tobacco Products.
5. Levy DT, Borland R, Villanti AC, et al. The Application of a Decision-Theoretic Model to Estimate the Public Health Impact of Vaporized Nicotine Product Initiation in the United States. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(2):149–159. doi:10.1093/ntr/ntw158
6. Levy DT, Cummings KM, Villanti AC, et al. A framework for evaluating the public health impact of e-cigarettes and other vaporized nicotine products. *Addiction*. 2017;112(1):8–17. doi:10.1111/add.13394
7. Levy DT, Borland R, Lindblom EN, et al. Potential deaths averted in USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. *Tob Control*. 2018;27(1):18–25. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-053759
8. Kalkhoran S, Glantz SA. Modeling the Health Effects of Expanding e-Cigarette Sales in the United States and United Kingdom: A Monte Carlo Analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(10):1671–1680. doi:10.1001/jamainternmed.2015.4209
9. Levy DT, Yuan Z, Li Y, Alberg AJ, Cummings KM. A modeling approach to gauging the effects of nicotine vaping product use on cessation from cigarettes: what do we know, what do we need to know? *Addiction* 2019, <https://doi.org/10.1111/add.14530>.
10. Warner KE, Mendez D. E-cigarettes: Comparing the Possible Risks of Increasing Smoking Initiation with the Potential Benefits of Increasing Smoking Cessation, *Nicotine & Tobacco Research* 2019 (21)1; 41–47, <https://doi.org/10.1093/ntr/nty062>
11. Cherg ST, Tam J, Christine PJ, Meza R. Modeling the effects of e-cigarettes on smoking behavior: Implications for future adult smoking prevalence. *Epidemiology*. 2016;27(6):819–826.
12. Hill A, Camacho OM. A system dynamics modelling approach to assess the impact of launching a new nicotine product on population health outcomes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;86:265–278.
13. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems; Eaton DL, Kwan LY, Stratton K, editors. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2018 Jan 23. 19, Modeling of E-Cigarette Use. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507162/>
14. Vugrin ED, Rostron BL, Verzi SJ, Brodsky NS, Brown TJ, Choiniere CJ, Coleman BN, Paredes A, Apelberg BJ. Modeling the potential effects of new tobacco products and policies: A dynamic population model for multiple product use and harm. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0121008.

15. Lund, K.E., T.F. Vedøy, and L. Bauld, *Do never smokers make up an increasing share of snus users as cigarette smoking declines? Changes in smoking status among male snus users in Norway 2003-2015*. *Addiction*, 2016. **112**(2): p. 340–348.
16. Nutt, D.J., et al., *Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach*. *European Addiction Research*, 2014. **20**(5): p. 218-225.
17. Levy, D.T., et al., *The Relative Risks of a Low-Nitrosamine Smokeless Tobacco Product Compared with Smoking Cigarettes: Estimates of a Panel of Experts*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2004. **13**(12): p. 2035-2042.
18. Bergsvik, D. Rogeberg, O. Assessing the effect of public health information by incentivised risk estimation: An example on Swedish snus. *International Journal of Drug Policy*. 2018. 54; 51-57.
19. Kozlowski, L.T., et al., *Applying the risk/use equilibrium: use medicinal nicotine now for harm reduction*. *Tob Control*, 2001. **10**(3): p. 201-3.
20. Vedøy, T.F. Utbredelse av sigarettroyking i Norge. *Tobakk i Norge 2018* [cited 2018 29.10]; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinorge/bruk-av-tobakk/utbredelse-av-sigarettroyking-i-norge/>.
21. Lund, K.E., McNeill, A., Scheffels, J. The use of snus for quitting smoking compared with medicinal products. *Nicotine Tob Res*. 2010 Aug; **12**(8): 817–822.
22. Gartner, C.E., et al., *Assessment of Swedish snus for tobacco harm reduction: an epidemiological modelling study*. *The Lancet*, 2007. **369**(9578): p. 2010-2014.

16. Diskusjon

Kort oppsummering av resultatene

I denne rapporten har vi presentert oppdaterte tall om snusbruk i Norge. Derneft har vi gjennomgått oppdatert kunnskap om de viktigste biologisk aktive innholdsstoffene i snus, tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) og nikotin, for å styrke den biologisk forståelsen om en mulig årsakssammenheng mellom snusbruk og helserisiko. Hoveddelen av rapporten omhandler kunnskap fra forskning om helserisiko ved bruk av svensk snus, innhentet fra epidemiologiske studier. I tillegg diskuteres det globale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD) i relasjon til snusbruk.

Det har vært en økning i bruk av svensk snus i Norge de siste tiårene, særlig blant unge voksne, og spesielt blant unge kvinner. Flertallet av personer som bruker snus er tidligere røykere, men det har de siste 15 årene vært en økning i andelen snusbrukere uten forutgående røykeerfaring. I perioden 2016-2018 hadde 33 % av menn og 40 % av kvinner ikke røykt før de begynte med snus. Dette er en økning fra perioden 2004-2006, da 23 % av menn og 12 % av kvinner som hadde brukt snus noen gang aldri hadde røykt.

Dyrestudier og forsøk med celler har vist at både nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer har en rekke effekter som kan ha uønskede helsemessige konsekvenser av varierende alvorlighetsgrad.

Forskning på helserisikoen ved bruk av svensk snus hos mennesker, kommer hovedsakelig fra observasjonsstudier med de begrensninger som ligger i slike studier, Basert på systematiske oversikter over forskning på mennesker som bruker svensk snus sammenlignet med mennesker som ikke bruker snus, kunnskap om egenskaper ved innholdsstoffer (TSNA og nikotin), dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter konkluderer vi at:

- det er sannsynlig at bruk av snus øker risikoen for kreft i spiserøret og bukspyttkjertelen, og det er mulig at svensk snus øker risikoen for kreft i magesekk og endetarmen
- det er mulig at bruk av svensk snus øker dødeligheten etter en kreftdiagnose (alle typer kreft samlet), både når dødsårsak regnes som kreftrelatert og for alle dødsårsaker
- det er sannsynlig at bruk av svensk snus øker risikoen for høyt blodtrykk

- det er sannsynlig at risikoen for å dø i ukene etter gjennomgått hjerteinfarkt og hjerneslag er økt, og det er mulig at risikoen for å dø på lengre sikt etter hjerneslag også er økt
- det er mulig at risikoen for å dø etter hjerteinfarkt halveres dersom man slutter å bruke snus etter hjerteinfarkt sammenliknet med om man fortsetter å bruke snus
- det er mulig at bruk av svensk snus øker risikoen for ikke-affektiv psykose, vektøkning og fedme
- det er sannsynlig at høyt forbruk av svensk snus øker risikoen for diabetes type 2 og metabolsk syndrom

Dersom kvinner bruker svensk snus i svangerskapet er det sannsynlig at det er økt risiko for:

- prematur (for tidlig) fødsel

Dersom kvinner bruker svensk snus i svangerskapet er det mulig at det er økt risiko for:

- dødfødsel
- keisersnitt
- at den nyfødte er liten for gestasjonsalder, har redusert fødselsvekt, får kortvarig pustestans, har leppe-/ganedefekter og økt mengde nedbrytningsprodukter av nikotin i urinen

En studie fant at bruk av svensk snus reduserte risikoen for å få Parkinsons sykdom.

For mange andre helseutfall var det for lite informasjon til å konkludere om snus påvirker risikoen for helseutfallet, og eventuelt i hvilken retning.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Kvaliteten på informasjon om utbredelse og eksponering

Kunnskap om utbredelse og bruk er basert på import- og salgsstatistikker fra SSB samt spørreundersøkelser om bruk (tverrsnittsundersøkelser). Det foreligger lite informasjon om bruksmengder og bruk av ulike snusprodukter med ulikt nikotininnhold og bruk av annen type snus enn svensk, f.eks. amerikansk snus.

Kvaliteten på informasjon om innholdsstoffer og dyreforsøk

Det foreligger en omfattende litteratur om innholdsstoffene TSNA og nikotin. Disse består av et utall dyreforsøk og mekanistiske studier i celler og vev. Det foreligger omfattende studier av molekylære virkningsmekanismer. I denne rapporten har vi i hovedsak benyttet oss av tidligere oppsummeringer og oversiktsartikler og kun gått inn i enkeltartikler der dette har vært hensiktsmessig. En begrensning ved de eksperimentelle studiene er at det er få studier som viser dose-respons sammenhenger spesielt i dyreforsøkene – ved hvilke doser utløses de ulike effektene. For TSNA gjelder det spesielt

NNN hvor informasjonen er mangelfull. Når det gjelder nikotin er dette viktig fordi det vil være doseterskler for når de ulike effekter utløses.

Kvaliteten på befolkningsstudiene

Vi har drøftet noe om generelle begrensninger ved observasjonsstudier allerede i sammendraget, og noe mer i innledningen. I hvert av kapitlene om helserisiko ved bruk av svensk snus har vi drøftet de spesifikke studiene for det kapitlet. Nedenfor kommer en generell oppsummering.

Randomiserte kliniske forsøk er de studiene som kan gi mest pålitelig informasjon, fordi randomisering er den beste metoden vi har for å unngå skjevheter. Det foreligger naturlig nok ingen randomiserte studier om effekten av å bruke snus sammenlignet med å ikke bruke snus for helseutfall det tar tid å utvikle. Vi må derfor basere oss på observasjonsstudier. I slike kan det både forekomme skjevheter (bias) i informasjon om eksponering og utfall og effektforveksling (konfundering) der faktorer er assosiert både med eksponeringen og utfallet.

De fleste studiene er oppfølgingsstudier av kohorter med snusbrukere og kontrollpersoner som ikke brukte snus. I tillegg har vi noen kasus-kontrollstudier hvor man undersøkte eksponering blant syke studiedeltakere og friske kontroller. Forskjeller i eksponering i gruppene vil kunne si noe om eksponeringens assosiasjon med utfallet.

Problemer ved de foreliggende studiene er særlig knyttet til informasjonen om eksponeringen. I mange tilfeller er informasjon om eksponeringen bare hentet inn ved start av studien slik at for studier av lang varighet, f.eks. av kreft, har vi ingen informasjon om senere bruk av snus. Vi vet f.eks. at en del slutter med snus. Det vil kunne føre til skjevheter i klassifikasjon av hvem som er eksponert og ikke. Dette vil gjennomgående føre til en svekkelse av en sann sammenheng. Bare en mindre andel av studiene har informasjon om mengden av snus som brukes. Dette vil ha betydning hvis en effekt har en høyere doseterskel. Et eksempel på dette er diabetes type 2, hvor økt risiko bare er påvist hos dem med et høyt forbruk av snus. Et annet problem er endringer i snusens sammensetning over tid. Vi vet f.eks. at innholdet av TSNA i svensk snus er gått noe ned, mens det er kommet snus på markedet med høyere nikotininnhold.

Når det gjelder tobakkseksponering, omhandler denne rapporten først og fremst personer som bare har brukt snus. I noen studier er det også personer som har brukt røyketobakk. Man kan prøve å justere for effekten av røyking, men i mange tilfelle fører dobbelbruk til at røykingen blir mindre enn hos rene røykere og man står i fare for å overjustere og dermed viske ut eventuelle sanne sammenhenger mellom snusbruk og helseutfall. I de fleste tilfellene har studiene justert for ulike faktorer som kan påvirke sammenhengen mellom snusbruk og utfallet. Selv om det kan forekomme feilklassifisering når det gjelder utfall, som også kan svekke en evt. sann sammenheng, er studiene mindre utsatt for slike problemer enn for skjevheter i eksponeringsinformasjonen. Et gjennomgående problem har vært at det i flere studier er få som kun har brukt snus

samtidig med at utfallene (helseskadene) er sjeldne. Det betyr at en må ha svært store studier med mange deltakere for å kunne avdekke eventuelle sammenhenger. Til slutt er det slik at mange av befolkningsstudiene har hentet informasjon fra studier der formålet ikke primært har vært å undersøke helsepåvirkning av snus, men hvor slik eksponering har vært registrert ved start.

Styrker og svakheter ved måten vi har vurdert helsefare ved bruk av svensk snus

For vurdering av helsefare hos mennesker utarbeidet vi systematiske oversikter basert på et systematisk litteratursøk. Minst to personer har uavhengig av hverandre vurdert titler og sammendrag som ble identifisert i litteratursøket opp mot inklusjonskriterier, og deretter vurdert inkluderte studier. Vi har innhentet informasjon, vurdert og sammenstilt forskningen etter internasjonalt anerkjente metoder (Cochrane). Videre har vi gradert tilliten til resultatene ved hjelp av en internasjonalt anerkjent metode (GRADE).

Vår systematiske tilnærming og transparente metoder er en styrke ved våre vurderinger av helserisiko ved bruk av svensk snus.

En generell svakhet med systematiske oppsummeringer er at de risikerer å 'gå ut på dato' så snart det systematiske litteratursøket er utført. Da vil man kunne gå glipp av nye studier publisert i perioden mellom litteratursøket og ferdigstillelse av oversikten. Det har skjedd også i dette tilfellet. Nordenstams doktorgradsavhandling ble tilgjengelig først i 2019. Hun har fulgt opp barn av mødre som brukte snus i svangerskapet helt til barna var fem-seks år gamle. Resultatene fra Nordenstam (2019) er omtalt i diskusjonen til kapittel 13 om svangerskapsutfall. Det er mulig at det kan være andre publikasjoner som vi ikke er kjent med.

Litteratursøket vårt omfattet tiden fra søket til FHI-rapporten 2014 og fremover. Vi har systematisk gått gjennom tidligere rapporter (FHI-2014 og Kunnskapssenteret 2005) og mener at vi har fanget opp de relevante studiene.

FHI-rapporten om snus fra 2014 tok med og beskrev, men la ikke vekt på publikasjoner som var utført av eller for eller betalt av tobakksindustrien. Vi har i denne rapporten ikke tatt dem med i vurderingen av helsefare, og i den grad vi har klart å identifisere dem, er de ekskludert fra resultatkapitlene. At vi ikke bygger på publikasjoner der det har vært forbindelse til tobakksindustrien, vil av mange bli sett som en styrke, som diskutert under vår fortolkning av mandatet i innledningen.

Andre kan mene at det er en svakhet å ikke ta med studier med forbindelse til tobakksindustrien, da de impliserte forskerne meget vel kan være både redelige og balanserte i sin vurdering. Det betyr at vi med en slik tilnærming står i fare for å minske det relevante tilfanget av forskningslitteratur som er tilgjengelig. For eksempel er de studiene vi har tilgjengelige om oralkreft, som er en sjelden kreftform, små studier med lav andel

av deltakere som bruker snus, med påfølgende brede konfidensintervaller. To kass-kontrollstudier som ble utelukket fra denne rapporten fordi de var delvis finansiert av tobakksindustrien nevnes her. Det gjelder Schildt og medarbeidere (1998) som rapporterte en grensesignifikant økt risiko for munnhulekreft og leppekreft hos tidligere snusbrukere (OR 1,8 (95 % ,9 til 3,5)). Og Lewin og medarbeidere (1998) som rapporterte en upresist anslått, men signifikant økt risiko for kreft i munnhule, svelg, strupehode og spiserør sett under ett knyttet til snusbruk (RR 4,7 (95 % KI 1,6 til 13,8)).

Brorparten av tilgjengelig informasjon om helsefare ved bruk av svensk snus hva gjelder risiko for kreft, hjerte- og karsykdom, psykisk lidelse, metabolsk syndrom, ikke-maligne effekter i munnhulen og diverse andre helseutfall er koblet til ni svenske kohorter. Den aller største, som også er den eldste, bygningsarbeiderkohorten, har i vår sammenheng omfattet deltakere rekruttert helt tilbake fra 1978. Gjennomsnittlig var arbeiderne i bygningsarbeiderkohorten i tredveårene ved oppstart. MONICA kohorten fra Norrbotten og Västerbotten startet rekruttering i 1986. Den neste kohorten fra Malmö, MDSC startet rekruttering i 1991 og ble raskt etterfulgt av to nye kohorter som startet året etter. WOLF som omfatter ansatte i helsevesenet, og VIP fra Västerbotten som begge startet i 1992. NMC, veldedighetsmarsjen var i 1997, SALT (tvillingstudien) startet i 1998. De to siste befolkningsstudiene var fra Skåne som startet i 1999, og Stockholm som startet i 2002.

I løpet av de snart 40 årene som har gått siden den første av disse kohortene startet, har det blitt publisert mange artikler om hver av dem. Ingen av disse ni kohortene hadde opprinnelig som hovedmål å undersøke helseisiko ved bruk av svensk snus, men de registrerte bruk av snus, røyk og kombinasjoner av dem ved inntak til kohorten, så det har vært mulig å bruke disse som utgangspunkt for å hente informasjon om mulig sammenheng mellom tobakksvaner ved inklusjon og diverse helseutfall.

De fleste publikasjonene har tatt utgangspunkt i én av kohortene, andre forfattere eller samme forfattergruppe kan ha publisert igjen noen år senere om samme helseutfall, med lik eller ulik behandling av dataene. Gjentatte undersøkelser over tid kan gi informasjon om en slags utvikling over tid, men kan også skape forvirring. Det kan være overlapping mellom analysene både i geografi og individer, og derved blir det svært vanskelig å vurdere sammenstilling av resultater fra flere studier statistisk siden man ikke ønsker å telle samme person mer enn én gang.

Samleanalyser av enkeltindivider fra flere kohorter er en bra løsning på disse utfordringene, og det er en styrke at vi har hatt flere av dem tilgjengelig for vurderingen av helseisiko ved bruk av svensk snus. Ved tilgang på informasjon fra alle de ni kohortene, oppnår man et mye større antall deltakere. Ved at man da henter personspesifikk informasjon fra registre, telles hver person kun en gang.

Araghi og medarbeidere (2017a) utførte en samleanalyse for alle ni kohortene for å se på risiko for kreft i bukspyttkjertelen, og risiko for kreft i tykktarm og endetarm

(Araghi og medarbeidere 2017b). Hansson og medarbeidere (2014) utførte en samleanalyse for åtte av de ni kohortene for risiko for hjerneslag og risiko for død etter hjerneslag. Hansson og medarbeidere (2012) utførte en samleanalyse av åtte kohorter for risiko for hjerteinfarkt. Hergens og medarbeidere (2014) utførte en samleanalyse med sju av disse ni kohortene for å undersøke atrieflimmer. Carlsson og medarbeidere (2017) utførte en samleanalyse av fem kohorter for å undersøke risiko for diabetes type 2. Yang og medarbeidere (2017) utførte samleanalyse av sju kohorter for å undersøke risiko for Parkinsons sykdom. Vi har lagt vekt på samleanalysene for de helseutfall der slike studier har vært tilgjengelige.

I beskrivelsen av TSNA og nikotin har vi tatt utgangspunkt i tidligere publiserte gjennomganger samt nyere oversiktsartikler som er identifisert i vårt litteratursøk. For ytterligere å belyse problemstillingene rundt effektene har vi også omtalt mer primærlitteratur av betydning for konklusjonene her. I tillegg har vi benyttet anerkjente metoder for å beregne kreftrisiko ved eksponering for TSNA knyttet til snusbruk.

I den endelige vurderingen av hvert helseutfall er også kunnskap om nikotin og TSNA trukket inn, samt kunnskap om helseeffekter ved bruk av andre tobakksprodukter (både andre røykfrie tobakksprodukter og røyketobakk). Disse kan belyse usikkerhet ved funn i studiene av svensk snus. I studiene av kreft vil f.eks. tobakksprodukter med noe høyere nivå av TSNA gi tydeligere utslag, f.eks. anses bruk av enkelte typer amerikansk snus sikkert å øke risikoen for munnhulekreft. I de tilfellene helseutfallene er relatert til nikotin vil studier av helseeffekter av andre tobakksprodukter med tilsvarende nikotininnhold også være relevante for svensk snus.

Det er god overensstemmelse mellom det vi finner av kunnskap om TSNA og nikotin og helseutfall som er assosiert med bruk av snus.

Generaliserbarhet/overføringsverdi av resultatene

Cellestudier brukes i stor grad for å avklare om eksponering har en virkning samt for å avklare virkningsmekanismene. Forsøk kan utføres med celler fra dyr eller mennesker. Observasjon man gjør i cellestudier kan ikke direkte overføres til hele organismer. Kunnskap fra dyreforsøk utgjør ofte hovedgrunnlaget for vurdering av helsefare ved eksponering for et potensielt helseskadelig stoff. I slike tilfeller kan en vanligvis ikke gjøre forsøk med mennesker. Forsøksdyr (vanligvis rotter eller mus) representerer en komplett organisme med fysiologiske reguleringsmekanismer som ikke kan gjenskapes i cellekulturer. Dyreforsøk benyttes til å studere effekter på hele organismen, spesifikke organer og på cellenivå. Overføring av kunnskap fra slike studier til mennesker omfatter ekstrapolering fra dose-responsforholdet i testdyrene til situasjonen hos mennesker, idet man tar hensyn til variasjonen hos mennesker og mulige følsomme befolkningsgrupper (IPCS 1987 og 1994).

De tobakksesifikke nitrosaminene, NNK, omdanningsproduktet NNAL samt NNN er de vanligste kreftfremkallende stoffer i røykfri tobakk/snus. En rekke studier har entydig vist at forsøksdyr utvikler kreft etter eksponering for NNK, NNAL og NNN. NNK gir lungekreft i flere dyrearter (mus, rotter og hamstere), uavhengig av eksponeringsvei. NNK-indusert kreft opptrer også i nesehule, lever og bukspyttkjertel hos forsøksdyr, men ikke i munnhule eller spiserør. Eksponering for NNK-metabolitten NNAL er også vist å gi lungesvulster i gnagere. Organlokalisering av svulster etter NNN-eksponering er avhengig av dyreart og eksponeringsvei. Eksempelvis har rotter større tilbøyelighet for å utvikle svulster i spiserør, munnhule og nesehule etter NNN-eksponering via munnhule eller injeksjon under huden, mens mus utvikler svulster i lunge, formage og i begrenset omfang i lever.

For både NNK og NNN er en viktig virkningsmåte for kreftutvikling knyttet til disse stoffenes omdanning til reaktive og mer toksiske forbindelser ved hjelp av enzymer som finnes blant annet i celler i lever, lunge og munnhule både hos dyr og mennesker. Binding av disse reaktive omdanningsproduktene til DNA kan gi mutasjoner og lede til kreftutvikling. En slik virkningsmekanisme for kreftutvikling underbygges av at DNA-binding og mutasjoner forekommer i de samme vev/organer der man fortrinnsvis finner kreft etter eksponering for henholdsvis NNK eller NNN i dyreforsøk. I samsvar med observasjoner fra celle- og dyreforsøk er det også rapportert sammenheng mellom mengden NNAL (nedbrytningsprodukt av NNK) i serum og urin hos røykere og lungekreft. I tillegg har to studier rapportert en sammenheng mellom markører som indikerer høy NNN-eksponering og kreftrisiko i hode, hals og spiserør blant røykere.

I tråd med tidligere vurderinger fra blant annet IARC mener vi svensk snus ikke er vesensforskjellig fra annen snus, idet den inneholder mange av de samme stoffene, slik som TSNA. Selv om konsentrasjonene av TSNA er lavere i svensk snus enn i andre former for røykfri tobakk, må snus utfra sin sammensetning og bruk vurderes som potensielt kreftfremkallende på linje med annen røykfri tobakk.

Spørsmålet er om kreftrisikoen ved svensk snus er så liten at den er neglisjerbar som et folkehelseproblem. Risikoestimatene for NNK og NNN varierer, men bruk av snus vil føre til økt risiko for utvikling av enkelte kreftformer sammenliknet med ingen bruk av snus. Basert på data fra dyreforsøk og humane eksponeringsnivåer ligger den mengden NNK og NNN som man eksponeres for ved bruk av snus med lavt innhold av TSNA på et nivå som gjør at kreftrisikoen i forhold til EFSA og US EPAs anbefalinger er av betydning for folkehelsen. Dette underbygger de foreliggende epidemiologiske studier av snusbruk som finner at bruk av svensk snus sannsynligvis medfører en økning i risiko for noen kreftsykdommer.

Nikotin synes ikke å være kreftfremkallende i seg selv. Studier med celler i kultur og dyreeksperimentelle studier indikerer imidlertid at nikotin kan utløse effekter og virke på måter som kan fremme kreftutvikling. Disse funnene underbygges av dyrestudier som blant annet viser at nikotin kan fremme kreftutvikling initiert av både andre

kreftfremkallende stoffer enn NNK og etter initiering med NNK. I tillegg er det vist at nikotin fremmer utvikling av forstadier til kreft i celler fra bukspyttkjertel med uttrykk av en mutasjon som ofte forekommer ved kreftutvikling hos mennesker. Videre kan nikotin hemme den helbredende effekten av flere former for kreftbehandling. Dette overensstemmer også med studier som har vist at fortsatt bruk av snus øker dødelighet av allerede oppstått kreft.

Nikotin er et av de viktigste virkestoffene i tobakk og har et betydelig vanedannende potensial. Nikotin virker primært ved å stimulere nikotinkolinerge reseptorer og sekundært ved økt frigivelse av forskjellige signalmolekyler i og utenfor sentralnervesystemet. De nikotinkolinerge reseptorene aktiverer flere cellulære signalveier involvert i fysiologiske funksjoner. Nikotins aktivering av disse reseptorene vil imidlertid også formidle mange av nikotinets uønskede effekter.

En svakhet ved denne rapporten kan imidlertid sies å være at vi ikke har vurdert avhengighet av snus som et helseutfall. Vi kan anta at ikke bare sykkelighet og dødelighet, men også avhengighet, er et viktig utfall for den enkelte som vurderer å begynne med eller slutte å bruke snus. Dette forholdet er imidlertid vurdert til å ligge utenfor rapportens mandat.

Med hensyn til andre helseutfall (effekter på hjerte-kar systemet, svangerskapseffekter, lungeutvikling, mental helse, psykisk lidelse) foreligger det både mekanistiske studier med celler i kultur og flere dyrestudier som underbygger observasjoner i mennesker og de epidemiologiske studier som foreligger.

Tilgjengelige observasjonsstudier om helserisiko ved bruk av svensk snus er hovedsakelig utført i Sverige i perioden fra 1978 og fremover. De aller fleste av dem har kun inkludert menn med begrunnelse at de har funnet få kvinner som brukte snus slik at det ikke er mulig å undersøke helseeffektene av snusbruk. Et unntak er studier av bruk av snus blant kvinner under svangerskapet. Fordi det er store likhetstrekk mellom den svenske og norske befolkning er det god grunn til å tro at funn fra studier av bruk av svensk snus blant svenske menn er direkte overførbare til norske menn som bruker svensk snus.

Mangel på informasjon om hvordan bruk av svensk snus blant kvinner påvirker helserisiko er en utfordring. Det er grunn til å tro at det er store forskjeller mellom kvinner og menn når det gjelder hvordan bruk av snus påvirker utvikling av for eksempel kreft og hjerte- og karsykdom.

I Norge er det nå flere unge kvinner som bruker snus enn i Sverige, der de epidemiologiske studiene hovedsakelig er utført. Den høyere bruksfrekvensen av snus blant norske kvinner vil utgjøre en betydelig større absolutt risiko for uheldige svangerskapsutfall blant norske kvinner enn blant kvinner i Sverige.

I følge en svensk snus- og sigarprodusent (Rutquist og medarbeidere 2011) er svensk snus blitt gradvis mindre skadelig siden 1970-tallet. Mot slutten av 1990-årene ble det innført selvpålagte krav om relativt lave nivåer av visse skadelige innholdsstoffer (blant annet TSNA). Dette kan ha ført til at svensk snus er ansett som mindre kreftfremkallende enn annen snus. Det er også blitt hevdet at denne nye versjonen av svensk snus medfører at eldre studier som omhandler bruk av tidligere versjon av svensk snus har resultater som ikke lenger er helt relevante. På den annen side er det ikke dokumentert i humane studier at risikoen for helseskade er redusert med nyere type svensk snus.

De fleste studiene som vi har basert våre konklusjoner på, har hentet informasjon om helseutfallet opptil flere tiår etter innføringen av de selvpålagte kravene mot slutten av 1990 årene. Vi mener derfor at våre konklusjoner uansett er relevante for dagens brukere av svensk snus i Norge, og andre steder der man bruker denne type snus.

Overenstemmelse med annen litteratur/ andre oversikter

Det er kommet flere studier om helserisiko ved bruk av svensk snus siden forrige FHI-rapport om svensk snus (2014), og enda flere siden Kunnskapssenterrapporten fra 2005. Den foreliggende rapporten (Helsersisiko ved snusbruk 2019) omhandler studier om bruk av svensk snus, uavhengig av publiseringsdato, og vi bygger derfor våre konklusjoner på alle tilgjengelige studier om bruk av svensk snus. Siden forrige rapport er det blant annet utført noen samleanalyser der personer fra flere (opptil ni) kohortstudier er inkludert i felles analyse.

En forskjell mellom vår rapport og andre tilgjengelige rapporter om helserisiko ved bruk av svensk snus, er at vi i denne rapporten har gradert vår tillit til effektestimaterne ved hjelp av verktøyet GRADE. Ved graderingen har vi systematisk vurdert alle effektestimaterne på lik måte, transparent og ut ifra forhåndsbestemte kriterier. Dette har medført tre betydelige forskjeller sammenliknet med andre rapporter om snus.

For det første har graderingen ført til at vi beskriver resultatene på en annen måte. Vi uttrykker oss med formuleringer som «det er sannsynlig at ...», og «det er mulig at ...», eller «vi er usikre på om ...». Det kan være nyttig å huske på at det er de samme resultatene fra de samme studiene som andre omtaler på en sterkere måte.

For det andre har systematisk bruk av GRADE hjulpet oss å tydelig vise hvilke resultater vi kan ha større tiltro til. Det er de resultatene der det er påvist en stor effekt eller en dose-respons sammenheng. Disse resultatene omtaler vi konsekvent med «sannsynlig» (som indikerer at vi har moderat tillit til effektestimateret), heller enn «mulig» (lav tillit til effektestimateret).

For det tredje har graderingen fått oss til å vurdere de såkalte ikke-signifikante resultatene på en gjennomtenkt og balansert måte. Er det virkelig ingen forskjell? Eller er det,

som vi konkluderte i de fleste tilfellene, ikke nok styrke i tilgjengelige studier til å kunne konkludere om bruk av svensk snus påvirker det undersøkte helseutfallet og eventuelt i hvilken retning.

I våre konklusjoner om mulige sammenhenger mellom bruk av svensk snus har vi også tatt hensyn til kunnskap om at snus inneholder kreftfremkallende TSNA og nikotin. Denne kunnskapen vil kunne bidra når vi skal vurdere om sammenhengen med helseutfallet er biologisk plausibelt. Vi har også tatt hensyn til kunnskap om andre tobakksprodukter kan føre til helseskader i den grad det er relevant for snus.

En nylig publisert systematiske oversikter av Asthana og medarbeidere (2018) oppsummerte bruk av røykfri tobakk, inklusive snus, i et globalt perspektiv og undersøkte risikoen for munnhulekreft. Asthana og medarbeidere (2018) inkluderte tre studier om bruk av svensk snus. Disse omfattet Luo og medarbeidere (2007) som er omtalt i denne rapporten, og to som vi ikke tok med i våre vurderinger på grunn av forbindelser med tobakksindustrien, Lewin og medarbeider (1988) og Schildt og medarbeidere (1998). Asthana og medarbeidere (2018) inkluderte ikke Roosaar og medarbeidere (2008) som fulgte 9 976 svenske menn som brukte svensk snus. Asthana og medarbeidere (2018) konkluderer på et globalt nivå, som inkluderer både svensk snus, amerikansk snus, pan tobakk/betel eller tobacco quid, gutkha, oral snuff, nasal snuff, Mainpuri tobakk, toombak og annet, at snusbruk øker risikoen for oralkreft (OR 3,52 (2,75 til 4,51)), og at risikoen for oralkreft var høyere for kvinner enn for menn. Vår oversikt som kun ser på bruk av svensk snus og helserisiko for munnhulekreft fant at det foreligger for lite informasjon til å kunne konkludere.

Vidyasagaran og medarbeidere (2016) undersøkte bruk av snus og dødelige og ikke-dødelige hjerteinfarkt og hjerneslag. Vidyasagaran og medarbeidere (2016) inkluderte ti studier som omhandler svensk snus, men klarte, som vi har forklart tidligere, å slå sammen flere overlappende studier fra bygningsarbeiderkohorten i samme meta-analyse. Vidyasagaran og medarbeidere (2016) konkluderer, etter dobbelttelling av relativt unge menn, at de ikke fant signifikant assosiasjon mellom bruk av snus og risiko for ikke-dødelig og dødelig hjerneslag, og ikke-dødelig hjerteinfarkt. Forfatterne fant imidlertid signifikant assosiasjon mellom snusbruk og dødelig hjerteinfarkt. Vår oversikt som inkluderte flere nyere samleanalyser, med flere svenske kohorter, konkluderte sterkere; det er sannsynlig at risikoen for dødelig utfall av hjerteinfarkt og hjerneslag er større for de som bruker snus.

Etter vårt litteratursøk, ble det publisert flere systematiske oversikter som omhandler bruk av snus og hjerte- og karsykdommer. Rostron og medarbeidere (2018), Gupta og medarbeider (2018), Gupta og medarbeider (2019), Sinha og medarbeidere (2018). Disse oversiktene har basert seg på de samme svenske kohortene som oss, og har stort sett lignende konklusjoner som oss, nemlig at effektestimatene i studiene om hjerte- og karsykdommer har så brede konfidensintervaller at det ikke kunne konkluderes. I motsetning til oss konkluderte Rostron og medarbeidere (2018) med at det ikke var observert en økning i risikoen for hjerte- og karsykdommer ved bruk av svensk snus.

To oversiktsartikler, Ratsch og Bogossian (2014) og Inamdar og medarbeidere (2015) som omhandlet helsekonsekvenser av snusbruk hos gravide ble funnet i vårt nye søk. Begge oversiktsartiklene hadde et globalt perspektiv, og begge utførte sine litteratursøk i 2013. Inamdar og medarbeidere (2015) inkluderte kun én svensk studie, England og medarbeider (2003). Ratsch og Bogossian (2014) inkluderte sju studier fra Sverige, i tillegg til ti fra India, to fra Alaska, én fra Sør-Afrika og én fra Pakistan. Ratsch og Bogossian (2014) konkluderte som oss med at bruk av snus førte til en økt risiko for dødfødsel og økt risiko for liten for gestasjonsalder. Ratsch og Bogossian (2014) konkluderte også med at snusbruk i svangerskapet endret ratio gutte- og jentebarn blant levendefødte. Dette er ikke, etter det vi er kjent med, blitt undersøkt i de svenske studiene av snusbruk og svangerskapsutfall.

Eksisterende kunnskap fra celle- og dyrestudier tilsier at nikotin har en rekke helseskadelige effekter hos mennesker. Vi mener det derfor er viktig å beskrive grundig nikotins effekter og bakenforliggende virkningsmekanismer slik man finner i eksperimentelle studier med celler i kultur og dyreforsøk. Når vi ikke har resultater fra studier i mennesker utgjør kunnskap fra slike studier ofte hovedgrunnlaget for vurdering av helsefare ved eksponering for et potensielt helseskadelig stoff.

Det foreligger noen rapporter som nedtoner nikotins helseskadelige potensiale. Et eksempel på dette er en rapport fra Public Health England (PHE), "Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products" (2018). Denne rapporten har imidlertid ikke vurdert nikotin grundig, men baserer seg på rapporten fra Royal College of Physicians (RCP) fra 2016. RCP har imidlertid heller ingen toksikologisk gjennomgang av nikotin, kun en oppsummering på en knapp halv side. American Cancer Society (ACS) har en kort omtale som etter vår oppfatning er i tråd med vår rapport når det gjelder kreft.

The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM) "Public Health Consequences of e-cigarettes" (2018) inneholder en mer grundig gjennomgang av nikotins effekter. Vår forståelse av nikotins helseskadelige potensiale er i overensstemmelse med det som fremkommer i NASEM rapporten. Vi vil imidlertid kommentere et punkt. NASEM beskriver i likhet med oss hvordan kunnskap fra eksperimentelle studier indikerer at nikotin kan være en promotor ved kreftutvikling, men mener det ikke er studier som indikerer at dette er tilfelle i mennesker. Dette er vi uenige i. Befolkningsstudier har vist økt dødelighet for noen kreftformer ved bruk av snus. En mulig forklaring på disse observasjonene kan være nikotins virkning på svulstutvikling slik man ser det i de eksperimentelle studiene på celler og i dyr. Dette omtales nærmere under kapitlet om snus og kreft.

Snus og «Global Burden of Disease Study (GBD)»

GBD 2016 fant at det ikke forelå tilstrekkelig evidens til å produsere sykdomsbyrdeestimer på snus etter GBDs kriterier. Skadevirkninger ved bruk av snus hos gravide på foster/barn eller svangerskapskomplikasjoner ble ikke vurdert i GBD 2016 analysen, heller ikke diabetes eller dødelighet etter hjerteinfarkt eller hjerneslag. Likevel ble sykdomsbyrden angitt som «0» i resultattabellen for land der snus er det dominerende røykfrie tobakksprodukt. Det er imidlertid viktig å skille mellom fravær av tilstrekkelig

evidens for en sammenheng og at det er tilstrekkelig evidens for fravær av sammenheng.

I GBD 2017 ble vurderingen av sykdoms-byrden av røykfri tobakk begrenset til tyggetobakk. Snus ble dermed ikke vurdert som risikofaktor i GBD 2017 som er den nyeste oppdaterte versjonen av GBD.

Manglende beregning av sykdomsbyrde fra snus i GBD utelukker ikke risiko for skadevirkninger av snus, og resultatene så langt må ses på bakgrunn av et relativt lite antall observasjonsstudier. Det må også tas i betraktning at GBD er et globalt prosjekt der landspesifikke risikofaktorer av kapasitetshensyn kan bli nedprioritert. Dette betyr at det ikke er noen motsetning mellom GBD 2017 og våre funn av at bruk av svensk snus øker risiko for en rekke helseskader.

Kunnskapshull

For de fleste helseutfall mangler data om helserisiko av å bruke svensk snus hos kvinner.

Noen av helserisikovurderingene i befolkningsstudier har usikker konklusjon, og kan derfor kvalifisere som kunnskapshull. Befolkningsstudier, dyrestudier, og kunnskapen om egenskaper ved TSNA og nikotin viser imidlertid at kunnskapsgrunlaget om helserisiko ved bruk av svensk snus er tilstrekkelig til å ta beslutninger om folkehelseiltak.

17. Konklusjon

Det har vært en økning i bruk av svensk snus i Norge de siste tiårene, særlig blant unge voksne, og spesielt blant unge kvinner. Flertallet av personer som bruker snus er tidligere røykere, men det har de siste 15 årene vært en økning i andelen snusbrukere uten forutgående røykeerfaring. I perioden 2016-2018 hadde 33 % av menn og 40 % av kvinner ikke røykt før de begynte med snus. Dette er en økning fra perioden 2004-2006, da 23 % av menn og 12 % av kvinner som hadde brukt snus noen gang aldri hadde røykt.

Dyrestudier og forsøk med celler har vist at både nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer har en rekke effekter som kan ha uønskede helsemessige konsekvenser av varierende alvorlighetsgrad.

Forskning på helserisikoen ved bruk av svensk snus hos mennesker, kommer hovedsakelig fra observasjonsstudier med de begrensninger som ligger i slike studier, Basert på systematiske oversikter over forskning på mennesker som bruker svensk snus sammenlignet med mennesker som ikke bruker snus, kunnskap om egenskaper ved innholdsstoffer (TSNA og nikotin), dyrestudier med snus, og på bakgrunn av kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter konkluderer vi at:

- det er sannsynlig at bruk av snus øker risikoen for kreft i spiserøret og bukspyttkjertelen, og det er mulig at svensk snus øker risikoen for kreft i magesekk og endetarmen
- det er mulig at bruk av svensk snus øker dødeligheten etter en kreftdiagnose (alle typer kreft samlet), både når dødsårsak regnes som kreftrelatert og for alle dødsårsaker
- det er sannsynlig at bruk av svensk snus øker risikoen for høyt blodtrykk
- det er sannsynlig at risikoen for å dø i ukene etter gjennomgått hjerteinfarkt og hjerneslag er økt, og det er mulig at det er en økt risiko for å dø også på lengre sikt etter hjerneslag
- det er mulig at risikoen for å dø etter hjerteinfarkt halveres dersom man slutter å bruke snus etter hjerteinfarkt sammenliknet med om man fortsetter å bruke snus
- det er mulig at bruk av svensk snus øker risikoen for ikke-affektiv psykose, vektøkning og fedme
- det er sannsynlig at høyt forbruk av svensk snus øker risikoen for diabetes type 2 og metabolsk syndrom

Dersom kvinner bruker svensk snus i svangerskapet er det sannsynlig at det er økt risiko for:

- prematur (for tidlig) fødsel

Dersom kvinner bruker svensk snus i svangerskapet er det mulig at det er økt risiko for:

- dødfødsel
- keisersnitt
- at den nyfødte er liten for gestasjonsalder, har redusert fødselsvekt, får kortvarig pustestans, har leppe-/ganedefekter og økt mengde nedbrytningsprodukter av nikotin i urinen

En studie fant at bruk av svensk snus reduserte risikoen for å få Parkinsons sykdom.

For mange andre helseutfall var det for lite informasjon til å konkludere om snus påvirker risikoen for helseutfallet, og eventuelt i hvilken retning.

Referanser

Alfredsson L and Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Apr 1;9(4). pii: a028944. doi: 10.1101/cshperspect.a028944.

Alfredsson L, Hammar N, Fransson E, de Faire U, Hallqvist J, Knutsson A, Nilsson T, Theorell T, Westerholm P. Job strain and major risk factors for coronary heart disease among employed males and females in a Swedish study on work, lipids and fibrinogen. Scand J Work Environ Health. 2002; 28(4):238-48.

Amrhein V, Greenland S, McShane B. Retire statistical significance. Comment in Nature 2019; 567: 305-7.

Andersson MLE, Bergman S, Söderlin MK. The effect of snuff (smokeless tobacco) on disease activity and function in rheumatoid arthritis. Experiences from a better anti-rheumatic Pharmacotherapy, a longitudinal multicenter study on early rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2013;19(1):14-18.

Andersson TM, Engholm G, Brink AL, Pukkala E, Stenbeck M, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Storm H. Tackling the tobacco epidemic in the Nordic countries and lower cancer incidence by 1/5 in a 30-year period-The effect of envisaged scenarios changing smoking prevalence. Eur J Cancer. 2018;103: 288-298.

Angman M, Eliasson M. [Snuff and blood pressure. Cross-sectional study of blood pressure in rest among men in the MONICA study in Northern Sweden]. Lakartidningen 2008;105(48-49):3530-5.

Antoniewicz L, Novo M, Bosson J, Lundback M. Brief exposure to Swedish snus causes divergent vascular responses in healthy male and female volunteers. PloS one 2018; 13, e0195493.

Araneda D, Korhonen T, Laatikainen T, Haukkala A, Rose RJ, Kaprio J. Association of snus experimentation in late adolescence with daily cigarette smoking in early adulthood: a longitudinal study among Finnish men. Scandinavian J Public Health 2019: 1-8.

Arefalk G, Hambræus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. Circulation 2014; 130, 325-332.

Arefalk G, Hergens MP, Ingelsson E, Arnlov J, Michaelsson K, Lind L, et al. Smokeless tobacco (snus) and risk of heart failure: results from two Swedish cohorts. European journal of preventive cardiology 2012;19(5):1120-7.

Ascherio A, Munger KL, Lunemann JD: The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012, 8:602–612

Araghi M, Galanti MR, Lundberg M, Lager A, Engström G, Alfredsson L, Knutsson A, Norberg M, Sund M, Wennberg P, Trolle Lagerros Y, Bellocco R, Pedersen NL, Östergren PO, Magnusson C. Use of moist oral snuff (snus) and pancreatic cancer: Pooled analysis of nine prospective observational studies. *Int J Cancer*. 2017; 141: 687-93.

Araghi M, Galanti MR, Lundberg M, Liu Z, Ye W, Lager A, Engström G, Manjer J, Alfredsson L, Knutsson A, Norberg M, Palmqvist R, Gylling B, Wennberg P, Trolle Lagerros Y, Bellocco R, Pedersen NL, Östergren PO, Magnusson C. Smokeless tobacco (snus) use and colorectal cancer incidence and survival: Results from nine pooled cohorts. *Scand J Public Health* 2017; 45: 741-8.

Asplund K. [Snuff is less dangerous than smoking for the cardiovascular system. Wrong to hide the scientific basis which does not confirm the hypothesis]. *Lakartidningen* 2003;100(28-29):2392-3.

Asthana S, Satyanarayana L, Kaliash U, Sinha DN, Mehrotra R. Association of smokeless tobacco use and oral cancer: A systematic global review and meta-analysis. *Nicotine & Tobacco research* 2018;1-10. Doi.10.1093/ntr/nty074.

Baba S, Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG*. 2013;120(4):456-62.

Baba S, Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(4):297-304.

Baba S, Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of snuff and smoking habits in early pregnancy on risks for stillbirth and early neonatal mortality. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2014;16(1):78-83.

Balshem H, Helfand M, Schunemann H, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 401-6.

Bellocco R, Jia C, Ye W, Lagerros YT. Effects of physical activity, body mass index, waist-to-hip ratio and waist circumference on total mortality risk in the Swedish National March Cohort. *European journal of epidemiology* 2010;25(11):777-88.

Bjelke E, Schuman LM, red. Chewing of tobacco and use of snuff. Relationship to cancer of pancreas and other sites in two prospective studies. *Proceedings of the 13th International Cancer Congress; Seattle; 1982*.

Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *American journal of public health* 1994;84(3):399-404.

Boffetta P, Aagnes B, Weiderpass E, Andersen A. Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs. *Int J Cancer* 2005; 114(6): 992-5.

Byhamre ML, Gustafsson PE, Jansson JH, Wennberg M, Hammarström A, Wennberg P. Snus use during the life-course and risk of the metabolic syndrome and its components. *Scand J Public Health* 2017;45: 733-40.

Carlsson F, Merlo J, Lindström M, Ostergren PO, Lithman T. Representativity of a postal public health questionnaire survey in Sweden, with special reference to ethnic differences in participation. *Scand J Public Health*. 2006; 34(2):132-9.

Carlsson S, Andersson T, Araghi M, Galanti R, Lager A, Lundberg M, Nilsson P, Norberg M, Pedersen NL, Trolle Lagerros Y, Magnusson C. Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts. *J Internal Med* 2017; 281: 398-406. Doi:10.1111/joim.12592.

Dafar A, Çevik-Aras H, Robledo-Sierra J, Mattsson U and Jontell M(2016) Factors associated with geographic tongue and fissured tongue, *Acta Odontologica Scandinavica*, 74:3, 210-216, DOI: 10.3109/00016357.2015.1087046

Dahlin S, Gunnerbeck A, Wikstrom AK, Cnattingius S, Edstedt Bonamy AK. Maternal tobacco use and extremely premature birth - a population-based cohort study. *BJOG*. 2016;123(12):1938-46.

Dahlstrom A, Ebersjo C, Lundell B. Nicotine exposure in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2004;93(6):810-6.

Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 1996; 94(5): 878-81.

Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA Study. *Artherosclerosis* 1995; 113: 41-53.

Eliasson M, Asplund K, Nasic S, Rodu B. Influence of smoking and snus on the prevalence and incidence of type 2 diabetes amongst men: the Northern Sweden MONICA Study. *J Int Med* 2004; 256: 101-10.

England LJ, Levine RJ, Mills JL, Klebanoff MA, Yu KF, Cnattingius S. Adverse pregnancy outcomes in snuff users. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):939-43.

Eriksson M, Holmgren L, Janlert U, Jansson JH, Lundblad D, Stegmayr B, Söderberg S, Eliasson M. Large improvements in major cardiovascular risk factors in the population of northern Sweden: the MONICA study 1986-2009. *J Intern Med*. 2011;269(2):219-31. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02312.x.

Grøtvedt L, Forsén L, Ariansen I, Graff-Iversen S, Lingaas-Holmen t. Impact of snus use in teenage boys on tobacco use in young adulthood; a cohort from the HUNT Study Norway. *BMC Public Health* 2019;19(1):1265. doi: 10.1186/s12889-019-7584-5.

Guyatt GH, Oxman AD, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, deBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schunemann H. GRADE guidelines 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epi* 2011; 64: 383-394.

Gudnadóttir AÝ, Ólafsdóttir IS, Middelveld R, Ekerljung L, Forsberg B, Franklin K, Lindberg E, Janson C. An investigation on the use of snus and its association with respiratory and sleep-related symptoms: a cross-sectional population study. *BMJ Open* 2017; 7: e115486. doi:10.1136/bmjopen-2016-015486.

Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikstrom AK, Granath F, Wickstrom R, Cnattingius S. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(1):e84715.

Gunnerbeck A, Wikstrom AK, Bonamy AK, Wickstrom R, Cnattingius S. Relationship of maternal snuff use and cigarette smoking with neonatal apnea. *Pediatrics*. 2011;128(3):503-9.

Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. A systematic review on association between smokeless tobacco & cardiovascular disease. *The Indian Journal of Medical Research* 2018; 148 (1): 77-89.

Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2019; 21 (1): 25-31.

Gustavsen MW, Page CM, Moen SM, Bjølgerud A, Berg-Hansen P, Nygaard OG, Sandvik L, Lie BA, Celius EG, Harbo HF. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurology* 2014;14:196.

Haglund B, Eliasson M, Stenbeck M, Rosen M. Is moist snuff use associated with excess risk of IHD or stroke? A longitudinal follow-up of snuff users in Sweden. *Scandinavian journal of public health* 2007;35(6):618-22.

Hansson J, Galanti MR, Magnusson C, Hergens MP. Weight gain and incident obesity among male snus users. *BMC public health* 2011;11:371.

Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocco R, Engstrom G, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Pedersen NL, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. 2014. Snus (Swedish smokeless tobacco) use and risk of stroke: pooled analyses of incidence and survival. *J Int Med* 2014; 276: 87-95.

Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocco R, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Nilsson P, Pedersen NL, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. Use of snus and acute myocardial infarction: Pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epi* 2012; 27(10): 771-9. Doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9704-8>.

Hansson J, Pedersen NL, Galanti MR, Andersson T, Ahlbom A, Hallqvist J, et al. Use of snus and risk for cardiovascular disease: results from the Swedish Twin Registry. *J Int Med* 2009; 265(6): 717-24.

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

Hedstrom AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L: Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013, 19:1009–1013

Hellqvist L, Rolandsson M, Hugoson A, Lingström P, Birkhed D. Dental caries and associated factors in a group of Swedish snus users. *Swed Dent J* 2015; 39: 47-54

Helsedirektoratet 2019. A nordic project of quality indicators of oral health, Rapport IS-2799.

Hemberg A, Holmberg H, Norberg M, Nordin P. Tobacco use is not associated with groin hernia repair, a population-based study. *Hernia* 2017; 21(4), 517-523.

Hendin YH, Veffler JR, Lewis MJ, Ling PM. Beyond the brotherhood: Skoal bandits' role in the evolution of marketing moist smokeless tobacco pouches. *Tobacco Induced Dis* 2017; 15:46.

Henley SJ, Connell CJ, Richter P, Husten C, Pechacek T, Calle EE, Thun MJ. Tobacco-related disease mortality among men who switched from cigarettes to spit tobacco. *Tobacco Control* 2007; 16: 22-8. Doi: 10.1136/tc.2006.018069.

Hergens MP, Ahlbom A, Andersson T, Pershagen G. Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2005;16(1):12-6.

Hergens MP, Alfredsson L, Bolinder G, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Long-term use of Swedish moist snuff and the risk of myocardial infarction amongst men. *Journal of internal medicine* 2007;262(3):351-9.

Hergens MP, Galanti R, Hansson J, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocco R, Eriksson M, Fransson EI, Hallqvist J, Jansson JH, Knutsson A, Pedersen N, Lagerros YT, Ostergren PO, Magnusson C, 2014. Use of Scandinavian moist smokeless tobacco (snus) and the risk of atrial fibrillation. *Epidemiology* 2014; 25, 872-876.

Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Terent A, Ye W. Smokeless tobacco and the risk of stroke. *Epidemiology* 2008;19(6):794-9.

Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *Journal of internal medicine* 2008; 264(2):187-94.

Higgins JPT, Green S, red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 utg: The Cochrane Collaboration; 2011. Tilgjengelig fra: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>

Hirsch JM, Wallström M, Carlsson AP, Sand L. Oral cancer in Swedish snuff dippers. *Anticancer Res*. 2012; 32(8): 3327-30.

Hirsch J-M and Thilander H. Snuff-induced lesions of the oral mucosa – an experimental model in the rat. *Journal of Oral Pathology* 1981: 10: 342-353

Hirsch J-M and Johansson SL. Effect of long-term application of snuff on the oral mucosa: an experimental study in the rat *Journal of Oral Pathology* 1983: 12: 187-198

Hirsch J-M, Johansson SL and A. Vahlne. Effect of snuff and herpes simplex virus-1 on rat oral mucosa: possible associations with the development of squamous cell carcinoma *Journal of Oral Pathology* 1984; 13: 52-62

Høiland, II, de Weerd L, Mercer JB. The effect of oral uptake of nicotine in snus on peripheral skin blood circulation evaluated by thermography. *Temperature (Austin, Tex)* 2014; 1(3):220-6.

Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, Stegmayr B, Wester PO. Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ (Clinical research ed)* 1992;305(6864):1252-6.

Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, Janlert U, Asplund K. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34(6):1784-90.

IARC. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. 2004; Lyon, IARC Press.

IARC. Reversal of risk after quitting smoking. *IARC handbooks of cancer prevention*. Vol 11. Lyon: IARC, 2007. p1-371.

IARC. (2012). IARC (International Agency for Research on Cancer) *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 100E. Smokeless Tobacco* Retrieved from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E---8.pdf>

Inamdar AS, Croucher RE, Chokhandre MK, Mashyakhy MH, Marinho VC. Maternal Smokeless Tobacco Use in Pregnancy and Adverse Health Outcomes in Newborns: A Systematic Review. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2015;17(9):1058-66.

Jacobsen ID, Eriksen HM, Espelid I, Schmalfluss A, Ullbro C, Crossner C-G. Prevalence of dental caries among 16-year-olds in Troms County, Northern Norway. *Swed Dent J*, 2016; 40: 191-201.

Jiang X, Alfredsson L, Klareskog L, Bengtsson C. Smokeless tobacco (moist snuff) use and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from a case-control study. *Arthritis Care & Research* 2014; 66(10):1582-1586.

Johansson SE, Sundquist K, Qvist J, Sundquist J. Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2005;12(4):387-92.

Juarez SP, Merlo J. The effect of Swedish snuff (snus) on offspring birthweight: a sibling analysis. *PLoS One*. 2013;8(6): e65611.

Julkunen A, Heikkinen AM, Söder B, Söder PÖ, Toppila-Salmi S, Meurman JH. Autoimmune Diseases and Oral Health: 30-Year Follow-Up of a Swedish Cohort. *Dent. J* 2018; 6(1); doi:10.3390/dj6010001.

Knudsen AK, Tollånes MC, Haaland ØA, Kinge JM, Skirbekk V, Vollset SE. Sykdomsbyrde i Norge 2015. Resultater fra Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2015 (GBD 2015). [Disease Burden in Norway 2015. Results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2015 (GBD 2015)] Rapport 2017. Bergen/Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.

Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, 57; 4. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.641

Koskinen LO, Blomstedt PC. Smoking and non-smoking tobacco as risk factors in sub-arachnoid haemorrhage. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 114: 33-7.

Kreftregisteret 2018, Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2017 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2018. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>

Kreyberg I, Bains KES, Carlsen KH, Granum B, Gudmundsdóttir HK, Haugen G, Hedin G, Hilde K, Jonassen CM, Nordhagen LS, Nordlund B, Sjøborg KD, Skjerven HO, Staff AC, Söderhäll C, Vettukatil RM, Lødrup Carlsen KC. Stopping when knowing: use of snus and nicotine during pregnancy in Scandinavia. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00197-2018. Doi.org/10.1183/23120541.00197-2018.

Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-6.

Larsson P-A, Johansson SL, Vahlne A, Hirsch JM: Snuff tumorigenesis: Effects of long-term snuff administration after initiation with 4-nitroquinoline-N-oxide and herpes simplex virus type 1. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 187-192.

Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Björklund A, Rutqvist LE. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1998; 82: 1367-75.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (December 2002). "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies". *Lancet* 2002; **360** (9349): 1903–13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8]

Lichtenstein P, Sullivan PF, Cnattingius S, Gatz M, Johansson S, Carlstrom E, et al. The Swedish Twin Registry in the third millennium: an update. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2006;9(6):875-82.

Ling PM, Glantz SA. Tobacco company strategies to identify and promote the benefits of nicotine. *Tob Control* 2019; 28: 289-296.

Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 2. Doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

Luo J, Ye W, Zendejdel K, Adami J, Adami HO, Boffetta P, Nyrén O. Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2007; 369(9578):2015-2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)60678-3.

Ludvigsson JF, Nordenvall C, Järholm B. Smoking, use of moist snuff and risk of celiac disease: a prospective study. *BMC Gastroenterology* 2014;14:120.

Malovichko MV, Zeller I, Krivokhizhina TV, Xie Z, Lorkiewicz P, Agarwal A, Wickramasinghe N, Sithu SD, Shah J, O'Toole T, Rai SN, Bhatnagar A, Conklin DJ, Srivastava S. Systemic Toxicity of Smokeless Tobacco Products in Mice. *Nicotine Tob Res*. 2019 Jan 1;21(1):101-110. Doi: 10.1093/ntr/ntx230.

Manjer J, Carlsson S, Elmståhl S, Gullberg B, Janzon L, Lindström M, Mattisson I, Berglund G. The Malmö Diet and Cancer Study: representativity, cancer incidence and mortality in participants and non-participants. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(6):489-99.

Medbø A, Løchen ML, Lundberg I, Hansen T, Eilertsen MS, Rudebeck CE. Hvorfor snuser unge mennesker?. *Utposten* 2018; Volum 47 (4). ISSN 0800-5680.s 15 – 19.

Mork J, Møller B, Dahl T, Bray F. Time trends in pharyngeal cancer incidence in Norway 1981-2005: a subsite analysis based on reabstraction and recording of registered cases. *Cancer causes Control* 2010; 9: 1397-405.

Munafò MR, Larsson Lonn S, Sundquist J, Sundquist K, Kendler K. Snus use and risk of schizophrenia and non-affective psychosis. *Drug and alcohol dependence* 2016; 164, 179-182.

Nafziger AN, Lindvall K, Norberg M, Stenlund H, Wall S, Jenkins PL, Pearson TA, Weinehall L. Who is maintaining weight in a middle-aged population in Sweden? A longitudinal analysis over 10 years. *BMC Public Health* 2007;7:108.

Nasjonalt folkehelseinstitutt. Helserisiko ved bruk av snus. Rapport 2014 (ISBN elektronisk versjon 978-82-8082-644-2). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2014/helserisiko-ved-bruk-av-snus/>

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/tema/brukererfaring/2015_handbok_slik_oppsummerer_vi_forskning.pdf

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Virkninger av snusbruk. Rapport 2005 (ISBN 82-8121-051-6). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/virkninger-av-snusbruk/>

NCI, 2014. National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. Smokeless Tobacco and Public Health: A Global Perspective. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 14-7983; 2014.

Neumann A, Norberg M, Schoffer O, Norstrom F, Johansson I, Klug SJ, Lindholm L. Risk equations for the development of worsened glucose status and type 2 diabetes mellitus in a Swedish intervention program. *BMC Public Health* 2013; 13(1):1014. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-1014>

Nizri, E., Irony-Tur-Sinai, M., Lory, O., Orr-Urtreger, A., Lavi, E., & Brenner, T. (2009). Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *Journal of Immunology*, 183(10), 6681-6688. doi: 10.4049/jimmunol.0902212

Norberg M, Lundqvist G, Nilsson M, Gilljam H, Weinehall L. Changing patterns of tobacco use in a middle-aged population: the role of snus, gender, age, and education. *Glob Health Action*. 2011;4. Doi: 10.3402/gha.v4i0.5613.

Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, Boman K, Weinehall L. Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: a wolf in sheep's clothing? *Scandinavian J Public Health* 2006; 34(6): 576--583.

Norberg M, Wall S, Boman K, Weinehall L. The Västerbotten Intervention Programme: background, design and implications. *Glob Health Action*. 2010;22:3. Doi: 10.3402/gha.v3i0.4643.

Nordenstam F, Lundell B, Cohen G, Tessma MK, Raaschou P, Wickstrom R. Prenatal Exposure to Snus Alters Heart Rate Variability in the Infant. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2017;19(7):797-803.

Nordenvall C, Nilsson PJ, Ye W, Andersson TM, Nyren O. Tobacco use and cancer survival: a cohort study of 40,230 Swedish male construction workers with incident cancer. *Int J Cancer* 2013; 132(1): 155-161. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27587>.

Nordenvall C, Nilsson PJ, Ye W, Nyren O. Smoking, snus use and risk of right and left sided colon, rectal and anal cancer: a 37 year follow up study. *Int J Cancer* 2011; 128(1): 157-165. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25305>.

Nyrén O, Bergström R, Nyström L, Engholm G, Ekblom A, Adami HO, Knutsson A, Stjernberg N. Smoking and colorectal cancer: a 20-year follow-up study of Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(18):1302-7.

Ostenson CG, Hilding A, Grill V, Efendic S. High consumption of smokeless tobacco ("snus") predicts increased risk of type 2 diabetes in a 10-year prospective study of middle-aged Swedish men. *Scandinavian J Public Health* 2012;40(8): 730-737. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1403494812459814>

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):210.

Overland S, Skogen JC, Lissner L, Bjerkeset O, Tjora T, Stewart R. Snus use and cardiovascular risk factors in the general population: the HUNT3 study. *Addiction* 2013; 108, 2019-2028.

Ozga JE, Felicione NJ, Elswick D, Blank MD. Acute effects of snus in never-tobacco users: a pilot study. *American J Drug Alcohol Abuse* 2018; 44: 113-119.

O'Brien E, Beevers DG, Lip GY (2007). ABC of hypertension. London: BMJ Books. [ISBN 978-1-4051-3061-5](#)].

Pedersen N, Lichtenstein P, Svedberg P. The Swedish Twin Registry in the third millennium. *Twin Res* 2002; 5:427–32

Pedersen W, von Soest T. Tobacco use among Norwegian adolescents: from cigarettes to snus. *Addiction* 2014; 109, 1154-1162.

Petersson GH, Twetman S. Tobacco use and caries increment in young adults: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2019; 12: 218. Published online 2019 Apr 11. Doi: 10.1186/s13104-019-4253-9

Persson PG, Carlsson S, Svanstrom L, Ostenson CG, Efendic S, Grill V. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med* 2000; 248(2):103-10.

Ramström L, Wikmans T. Mortality attributable to tobacco among men in Sweden and other European countries: an analysis of data in a WHO report. *Tobacco induced diseases* 2014; 12: 14.

Ratsch A, Bogossian F. Smokeless tobacco use in pregnancy: an integrative review of the literature. *International journal of public health*. 2014;59(4):599-608.

Rodu B, Cole P. A deficient study of smokeless tobacco use and cancer. *Int J Cancer*. 2006;118(6):1585.

Rodu B, Stegmayr B, Nasic S, Cole P, Asplund K. The influence of smoking and smokeless tobacco use on weight amongst men. *J Intern Med* 2004;255(1):102-7.

Roosaar A, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Axell T, Nyren O. Cancer and mortality among users and nonusers of snus. *Int J Cancer* 2008;123(1): 168-173. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23469>.

Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladström A, Hansson BG, Andersson G. Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(9):991–998.

Rostron BL, Chang JT, Anic GM, Tanwar M, Chang CM, Corey CG. Smokeless tobacco use and circulatory disease risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open heart* 2018; 5 (2): e000846.

Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Diseases* 1972; 25 (12): 711-6.

Rutqvist LE, Curvall M, Hassler T, Ringberger T, Wahlberg I. Swedish snus and the GothiaTek® standard. *Harm Reduct J*. 2011; 16(8):11. Doi: 10.1186/1477-7517-8-11.

Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *Int J Cancer* 1998; 77: 341-6.

- Shi, F. D., Piao, W. H., Kuo, Y. P., Campagnolo, D. I., Vollmer, T. L., & Lukas, R. J. (2009). Nicotinic attenuation of central nervous system inflammation and autoimmunity. *Journal of Immunology*, 182(3), 1730-1739.
- Sinha DN, Suliankatchi RA, Gupta PC, Thamarangsi T, Agarwal N, Parascandola M et al. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tobacco Control* 2018; 27 (1): 35-42.
- Skaug EA, Nes B, Aspenes ST, Ellingsen O. Non-Smoking Tobacco Affects Endothelial Function in Healthy Men in One of the Largest Health Studies Ever Performed; The Nord-Trondelag Health Study in Norway; HUNT3. *PloS one* 2016; 11, e0160205.
- Song Z, Bhagat G, Quante M, Baik GH, Marrache F, Tu SP, Zhao C-M, Chen D, Dannenberg AJ and Wang TC. Potential carcinogenic effects of cigarette smoke and Swedish moist snuff on pancreas: a study using a transgenic mouse model of chronic pancreatitis. *Laboratory Investigation* (2010) 90, 426–435
- Statens folkhälsoinstitut. Hälsorisker med svenskt snus –Rapport A 2005:15. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/12261/a200515snusrapport0512yy.pdf>
- Sundbeck M, Grahn M, Lonngren V, Mansson NO, Rastam L, Lindblad U. Snuff use associated with abdominal obesity in former smokers. *Scandinavian J Public Health* 2009;37(5): 487-493. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1403494809105546>.
- Sundstrom D, Waldenborg M, Emilsson K. Acute effects on the ventricular function in Swedish snuffers: an echocardiographic study. *Clinical physiology and functional imaging* 2012; 32(2):106-13.
- Sundstrom D, Waldenborg M, Magnuson A, Emilsson K. Chronic nicotine effects on left ventricular function in healthy middle-aged people: an echocardiographic study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013; 33: 317-324.
- Svensson AC, Fredlund P, Laflamme L, Hallqvist J, Alfredsson L, Ekbom A, Feychting M, Forsberg B, Pedersen NL, Vågerö D, Magnusson C. Cohort profile: The Stockholm Public Health Cohort. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1263-72. Doi: 10.1093/ije/dys126.
- Tanner T, Kämppi A, Päckilä J, Järvelin M-R, Patinen P, Tjäderhane L and Anttonen V. (2014) Association of smoking and snuffing with dental caries occurrence in a young male population in Finland: A cross-sectional study, *Acta Odontologica Scandinavica*, 72:8, 1017-1024, DOI: 10.3109/00016357.2014.942877
- Trolle Lagerros Y, Hantikainen E, Mariosa D, et al. The Swedish National March Cohort. *Int J Epidemiol* 2016, doi:10.1093/ije/dyw193.
- Trolle Lagerros Y, Hantikainen E, Mariosa D, Ye W, Adami HO, Grotta A, Ghilotti F, Belloc R. Cohort Profile: The Swedish National March Cohort. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):795-795e. doi: 10.1093/ije/dyw193.
- U.S. Department of Health and Human Services, 2014. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General.

Vidyasagaran, A.L., Siddiqi, K., Kanaan, M., 2016. Use of smokeless tobacco and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 23, 1970-1981.

Wallenfeldt K, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *J Intern Med* 2001;250(6): 492-501.

Wandell PE, Bolinder G, de Faire U, Hellenius ML. Association between metabolic effects and tobacco use in 60-year-old Swedish men. *Eur J Epi* 2008;23(6):431-434. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-008-9260-4>.

Wennberg P, Eliasson M, Hallmans G, Johansson L, Boman K, Jansson JH. The risk of myocardial infarction and sudden cardiac death amongst snuff users with or without a previous history of smoking. *Journal of internal medicine* 2007;262(3):360-7.

Wikstrom AK, Cnattingius S, Galanti MR, Kieler H, Stephansson O. Effect of Swedish snuff (snus) on preterm birth. *BJOG*. 2010;117(8):1005-10.

Wikstrom AK, Cnattingius S, Stephansson O. Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology*. 2010;21(6):772-8.

Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension*. 2010;55(5):1254-9.

Wilson KM, Markt SC, Fang F, Nordenvall C, Rider JR, Ye W, med flere. Snus use, smoking and survival among prostate cancer patients. *Int J Cancer* 2016;139(12):2753-9.

World Cancer Research Fund International, 2017. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer>

World Health Organization. Tobacco industry interference with tobacco control. ISBN 978 924 159734 0.

Yang F, Pedersen N L, Ye W, Liu Z, Norberg M, Alfredsson I, med flere. Moist smokeless tobacco (snus) use and risk of Parkinsons disease. *International Journal of Epidemiology* 2017; 46(3), 872-880.

Zendejdel K, Nyrén O, Luo J, Dickman PW, Boffetta P, Anglund A, Ye W. Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff. *Int J Cancer* 2008; 122: 1095-9.

Vedlegg 1. Ordliste

Norsk ord	Engelsk ord	Forklaring på norsk
Control event rate (CER)	<i>Control event rate (CER)</i>	Observerert risiko for en hendelse i kontrollgruppen i et forsøk. Synonymer er «control group risk» og «baseline risk». «Control group risk» for et utfall eller en hendelse beregnes ved å dele antall personer med ett utfall i kontrollgruppen på det totale antall personer i kontrollgruppen.
Control group risk	<i>Control group risk</i>	Se « Control event rate. »
Cross-over- studie	<i>Cross-over study</i>	En type klinisk forsøk som sammenlikner to eller flere tiltak hvor deltakerne når de er ferdig med én type behandling, bytter til en annen behandling.
Data	<i>Data</i>	Råmateriale fra forskning som ennå ikke er organisert til informasjon. <i>Dikotome data</i> er data som har én av to mulige verdier, f.eks. død/levende, røyker/ikke-røyker, tilstede/ikke-tilstede. (Også kalt binære data). Noen ganger blir kontinuerlige data eller ordinale data forenklet til dikotome data, f.eks. alder i år kan endres til < 75år og ≥ 75 år. <i>Nominale data</i> er kategoriske data som er klassifisert i to eller flere unike kategorier der rekkefølgen er uvesentlig, f.eks. kjønn: 1 = Mann, 2 = Kvinne. <i>Ordinale data</i> er data som er klassifisert i flere kategorier som har en naturlig orden; f.eks. Likert skalaen som er brukt i mange spørreskjema: 1=Meget uenig; 2=Uenig; 3=Nøytral; 4=Enig; 5=Meget enig. Ordinale data er ofte redusert til to kategorier for å forenkle analysen og presentasjonen, noe som kan føre til stort tap av informasjon (f.eks. enig, uenig). <i>Intervalldata</i> er kontinuerlige data som kan anta et uendelig antall verdier, men det fins ingen naturlige nullpunkt; f.eks. temperatur i Fahrenheit. <i>Ratio data</i> er kontinuerlige data som kan anta et uendelig antall verdier, og det fins et naturlig nullpunkt, f.eks. vekt i kilo.
Dikotome data	<i>Dichotomous data</i>	Se Data.
Effekt Effektestimat	<i>Effect Estimate of effect</i>	Den observerte sammenheng mellom et tiltak eller en eksposisjon og et utfall som blir uttrykt i et effektmål.
Effektivitet	<i>Effectiveness</i>	Mål for effekt, f.eks. gjennomsnitt , frekvens, prosent, relativ risiko , odds ratio , «numbers needed to treat to benefit,» standardisert gjennomsnittlig forskjell eller vektet gjennomsnittlig forskjell .

Forest plot	<i>Forest plot</i>	En grafisk presentasjon av individuelle resultater fra hver studie som er inkludert i en statistisk analyse, sammen med resultatet av analysen. Plottet lar leseren bedømme heterogeniteten i resultatene fra studiene. Resultatene fra hver individuell studie blir vist som kvadrater rundt hver studies punkttestimat. En horisontal linje går gjennom hvert kvadrat og viser studiens konfidensintervall . I en meta-analyse vises det overordende estimatet med konfidensintervall nederst i grafen som en diamant. Midten av diamanten er det sammenslåtte punkttestimatet, mens den horisontale linjen i diamanten viser konfidensintervallet.
Forsøk	<i>Experimental study</i>	Se Eksperiment .
Forvekslings-faktor	<i>Confounder</i>	En variabel som er relatert til både den variabel som studeres og til utfallet som er målt i studien, og således påvirker resultatene når årsakssammenhenger studeres. Det er ikke en mellomliggende variabel, men en variabel som skaper tilsynelatende sammenheng eller skjuler en sann sammenheng mellom eksposisjon og utfall . Eksempel: hvis personer i en eksperimentgruppe i en kontrollert studie er yngre enn personene i kontrollgruppen, vil det være vanskelig å avgjøre om en lavere risiko for død skyldes tiltaket eller aldersforskjell. Da blir alder en forvekslingsfaktor.
Frafall	<i>Attrition</i>	Bortfall av deltakere underveis i en studie. Deltakere som blir borte eller ikke blir gjort rede for, kalles ofte dropouts .
Funnel plot	<i>Funnel plot</i>	En grafisk figur som viser en studies presisjon i forhold til studiens størrelse. Figuren kan brukes til å vurdere om det er en sammenheng mellom studiens størrelse og behandlingseffekten. En mulig årsak til en observert assosiasjon er publikasjons- eller rapporteringsskjevhet.
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger. Følgende fire kriterier blir vurdert: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studier) og direkthet (hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av).
I-Square (I²)	<i>I-Square (I²)</i>	Statistisk test som tester for heterogenitet. Den gir indikator på heterogenitet i form av prosent. I meta-analyse: et mål på heterogenitet. Den totale variasjonen i en meta-analyse er summen av variasjonen innenfor studiene pluss variasjonen mellom studiene. I-Square er et mål for hvor mange prosent variasjonen mellom studiene utgjør av totalvariasjonen. Hvis I-Square er ≤ 20 %, regnes heterogeniteten som liten. Hvis den er mellom 20 % og 50 % er det usikkert, mens > 50 % regnes som høy grad av heterogenitet.
Klinisk kontrollert studie	<i>Controlled Clinical Trial (CCT)</i>	Studie hvor man undersøker effekten av et helserelatert tiltak ved å sammenligne resultatene fra tiltaksgruppen med resultatene fra en kontrollgruppe .
Kohortstudie	<i>Cohort study</i>	En form for longitudinell undersøkelse av en bestemt gruppe individer. Studien følger en gruppe mennesker (kohort) over tid for å identifisere subgrupper av personer som er, har vært, eller blir eksponert for en eller flere faktorer som hypotetisk påvirker sannsynligheten for sykdom eller andre utfall. Over tid observeres i hvilken grad sykdom eller andre utfall forekommer i ulike eksposisjonsgrupper.
Konfidensintervall (KI)	<i>Confidence interval (CI)</i>	Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) innehol-

		der den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
Kontinuerlige data	<i>Continuous data</i>	Se Data .
Kontrollert før- og etter-studie	<i>Controlled before and after study (CBA)</i>	Et ikke-randomisert studiedesign hvor man har to grupper, en tiltaksgruppe og en kontrollgruppe , og innhenter data fra begge gruppene både før og etter tiltaket .
MEDLINE	<i>MEDLINE</i>	En elektronisk database produsert av United States National Library of Medicine (NLM). Den indekserer millioner av artikler i utvalgte tidsskrifter, er tilgjengelig gjennom de fleste medisinske biblioteker og på Internett.
MeSH-emneord	<i>MeSH headings (Medical Subject Headings)</i>	Termer brukt av the United States National Library of Medicine for å indeksere artikler i Index Medicus og MEDLINE. MeSH-systemet har en trestruktur hvor brede emnetermer forgrener seg i en serie av progressivt smalere emneord.
Meta-analyse	<i>Meta-analysis</i>	Statistiske teknikker i en systematisk oversikt for å integrere resultatene av inkluderte studier. Begrepet er noen ganger feilaktig brukt som synonym for systematiske oversikter som inkluderer en meta-analyse . Se også bayesiansk meta-analyse .
Observasjonsstudie	<i>Observational study</i>	En studie hvor forskerne ikke forsøker å intervensere, men simpelthen observerer hva som skjer. Forandringer eller forskjeller i en variabel (f.eks. behandling) blir studert i forhold til forandringer eller forskjeller i andre variabler (f.eks. død), uten noen innblanding fra forskeren. Det er en større risiko for seleksjonsskjevhet i en slik studie enn i en eksperimentell studie.
Odds	<i>Odds</i>	En måte å uttrykke sannsynligheten for en hendelse. Beregnes slik: man deler antall individer i et utvalg som opplever hendelsen, på antallet som ikke opplever den. Hvis f.eks. 20 av 100 døde og 80 overlevde, så blir odds for død $20/80 = 1/4$, 0,25 eller 1:4.
Odds ratio	<i>Odds ratio</i>	Ratioen mellom odds for en hendelse i en gruppe og odds for en hendelse i en annen gruppe. I studier av behandlingseffekt er oddsen i behandlingsgruppen vanligvis delt på odds i kontrollgruppen. En odds ratio på 1 indikerer at det ikke er forskjell mellom gruppene. For uheldige utfall indikerer en odds ratio som er mindre enn 1, at tiltaket var effektivt når det gjelder å redusere risikoen for utfallet. Når risikoen er liten, så er odds ratio veldig lik risk ratio.
Primærstudie	<i>Primary study</i>	Original forskning hvor data er samlet inn. Se Sekundærstudie .
Primærutfall	<i>Primary outcome</i>	Det viktigste utfallet i en studie.
Random effectsmodell	<i>Random-effects model</i>	I meta-analyse : en statistisk metode der både utvalgsfeil innen studiet (varians) og variasjon mellom studier inkluderes ved vurdering av usikkerheten (konfidensintervaller) på resultatene fra en meta-analyse. Se også Fixed effect model . Når det er heterogenitet blant resultatene fra de inkluderte studiene utover det som kan forventes, vil en random effects-modell gi bredere konfidensintervaller enn en fixed effect-modell .

Randomisert kontrollert studie (RCT)	<i>Randomised controlled trial (RCT)</i>	Et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen. En fordel ved en RCT er at den tilfeldige fordeling av deltakere til de to (eller flere) gruppene i teorien sikrer at gruppene er like med hensyn til demografiske og sykdomsspesifikke variabler samt konfunder-variabler.
Relativ risiko	<i>Relative risk (risk ratio, cumulative incidence ratio, RR)</i>	Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.
Sikkerhet	<i>Safety</i>	For et tiltak: refererer til alvorlige bivirkning, f.eks. de som er livstruende, krever eller forlenger sykehusinnleggelse, resulterer i permanent uførhet eller forårsaker medfødte lidelser. Indirekte bivirkning, f.eks. trafikkulykker, vold og ødeleggende konsekvenser av humørsvingninger, kan også være alvorlige.
Skjult allokering	<i>Allocation concealment</i>	En prosess for å sikre at den personen som beslutter å inkludere en deltaker i en randomisert kontrollert studie , ikke vet hvilken gruppe deltakeren vil bli allokert til. Dette atskiller seg fra blinding , og målet er å forebygge seleksjonsskjevhet . Noen metoder for skjult allokering er mer utsatt for manipulasjon enn andre, og metoden brukt for å skjule allokering benyttes som et element ved vurdering av en studies kvalitet.
Standardavvik	<i>Standard deviation</i>	Et mål for spredning eller fordeling av et sett med observasjoner. Beregnes som det gjennomsnittlige avviket fra gjennomsnittet i utvalget.
Standardisert gjennomsnittlig forskjell	<i>Standardised mean difference (SMD)</i>	Forskjellen mellom to estimerte gjennomsnitt delt på et estimat for standardavviket . Det brukes for å kombinere resultater fra studier som bruker ulike måter å måle det samme begrepet på, f.eks. mental helse. Ved å uttrykke effektene som en standardisert verdi, kan resultatene kombineres da de ikke refererer til en bestemt skala. Standardisert gjennomsnittlig forskjell er noen ganger referert til som en d-indeks.
Statistisk signifikant	<i>Statistically significant</i>	Et resultat som det er usannsynlig er fremkommet ved tilfeldigheter. Den sedvanlige grense for denne vurderingen er at resultatet, eller mer ekstreme resultater, ville forekomme med en sannsynlighet mindre enn 5 % hvis nullhypotesen var sann. Statistiske tester gir en p-verdi som brukes for å vurdere dette.
Subgruppeanalyse	<i>Subgroup analysis</i>	En analyse hvor tiltakseffekten er evaluert i en definert delmengde av deltakerne i en studie, eller i komplementære delmengder, f.eks. fordelt på kjønn eller aldersgrupper. Studier er generelt for små til å tillate subgruppeanalyse, slik at de har tilstrekkelig statistisk styrke. Sammenlikning av subgrupper bør skje med test for interaksjon snarere enn ved å sammenlikne p-verdier . Da subgruppeanalyser kan øke antallet gjennomførte analyser betraktelig, vil risikoen for type I-feil øke og dermed risikoen for feilaktige signifikante resultater (se Multiple sammenlikninger).
Systematisk skjevhet	<i>Bias</i>	Systematiske feil som kan påvirke resultatene i en studie. Det finnes ulike typer i studier om effekten av tiltak i helsetjenesten: Seleksjons – eller utvalgsskjevhet (selection bias): systematiske skjevheter mellom gruppene som blir sammenliknet. Eksposisjonsskjevhet (exposure bias): systematiske skjevheter i hvordan tiltaket som blir gitt.

Utøverskjevhet (performance bias): eksposisjon av andre faktorer enn tiltaket av interesse.

Frafallsskjevhet (attrition bias): frafall eller eksklusjon av personer som ble rekruttert til forsøket.

Måleskjevhet (detection bias): systematisk skjevhet i hvordan utfallsmål ble målt eller vurdert.

Hukommelsesskjevhet (recall bias): skjevhet som oppstår fra feiltakelser i forhold til å huske hendelser. Feiltakelser kan skje pga. manglende hukommelse, vurdering av hendelser i etterkant og endret oppfatning. Slik skjevhet er en trussel mot validiteten av retrospektive studier.

Rapporteringsskjevhet (reporting bias): systematiske oversikter kan også være særlig påvirket av skjevheter i relevante data som er tilgjengelige fra inkluderte studier. I tillegg kan en publisert artikkel presentere en skjevt sett med resultater (f.eks. kun utfall eller subgrupper hvor statistisk signifikante resultater fremkom).

Publikasjonsskjevhet (publication bias): skjevhet som oppstår når kun en del av alle relevante data er tilgjengelig. Publikasjon av forskning kan være avhengig av retning og egenskaper ved resultatene. Studier hvor et tiltak ikke finnes å være effektivt, publiseres ikke alltid. På grunn av dette kan systematiske oversikter, som ikke inkluderer upubliserte studier, overestimere effekten av et tiltak.

Søkestrategi	<i>Search strategy</i>	Metode brukt av forfattere av en oversikt for å identifisere relevante studier. Er en kombinasjon av søkeord, søkefilter, tidsrom og elektroniske databaser benyttet for å identifisere studier. Metoden kan suppleres med å hånd søke relevante tidsskrifter, kontakte farmasøytiske bedrifter eller eksperter, andre former for personlig kontakt og sjekke referanselister.
Tverrsnitts-studie	<i>Cross-sectional study</i>	En studie som måler fordelingen av ulike egenskaper i en populasjon på ett bestemt tidspunkt.
Vektet gjennomsnittlig forskjell	<i>Weighted mean difference</i>	I meta-analyse : en metode brukt til å kombinere mål på en kontinuerlig skala (f.eks. vekt), hvor gjennomsnitt , standardavvik og utvalgsstørrelse i hver gruppe er kjent. Vekten som tilordnes differansen i gjennomsnitt fra hver studie bestemmes av usikkerheten tilknyttet effektestimaten. Denne metoden antar at alle studier har målt utfallet på den samme skala. Se også Standardisert gjennomsnittlig forskjell .

Vedlegg 2. Søkestrategi

TITTEL PÅ SØKET Helseeffekter og bruk av snus
Kontaktperson: Rune Becher, Jan Alexander
Søk: Wenche Jacobsen
Kommentar: Oppdatering av litteratursøk fra desember 2013
Dublettsjekk i EndNote: Før dublettkontroll: 589 referanser
Etter dublettkontroll: 242 referanser

	Problemstilling som skal belyses	Kommentarer
1	Helseeffekter av snusbruk	Tidsavgrensning: 2013 - dd Til 2014-rapporten ble søk 1 og 2 ble slått sammen til ett søk: Helseeffekter og bruk av snus. Dette gjøres også til den reviderte rapporten
2	Bruksfrekvens/eksponering av snus i Norge	

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) <1946 to April 04 2018>
Dato: 12.04.2018
Antall treff: 156

#	Searches	Results
1	(snus* or snuff* or swedish tobacco*).tw.	1823
2	Tobacco, Smokeless/	3346
3	(smokeless tobacco* or moist tobacco* or toombak* or chew* tobacco* or oral tobacco* or plug tobacco* or spit tobacco* or loose leaf tobacco* or leaf tobacco* or dip tobacco*).tw.	3162
4	or/1-3	5260
5	"Scandinavian and Nordic Countries"/	4799

6	scandinavia*.tw.	7457
7	SWEDEN/	67251
8	(sweden* or swedish).tw.	63246
9	NORWAY/	35005
10	(norway* or norwegian*).tw.	38060
11	FINLAND/	32364
12	(finland* or finnish*).tw.	33403
13	DENMARK/	44183
14	(denmark* or danish*).tw.	41008
15	ICELAND/	4038
16	iceland*.tw.	5615
17	nordic*.tw.	5836
18	or/5-17	257753
19	4 and 18	600
20	limit 19 to yr="2013 -Current"	161
21	limit 20 to (danish or english or norwegian or swedish)	158
22	(letter* or editorial*).pt.	1438063
23	21 not 22	156

Database: Embase <1974 to 2018 April 10>

Dato: 12.04.2018

Antall treff: 169

#	Searches	Results
1	(snus* or snuff* or swedish tobacco*).tw.	1982
2	smokeless tobacco/	4127
3	(smokeless tobacco* or moist tobacco* or toombak* or chew* tobacco* or oral tobacco* or plug tobacco* or spit tobacco* or loose leaf tobacco* or leaf tobacco* or dip tobacco*).tw.	3508
4	or/1-3	6005
5	Scandinavia/	5333

6	scandinavia*.tw.	12913
7	Sweden/	73354
8	(sweden* or swedish).tw.	87610
9	Norway/	38709
10	(norway* or norwegian*).tw.	48370
11	Finland/	34076
12	(finland* or finnish*).tw.	41712
13	Denmark/	45976
14	(denmark* or danish*).tw.	59488
15	Iceland/	5307
16	iceland*.tw.	6498
17	nordic*.tw.	11344
18	or/5-17	309455
19	4 and 18	639
20	limit 19 to yr="2013 -Current"	174
21	limit 20 to (danish or english or norwegian or swedish)	172
22	(letter* or editorial*).pt.	1578635
23	21 not 22	169

Database: PsycINFO <1967 to April Week 1 2018>

Dato: 12.04.2018

Antall treff: 68

#	Searches	Re- sults
1	(snus* or snuff* or swedish tobacco*).tw.	440
2	Smokeless Tobacco/	754
3	(smokeless tobacco* or moist tobacco* or toombak* or chew* tobacco* or oral tobacco* or plug tobacco* or spit tobacco* or loose leaf tobacco* or leaf tobacco* or dip tobacco*).tw.	1065
4	or/1-3	1396
5	scandinavia*.tw.	1820

6	(sweden* or swedish).tw.	19390
7	(norway* or norwegian*).tw.	11163
8	(finland* or finnish*).tw.	11200
9	(denmark* or danish*).tw.	8597
10	iceland*.tw.	1487
11	nordic*.tw.	1635
12	or/5-11	50147
13	4 and 12	182
14	limit 13 to yr="2013 -Current"	68
15	limit 14 to (danish or english or norwegian or swedish)	68
16	(letter* or editorial*).pt.	0
17	15 not 16	68

Database: Web of Science

Dato: 12.04.2018

Antall treff: 190

Set	Result	Searches
# 3	190	#2 AND #1 <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=2013-2018</i>
# 2	89,784	(TS=(Scandinavia* or Sweden* or Swedish or Norway* or Norwegian* or finland* or finnish* or Denmark* or Danish* or Iceland* or Nordic*)) AND LANGUAGE: (English OR Danish OR Norwegian OR Swedish) AND DOCUMENT TYPES: (Article OR Book OR Book Chapter OR Proceedings Paper OR Review) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=2013-2018</i>
	1,298	(TS=(snus* or snuff* or "swedish tobacco*" or "smokeless tobacco*" or "moist tobacco*" or toombak* or "chew* tobacco*" or "oral tobacco*" or "plug tobacco*" or "spit* tobacco*" or "loose leaf tobacco*" or "leaf tobacco*" or "dip tobacco*")) AND LANGUAGE: (English OR Danish OR Norwegian OR Swedish) AND DOCUMENT TYPES: (Article OR Book OR Book Chapter OR Proceedings Paper OR Review) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=2013-2018</i>

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2018, Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015, Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2018, Cochrane methodology register : Issue 3 of 4, July 2012, Health Technology Assessment Database : Issue 4 of 4, October 2016, NHS Economic Evaluation Database : Issue 2 of 4, April 2015

Dato: 12.04.2018

Antall treff: 6 (CDSR: 0, DARE: 1, Trials: 5, Method: 0, HTA: 0, Econ: 0)

ID	Search	Hits
#1	(snus* or snuff* or "swedish tobacco*"):ti,ab	106
#2	(snus* or snuff* or "swedish tobacco*") in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations (Word variations have been searched)	2
#3	[mh ^"Tobacco, Smokeless"]	142
#4	("smokeless tobacco*" or "moist tobacco*" or toombak* or "chew* tobacco*" or "oral tobacco*" or "plug tobacco*" or "spit* tobacco*" or "loose leaf tobacco*" or "leaf tobacco*" or "dip tobacco*"):ti,ab	228
#5	("smokeless tobacco*" or "moist tobacco*" or toombak* or "chew* tobacco*" or "oral tobacco*" or "plug tobacco*" or "spit* tobacco*" or "loose leaf tobacco*" or "leaf tobacco*" or "dip tobacco*") in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations (Word variations have been searched)	7
#6	{or #1-#5}	312
#7	[mh ^"Scandinavian and Nordic Countries"]	166
#8	[mh ^Sweden] or [mh ^Norway] or [mh ^Finland] or [mh ^Denmark] or [mh ^Iceland]	5488
#9	(Scandinavia* or Sweden* or Swedish* or Norway* or Norwegian* or Finland* or Finnish* or Denmark* or Danish* or Iceland* or Nordic*):ti,ab	13892
#10	(Scandinavia* or Sweden* or Swedish* or Norway* or Norwegian* or Finland* or Finnish* or Denmark* or Danish* or Iceland* or Nordic*) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations (Word variations have been searched)	2456
#11	{or #7-#10}	18414
#12	#6 and #11 Publication Year from 2013 to 2018	6

Vedlegg 3. Ekskluderte studier

Ekskluderte studier

Referansen	Begrunnelse for eksklusjon
Campbell LR, Brown BG, Jones BA, Marano KM, Borgerding MF. Study of cardiovascular disease biomarkers among tobacco consumers, part 1: biomarkers of exposure. <i>Inhal Toxicol.</i> 2015 Feb;27(3):149-56. doi: 10.3109/08958378.2015.1013228. Epub 2015 Mar 19.	Study conducted by tobacco company
Caraway JW, Chen PX. Assessment of Mouth-level exposure to tobacco Constituents in U.s. snus Consumers. <i>Nicotine & tobacco research</i> , 2013;15(3):670-677.	Study conducted by tobacco company
Digard H, Proctor , Kuasekaran A, Malmqvist U, Richter A. Determination of Nicotine Absorption from Multiple Tobacco Products and Nicotine Gum. <i>Nicotine & Tobacco Research</i> 2013; 15(1); 255-261.	Study conducted by tobacco company
Gudnadóttir AÝ, Ólafsdóttir IS, Middelveld R, Ekerljung L, Forsberg B, Franklin K, Lindberg E, Janson C. An investigation on the use of snus and its association with respiratory and sleep-related symptoms: a cross-sectional population study. <i>BMJ Open</i> 2017; 7: e115486. doi:10.1136/bmjopen-2016-015486.	Tverrsnittsstudie
Hedman L, Andersson M, Stridsman C, Rönmark E. Evaluation of a tobacco prevention programme among teenagers in Sweden. <i>BMJOpen</i> 2015;5:e007673. Doi:10.1136/bmjopen-2015-007673.	Utfallet er bruk
Holmén A, Strömberg U, Magnusson K, Twetman S. Tobacco use and caries risk among adolescents –a longitudinal study in Sweden. <i>BMC Oral Health</i> 2013;13:31.	Rapporterer kun caries
Hurst D. Nicotine lozenges and behavioural interventions may help smokeless tobacco users to quit. <i>Evidence-Based Dentistry</i> 2015. DOI: 10.1038/sj.ebd.640112	Omtale av Cochrane systematisk oversikt om intervensjoner for å slutte å snuse

Jacobsen ID, Eriksen HM, Espelid I, Schmalfluss A, Ullbro C, Crossner CG. Prevalence of dental caries among 16-year-olds in Troms County, Northern Norway. <i>Swed Dent J</i> 2016; 40: 191-201.	Om utbredelse av caries
Jakobsson U, Larsson C. Smoking and Chronic Pain Among People Aged 65 Years and Older. <i>Pain Practice</i> , Volume 14, Issue 3, 2014 237-244.	Om røyking
Kvaavik E, Lund I, Nygård M, Hansen T. Lifestyle correlates of female snus use and smoking: a large population-based survey of women in Norway. <i>Nicotine & Tobacco Research</i> 2016: 431-436.	Tverrsnittsstudie
Lee PN. Epidemiological evidence relating snus to health –an updated review based on recent Publications. <i>Harm Reduction J</i> 2013;10:36.	Lee is a long term consultant to the tobacco industry
Lee PN. Health risks related to dual use of cigarettes and snus – A systematic Review. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> 2014; 69:125-134.	Lee is a long term consultant to the tobacco industry
Lee PN. The effect on health of switching from cigarettes to snus – A review. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> 2013; 66:1-5.	Lee is a long term consultant to the tobacco industry
Lee 2017	Lee is a long term consultant to the tobacco industry
Liu	Om snus og halsbrann
Lund I, Kvaavik E, Nygård M, Hansen BT. Association between snus use, body mass index and general health in a cross-sectional population-based sample in women. <i>Scandinavian J Public Health</i> 2018; 46:580-7.	Tverrsnittsstudie
Maiken E Gabrielsen ME, Romundstad P, Langhammer A, Krokan HE, Skorpen F. Association between a 15q25 gene variant, nicotine-related habits, lung cancer and COPD among 56 307 individuals from the HUNT study in Norway <i>European Journal of Human Genetics</i> 2013;21:1293-1299.	Uten utfall koblet til snus
Nilsson 2016	Study supported by Swedish Match
Nilsson 2017	Oversiktsartikkel om bruk av dyreforsøk, supported by Swedish Match
Norberg 2014	Omhandler risiko for å utvikle alkoholavhengighet
Nordskog 2015	Authors are current or former employees in tobacco company
Pedersen 2014	Kun om utbredelse uten hele-utfall
Printz 2017	Omtale av Wilson 2016

Ramström 2014	Sammenligner svenske men med europeiske, snus med sigaretter
Robledo-Sierra J, Mattsson U, Svedensten T, Jontell M. The morbidity of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2013; 1;18(5): e766-72.	Snusbruk var ikke registrert
Rydell 2016	Tverrsnittsstudie om snusavhengighet
Söderström 2015	Kun konferanseabstrakt
Tynjälä P, Valkeapää K, Parry MJ, Pasanen M, Hoppu K. Changes in smoking habits and the sales of nicotine replacement therapy seem to explain the variation in the number of calls to FPIC concerning nicotine exposure. 2017. 37th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 16–19 May 2017, Basel, Switzerland, Clinical Toxicology, 55:5, 371-544.	Kun konferanseabstrakt
Varga 2013	Om snus og rs1051730 og KMI
Wrangsjö 2015	Spørreundersøkelse om eksem på hendene

Vedlegg 4. Risiko for skjevheter

SJEKKLISTE FOR KOHORTSTUDIER

Sjekkliste for kohortstudier* Ja Uklart Nei

	Referanse:	Ja	Uklart	Nei
1	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?			
Kommentar:				
2	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?			
Kommentar:				
3	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?			
Kommentar:				
4	Var studien prospektiv?			
Kommentar:				
5	Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?			
Kommentar:				
6	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?			
Kommentar:				
7	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?			
Kommentar:				
8	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?			
Kommentar:				
9	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?			
Kommentar:				
10	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?			
Kommentar:				
	Samlet vurdering: Høy, Middels eller Mangelfull kvalitet			

*Basert på User's Guides for an article about prognosis. Guyatt G, Rennie D, Mead MO, Cook DJ. User's guides to the medical literature, a manual for evidence-based clinical practice. Sec ed. 2008 American Medical Association. The McGraw-Hill Companies, Inc.

Samlet kvalitetsvurdering av studien:

Kriterier møtt	Studiens kvalitet
Alle/ nesten alle kriterier møtt. Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.	Høy kvalitet
Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller hvis kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakheter faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.	Middels kvalitet
Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakheter kan innebære at studiens konklusjon er gal.	Mangelfull/lav
Ingen kriterier møtt	Ekskluderes

Den samlede vurderingen omfatter også skjønn. Hva som er «nesten alle», «noen» og «få» kan variere noe fra oppsummering til oppsummering, men skal dokumenteres i rapporten

Kvalitetsvurdering av kohortene:

Referanse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Kvalitet
Andersson 2013	Uklart	Ja	Ja	Nei	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Uklart	Ja	Middels
Araghi 2017a	Uklart	ja	ja	ja	ja	ja	Uklart	ja	Uklart	Uklart	mid-dels
Araghi 2017b	Uklart	ja	ja	ja	ja	ja	uklart	ja	ja	ja	Høy
Arefalk 2014	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Mid-dels
Baba 2012	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Høy
Baba 2013	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Høy
Baba 2014	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Høy
Byhamre 2017	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	lav
Carlsson 2017	Uklart	ja	ja	ja	ja	ja	uklart	ja	ja	ja	Høy
Dahlin 2016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Gunnerbeck 2014	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Hansson 2014	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Nei	Ja	Ja	Mid-dels
Hemberg 2017	Nei	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Mid-dels
Hergens 2014	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	Ja	Mid-dels
Ludvigs-son 2014	Uklart	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Uklart	Uklart	Uklart	mid-dels
Mufano 2016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Ja	Høy

Nordens- tam 2017	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Høy
Wilson 2016	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Høy
Yang 2017	Uklart	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Mid- dels

Sjekkliste for systematiske oversikter

		Ja	Delvis/ uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen)?			
2	Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (inkludert flere språk, flere aktuelle databaser, gjennomført referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?			
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, endepunkter)?			
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (definerte seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
5	Er kriteriene som er brukt for å vurdere kvaliteten (intern validitet) av de inkluderte studiene, klart beskrevet?			
6	Er den interne validiteten til alle studiene som det er referert til i teksten, vurdert ved bruk av relevante kriterier (enten under seleksjon av studier eller i analysen av studiene)?			
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig sett i lys av spørsmålet som oversikten handler om?			
9	Er forfatterens konklusjoner støttet av data og analyser som er beskrevet eller rapportert i oversikten?			
10	Hvordan vil du rangere kvaliteten i oversikten?			

Kvalitetsvurdering av oversiktene

Referanse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kvalitet
Asthana 2018	ja	tja	ja	ja	uklart	uklart	ja	ja	ja	Middels
Inamdar 2015	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	Høy
Ratch 2014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	uklart	nei	uklart	Lav
Vidyasagaran 2016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	uklart	nei	ja	Lav

Vedlegg 5

BMD beregninger for NNK

Lungekreft

Independent variable (e.g. dose)

dose

Response variable(s)

lung

Response: lung

Sample size

N

Covariate(s)

Set of models

Perform model averaging

Advanced Settings

The number of bootstrap runs for calculating model-averaged BMD confidence intervals

200

Max. difference in AIC for acceptance

2

Benchmark metric

Extra risk, i.e. $P([BMD] > P[D]) \cdot (1 - P[D])$

Value for the BMR, in terms of extra risk

0.1

Confidence level for the BMD confidence intervals

0.95

lung

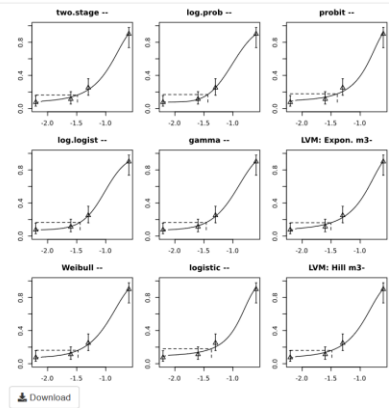
Fitted Models

model	No. par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-145.48	292.96		NA	NA	NA	NA
full	4	-104.19	216.38		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-104.55	215.1	yes	0.0184	0.0579	0.0326	yes
log.logist	3	-104.2	214.4	yes	0.024	0.056	0.0361	yes
Weibull	3	-104.38	214.76	yes	0.0202	0.0594	0.0335	yes
log prob	3	-104.19	214.38	yes	0.0249	0.0553	0.0367	yes
gamma	3	-104.28	214.56	yes	0.021	0.0573	0.0346	yes
logistic	2	-105.1	214.2	yes	0.0327	0.055	0.0424	yes
probit	2	-104.95	213.9	yes	0.0322	0.0509	0.0403	yes
LVM: Expon. m3-	3	-104.64	215.28	yes	0.0169	0.0647	0.0315	yes
LVM: Hill m3-	3	-104.52	215.04	yes	0.0185	0.0621	0.0323	yes

[Download](#)

Weights for Model Averaging

two.stage	log.logist	Weibull	log prob	gamma	logistic	probit	EXP	HILL
0.0856	0.1215	0.1015	0.1227	0.1121	0.1342	0.156	0.0782	0.0882

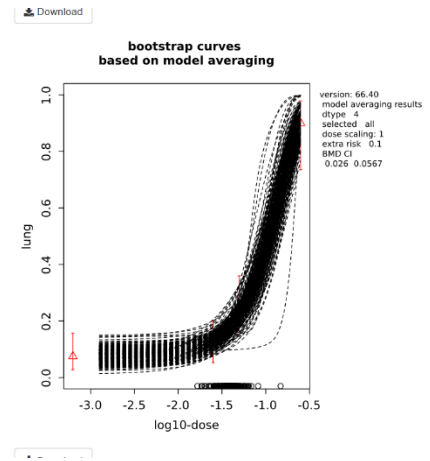


[Download](#)

Final BMD Values

subgroup	BMDL	BMDU
	0.0255	0.0567

[Download](#)



Bukspyttkjertelkreft

Data Variables

Independent variable (e.g. dose)
 dose

Response variable(s)
 pancr

Response: pancr
 Sample size
 N

Covariate(s)

Analysis

- Set of models
- Perform model averaging

Advanced Settings

The number of bootstrap runs for calculating model-averaged BMD confidence intervals
 200

Max. difference in AIC for acceptance
 2

Benchmark metric
 Extra risk, i.e. $(P[BMD]-P[0])/(1-P[0])$

Value for the BMR, in terms of extra risk
 0.1

Confidence level for the BMD confidence intervals
 0.95

Fitted Models

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-56.11	114.22		NA	NA	NA	NA
full	3	-52.22	110.44		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-52.22	110.44	yes	0.0283	0.154	0.0494	yes
log.logist	3	-52.22	110.44	yes	0	Inf	0.0494	yes
Weibull	3	-52.22	110.44	yes	0	Inf	0.0494	yes
log.prob	3	-52.22	110.44	yes	0	Inf	0.0493	yes
gamma	3	-52.22	110.44	yes	0	Inf	0.0494	yes
logistic	2	-52.49	108.98	yes	0.0379	0.122	0.0495	yes
probit	2	-52.42	108.84	yes	0.0364	0.124	0.0491	yes
LVM: Expon. m3-	3	-52.22	110.44	yes	0.0231	1.29	0.0494	yes
LVM: Hill m3-	3	-52.22	110.44	yes	0.0216	1.57	0.0494	yes

[Download](#)

Weights for Model Averaging

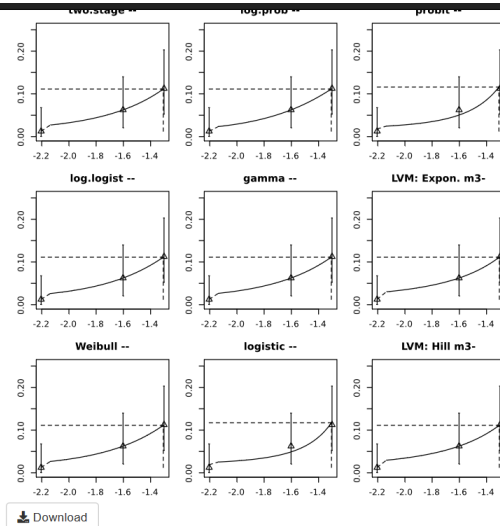
two.stage	log.logist	Weibull	log.prob	gamma	logistic	probit	EXP	HILL
0.0885	0.0885	0.0885	0.0885	0.0885	0.1836	0.1969	0.0885	0.0885

[Download](#)

Final BMD Values

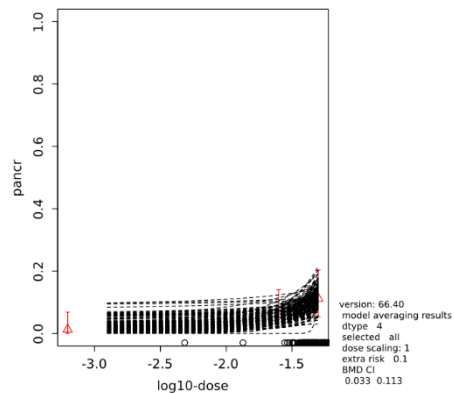
subgroup	BMDL	BMDU
	0.033	0.113

[Download](#)



[Download](#)

bootstrap curves based on model averaging



Leverkref

Data Variables

Independent variable (e.g. dose)

Response variable(s)

Response: liver
 Sample size

Covariate(s)

Analysis

- Set of models
- Perform model averaging

Advanced Settings

The number of bootstrap runs for calculating model-averaged BMD confidence intervals

Max. difference in AIC for acceptance

Benchmark metric

Value for the BMR, in terms of extra risk

Confidence level for the BMD confidence intervals

Fitted Models

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-98.27	198.54		NA	NA	NA	NA
full	4	-86.33	180.66		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-88.11	182.22	yes	0.0419	0.173	0.0908	yes
log.logist	3	-87.91	181.82	yes	0.0404	0.231	0.0808	yes
Weibull	3	-87.98	181.96	yes	0.0407	0.243	0.085	yes
log.prob	3	-87.71	181.42	yes	0.0403	0.249	0.0742	yes
gamma	3	-87.94	181.88	yes	0.0413	0.252	0.0838	yes
logistic	2	-88.21	180.42	yes	0.0816	0.162	0.108	yes
probit	2	-88.16	180.32	yes	0.0747	0.156	0.1	yes
LVM: Expon. m3-	3	-88.16	182.32	yes	0.0414	0.221	0.0971	yes
LVM: Hill m3-	3	-88.12	182.24	yes	0.0411	0.217	0.0935	yes

[Download](#)

Weights for Model Averaging

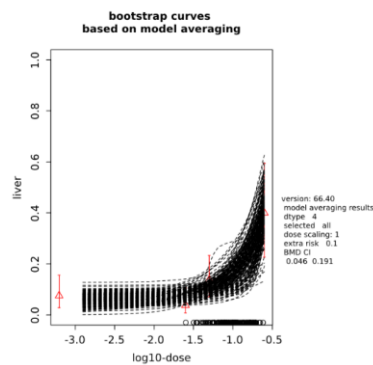
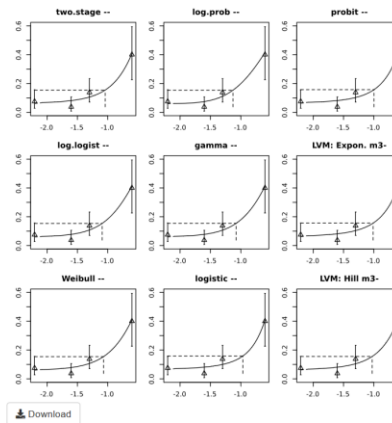
two.stage	log.logist	Weibull	log.prob	gamma	logistic	probit	EXP	HILL
0.0768	0.0038	0.0874	0.1145	0.091	0.1889	0.1985	0.073	0.076

[Download](#)

Final BMD Values

subgroup	BMDL	BMDU
	0.0456	0.191

[Download](#)



Kreft i nesehule

Data Variables

Independent variable (e.g. dose)
 dose

Response variable(s)
 nasal

Response: nasal
 Sample size
 N

Covariate(s)

Analysis

Set of models
 Perform model averaging

Advanced Settings

The number of bootstrap runs for calculating model-averaged BMD confidence intervals
 200

Max. difference in AIC for acceptance
 2

Benchmark metric
 Extra risk, i.e. $(P[BMD]-P(0))/(1-P(0))$

Value for the BMR, in terms of extra risk
 0.1

Confidence level for the BMD confidence intervals
 0.95

Fitted Models

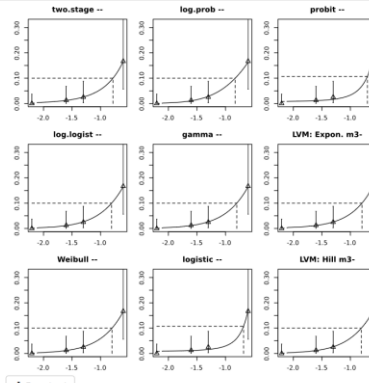
model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-36.03	74.06		NA	NA	NA	NA
full	4	-28.25	64.5		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-28.25	62.5	yes	0.0922	0.372	0.165	yes
log.logist	3	-28.25	62.5	yes	0.0898	0.578	0.156	yes
Weibull	3	-28.25	62.5	yes	0.0921	0.562	0.159	yes
log.prob	3	-28.28	62.56	yes	0.0833	0.654	0.148	yes
gamma	3	-28.25	62.5	yes	0.0919	0.557	0.158	yes
logistic	2	-29.11	62.22	yes	0.159	0.328	0.208	yes
probit	2	-29.02	62.04	yes	0.147	0.333	0.199	yes
LVM: Expon. m3-	3	-28.25	62.5	yes	0.0938	0.452	0.16	yes
LVM: Hill m3-	3	-28.25	62.5	yes	0.0876	0.49	0.156	yes

[Download](#)

Weights for Model Averaging

two.stage	log.logist	Weibull	log.prob	gamma	logistic	probit	EXP	HILL
0.1066	0.1066	0.1066	0.1035	0.1066	0.1226	0.1342	0.1066	0.1066

[Download](#)



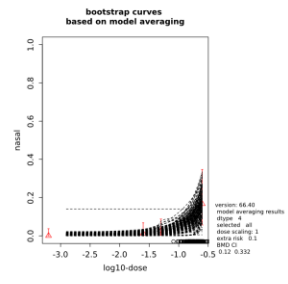
[Download](#)

Download

Final BMD Values

subgroup	BMDL	BMDU
	0.125	0.332

Download



Utgitt av Folkehelseinstituttet

Oktober 2019

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no