

Mulig helsemessig betydning av tilsetningsstoffer i tobakk

Rapport utarbeidet på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet

Folkehelseinstituttet, mai 2008

Innhold

Sammendrag

Innledning: Tilsetningsstoffer i tobakk

Krav til opplysninger fra tobakksindustrien

Toksikologiske problemstillinger knyttet til bruk av tilsetningsstoffer i tobakk

Tilsetningsstoffer og kreftrisiko

Tilsetningsstoffer som kan gjøre tobakksprodukter mer avhengighetskapende

Gjennomgang av tobakksindustriens teststrategi for avklaring av tilsetningsstoffers bidrag til helserisiko assosiert med tobakksbruk

Eksperimentell testing av effekter av tilsetningsstoffer i blanding

Studier av komplekse blandinger – hva kan resultatene fortelle oss

Studier av enkeltkomponenter

Konkluderende risikovurdering av eksponering for tilsetningsstoffer i tobakksprodukter

Referanser

Sammendrag

Bruk av tobakksprodukter innebærer en betydelig risiko for helseskader. Fjerning av tilsetningsstoffer gjør neppe tobakksprodukter vesentlig mindre helseskadelige. Folkehelseinstituttet mener likevel at tobakksindustriens bruk av tilsetningsstoffer regelmessig bør gjennomgå en toksikologisk vurdering, slik at en kan fange opp eventuell helsefare knyttet til nye tilsetningsstoffer, eventuell ny informasjon om tilsetningsstoffer som allerede er i bruk, og ny informasjon vedrørende i hvilken grad tilsetningsstoffer kan påvirke omfanget av tobakksbruk.

Som tidligere er det i det oversendte materialet fra de ulike tobakksprodusenter vedlagt informasjon over de tilsetningsstoffer som benyttes i deres forskjellige produkter (perioden 2003-2006), samt toksikologiske vurderinger. Disse er både basert på tobakksindustriens eget arbeid, og på forskningsarbeid publisert i internasjonale vitenskapelige tidsskrifter. Folkehelseinstituttet har gjennomgått denne informasjonen for å avdekke vesentlige endringer i type stoffer som benyttes i forhold til Folkehelseinstituttets tidligere data, og eventuelle begrunnelser for disse.

Det synes ikke å være vesentlige endringer i bruken av tilsetningsstoffer. Det har heller ikke fremkommet ny kunnskap som bidrar til å endre Folkehelseinstituttets tidligere samlede risikovurderinger. Disse tilsier at det ikke er grunnlag for å utelukke at tobakkstilsetninger bidrar til økt helserisiko ved bruk av tobakksprodukter. Det er imidlertid ingen indikasjoner på at et eventuelt bidrag vil være vesentlig i forhold til den helserisiko som røyking i seg selv utgjør. Nyere forskningsdata har imidlertid styrket den teoretiske kunnskapen om mulige mekanismer for hvordan enkelte pyrolyseprodukter fra tilsetningsstoffer kan forsterke avhengigheten av nikotin. Folkehelseinstituttet antar fortsatt at det er stor sannsynlighet for at tilsetningsstoffer har bidratt til å øke omfanget av røyking i befolkningen.

Folkehelseinstituttet, 11. mars 2008

Erik Dybing

Jan K. Hongslo

Kirsten E. Rakkestad

Rune Becher

Innledning - tilsetningsstoffer i tobakk

De fleste tilsetningsstoffene som benyttes i tobakksprodukter er enten smaksstoffer, da særlig i form av forskjellige sukkere, eller fuktighetsbevarende stoffer. I tillegg kommer stoffer som benyttes for å forbedre produktenes fysiske egenskaper, slik at de tåler mekaniske belastninger under produksjon og transport, samt forbrenningsmodifiserende stoffer, konserveringsmidler og limstoffer.

Selv om disse stoffene ofte er tilsatt i svært små mengder kan de likevel ha innvirkning på det endelige produktet. Mange av tilsetningsstoffene kan bidra til å gjøre produktene mer attraktive, f.eks ved å dempe irritasjon, kamuflere uønsket smak og/eller få de enkelte merker til smake mer tiltalende. Tilsetninger benyttes også for å erstatte smakstap når man røyker det som tidligere ble kalt lette eller milde sigaretter (sigaretter som i røykemaskiner gir lavt tjære- og nikotinnhold i røyken). Vanligvis inneholder slike sigaretter mer tilsetningsstoffer. Flere av tobakkstilsettingene antas å øke den farmakologiske effekten av nikotin (Rabinoff et al., 2007).

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Sosial og helsedirektoratet vurdert mulig helserisiko av tilsetningsstoffer i tobakk på det norske markedet siden 2001. Dette arbeidet har til dels vært basert på årlig lovpålagte innsendte opplysninger fra tobakksindustrien (lister over tilsetningsstoffer) og til dels på egne omfattende litteratursøk i internasjonale databaser. Dette har så langt resultert i to rapporter (2001 og 2006).

Det materialet som danner utgangspunktet for denne rapporten foreligger delvis i elektronisk format fra tobakksindustrien. I materialet er det vedlagt lister over tilsetningsstoffer brukt i perioden 2003 og fremover, og toksikologiske bakgrunnsdata om tilsetningsstoffer både enkeltvis og i grupper. I tillegg foreligger det data om pyrolyseprodukter av tilsetningsstoffer ved forskjellige forbrenningstemperaturer. Det foreligger også oppsummerende gjennomganger av de toksikologiske dataene.

Det synes ikke å være vesentlige endringer på listene verken når det gjelder antallet tilsetningsstoffer eller typene tilsetningsstoffer som benyttes. Vi har foretatt omfattende elektroniske søk etter data som er publisert i internasjonale vitenskapelige tidsskrifter etter vår forrige gjennomgang. De mest vesentlige funnene blir gjennomgått i denne rapporten. Gjennomgangen har også avdekket noe eldre data som vi tidligere ikke har hatt tilgang til, disse blir også diskutert. Rapporten inneholder dessuten en del generelle toksikologiske betraktninger som vi også har hatt med i tidligere gjennomganger. Vi mener at de prinsippene og betraktningene vi beskriver i disse avsnittene er viktige som bakgrunn for konklusjonene i rapporten.

De toksikologiske dataene som foreligger i det oversendte materialet kompletteres med kjemiske analyser av hovedstrømsrøyken fra tobakken med eller uten tilsetningsstoffer. Materialet synes dels å være basert på interne studier gjennomført av industrien, og dels på studier som er publisert i internasjonalt anerkjente tidsskrifter med fagfellevurdering. De toksikologiske metodene som er benyttet inkluderer i stor grad måling av biologisk aktivitet av hovedstrømsrøyk, og kondensat fra hovedstrømsrøyk, ved hjelp av forskjellige *in vitro* tester for skader på celler og bakteriers arvemateriale, samt *in vivo* inhalasjonsstudier og hudpenslingsstudier i forsøksdyrmodeller. Mye av dette materialet har vært tilgjengelig og inngått i de tidligere rapportene til Folkehelseinstituttet (se referanser i tidligere rapporter). I hovedsak konkluderer disse rapportene med at de forskjellige stoffene tilsatt tobakksprodukter ikke fører til signifikante endringer i produktenes toksikologiske effekter.

Krav til opplysninger fra tobakksindustrien

Lovens krav er at tobakksindustrien skal gi opplysninger om alle ingredienser som benyttes ved fremstilling av tobakksvarer, med eksakt mengdeangivelse av ingrediensene, oppdelt per merkenavn og type. Tobakksindustriens opplysninger til norske myndigheter foreligger etter en treliste-modell.

Treliste-modellen skiller ingrediensene etter om de eksisterer i mengder som utgjør over 0,1 % av produktet (oppdelt per merkenavn og type), under 0,1 % (fellesliste) eller om det dreier seg om tilsetningsstoffer som ikke er tobakksingredienser (lim, blekk, papir etc.). Begrunnelsen fra industrien for å benytte en slik inndeling er behovet for å ivareta produkthemmeligheter. En slik inndeling tilfredsstiller ikke lovens krav fullt ut, men gir en tilnærming til mengdeproblematikken.

Kunnskap når det gjelder mulige helseeffekter av enkeltkomponenter i tobakksprodukter foreligger i begrenset omfang. En mer detaljert mengdeangivelse vil derfor i svært liten grad bidra til å avklare mulige helseeffekter. Dersom dette skulle endre seg vil det imidlertid være naturlig å kreve mer eksakte mengdeangivelser slik loven gir grunnlag for.

Inntil nå har formatet på rapporteringen vært mer eller mindre tilfeldig. Rapporteringen vil imidlertid fra 2007 være basert på EU's: "Reporting on tobacco products ingredients - practical guide". Det første året vil dette rapporteringsformatet være valgfritt, men fra 2008 vil det EU-baserte formatet være obligatorisk for alle.

Toksikologiske problemstillinger knyttet til tilsetningsstoffer i tobakk

Mange av de tilsetningsstoffene som brukes i tobakksprodukter er godkjent som tilsetningsstoffer i matvarer. Dette har blitt ført som argument for at denne type stoffer også kan brukes som tilsetninger i tobakksprodukter. For noen av tilsetningsstoffene kan riktignok en slik vurdering gi mening. Flere av de smakstilsetninger som benyttes i tobakk er relativt flyktige forbindelser dvs. at de har et lavt kokepunkt. Når en sigarett forbrenner vil særlig slike flyktige komponenter i sigaretten gå uendret over i gassfasen etter hvert som temperaturen øker nær forbrenningssonen. Dette er vist i forsøk der man har merket tilsetningsstoffer radioaktivt og vist at slike kan forekomme uendret i både hovedstrøms- og sidestrømsrøyken (Green et al., 1989).

I røyketobakksprodukter vil imidlertid tilsetningsstoffene i forbrenningssonen kunne utsettes for svært høye temperaturer slik at noen av de organiske forbindelsene vil forbrenne fullstendig til endeproduktene karbondioksid, nitrogenoksider, svoveldioksid og vann. Siden forbrenningsbetingelsene ikke er optimale i hele den brennende delen av sigaretten vil det imidlertid også dannes en rekke nye nedbrytningsprodukter (pyrolyseprodukter) som følge av den ufullstendig oksideringen. Særlig vil dette skje fra mindre flyktige utgangsstoffer. Når tilsetningsstoffer til tobakken forbrenner bidrar også de til totalmengden av pyrolyseprodukter. Hvilke pyrolyseprodukter som dannes fra tilsetningsstoffene kan i noen grad påvirkes av hvilke tilsetningsstoffer som forbrennes.

Pyrolyseprodukter, enten fra tobakken i seg selv, eller fra tilsetningsstoffer, kan være mer toksiske og ha en potensielt større helsemessig betydning enn utgangsstoffene. Det vil derfor ikke bare være tilsetningsstoffene i sin opprinnelige form som avgjør hvorvidt de er toksiske og kan bidra til uønskede helseeffekter hos brukerne.. Eksempelvis kan det fuktighetsbevarende stoffet glyserol omdannes til det lungetoksiske stoffet akrolein (Hoffmann and Hoffmann, 1997). Videre kan dietylenglykol omdannes til etylenoksid, en flyktig forbindelse som er klassifisert som kreftfremkallende for mennesker (IARC, 1987). Dette gjelder også flere planteekstrakter som benyttes som smakstilsetninger.

Selv om det i det oversendte materialet foreligger mye data om hvilke pyrolyseprodukter som dannes fra forskjellige tilsetningsstoffer vil tradisjonelle kvantitative og kvalitative toksikologiske risikovurderinger likevel være vanskelig å gjennomføre både pga. manglende kunnskap om hvilke mengder man eksponeres for og kunnskap om helseeffekter av både utgangsstoffer og pyrolyseprodukter ved inhalasjon.

De godkjenningsordninger som ligger til grunn for at mange av de aktuelle tilsetningsstoffene kan benyttes i vanlige matvareprodukter tar utgangspunkt i helt andre risikovurderinger (basert på opptak fra mage-tarmkanalen) enn det som er nødvendig når denne type produkter pyrolyseres og innåndes.

Spesielt kan eksponering via inhalasjon medføre høyere toksisitet av kjemiske forbindelser sammenlignet med det man ser ved oralt inntak, fordi luftveiene mangler en del av de avgiftningsmulighetene man finner i fordøyelsessystemet (Bates et al., 1999a; Fowles, 2001; Vleeming et al., 2005).

Slike betraktninger understreker viktigheten av at tilsetningsstoffer i tobakksprodukter vurderes ut fra sitt bruksområde. Automatisk godkjenning av akseptable næringsmiddeltilsetninger for bruk som tilsetningsstoffer til tobakksprodukter kan for en rekke stoffer innebære en forenkling som ikke kan forsvares.

Tilsetningsstoffer og kreftrisiko

Forbrenningsproduktene fra tobakk alene er i seg selv svært helseskadelige, bl.a. fordi de kan være kreftfremkallende. I tillegg har flere forskningsmiljøer påpekt muligheter for en økt kreftrisiko fra tobakksprodukter ved bruk av tilsetningsstoffer.

Bekymringen for en slik mulig økt kreftrisiko er særlig knyttet til de pyrolyseproduktene som oppstår fra tilsetningsstoffene når tobakken forbrenner. Noen av disse kan være kreftfremkallende i seg selv. Andre pyrolyseprodukter kan være slimhinneirriterende. Slimhinneirritasjon i luftveiene kan forsterke effekten av andre kreftfremkallende stoffer. I tillegg kan tilsetningsstoffene påvirke pyrolyseprosessen, spesielt forbrenningstemperaturen, slik at mengdene av potensielt toksiske forbindelser som dannes endres. Videre kan tilsetningsstoffer påvirke røykemønsteret på en slik måte at man eksponeres for større mengder kreftfremkallende stoffer selv om mengden av slike stoffer i tobakksrøyken er den samme.

I de følgende avsnittene presenteres eksempler på aktuelle kreftfremkallende stoffer som kan dannes.

Fenoler

Pyrolysedatene fra tobakksindustrien viser at fenoler kan dannes ved forbrenning av tilsetningsstoffer. Det har vært antydning at den svakt sure fenolfraksjonen i tobakksrøyken kan ha svulstfremmende egenskaper ved at den kan initiere forstadier til svulstceller til å dele seg (Boutwell and Bosch, 1959; Greim H., 1998). Hvorvidt dette skyldes fenoler eller andre svake syrer i denne fraksjonen synes så langt ikke å være avklart.

PAH-forbindelser

Forbrenning av tobakk medfører, som all ufullstendig forbrenning av organisk materiale, dannelse av kreftfremkallende polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH). Mengden som dannes avhenger av hvordan tobakken er behandlet. Tilsetning av stoffer som parafiner, voks, oljer, fett og organiske forbindelser kan bidra til dannelse av PAH-forbindelser.

Nitrosaminer

Tobakkens proteinfraksjon, men også tilsatte proteiner eller aminosyrer, er hovedkilden til *N*-nitrosaminer som NNN og NNK.

Høyt innhold av nitrater i tobakksplanten medfører dannelse av kreftfremkallende nitrosaminer ved ufullstendig forbrenning, i tillegg til de nitrosaminer som både forekommer naturlig i tobakksplanter og også dannes ved bearbeiding av planteproduktene. Dette siste gjelder særlig rekonstituert tobakk, et sideprodukt med et høyt innhold av nitrater. Dette produseres fra tobakksavfall (rester av tobakksblader og stilken fra tobakksplanten). Rekonstituert tobakk kan utgjøre opptil 30 % av tobakksinnholdet. Den samme effekten kan man få ved tilsetning av nitrat eller ammoniakkforbindelser som begge vil gi økt innhold av *N*-nitrosaminer og aromatiske aminer i produktet og tobakksrøyken.

I tillegg til at enkelte tilsetningsstoffer kan være utgangsstoff for kreftfremkallende komponenter som dannes ved pyrolyse, kan man heller ikke utelukke at tilsetningsstoffer kan bidra ved å modifisere opptak, dannelse og avgiftning av kreftfremkallende stoffer. Det er påvist fem enzymer som er viktige for den initiale avgiftningen av det tobakksspesifikke nitrosaminet NNK, ett av de mest potente kreftfremkallende stoffer i tobakksrøyk. En hovedkomponent i lakris (glycyrrhizinsyre) er vist å kunne hemme fire av disse enzymene. Selv om man per i dag ikke har grunnlag for å si noe om den helsemessige betydningen av slike funn, kan de indikere områder hvor fremtidig forskning og risikovurdering kan få ny viktig kunnskap (Maser et al., 2004).

Aldehyder - pyrolyseprodukter fra sukker

Den kjemiske sammensetningen av tobakksrøyk avhenger av innholdsstoffene i naturlig tobakk, de forskjellige stoffer som tilsettes tobakken, samt designegenskaper ved produktet. Sukker er i utgangspunktet en naturlig forekommende bestanddel i tobakk. Samtidig finnes det forskjellige sukkere (polysakkarider, pektiner, siruper, stivelse, molasse) og beslektede kjemiske stoffer blant de vanligst forekommende smakstilsetningene. Ved forbrenning av tobakk kan sukker påvirke hovedstrømsrøykens kjemiske sammensetning. Når tobakken forbrenner vil sukker pyrolyseres, og sannsynligvis kunne danne en rekke toksiske og kreftfremkallende nedbrytningsprodukter som formaldehyd, acetaldehyd, akrolein og 2-furfural (Vleeming et al., 2005, Talhout 2006). Det er gode holdepunkter for at sukker i tobakk gir et signifikant bidrag til de uønskede helseeffektene man ser ved tobakksrøyking (Talhout 2006).

Den kunnskapen som foreligger om at tilsatte sukkere øker røykens innhold av aldehyder som acetaldehyd og akrolein bygger på flere ulike pyrolysestudier. Disse undersøkelsene viser at sukker danner karbonylholdige produkter når de pyrolyseres under visse laboratoriebetingelser. Karbonyl er en kjemisk gruppe som blant annet inngår i aldehyder. Det har imidlertid fra tobaksindustriens side blitt argumentert med at de eldre studiene som har vært gjort rundt dette ikke har tatt tilstrekkelig hensyn til de forbrenningsforhold som opptrer inne i en brennende sigarett (forbrenningshastighet, temperaturvariasjoner, oksygenivåer og hvor lenge det brennende materialet er i pyrolysesonen) (Baker, 2004, Baker and Bishop, 2004).

Nyere pyrolysedata hvor betingelsene bedre simulerer de forhold som er tilstede i en brennende sigarett, og der man spesifikt har målt karbonylpyrolyseprodukter, har indikert at det ikke dannes acetaldehyd eller akrolein ved pyrolyse av sukker under disse forholdene (Baker et al., 2005). Samme forfatter finner at den eneste komponenten det dannes mer av i sigaretter med tilsatt sukker er formaldehyd, men at dette ikke medfører signifikante utslag i noen av de biologiske tester man har benyttet ved toksikologiske evalueringer av tilsetningsstoffer. Det er imidlertid verdt å merke seg at det foreligger nyere data både uavhengig av tobakksindustrien og fra tobakksindustrien i det oversendte materialet vi har gjennomgått som påviser dannelse av acetaldehyd ved pyrolyse av sukker. Uansett dannelsesmekanismer finnes det høye konsentrasjoner av toksiske og kreftfremkallende aldehyder i tobakksrøyk (Counts et al., 2005).

Ut fra en totalvurdering av de data som er tilgjengelige ser det ikke ut til at tilsetningsstoffer i tobakken bidrar vesentlig til kreftutvikling blant røykere. Det er imidlertid viktig å være klar over at de biologiske forsøkene som benyttes i stort sett alle de evalueringer som foreligger har en del begrensninger. Dette gjør at fravær av påviselige effekter i slike forsøk ikke nødvendigvis utelukker at tilsetningsstoffer bidrar til en økt helserisiko ved røyking. Disse begrensningene kommer vi nærmere inn på senere i rapporten.

Tilsetningsstoffer som kan gjøre tobakksprodukter mer avhengighetsskapende

Økt tilgjengelighet av nikotin

Ved røyking kan nikotin foreligge i tre former, enten som ionisert nikotin i partikkelfase, som fritt nikotin i partikkelfase, eller som fritt nikotin i gassfase. Listene over tilsetningsstoffer inneholder flere

stoffer (f.eks. diammoniumhydrogenfosfat) som kan bidra til mer basiske betingelser i tobakksrøyken. Dette vil føre til en endring i likevekten fra ikke-flyktige ionisert nikotin til fritt nikotin i tobakksrøyken. Det er vist at man får større fysiologiske effekter av nikotinen ved at man øker mengden fri nikotin i forhold til mengden ionisert nikotin (Williams/Liggett, 1971). Fritt nikotin er hovedsakelig tilstede i gassfasen av røyken, og kan absorberes mye raskere gjennom slimhinnene i munnhulen og luftveiene enn ionisert nikotin (Armitage & Turner, 1970; Pankow et al., 1997)).

Tilsetningsstoffer og økt nikotineffekt

Enkelte tilsetningsstoffer som benyttes som smaksforsterkninger synes å kunne ha en viss farmakologisk effekt gjennom å påvirke mengden, samt effekten, av nikotin som avgis fra sigaretten. Tilsetningsstoffer og pyrolyseprodukter fra disse som for eksempel acetaldehyd, levulinsyre, teobromin, glycyrrhizin (bestanddel i lakris) og acetal, kan sannsynligvis også øke den avhengighetsskapende effekten av nikotin (Bates et al., 1999).

Acetaldehyds rolle ved tobakksavhengighet

Acetaldehyd er en viktig komponent i sigarettøyk som primært dannes ved forbrenning av sukker (Bates et al., 1999; Pasche et al., 2002; Seeman et al., 2002). Acetaldehyd synes å kunne forsterke den avhengighetsskapende potensialet til tobakksprodukter. Hos rotter er det funnet at acetaldehyd induserer forsterkende avhengighetsrelaterte effekter av nikotin. En slik forsterkende effekt av nikotin og acetaldehyd sammen kan være kritisk i forhold til det å begynne å røyke.

Acetaldehyd fra tobakksrøyk tas opp i sirkulasjonen fra lungene og kan nå hjernen via blodbanen (Jones, 1995). Foreløpig synes det imidlertid å være uklart om acetaldehyd fra tobakksrøyk når hjernen i store nok mengder til at man får biologiske effekter knyttet til avhengighetsfremmende og forsterkende effekter av nikotin (Hunt 1996; Quertemont, 2004; Zimatkin and Deitrich, 1997). Slike effekter vil til dels avhenge av mengden acetaldehyd som dannes ved forbrenning av tobakken, og som går over i blodet, samt aktiviteten av det acetaldehydnedbrytende enzymet aldehyddehydrogenase som finnes i hjernens blodkar. Selv om acetaldehyd tydelig viser forsterkende effekter hos gnagere, gjenstår det å få bekreftet hvorvidt tilsvarende effekter opptrer hos mennesker og eventuelt om de opptrer ved de konsentrasjonene man finner i sigarettøyk.

Det har vært knyttet usikkerhet til mekanismene for slike effekter, men en mulig mekanistisk forklaring på de forsterkende effekter acetaldehyd har på nikotin i eksperimentelle studier kan være knyttet til stoffet harman som kan gå over i hjernen og hemme enzymet monoamin oxidase (MAO). Harman dannes i sigarettøyk som et kondenseringsprodukt av acetaldehyd og biogene aminer som tryptofan eller tryptofan. Harmannivået i blodet har vist seg å være fra to til ti ganger høyere hos røykere sammenlignet med ikke-røykere. Det er derfor mulig at stoffet bidrar til lavere MAO-aktivitet i hjernen hos røykere. MAO er involvert i regulering av signaloverføring i hjernen, og er blant annet særlig viktig i regulering av sinnstemning og belønningsopplevelser knyttet til dopamin. Ved hjelp av spesielle undersøkelsesmetoder som gjør det mulig å påvise fysiologisk aktivitet i celler og vev har man studert hjerneaktivitet hos røykere. Slike undersøkelser har påvist redusert MAO-aktivitet som går tilbake til kontrollnivåer når de slutter å røyke. Denne reduksjonen i MAO-aktivitet hos røykere er antatt å skyldes stoffer i tobakksrøyken som har MAO-hemmende egenskaper. En hemming av MAO kan forsterke de avhengighetsskapende effektene av tobakksrøyking (van Amsterdam et al., 2006). Det er dessuten kjent at enkelte MAO-hemmere kan føre til økt selvtilførsel av nikotin i dyreforsøk.

Mentol

I tillegg til å være en smakstilsetning har mentol blitt hevdet å være et stoff som kan påvirke nikotineffekter og derved bidra til å øke avhengighet. I USA er det relative forbruket av mentolsigaretter høyere blant unge enn blant eldre individer og blant afroamerikanere sammenlignet med hvite. Man ønsket derfor å studere om det var forskjeller i forbruksmønster og avhengighet mellom ungdom som røyket mentolsigaretter og ungdom som røyket ikke-mentolsigaretter. Resultatene viste at det for mentolrøykere tok signifikant kortere tid før de røyket dagens første sigarett sammenlignet med ikke-mentolgruppen. Imidlertid ble det ikke påvist signifikante forskjeller i antall sigaretter per dag mellom de to gruppene. Foreløpige resultater blant røykere som forsøker å

slutte å røyke indikerer større røykesug blant unge mentolrøykere enn unge ikke-mentolrøykere. I tråd med dette tyder flere studier på at det kan være vanskeligere å slutte å røyke mentolsigaretter enn vanlige sigaretter (Pletscher et al, 2006; Okuyemi et al., 2007). Man kjenner ikke mekanismer som kan forklare en slik effekt (Collins et al., 2005).

Befolkningsundersøkelser finner en forskjell i helseutfall hos røykere blant den fargede (afroamerikanere) og den hvite befolkningen i USA (Okuyemi et al., 2007; Centers for Disease Control and Prevention, 1998; National Cancer Institute, 2005). Det er foreslått at dette skyldes den første gruppens høyere bruk av mentolsigaretter. En nylig studie har imidlertid ikke påvist forskjeller mellom mentol og ikke-mentolsigaretter med hensyn på forårsake hjerte-kar sykdom eller endringer i lungefunksjon (Murray et al., 2007; Pletcher et al., 2006).

Det har også vært foreslått at bruk av mentolsigaretter i større grad kan bidra til lungekreft enn røyking av vanlige sigaretter. Afro-amerikanske menn har høyere forekomst av lungekreft enn europeisk-amerikanske, selv om de førstnevnte røyker færre sigaretter per dag. Siden forbruket av mentolsigaretter er høyere blant afro-amerikanere har det vært knyttet interesse til om mentoltilsetning bidrar til den økte lungekreftforekomsten. Som for andre organiske forbindelser kan mentoltilsetning ved forbrenning gi opphav til kreftfremkallende komponenter i røyken. Nyere undersøkelser indikerer imidlertid at det ikke er noen forskjell i lungekreftfrisiko mellom mentol- og ikke-mentolsigaretter (Murray et al., 2007).

Levulinsyre

En gjennomgang av interne dokumenter fra tobakksindustrien tyder på at levulinsyre ble brukt for å øke tilgjengelig nikotin samt gi røykerne en oppfatning av mindre irritasjon fra røyken (Keitly et al., 2005). Levulinsyre reduserer følsomheten i øvre luftveier og kan derfor bidra til at røyken inhaleres dypere. Det har vært antydning at levulinsyre kan øke bindingen av nikotin til nervereseptorer i hjernen som vanligvis ikke reagerer på nikotin (Keitly et al., 2005). Disse resultatene var av særlig interesse for industriens utvikling av det de omtalte som ultralette sigaretter (sigaretter som i røykemaskiner gir lavt tjære- og nikotinnhold i røyken). Studier har også påvist økte nivåer av nikotin i blodet hos røykere av ultralette sigaretter etter tilsetning av levulinsyre. Studier som industrien foretok viste også endringer i både hovedstrøms- og sidestrømsrøyken etter tilsetning av levulinsyre.

Levulinsyre står på listen over de 599 tilsetningsstoffene som tobakksindustrien internasjonalt bruker (Doull et al., 1994) og var listet på en stor tobakksprodusents hjemmesider i 2004 (Keitly et al., 2005). Mye tyder på at levulinsyre, i alle fall av denne produsenten, har blitt brukt i relativt høye nivåer sammenlignet med andre tilsetningsstoffer. Ut fra det materialet Folkehelseinstituttet har hatt tilgang til synes det imidlertid ikke som levulinsyre benyttes i tobakksprodukter på det norske markedet.

Tobakksindustriens teststrategi for avklaring av tilsetningsstoffers bidrag til helseisiko assosiert med tobakksbruk

Ekspérimentell testing av effekter av tilsetningsstoffer i blanding

De siste årene har det blitt publisert flere vitenskapelige undersøkelser av tobakkstilsetningsstoffer i forskjellige testsystemer. Disse er mer utførlig omtalt i Folkehelseinstituttets tidligere rapporter.

Flere av disse har undersøkt om tilsetning av standardiserte blandinger av et stort antall vanlig benyttede tilsetningsstoffer kan påvirke tobakksrøykens helseskadelige egenskaper. En slik mulig påvirkning er målt på forbrenningskarakteristika og røykens innhold av utvalgte kjemiske forbindelser med antatt relevans for kreftutvikling (såkalte Hoffmann analytter). Røyken (eg. røykpartikler og røykkondensat) er også testet for evne til å skade arvestoffet (DNA) i enkle biologiske testsystemer basert på bakterie- eller cellekulturer. Slike testresultater har muligens også relevans for evaluering av stoffers kreftfremkallende egenskaper. Celletoksiske egenskaper er også testet i pattedyrcellekulturer og i dyreeksperimentelle studier. Videre har man gjennomført hudpenslingsstudier der man ser på

svulstdannelse i hud samt og inhalasjonsstudier der man ser på toksiske effekter og celleforandringer i luftveiene.

Det ble vist at tilsetningsstoffene kunne føre til en økning av totalmengde partikler i røyken sammenlignet med kontrollsigarettene. Partikkelmengden er en risikofaktor som kan bidra til helsemessige utfall knyttet til tobakksrøyk.

Videre fant man at blandinger av tilsetningsstoffer ikke hadde noen statistisk signifikant effekt på innholds nivåene av Hoffmann analyttene i tobakksrøyken i forhold til kontrollsigarettene. Imidlertid fant man for noen blandinger av tilsetningsstoffer både økninger og reduksjoner i nivåene av noen av analyttene i tobakksrøyken i forhold til kontrollsigarettene. Forskjellene kunne være på opptil 15 % med blandinger av aromastoffer. Mange av forskjellenes signifikans ble imidlertid redusert når man tok hensyn til eksperimentell variasjon over tid i analysene.

Tilsetningsstoffblandinger endret ikke resultatene i de biologiske korttidstestene og i de dyreeksperimentelle studiene. De mindre forandringer som ble funnet i røykens sammensetning ble ikke gjenspeilet i endringer av effektene i de biologiske testsystemer som ble benyttet.

Artikkelforfatterne konkluderer på bakgrunn av disse studiene med at de undersøkte tilsetningsstoffer ikke ga noe signifikant tilleggsbidrag til sigarettens toksisitet (ref). Det er imidlertid viktig å være klar over at dette omfattende datamaterialet har liten verdi for å forutsi mulige helseeffekter eller fravær av helseeffekter hos mennesker utover de effektene sigaretter i seg selv har.

Studier av komplekse blandinger – hva kan resultatene fortelle oss

Toksikologiske risikovurderinger baserer seg i hovedsak på kunnskap om dose-respons forhold og virkningsmekanismer av enkeltstoffer sammenholdt med eksponeringsdata. Ved slike vurderinger av enkeltstoffer avsløres imidlertid ikke samvirkeeffekter som kan tenkes å være av betydning. Man har bare unntaksvis relevante resultater fra studier der flere stoffer virker sammen, men man har et godt teoretisk fundament for å vurdere eksponering for blandinger av helseskadelige stoffer.

Det ideelle testsystem for kunnskap til helsemessige risikovurderinger ville vært å studere store grupper mennesker slik man gjør ved utprøving av nye legemidler i den kliniske fasen. For testing av potensielt helsefarlige stoffer vil en slik innfallsvinkel ikke være mulig. De testene som er tilgjengelige er modellsystemer som fanger opp deler av det komplekse samspillet i mennesker. De modellsystemer tobakksindustrien har valgt er anerkjente tester for effekter på arvematerialet i bakterier og enkeltcellekulturer fra dyr samt celletoksiske effekter og kromosomforandringer i enkeltcellekulturer fra dyr. Generelt har slike *in vitro* tester alene begrenset utsagnskraft til å forutsi mulige helseskader i intakte dyr/mennesker. Slike tester benyttes i dag best i studier av mulige mekanismer bak biologiske effekter eller som et varsel om mulige effekter, som imidlertid må følges opp av andre studier i dyremodeller eller epidemiologi, for kunne settes inn i en helsesammenheng.

Mange relevante helseeffekter kan ikke beskrives i det hele tatt med slike tester. Vurderinger ut fra slike tester kompliseres i vesentlig grad når komplekse blandinger testes samlet. For å oppnå målbare effekter i slike testsystemer testes ofte høyere konsentrasjoner enn det mennesker utsettes for i en relevant eksponeringssituasjon for at effektene og derved stoffenes potensiale for å kunne utløse helseskade kan avsløres i testene. I disse studiene har man valgt å teste relevante nivåer av tilsetningsstoffene. Ulempen blir da at de enkelte stoffene som kanskje har egenskaper som kan avsløres i testene, testes i konsentrasjoner som ligger under testens følsomhetsgrense, med den mulige følge at effekter som er relevante når mennesker eksponeres, oversees. Derfor hersker det usikkerhet med hensyn til om den totaleffekten man registrerer i et slikt testopplegg speiler virkeligheten.

Ved testing i modellsystemer kan konsentrasjonen av de enkelte stoffene i blandingen avvike fra de konsentrasjoner som målceller vil utsettes for i menneskekroppen. Når man ved testing av komplekse

blandinger ikke finner tilleggseffekter er relevansen av resultatene også avhengig av de forskjellige testsystemenes følsomhet og begrensninger.

Studier av enkeltkomponenter

Selv om mye av de nye dataene som er fremkommet er fra studier av tilsetningsstoffer i blandinger foreligger det også mange studier av enkeltkomponenter alene i de samme testsystemene. Blant annet er glyserin og levulinsyre testet. Ingen av de testede enkeltkomponentene ga imidlertid signifikante effekter i testene.

Konkluderende risikovurdering av eksponering for tilsetningsstoffer i tobakksprodukter

Mange av de studier som tobakksindustrien har gjennomført inkludert de som inngår i det oversendte materialet fra perioden, kan benyttes i en innledende vurdering av helsemessige effekter av bruk av tilsetningsstoffer til tobakk.

Felles for de kjemiske analyser og biologiske testene som er gjort er at de ikke viser signifikante bidrag fra tilsetningsstoffene. I de biologiske testene har man imidlertid benyttet metoder og endepunkter som i begrenset grad vil kunne fange opp reelle helsemessige konsekvenser av tobakksadditiver. Dette skyldes at resultater fra flere typer *in vitro* tester har begrenset utsagnskraft for forholdene i intakte organismer. Av mest interesse er derfor resultater fra *in vivo* inhalasjonsforsøk med intakte dyr. Også tatt i betraktning det store antall eksponerte individer så vil selv en lav økning i risiko kunne få helsemessige konsekvenser for store grupper av individer.

Man kan ikke utelukke at det ut fra de tilsetningsstoffer som benyttes i tobakksprodukter kan dannes kreftfremkallende stoffer ved oppvarming og/eller forbrenning. Det er imidlertid lite sannsynlig at bidraget fra slike kreftfremkallende pyrolyseprodukter vil gi noe stort tilleggsbidrag til de betydelige kreftfremkallende effekter som forbrenning av tobakken i sigarettene i seg selv gir.

Folkehelseinstituttets syn er fortsatt at fravær av effekter ved testing tilsetningsstoffer i blandinger i modellsystemer ikke gir tilstrekkelig faglig grunnlag til å avskrive at tilsetningsstoffene kan gi uønskede helseeffekter knyttet til tobakksbruk i befolkningen. Mangel på utslag i de testsystemer man benytter kan imidlertid indikere at tilleggsrisikoen ved bruk av tilsetningsstoffer ikke i vesentlig grad avviker fra det risikobidraget som tilsvarende mengde tobakk gir.

Ved å bruke tilsetningsstoffer til tobakken er det gode holdepunkter for at tobakksindustrien har gjort det lettere å begynne å røyke ved å dekke over ubehagelig smak og irritasjonseffekter av tobakksrøyk. Andre tilsetningsstoffer og deres pyrolyseprodukter kan forsterke effektene av nikotin mens noen tilsetningsstoffer, spesielt ammoniakkholdige forbindelser kan øke pH i tobakksrøyken og derved andelen av fritt basisk nikotin. Dette øker opptaket av nikotin og avhengigheten av tobakksrøyking. Samlet sett har bruk av tilsetningsstoffer med stor sannsynlighet bidratt til økt røyking i befolkningen.

Referanser

Armitage A.K. and Turner D.M.: Absorption of nicotine in cigarette and cigar smoke through the oral mucosa. *Nature* 226:1231-1233. 1970.

Baker R.R., Coburn S, Liu C. and Tetteh J. Pyrolysis of saccharide tobacco ingredients: a TGA-FTIR investigation, *J. Anal. Appl. Pyrol.* **74** (2005), pp. 171–180.

Baker R.R., D Bishop, L.J., 2005. The pyrolysis of non-volatile tobacco ingredients using a system that simulates cigarette combustion conditions. *J. Anal. Appl. Pyrol.* 74, 145–170.

R.R. Baker and L.J. Bishop, The pyrolysis of tobacco ingredients, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **71** (2004), pp. 223–311.

Baker RR. [Food and Chemical Toxicology Volume 45, Issue 9](#), September 2007, Pages 1783-1786

Bates C. Jarvis M. and Connolly G.: Tobacco additives. Cigarette engineering and nicotine addiction. Additives in tobacco products, 1999.
(<http://www.ash.org.uk/html/regulation/html/additives.html>)

Boutwell RK, Bosch DK (1959) The Tumor-promoting Action of Phenol and Related Compounds for Mouse Skin. *Cancer Research*, 19, 413–424.

Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco Use Among U.S. Racial/Ethnic Minority Groups: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; 1998.

Collins CC and Moolchan ET. 2005. Shorter time to first cigarette of the day in menthol adolescent cigarette smokers. [Addictive Behaviors. Volume 31, Issue 8](#), August 2006, Pages 1460-1464

Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. [Regul Toxicol Pharmacol.](#) 2005 Apr;41(3):185-227.

Doull J., Frawley J.P., George W.J., Loomis T.A. Squire R.A. and Taylor S.L.: A Safety Assessment of Ingredients Added to Tobacco in the Manufacture of Cigarettes. Washington, DC: Covington and Burling. 1994

Fowles, J., 2001. Chemical Factors Influencing the Addictiveness and Attractiveness of Cigarettes in New Zealand. Available from: <http://www.ndp.govt.nz/tobacco/cigaretteaddictiveness.PDF>.

Greim H (1998) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen). Phenol. In: Wiley-VCH, Weinheim, 1–36

Hoffmann D. And Hoffmann I.: The changing cigarette. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 50:307-364, 1997.

Hunt WA. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain — a review, *Alcohol* **13** (1996), pp. 147–151.

International Agency for Research on Cancer. 1987. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs 1-42. *IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risk Hum. Suppl.* 7:56-74

Jones AW. Measuring and reporting the concentration of acetaldehyde in human breath, *Alcohol* **30** (1995), pp. 271–285.

Keithly L, Ferris Wayne G, Cullen DM, Connolly GN. Industry research on the use and effects of levulinic acid: a case study in cigarette additives. *Nicotine Tob Res.* 2005 Oct;7(5):761-71.

Maser E, 2004. Significance of reductases in the detoxification of the tobacco-specific carcinogen NNK. [Trends in Pharmacological Sciences, Volume 25, Issue 5](#), May 2004, Pages 235-237.

Megerdichian CL, Rees VW, Ferris Wayne G, Connolly GN. Internal tobacco industry research on olfactory and trigeminal nerve response to nicotine and other smoke components. *Nicotine Tob Res.* 2007 Nov;9(11):1119-29.

Murray RP, Connett JE, Skeans MA, Tashkin DP. *Nicotine Tob Res.* Menthol cigarettes and health risks in Lung Health Study data. 2007 Jan;9(1):101-7.

National Cancer Institute. Tobacco Control Research Branch, Behavioral Research Program, Division of Cancer Control and Populations Sciences, National Cancer Institute. Eliminating Tobacco-Related Health Disparities: Summary Report. Bethesda, Md: National Cancer Institute; April 2005. NIH publication 05-5283.

Okuyemi KS, Faseru B, Sanderson Cox L, Bronars CA, Ahluwalia JS. Relationship between menthol cigarettes and smoking cessation among African American light smokers. *Addiction.* 2007 Oct 4.

Pankow JF, Mader BT, Isabelle LM, Luo W, Pavlich A, Liang C (1997): Conversion of nicotine in tobacco smoke to its volatile and available free-base form through the action of gaseous ammonia. *Environ Sci Technol* **31**:2428-2433

Paschke T, Scherer G and Heller W-H. Effects of ingredients on cigarette smoke composition and biological activity: a literature overview, *Beiträge zur Tabakforschung International* **20** (2002), pp. 107-247.

Pletcher MJ, Hulley BJ, Houston T, Kiefe CI, Benowitz N, Sidney S. Menthol cigarettes, smoking cessation, atherosclerosis, and pulmonary function: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25; 166(17):1915-22.

Quertemont E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism, *Mol. Psychiatry* **9** (2004), pp. 570-581.

Rabinoff M, Caskey N, Rissling A and Park C. Pharmacological and Chemical Effects of Cigarette Additives. November 2007, Vol 97, No. 11 | *American Journal of Public Health*.

Seeman, M. Dixon and H.J. Haussmann, Acetaldehyde in mainstream tobacco smoke: formation and occurrence in smoke and bioavailability in the smoker, *Chemical Research in Toxicology* **15** (2002), pp. 1331-1350.

Talhout R, Opperhuizen A and van Amsterdam JGC. Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition. *Food and Chemical Toxicology* Volume 44, Issue 11, November 2006, Pages 1789-1798

van Amsterdam J, Talhout R, Vleeming W and Opperhuizen A. Contribution of monoamine oxidase (MAO) inhibition to tobacco and alcohol addiction. *Life Sciences* Volume 79, Issue 21, 19 October 2006, Pages 1969-1973

Vleeming, E., Schenk E. and Opperhuizen A. Letter to the editor. *Food Chem Toxicol.* 2004;42. 865-866

Vleeming W, Schenk E and Opperhuizen A. Van tabakszaad naar tabaksrook. In: K. Knol, C. Hilvering, D.J.Th. Wagener and M.C. Willemsen, Editors, *Tabaksgebruik gevolgen en bestrijding*, Uitgeverij Lemma, Utrecht (2005), pp. 27–42.

Wayne G, Connolly G. How cigarette design can affect youth initiation into smoking: Camel cigarettes 1983-93. *Tobacco Control* 2002;11 (Suppl 1):i32-39

Willems EW, Rambali B, Vleeming W, Opperhuizen A, van Amsterdam JGC. Significance of ammonium compounds on nicotine exposure to cigarette smokers. *Food Chem Toxicol.* 2006 May;44(5):678-88.

Zimatkin SM, Dietrich RA (1997) Ethanol metabolism in the brain. *Addict Biol* 2:387–399