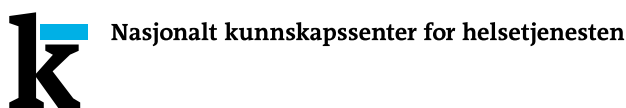


Virkningene av snusbruk

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 6–2005



Om rapporten: I løpet av de siste ti årene har salget av snus økt, mens salget av røyketobakk har gått tilbake. Dette har skjedd parallelt med innføring av røykerestriksjoner i offentlige rom og økt oppmerksomhet omkring helsefarene ved røyking. I 2003-2004 var det ca 300 000 snusbrukere i Norge, av disse brukte omkring 140 000 snus daglig. Menn under 45 år utgjør majoriteten av snusbrukerne. Debutalderen er synkende. Andel kvinnelige brukere er foreløpig lav. Sosial- og helsedirektoratet ga sommeren 2004 Kunnskapssenteret i oppdrag å utrede kunnskapsgrunnlaget om virkninger av snusbruk. I denne medisinske metodevurderingen har vi systematisk identifisert, kritisk vurdert og sammenfattet den foreliggende epidemiologiske dokumentasjonen om helseeffekter og avhengighet ved bruk av snus. Vi har også sett på hvilken funksjon bruk av snus har ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking. **Hovedfunn:**

- Den epidemiologiske dokumentasjonen viser at kunnskapsgrunnlaget om helseeffektene ved bruk av snus er svakt.
- Litteraturgjennomgangen viser at jevnlig bruk av snus vil følges av abstinensplager etter avbrudd.

(fortsetter på baksiden)

Utredningsgruppe:

Divisjonsdirektør, dr.med Erik Dybing, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Docent, overlege Hans Gilljam, Centrum för Folkhälsa & Institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

Spesialist i oral kirurgi og oral medisin Petter O. Lind, SpesDent – Spesialistklinikken, Oslo

Forsker, dr.polit Karl Erik Lund, Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS), Oslo

Divisjonsdirektør og professor dr.med Jørg Mørland, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Associate professor Birgitta Stegmayr, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Rådgiver Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (prosjektleder)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 82-8121-051-6 ISSN 1503-9544

nr 6–2005

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

• Det er ikke sammenfallende dokumentasjon om snusens funksjon for senere oppstart av røyking og snusens funksjon ved røykeavvenning. **Metode** Litteratursøkene ga 1 040 treff i databasene. Sammendragene ble gjennomgått og 207 publikasjoner ble vurdert i fulltekst. Skandinavisk og amerikansk røykfri tobakk ble vurdert hver for seg, fordi innholdet av noen skadelige stoffer er rapportert å være forskjellig. Dyreeksperimentell dokumentasjon om snus og innholdsstoffer i snus ble ikke vurdert. **Om studiene** 30 studier ble inkludert i kunnskapsgrunnlaget. I mange av de inkluderte studiene var det få deltakere som utelukkende brukte snus. Dobbelbruk av snus og sigaretter forekom ofte. De fleste studiene manglet informasjon om eksponeringstid og eksponeringsdose. Kunnskapsgrunnlaget for denne rapporten er hovedsakelig epidemiologiske studier.

Tittel	Virkninger av snusbruk
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Inger Natvig Norderhaug, forskningsleder
Forfattere	Erik Dybing, Hans Gilljam, Petter O. Lind, Karl Erik Lund, Jørg Mørland, Birgitta Stegmayr, Bjørn Hofmann, Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa
ISBN	82-8121-051-6
ISSN	1503-9544
Rapport	Nr 6 – 2005
Prosjektnummer	5 – 207
Antall sider	133
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, 30.06.2005

Forord

Sosial- og helsedirektoratet, Avdeling tobakk, ga sommeren 2004 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i oppdrag å gjennomføre en medisinsk metodevurdering om effekter ved bruk av snus. Dette inkluderte både helseeffekter, avhengighet og den funksjon bruk av snus har ved oppstart av røyking (initiering) og ved opphør av røyking. I tillegg ønsket Sosial- og helsedirektoratet å få belyst spørsmålet om bruk av snus i skadereduserende hensikt.

Det ble etablert en ekstern faglig utredningsgruppe i november 2004 som har bestått av:

- Divisjonsdirektør, dr.med Erik Dybing, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
- Docent, overlege Hans Gilljam, Centrum för Folkhälsa & Institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm
- Spesialist i oral kirurgi og oral medisin Petter O. Lind, SpesDent – Spesialistklinikken, Oslo
- Forsker, dr.polit Karl Erik Lund, Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS), Oslo
- Divisjonsdirektør og professor dr.med Jørg Mørland, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
- Associate professor Birgitta Stegmayr, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Rådgiver Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har vært prosjektleder for gruppen.

Post doc stipendiat og professor II Bjørn Hofmann har bidratt med deler av kapitlet som omhandler etiske sider ved bruk av snus. Litteratursøket ble gjennomført av forskningsbibliotekar Lena Victoria Nordheim. Dr.philos Lise Lund Håheim har bidratt under utvelgelse av sammendrag (trinn 1) og ved utarbeidelse av rapporten. Statistiker Torbjørn Fosen Wisløff har utført statistiske analyser som underlag for vurdering og konklusjoner, og forskningsleder Inger Natvig Norderhaug har bidratt i slutføringen av rapporten. Hofmann, Nordheim, Lund Håheim, Wisløff og Norderhaug er alle tilsatt ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.

Medlemmene i gruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er relevant for prosjektet.

Kunnskapssenteret takker utredningsgruppen for et meget bra arbeid.

Oslo, 30.06.2005

John-Arne Røttingen
Direktør

Ida-Kristin Ø Elvsaa
Prosjektleder

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag	8
Bakgrunn	8
Metode.....	8
Resultat.....	8
2. Innledning	11
2.1 Hva er snus?	11
2.1.1 Kreftfremkallende stoffer i røykfri tobakk	11
2.1.2 pH-regulerende stoffer.....	12
2.1.3 Smaksstoffer og salter	12
2.2 Nikotin	13
2.3 Effekter av snus i eksperimentelle modeller	13
2.4 Lokale effekter som følge av snusbruk	14
2.5 Snusens funksjon for oppstart av røyking og ved røykeavvenning	14
2.5.1 Fører bruk av et produkt (snus) til oppstart av et annet (røyking)?	14
2.5.2 Snus ved opphør av røyking	15
3. Metode og arbeidsform	16
3.1 Identifisering av litteratur	16
3.1.1 Inklusjonskriterier.....	16
3.2 Søkestrategi	17
3.2.1 Søkestrategi – problemstilling 1	17
3.2.2 Søkestrategi – problemstilling 2	17
3.2.3 Søkestrategi – problemstilling 3	17
3.2.3 Manuelt søk	17
3.2.4 Oppdatert søk.....	18
3.3 Vurdering av identifisert litteratur. Kriterier og kvalitetsbedømmelse	18
3.3.1 Vurdering.....	18
3.3.2 Rangering av studiekvalitet og gradering av evidensnivå	19
3.4 Ekskluderte studier	20
4. Resultater	22
4.1 Opptak i kroppen	22
4.2 Helseeffekter ved bruk av snus	24
4.2.1 Total dødelighet.....	24
4.2.2 Kreft.....	26
4.2.3 Kardiovaskulære effekter.....	30
4.2.4 Diabetes	32
4.2.5 Helseutfall for mor og barn ved graviditet.....	32
4.2.6 Andre effekter i munnhulen.....	33
4.3 Avhengighet av snus	35
4.4 Snusens funksjon ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking	36
4.4.1 Snusens funksjon ved oppstart av røyking	36
4.4.2 Snusens funksjon ved opphør av røyking	38
5. Norske forhold	41
5.1 Forbruk og utbredelsesmønster for snus i Norge	41
5.1.1 Forbruk	41
5.1.2 Antall brukere	41
5.1.3 Kjønn.....	43

5.1.4 Sosiodemografi	43
5.1.5 Kombinasjonsbruk	43
5.1.6 Debutalder	43
5.1.7 Slutteaktivitet	43
5.1.8 Oppfatninger om helserisiko	44
5.1.9 Fortsatt vekst	45
5.2 Snusmarkedet i Norge	46
5.2.1 Forsyningskilder	46
5.2.2 Typer snus	46
5.2.3 Markedsbegrensninger	46
5.2.4 Verdensmarkedet	47
5.2.5 Forbudet mot snus i EU	47
5.2.6 Sverige	47
6. Ethiske aspekter	48
6.1 Avhengighet: Substans eller sosiale forhold	48
6.2 Individ versus samfunn	48
6.3 Snus som startpunkt for røyking (gateway)	49
6.4 Snus som skadereduserende middel	50
6.5 Uforutsett regulering	51
6.6 Føre-var	51
6.7 Forskningsetiske utfordringer	52
7. Diskusjon	53
7.1 Helseeffekter	53
7.1.1 Kreftinsidens og risikoøkning ved snusbruk	53
7.1.2 Årsaksammenheng mellom kreft og bruk av røykfri tobakk	54
7.1.3 Andre elementer ved vurdering av helserisiko	54
7.2 Avhengighet	55
7.3 Snusens funksjon for påfølgende oppstart av røyking	55
7.4 Snusens funksjon for røykeslutt	55
7.5 Kjønnforskjeller	56
7.6 Ekstern validitet	56
7.7 Krav til evidens	56
8. Konklusjoner	57
8.1 Opptak i kroppen	57
8.2 Helseeffekter ved bruk av snus	57
Dødelighet	57
Kreft	57
Hjerte- og karsykdom	57
Diabetes	57
Helseutfall for mor og barn ved graviditet	58
Andre effekter i munnhulen	58
8.3 Avhengighet ved bruk av snus	58
8.4 Snusens funksjon ved røykeinitiering og røykeavvenning	58
Fører bruk av snus til påfølgende oppstart av røyking?	58
Fører bruk av snus til opphør av røyking?	58
Er snus en effektiv røykeavvenningsmetode?	58
9. English summary	59
10. Referanser	62
Vedlegg	73

Tabellfortegnelse

Tabell 2.1 Nivåer av tobakksspesifikke N-nitrosaminer i typisk amerikansk røykfri tobakk og svensk snus.....	12
Tabell 3.1 Rangering av beviskraft (evidensnivå).....	20
Tabell 3.2 Ekskluderte studier på trinn 3-nivå.....	20
Tabell 4.1 Nyere primærlitteratur om opptak i kroppen.....	22
Tabell 4.2 Sekundærlitteratur om helseeffekter ved bruk av snus.....	24
Tabell 4.3 Nyere primærlitteratur om total dødelighet.....	24
Tabell 4.4 Nyere primærlitteratur om kreft i munnhule.....	26
Tabell 4.5 Nyere primærlitteratur om kreft i bukspyttkjertel.....	27
Tabell 4.6 Nyere primærlitteratur om andre kreftformer.....	29
Tabell 4.7 Nyere primærlitteratur om kardiovaskulære effekter.....	30
Tabell 4.8 Nyere primærlitteratur om diabetes.....	32
Tabell 4.9 Nyere primærlitteratur om helseutfall for mor og barn ved graviditet.....	32
Tabell 4.10 Nyere primærlitteratur om andre effekter i munnhulen.....	33
Tabell 4.11 Nyere primærlitteratur om avhengighet av snus.....	35
Tabell 4.12 Nyere primærlitteratur om snusens funksjon ved oppstart av røyking.....	36
Tabell 4.13 Nyere primærlitteratur om snusens funksjon ved opphør av røyking.....	38
Tabell 4.14 Nyere primærlitteratur om bruk av snus som røykeavvenningsmetode.....	39
Tabell 6.1 Overgangen fra autonomi til paternalisme.....	49

Figurfortegnelse

Figur 3.1 Vurdering av artikler.....	19
Figur 5.1 Utbredelse av snusbruk i Norge (data slått sammen for årene 2003 og 2004).....	42
Figur 5.2 Menn i alderen 16-44 år som brukte snus daglig eller av og til i tidsrommet 1985 – 2004.....	42
Figur 5.3 Metoder for røykeavvenning (data slått sammen for årene 2003 og 2004).....	44
Figur 5.4 Oppfatninger av helserisiko ved daglig bruk av ulike nikotinprodukter.....	45

1. Sammendrag

- Gjennomgangen av den epidemiologiske dokumentasjonen viser at kunnskapsgrunnlaget om helseeffektene ved bruk av snus er svakt.
- Litteraturgjennomgangen viser at jevnlig bruk av snus vil følges av abstinensplager etter avbrudd.
- Dokumentasjonen vedrørende snusens funksjon for senere oppstart av røyking og snusens funksjon ved røykeavvenning er ikke sammenfallende.

Bakgrunn

Sosial- og helsedirektoratet ga sommeren 2004 Kunnskapssenteret i oppdrag å utrede kunnskapsgrunnlaget om virkninger av snusbruk.

I løpet av de siste ti årene har salget av snus økt, mens salget av røyketobakk har gått tilbake. Dette har skjedd parallelt med innføring av røykerestriksjoner i offentlige rom og økt oppmerksomhet omkring helsefarene ved røyking. I 2003/2004 var det ca 300 000 snusbrukere i Norge, av disse brukte omkring 140 000 snus daglig. Menn under 45 år utgjør majoriteten av snusbrukerne. Debutalderen er synkende. Andel kvinnelige brukere er ennå lav. En situasjon hvor forbruket øker og helsefarene ikke er avklart, gir nye utfordringer.

Formål

Å systematisk identifisere, kritisk vurdere og sammenfatte den foreliggende vitenskapelige epidemiologiske dokumentasjonen vedrørende helseeffekter og avhengighet ved bruk av snus, samt den funksjon bruk av snus har ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking.

Metode

Det ble gjennomført elektroniske søk for perioden 1872 – februar 2005.

Kunnskapsgrunnlaget for denne rapporten er hovedsakelig epidemiologiske studier.

Litteratursøkene ga 1040 treff i databasene. Sammendragene (abstracts) av de 1040 studiene ble gjennomgått og 207 publikasjoner ble vurdert i fulltekst. Skandinavisk og amerikansk røykfri tobakk ble vurdert hver for seg, fordi innholdet av noen skadelige stoffer er rapportert å være forskjellig.

Det ble ikke foretatt vurdering av dyreeksperimentell dokumentasjon om snus og innholdsstoffer i snus. Utredningsgruppens medlem Erik Dybing er uenig i at ikke vurdering av dyreeksperimentell dokumentasjon ble inkludert som grunnlag for gruppens konklusjoner.

Resultat

30 studier ble inkludert i kunnskapsgrunnlaget. I mange av de inkluderte studiene var det få deltakere som utelukkende brukte snus, og dobbeltbruk av snus og sigaretter forekom ofte. De fleste studiene manglet informasjon om eksponeringstid og eksponeringsdose.

Opptak i kroppen

- Nikotin fra snus tas opp noe langsommere til blodbanen, men i tilnærmet like store mengder som ved røyking.
- En studie viser at opptak av kreftfremkallende nitrosaminer i gjennomsnitt er lavere fra svensk snus enn fra amerikansk snus, men dette gjelder ikke hos alle snusbrukere.

Helseeffekter

- En studie fant ingen økning i total dødelighet ved bruk av amerikansk røykfri tobakk. En studie alene gir ikke grunnlag for konklusjoner.
- Det foreligger en god studie som viser at bruk av amerikansk snus øker risikoen for kreft i munnhulen blant hvite kvinner. Andre amerikanske studier har ikke konsistente resultater og er beheftet med metodiske svakheter.
- Bruk av skandinavisk snus har ikke vist signifikant høyere risiko for kreft i munnhulen hos snusbrukere, men studiene har uansett ikke tilstrekkelig statistisk styrke til å vise en eventuelt moderat forhøyet risiko.
- Studier som omhandler kreft i bukspyttkjertelen har inkludert få brukere av røykfri tobakk alene og resultatene gir ikke grunnlag for å konkludere, verken for amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk.
- En norsk studie av personer som har brukt både røykfri tobakk og sigaretter gir indikasjoner på at det kan være en sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i bukspyttkjertelen når man justerer for røyking.
- Det er ikke grunnlag for å konkludere om det er sammenheng mellom bruk av amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk og utvikling av kreft i spiserør, strupehode, magesekk, lunger, nyrer, urinblære eller prostata.
- En svensk studie utført blant ikke-røykende bygningsarbeidere som brukte snus, fant økt risiko for hjerteinfarkt og død med kardiovaskulære årsaker. Ingen av de fire etterfølgende studiene om hjerteinfarkt eller slag har funnet økt risiko blant svenske snusbrukere.
- En nylig publisert befolkningsbasert studie fra Nord-Sverige har ikke vist økt forekomst av diabetes hos snusbrukere. En studie alene gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner.
- Ett nyere svensk arbeid har vist sammenheng mellom snusbruk og økt risiko for fødsel før termin og preeklampsi, samt redusert fødselsvekt. En studie alene gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner.
- Bruk av både amerikansk og skandinavisk snus gir lokaliserte endringer (snuslesjoner) i munnslimhinnen der snusen plasseres. Snuslesjonene er reversible, mens andre endringer i munnslimhinnen forårsaket av snusbruk (gingivale retraksjoner) ikke er reversible. 'Tepose'-snus gir ikke de samme slimhinneendringene som løssnus.

Avhengighet

- Jevnlig bruk av amerikansk eller skandinavisk snus vil følges av abstinensplager etter avbrudd.

Snusens funksjon for oppstart og opphør av røyking

- Studier som har analysert sammenhengen mellom bruk av amerikansk eller skandinavisk snus og påfølgende oppstart av røyking er ikke sammenfallende. Grunnlaget for å konkludere om bruk av snus øker sannsynligheten for etterfølgende røykestart er derfor usikkert.
- Studier som har vurdert hvilken betydning amerikansk eller skandinavisk snus har for opphør av røyking, er ikke konsistente. Grunnlaget for å konkludere om bruk av snus øker sannsynligheten for opphør av røyking er derfor usikkert.
- En undersøkelse viste at bruk av skandinavisk snus ikke resulterte i høyere slutterate enn bruk av nikotinholdige legemidler. En studie alene gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner.

2. Innledning

Forbruket av sigaretter og rulletobakk går tilbake i Norge, mens salget av snus øker. I perioden 1995–2005 har markedsandelen for snus økt fra 4,7% (286 tonn) til 11,3% (587 tonn) av den totale tobakksomsetningen.

EU bestemte i desember 2004 at import- og omsetningsforbudet av snus, som ble innført i 1992, inntil videre skal fortsette. Begrunnelsen var og er at nye tobakksprodukter ikke skal spre seg til nye brukergrupper. Europaparlamentet og EUs ministerråd vedtok imidlertid å fjerne kreftadvarselen på snuseskene i juni 2001. Gjennom EØS-avtalen forpliktet Norge å implementere EUs tobakksdirektiv, og kreftadvarselen ble derfor fjernet i mai 2003.

I Norge hadde snus høy utbredelse i første halvdel av det 20. århundre, men i etterkrigstiden gikk salget sterkt tilbake. Ved inngangen til 1980-årene ble snusbruk sett på som en gammelmannsvane uten særlig nyrekruttering. Fokus på passiv røyking, innføring av stadig flere røykfrie fellesarenaer og forringelse av røykingens symbolinnhold er kanskje noen av årsakene til at snusforbruket på ny økte utover 1990-tallet. I 2003/2004 var det ca 140 000 personer brukte snus daglig, og 160 000 som brukte snus av og til. Ni av ti snusbrukere var menn, og utbredelsen var størst i aldersgruppen under 45 år. Over halvparten av de som brukte snus, røykte også sigaretter. De aller fleste oppga at de begynte med sigaretter før snus. En firedel rapporterte imidlertid at de begynte med snus før de gikk over til sigaretter. Snus og nikotintyggegummi ble brukt like ofte når menn skulle slutte å røyke. Svært få kvinner har brukt snus ved røykeavvenning.

På bakgrunn av det økte forbruket av snus i Norge, usikkerheten knyttet til helsefarene og snusens rolle for oppstart av røyking og ved røykeopphør, har det vært behov for en systematisk og kritisk vurdering og sammenstilling av forskningen om virkninger av snusbruk.

2.1 Hva er snus?

Snus består av finmalte, mørke tobakksplanter tilsatt vann, fuktighetsbevarende stoffer, pH-regulerende stoffer, salter og smaksstoffer (se vedlegg 1 for fylldigere omtale av snusens innholdsstoffer, deres helseeffekter og eksperimentelle effekter av snus). I Norge har snus tradisjonelt blitt solgt som løst pulver i 50 grams esker. I tillegg til løssnus selges det snus som er pakket i små, tynne poser av cellulose (porsjonssnus). I Skandinavia plasseres snusen vanligvis under overleppen, mens amerikanerene gjerne plasserer snusen mellom kinnet og tannkjøttet. Snusen blir liggende i ro til virkningen har gått over, da tas den ut og kastes.

Røykfri tobakk er en samlebetegnelse på all tobakk som ikke røykes. Uttrykket blir vanligvis brukt for å omtale snus og tyggetobakk (skrå), men kan også referere til tobakksblader for tygging og tørrsnus for sniffing. Det selges mest røykfri tobakk i USA, Sverige, India, Algerie, Pakistan, Sør-Afrika og Norge.

2.1.1 Kreftfremkallende stoffer i røykfri tobakk

De fleste kommersielle røykfrie tobakksprodukter inneholder blandinger av blader fra forskjellige *Nicotiana tabacum*-arter og varianter. I røykfri tobakk er det identifisert 31 kreftfremkallende stoffer. Hovedmengden utgjøres av ikke-flyktige tobakks-spesifikke N-

nitrosaminer (TSNA) og N-nitrosaminsyrer. Produksjonsbetingelsene har stor betydning for nivået av TSNA i produktet, og innholdet av nitrat påvirker det kreftfremkallende potensialet i produktene. Swedish Match har utviklet en ny produksjonsmetode som kalles Gothia. Det brukes tobakk med lavt nitratinnhold som så prosesseres i et oppvarmet, lukket system. Dette fjerner bakterier som indirekte kan være ansvarlig for dannelse av nitrosaminer. I tillegg anbefales forhandlere å oppbevare produktene kaldt slik at TSNA-dannelse under lagring unngås.

Tabell 2.1 Nivåer av tobakksspesifikke N-nitrosaminer i typisk amerikansk røykfri tobakk og svensk snus

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

Fra Massachusetts Department of Public Health (2001). TSNA består av NNN, NNK, NAT (N⁷-nitrosoanatabin) og NAB (N⁷-nitrosoanabasin)

TSNA består hovedsakelig av N⁷-nitrosonornikotin (NNN) og 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK). Både NNN og NNK er kreftfremkallende i dyremodeller. NNN kan forårsake svulster i spiserøret og nesehulen, mens NNK utløser svulster i lungene, nesehulen, bukspyttkjertel og lever (Hecht, 1998).

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

2.1.2 pH-regulerende stoffer

Produktets pH påvirker i sterk grad konsentrasjonen av fritt (ikke-ionisert) nikotin som igjen påvirker opptaket av nikotin fra snus. pH i svensk snus er rapportert å være 7,3 – 8,7 (International Agency for Research on Cancer (IARC), under trykking). Snusprodukter solgt i USA i 2003 hadde i gjennomsnitt pH 7,43 (Massachusetts Department of Public Health, 2004).

2.1.3 Smaksstoffer og salter

Produktenes smak og lukt endres under fremstilling. Det tilsettes derfor ulike stoffer som sirup, lakris og fruktekstrakter, slik at smak og lukt bedres. For å rekruttere nye brukergrupper, har produsentene begynt å produsere og selge snus med smak av anis, furunål, tranebær, eucalyptus, mocca og mint. Dette er produkter som i særlig grad er rettet mot jenter.

Forskjellige salter kan fungere som syrenøytraliserende buffer, og slike er tilsatt snusen for å lette opptaket av nikotin via munnslimhinnen (Benowitz et al, 1989). Det høye saltinnholdet kan, sammen med innholdet av nikotin og noen ganger lakris, også påvirke blodtrykket (Benowitz et al, 1989; Westman, 1995).

2.2 Nikotin

Alle tobakksprodukter inneholder nikotin. Det har lenge vært kjent at nikotin er avhengighetsskapende, og en storforbruker av tobakk vil oppfylle kriteriene for å bli klassifisert som avhengig. I det ligger blant annet økt motivasjon for gjentatt bruk, toleranseutvikling for visse stoffvirkninger og ubehagsreaksjoner ved opphør. Abstinensreaksjonene er mange, og spenner fra negativt stemningsleie og depresjon til fysisk ubehag.

Nikotin absorberes fra lunger, munn- og neseslimhinner, mage- og tarmkanalen og huden. Den raskeste absorpsjonen skjer fra lungene etter røyking. Nikotinet når vanligvis hjernen innen 20 sekunder fra røykestart. Nikotin fra neseppray, tyggegummi og plaster absorberes langsommere enn fra røyk. Risikoen for avhengighet har vært vurdert som større ved rask nikotinleveranse til hjernen.

Døgnforbruket og bruksmønsteret av snus har i en kontrollert studie vist seg å være svært likt det man tidligere har funnet hos sigarettroøkere (Hatsukami et al, 1988). Dette ble tolket som en indikasjon for at potensialet for å fremkalle avhengighet var det samme. Absorpsjon av nikotin fra snus og utvikling av avhengighet er en av problemstillingene som vil bli belyst i denne metodevurderingen.

Alle former for tobakk gir en umiddelbar økning i hjertefrekvens og blodtrykk. Dette er trolig forårsaket av nikotin, siden nikotinerstatningsmidler gir samme effekt (Asplund, 2003). Hvideblodtrykket endres imidlertid ikke langsiktig av nikotin (Eliasson et al, 1995; Eliasson et al, 1991; Wennmalm et al, 1991; Hirsch et al, 1992; Bolinder et al, 1998; Bolinder et al, 1997; Wallenfeldt et al, 2001).

Nikotin har vist å kunne påvirke flere trinn i utviklingen av åreforkalkning (arteriosklerose), blant annet forårsake skader i åreveggen (endotelskader) i dyremodeller (Kilaru et al, 2001). Nikotin har også vist å øke mengden av det dårlige kolesterolet (LDL) og redusere mengden av det gode kolesterolet (HDL) (Cluette-Brown et al, 1986). Studier på ikke-røykere har vist at nikotin tatt gjennom munnen øker konsentrasjonen av fettstoffer (triglyserider) i blodet (Quensel et al, 1989). Man har så langt ikke kunnet reprodusere disse funnene i studier med snusbrukere (Eliasson et al, 1995; Wallenfeldt et al, 2001; Ernster et al, 1990; Siegel et al, 1992). Studier på dyr har også vist at nikotin kan ha potensielt skadelige effekter på foster (Suzuki et al, 1971; Slotkin, 1998).

2.3 Effekter av snus i eksperimentelle modeller

Eksperimentelle dyrestudier har vist at amerikansk snus kan forårsake kreft i munnhulen, nesens hulrom og formagen. Rotter som gjentatte ganger har fått tilført amerikansk snus i kirurgiske konstruerte leppekanaler har utviklet ondartede svulster i leppen (Johansson et al, 1989; Johansson et al, 1991). Ekstrakter av ulike røykfrie tobakksprodukter inkludert svensk snus, har i flere studier vist å gi mutasjoner i bakterie- og dyreceller (IARC, under trykking). I drektige mus gir ekstrakter av snus blant annet redusert morkakevekt, redusert fostervekt og forsinket forbenning av fosterskjelettet (Paulson et al, 1992).

I avstøtte munnhuleceller fra brukere av røykfri tobakk er det registrert forandringer som er assosiert med kreftutvikling (økt mikrokjernedannelse, søsterkromatideutbytting og kromosomaberrasjoner). Det er også observert mutasjoner i potensielt ondartede skader (premaligne lesjoner) i munnhulen hos brukere av røykfri tobakk (IARC, under trykking).

Eksperimentelle studier på mennesker viser at snus gir en umiddelbar økning i hjerterefrekvens (Benowitz, 1997; Westman, 1995; Fant et al, 1999; Hirsch et al, 1992; Tachmes et al, 1978; Bolinder et al, 1998; Van Duser et al, 1992). Økningen er imidlertid reversibel og kan ikke påvises når snus ikke brukes (Eliasson et al, 1991; Ernster et al, 1990; Hirsch et al, 1992; Siegel et al, 1992; Bolinder et al, 1998; Van Duser et al, 1992).

2.4 Lokale effekter som følge av snusbruk

Jevnlig bruk av snus kan føre til forandringer i munnslimhinnen. Forandringene forekommer alltid der snusen plasseres, ofte i en "snuslomme" som dannes av det vedvarende presset som snusdosen forårsaker i slimhinnen.

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

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

Grad 2: Klar hvitlig eller grå fargeforandring, av og til også rødlig fargeforandring.

Rynkingen av slimhinnen står klart frem, men det er ikke synlig fortykkelse av slimhinnen.

Grad 3: Slimhinne er klart fortykket med klar hvitlig eller grå farge. Det er karakteristiske dype furer i områder med fortykket slimhinne.

Vevsforandringene i snuslesjonene er typiske for tobakksbruk og er lik de forandringene i munnhulen som man ser ved røyking. Av og til forekommer det celleforandringer (dysplasi) som er vanlige i forstadier til kreft (Kramer, 1980). Andre forandringer som fremkalles av snusbruk er gingivale retraksjoner, tap av støttevev rundt tenner og økt tannslitasje (IARC, under trykking).

I denne metodevurderingen vil snusens betydning for munnhelse bli belyst.

2.5 Snusens funksjon for oppstart av røyking og ved røykeavvenning

2.5.1 Fører bruk av et produkt (snus) til oppstart av et annet (røyking)?

Ideen om at forbruk av ett produkt kan bane vei for oppstart av andre, er basert på Kandels teori om suksessive stadier i en hierarkisk 'ruskarriere' (trappetrinnsmodellen) (Kandel, 1975). På et empirisk grunnlag viste Kandel at ungdom med tung ruserfaring først hadde gjennomgått en omfattende sosialisering med legale produkter som sigaretter og alkohol, før de begynte med illegale stoffer som marihuana og hasj. Dette kunne så danne springbrett til bruk av sjeldnere stoffer som amfetamin og opiater. Modellen impliserer ikke at stadiene er obligatoriske eller universelle. Mange ungdommer stopper ved et bestemt stadium uten videre progresjon, og for de fleste produkter vil bruken på et tidspunkt kunne opphøre helt. Likevel vil involvering på ett rusområde øke sannsynligheten for overgang til et annet i et bestemt sekvensielt mønster. Undersøkelser om norske ungdommers stier inn i rusbruk viser klare fellestrekk med Kandels trappetrinnsteori (Pedersen, 1998). Det er likevel uklart hvilke mekanismer som driver ungdom fra ett stadium til det neste (MaCoun & Reuter, 2001).

Forestillingen om at bruk av snus baner vei for senere oppstart av røyking, er analog med trappetrinnstankegangen på rusfeltet med den forskjell at det på tobakksområdet kun er snakk om overgang mellom metoder for inntak av ett og samme stoff, nemlig nikotin. Mens det er et

robust empirisk grunnlag for å anta at et bestemt sekvensielt mønster eksisterer i en typisk ruskarriere, er det i utgangspunktet et mye svakere grunnlag for å tro at det tilsvarende også skulle eksistere på tobakksfeltet. Tversnittundersøkelser med retrospektive spørsmål til erfarne rusbrukere har avdekket en bestemt sti fram til endepunktet, og Kandel antyder at involvering på ett trinn er en nødvendig betingelse for å kunne innta det neste (Kandel, 1989). Analogt kan vi betrakte røyking som endepunkt i en tobakkskarriere som starter med bruk av snus. Tversnittundersøkelser med retrospektive spørsmål til røykere viser imidlertid at disse sjelden rapporterer om bruk av snus i det hele tatt, og ved dobbeltforbruk har som regel røyking inntruffet før snus (O'Connor et al, 2005; Kozlowski et al, 2003; Peterson et al, 1989). Blant snusbrukerne rapporterer ca en firedel at oppstart av sigaretter etterfulgte deres snusdebut. (Kozlowski et al, 2003; O'Connor et al, 2005). Disse blir i litteraturen omtalt som 'potensielle kausalbrukere'.

I denne metodevurderingen vil vi belyse om bruk av snus øker sannsynligheten for oppstart av røyking i segmentet 'potensielle kausalbrukere'.

2.5.2 Snus ved opphør av røyking

Spørreundersøkelser utført i Sverige viser at mange menn har benyttet snus for å slutte å røyke (Gilljam og Galanti, 2003; Rodu et al, 2002). Andelen kvinner som har benyttet snus som røykeavvenningsprodukt er langt lavere (Rodu et al, 2002). I amerikanske studier spriker resultatene. En tversnittundersøkelse viser at røykfri tobakk er en alternativ kilde for nikotin blant amerikanske menn (Tomar, 2002), mens en annen viser at snus i liten grad blir brukt ved røykeavvenning (Tomar & Loree, 2004).

Vi vil her ta for oss hvorvidt bruk av snus kan sies å øke sannsynligheten for røykeslutt. En annen oppgave er å vurdere hvor effektivt bruk av snus er som røykeavvenningsmetode.

3. Metode og arbeidsform

Utredningsgruppen har arbeidet etter følgende mandat:

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om helseeffekter og avhengighet ved bruk av snus og røykfri tobakk, samt den funksjon bruk av snus og røykfri tobakk har ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking. Beskrive norsk bruksmønster av snus, og drøfte bruk av snus og røykfri tobakk i skadereduserende hensikt.

Studier som omhandler svensk og nordamerikansk snus og røykfri tobakk vurderes.

3.1 Identifisering av litteratur

Identifisering av litteratur om effekter av snus og røykfri tobakk er basert på inklusjonskriterier som beskrevet under. I tillegg til krav til studiepopulasjon, intervensjon og endepunkter, er det stilt krav til studiekvalitet (studiedesign).

Det ble gjennomført systematiske søk i følgende databaser:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL (tidl. Cochrane Controlled Trials Register), HTA (INAHTA))
- Medline
- Embase
- Psycinfo
- Cinahl
- Swemed
- Current Controlled Trials

3.1.1 Inklusjonskriterier

Det ble søkt etter litteratur til problemstillingene:

1. Helseeffekter
2. Avhengighet
3. Den funksjon bruk av snus og røykfri tobakk har ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking

Studier som tilfredsstilte følgende kriterier ble inkludert:

Problemstilling 1:

- Populasjon: alle
- Intervensjon: bruk av svensk/skandinavisk eller nordamerikansk snus og røykfri tobakk
- Endepunkt: helseeffekter (opptak av kreftfremkallende stoffer, dødelighet, kreft, hjerte- og karsykdom, diabetes, svangerskapsutfall, munnhelse)

Problemstilling 2:

- Populasjon: alle
- Intervensjon: bruk av svensk/skandinavisk eller nordamerikansk snus og røykfri tobakk
- Endepunkt: avhengighet, opptak av nikotin

Problemstilling 3:

- Populasjon: snusbrukere eller brukere av røykfri tobakk og tidligere snusbrukere eller tidligere brukere av røykfri tobakk
- Intervensjon: bruk av svensk/skandinavisk eller nordamerikansk snus og røykfri tobakk
- Endepunkt: røykeinitiering eller røykeopphør

Et fjerde inklusjonskriterium var studiedesign. Prosjektgruppen ønsket å finne best evidens innenfor disse studietyper:

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

Utredningen har ikke omfattet identifisering og kritisk vurdering av dyreeksperimentelle studier om effekter av snus/røykfri tobakk og innholdsstoffer i snus/røykfri tobakk.

3.2 Søkestrategi

For alle problemstillinger er det kun brukt emneord og tekstord som reflekterer snusbruk og studiedesign. I søkene knyttet til problemstilling 2 og 3 er det også fanget opp studier som omhandler helseeffekter. Studiene som omhandlet helseeffekter, og som ikke inngikk i Critchley og Unals systematiske oversikt (2003), ble vurdert under problemstilling 1. Hele søkestrategien er gjengitt i vedlegg 2.

3.2.1 Søkestrategi – problemstilling 1

For problemstilling 1 er metodevurderingen basert på en systematisk oversikt (Critchley, Unal, 2003). Forfatterne av oversikten utførte et omfattende litteratursøk i desember 2001. Nytt søk er avgrenset til tidsrommet desember 2001 til 18.11.2004.

3.2.2 Søkestrategi – problemstilling 2

Problemstilling 2 handler om snusbruk og avhengighet. Her er alle databasene søkt i følgende tidsrom:

- Cochrane Library: alle utgaver
- Medline: 1966 –
- Embase: 1980 –
- Psycinfo: 1872 –
- Cinahl: 1982 –
- Swemed: 1977 –

3.2.3 Søkestrategi – problemstilling 3

Problemstilling 3 omhandler den funksjon bruk av snus har ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking. Her er alle databasene søkt i samme tidsrom som for problemstilling 2.

3.2.3 Manuelt søk

Referanselistene til de inkluderte artiklene og relevante oversiktsartikler ble gjennomgått manuelt for å identifisere aktuelle artikler som ikke hadde blitt fanget opp i det systematiske søket (blant annet på grunn av ufullstendig klassifisering av artiklene i databasene). Åtte relevante artikler ble funnet.

3.2.4 Oppdatert søk

Det ble utført et oppdatert søk etter alle problemstillingene 7.2.2005. Ingen aktuelle artikler ble funnet. Et avgrenset søk (i Medline) etter litteratur om farmakokinetikk ble utført den 15.04.2005. Søket ga seks treff. En av disse artiklene ble inkludert i rapportens evidensgrunnlag.

3.3 Vurdering av identifisert litteratur. Kriterier og kvalitetsbedømmelse

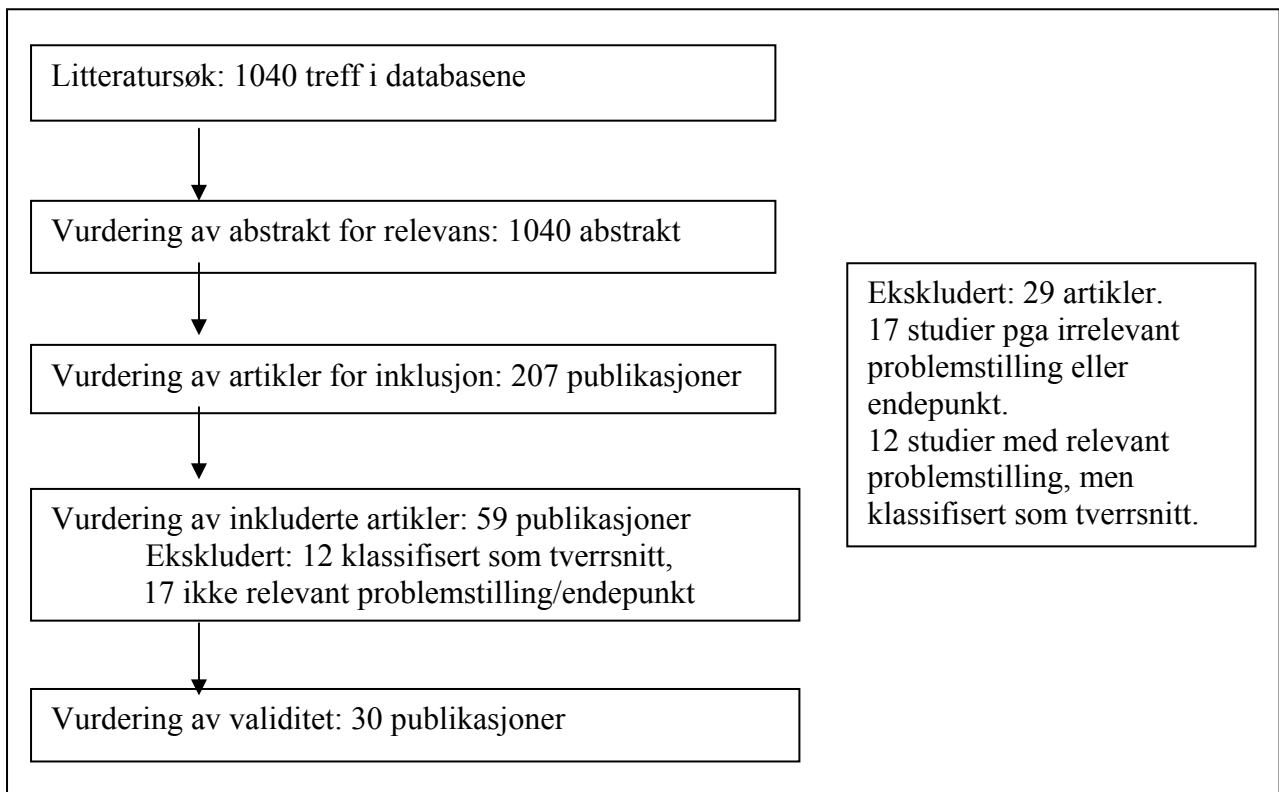
3.3.1 Vurdering

Studier som inkluderte brukere av snus eller røykfri tobakk ble vurdert, også de studiene der det var registrert dobbeltbruk av snus/røykfri tobakk og sigaretter. Alle relevante studier ble vurdert uavhengig av antall studiedeltakere.

Vurdering av relevans, kvalitet og validitet ble utført etter en trinnvis sorteringsprosess i henhold til Kunnskapssenterets arbeidsform (Medisinsk metodevurdering, 2003).

- Trinn 1: Titler og abstrakter identifisert i litteratursøket (totalt 1040) ble vurdert med hensyn til relevans. Fulltekstartikler ble bestilt for relevante og mulig relevante abstrakter.
- Trinn 2: Fulltekstartikler (207, derav to systematiske oversikter) ble vurdert med hensyn til relevans og studiedesign. 59 publikasjoner oppfylte kravene for inklusjon og danner grunnlaget for litteraturgranskningen. Disse 59 publikasjonene utgjør metodevurderingens litteraturgrunnlag.
- Trinn 3: Relevante artikler undergikk kritisk vurdering av studiekvalitet og validitet (Medisinsk metodevurdering, 2003). 29 primærstudier tilfredsstilte ikke de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene, mens 30 studier tilfredsstilte alle kriterier og inngår dermed i rapportens dokumentasjonsgrunnlag.

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



Figur 3.1 Vurdering av artikler

3.3.2 Rangering av studiekvalitet og gradering av evidensnivå

De inkluderte studiene ble rangert i forhold til tre kvalitetsklasser (høy (++)), middels (+) og lav (-) basert på total vurdering av studiekvalitet og resultatenes validitet etter sjekklister for den aktuelle studiedesign (Medisinsk metodevurdering, 2003). Bare studier med høy eller middels kvalitet inngår i rapportens evidensgrunnlag.

Studiene ble rangert etter deres relative beviskraft (evidensnivå 1-4). Studier gradert til evidensnivå 1 har sterk beviskraft, mens studier gradert til evidensnivå 4 har svak beviskraft.

Tabell 3.1 Rangering av beviskraft (evidensnivå)

Nivå	Studietyper og studie kvalitet
1++	Meget god metaanalyse, systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCTs), eller meget god RCT som har meget liten risiko for bias eller tilfeldige feil
1+	Vel gjennomført metaanalyse, systematisk oversikt av RCTs, eller RCT med liten risiko for bias eller tilfeldige feil
1-	Metaanalyse, systematisk oversikt av RCTs, eller RCT med stor risiko for bias eller tilfeldige feil
2++	Meget god systematisk oversikt av kohort- eller kasus-kontroll-studier, eller meget god kohort- eller kasus-kontroll-studie med meget liten risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet, og en høy sannsynlighet for at påstått sammenheng er reell
2+	God systematisk oversikt av kohort- eller kasus-kontroll-studier, eller vel gjennomført kohort- eller kasus-kontroll-studie med liten risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet, og en moderat sannsynlighet for at påstått sammenheng er reell
2-	Systematisk oversikt av kohort- eller kasus-kontroll-studier, eller kohort- eller kasus-kontroll-studie med høy risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet, og en signifikant risiko for at påstått sammenheng ikke er reell
3++	Godt gjennomført registerstudie, pasientserie, tverrsnittstudie med liten risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet
3+	Vel gjennomført registerstudie, pasientserie, tverrsnittstudie med moderat risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet
3-	Dårlig gjennomført registerstudie, pasientserie, tverrsnittstudie med høy risiko for konfundering, bias eller tilfeldighet
4	Deskriptiv studie, ikke-systematiske oversikter, ekspertuttalelse, kasuistikk

(Medisinsk metodevurdering, 2003)

3.4 Ekskluderte studier

Tabell 3.2 viser ekskluderte studier på trinn 3-nivå. Studiene ble ekskludert fordi de ikke oppfylte de fastsatte inklusjons- og/eller kvalitetskriteriene.

Tabell 3.2 Ekskluderte studier på trinn 3-nivå

Studie	Kommentar
Attwall S et al (1993) Smoking induces insulin resistance – a potential link with the insulin resistance syndrome	7 røykere undersøkt, surrogatendepunkt for diabetes
Critchley, Unal (2004) Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies	Studien bygger på oversikt om helseeffekter ved bruk av røykfri tobakk av de samme forfatterne (ref). Studier med surrogatendepunkt for hjerte- og karsykdom er inkludert.
Dent CW et al (1987) Adolescent smokeless tobacco incidence: Relations with other drugs and psychosocial variables	Ikke relevant endepunkt: om røyking baner vei for oppstart av snus og om ungdom som reduserer sitt sigarettkonsum øker sitt konsum av snus.
Ebbert JO et al (2004) Interventions for smokeless tobacco use cessation	Studien evaluerer ulike program for å slutte med røykfri tobakk
Galanti MR et al (2001) Between harm and dangers: Oral snuff use, cigarette smoking and problem behaviours in a survey of Swedish male adolescents	Tverrsnittstudie
Gilljam H, Galanti MR (2002) Role of snus (oral moist snuff) in smoking cessation and smoking reduction in Sweden	Tverrsnittstudie
Hatsukami DK et al (1988) Topographical features of smokeless tobacco use	Tverrsnittstudie
Hirsch JM et al (1992) Hemodynamic effects of the use of oral snuff	Surrogatendepunkt for hjerte/kar

Howard-Pitney B, Winkleby MA (2002) Chewing tobacco: Who uses and who quits? Findings from NHANES III, 1988-1994	Analyse av tyggetobakk, ikke snus
Kozlowski LT (2002) Harm reduction, public health, and human rights: Smokers have a right to be informed of significant harm reduction options	Usystematisk oversikt. Artikkelen brukes som underlag i utredningens etikk-kapittel
Kozlowski LT et al (2003) Most smokeless tobacco use is not a causal gateway to cigarettes: using order of product use to evaluate causation in a national US sample	Tverrsnittstudie
Lindgren M et al (1999) Directed forgetting, event-related potentials and nicotine	Surrogatendepunkt for avhengighet
McChargue DE et al (2004) The influence of personality and affect on nicotine dependence among male college students	Tverrsnittstudie med lav kvalitet (3-)
O'Connor RJ et al (2005) Most smokeless tobacco use does not cause cigarette smoking: Results from the 2000 National Household Survey on Drug Abuse	To tverrsnittstudier sammenlignet
Peterson AV et al (1989) Initiation and use of smokeless tobacco in relation to smoking	Tverrsnittstudie
Riley JL et al (2004) Smoking and smokeless tobacco: increased risk for oral pain	Endepunktet oral smerte er ikke relevant for utredningens problemstillinger
Riley WT et al (1989) Typology and correlates of smokeless tobacco use	Tverrsnittstudie
Riley WT et al (1996) Perceived smokeless tobacco addiction among adolescents	Tverrsnittstudie med lav kvalitet (3-)
Rodu B et al (2002) Impact of smokeless tobacco use on smoking in northern Sweden	Fire repeterte tverrsnittsundersøkelser
Rohani M, Agewall S (2004) Oral snuff impairs endothelial function in healthy snuff users	Surrogat-endepunkt for hjerte/kar
Rolandsson M, Hugoson A (2003) Changes in tobacco habits among boys who play ice hockey	Studien tar bare for seg gutter som spiller ishockey, resultatene er ikke overførbare til den generelle befolkningen
Salonen L et al (1990) Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population	Tverrsnittstudie
Schildt EB et al (2002) Expression of p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in relation to risk factors in oral cancer – a molecular epidemiological study	Surrogatendepunkt for kreft i munnhulen (genmutasjon og proteinkspresjon i svulster fra munnhulen)
Schinke SP et al (1986) Smoking and smokeless tobacco use among adolescents: trends and intervention results	Bruk av snus ift røyking er ikke hovedmål for studien. Det presenteres ingen relevante data i tabeller, bare antakelser
Sham AS et al (2003) The effects of tobacco use on oral health	Delvis systematisk oversiktsartikkel med lav kvalitet (2-)
Simon et al (1995) Prospective correlates of exclusive or combined adolescent use of cigarettes and smokeless tobacco: a replication-extension	Ikke relevant endepunkt; Faktorer som påvirker utprøving/start av tobakksprodukter
Tilashalski K et al (1998) A pilot study of smokeless tobacco in smoking cessation	Liten pilotstudie. Ingen kontrollgruppe
Tomar SL (2002) Snuff use and smoking in US men. Implications for harm reduction	Tverrsnittstudie
Xu J et al (1998) Alterations of p53, cyclin D1, Rb, and H-ras in human oral carcinomas related to tobacco use	Ikke relevant endepunkt, og lav studiekvalitet (3-)

4. Resultater

Problemstillingene det ble søkt å gi svar på var helseeffekter, effekt på avhengighet, og den funksjon bruk av snus og røykfri tobakk har ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking. Det ble identifisert én systematisk oversikt om helseeffekter ved bruk av røykfri tobakk. I tillegg ble det funnet 29 relevante primærstudier (randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier, kohortstudier og kasus-kontroll studier). Disse studiene utgjør rapportens kunnskapsgrunnlag. Evidenstabeller som omhandler de inkluderte studiene er samlet i vedlegg 3.

I Skandinavia brukes det hovedsakelig skandinavisk/svensk snus. Studier fra Sverige eller Norge vil derfor i all hovedsak omfatte skandinavisk snus/røykfri tobakk. Amerikanske studier omfatter primært bruk av amerikansk røykfri tobakk. Bare én av de inkluderte amerikanske studiene har vurdert skandinavisk snus. Dette er en studie som sammenligner opptaket av kreftfremkallende stoffer mellom skandinavisk og amerikansk snus. For hvert utfallsmål er de skandinaviske studiene presentert først, deretter de amerikanske studiene.

4.1 Opptak i kroppen

Tabell 4.1 Nyere primærlitteratur om opptak i kroppen

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Holm H et al, 1992	Sverige	Studie 1: 10 brukere av snus (9 menn, 1 kvinne), i snitt 32,6 år Studie 2: 27 mannlige snusbrukere, i snitt 28,6 år, 35 røykere (12 menn, 23 kvinner), i snitt 39,7år	Studie 1: Skandinavisk snus Studie 2: Skandinavisk snus, sigaretter	Nikotinopptak Avhengighet	Kontrollert studie	1+
Fant et al, 1999	USA	10 mannlige brukere av snus, i snitt 32.2 år (26-45 år)	Amerikansk snus	Nikotinopptak	Kontrollert studie	1+
Hatsukami DK et al, 2004	USA	54 mannlige brukere av amerikansk snus	Skandinavisk snus, nikotinerstatning	Opptak av kreftfremkallende stoffer	Randomisert studie	1+

Nyere skandinavisk primærlitteratur

Nikotinopptak fra svensk snus ble målt i to studier av Holm et al (1992). I den første studien ble absorpsjonen av nikotin fra 2 g snus målt hos ti frivillige svenske snusbrukere etter en natts avhold fra snus. Opptaket steg raskt de 10 første minuttene og nådde maksimum 35 minutter etter plassering. I den andre studien til Holm et al (1992) ble nikotinopptaket ved bruk av svensk snus sammenlignet med opptaket ved røyking. Studien inkluderte 34 snusbrukere og 35 røykere. Syv snusbrukere rapporterte at de røykte av og til, og disse ble ekskludert fra studien. Det gjennomsnittlige nikotinnivået i blodet hos snusere og røykere var likt med henholdsvis 36.6 ng/ml og 36.7 ng/ml. Blant snuserne ble det ikke observert signifikante forskjeller i nikotinopptak mellom de som tidligere hadde røkt og de som aldri hadde røkt. Avhengighet ble også målt i denne studien, disse resultatene presenteres i kapittel 4.3.

Nyere amerikansk primærlitteratur

Fant et al (1999) rekrutterte ti mannlige brukere av snus til en kontrollert studie for å undersøke opptaket av nikotin fra fire amerikanske snusmerker. Også et tobakksfritt snusprodukt ble testet. Tre av deltakerne rapporterte at de av og til røykte i tillegg til å bruke

snus. Deltakerne ble bedt om å la være å bruke snus i tre timer før gjennomføring av forsøket. Testproduktet ble plassert mellom kinn og tannkjøtt. Etter 30 min ble snusen fjernet. Forsøkspersonene ble værende i laboratoriet ytterligere 60 min. Det ble tatt blodprøver før testproduktet ble plassert og deretter regelmessig i løpet av 90 min. Blodprøvene ble analysert av et uavhengig laboratorium. Hjerterytme og blodtrykk ble målt på de samme tidspunktene som det ble tatt blodprøver. Opptaket av nikotin var størst fra det merket som hadde høyest nikotinnhold (Copenhagen, gjennomsnitt 19.5 ng/ml). Høyeste nikotinkonsentrasjon i blodet ble nådd fra 20 til 40 min etter at snusdosen var plassert, noe som var likt for alle merkene.

I en randomisert studie fra USA har Hatsukami et al (2004) undersøkt forskjellen i opptak av kreftfremkallende stoffer mellom skandinavisk snus og nikotinerstatning, sammenlignet med amerikansk snus. Testpersonene var menn som regelmessig brukte amerikansk snus. Personer som samtidig røykte eller brukte andre tobakksprodukter ble ekskludert fra analysene. De første to ukene av forsøksperioden brukte deltakerne sine vanlige amerikanske snusmerker. Deltakerne ble så tilfeldig fordelt i én av to grupper. I den ene gruppen fikk deltakerne testprodukt (svensk snus), i den andre gruppen fikk deltakerne nikotinerstatning (nikotinplaster). Analysene ble utført på 41 personer etter fire uker med testprodukt eller nikotinerstatning.

Etter overgang fra amerikansk til svensk snus eller nikotinerstatning ble gjennomsnittsnivåene av NNAL [4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol og dets glukuronid] i urin signifikant redusert ($p < 0.001$) i begge gruppene. Gruppen som fikk nikotinerstatning hadde gjennomsnittlig lavere totale nivå av NNAL enn de som fikk svensk snus (gjennomsnittlig hhv 1.2 og 2.0 pmol NNAL/mg kreatinin; gjennomsnittlig forskjell = 0.9 pmol NNAL/mg kreatinin, 95% CI = 0.2- 1.5; $p = 0.008$).

Sekundærlitteratur

Ingen.

Vurdering

Likheter med nikotinopptak ved røyking

En forutsetning for at nikotin fra et aktuelt tobakksprodukt skal kunne lede til avhengighet, er at nikotinet blir absorbert til blodet i tilstrekkelige mengder, slik at virkninger inntreffer i hjernen.

Etter plassering av snus i munnhulen oppnås høyeste nikotinkonsentrasjon i blodet i løpet av 20-40 minutter (Fant et al, 1999; Holm et al, 1992). Det var stor forskjell mellom de forskjellige snustyper med hensyn til hvor mye nikotin som ble absorbert. Høyeste økning i nikotinkonsentrasjon i blodet var opp mot 20 ng/ml i de refererte studiene (Fant et al, 1999; Holm et al, 1992). Ingen av snustypene ledet til så rask økning i nikotinkonsentrasjoner i blodet som det er observert etter røyking. Undersøkelsene viste heller ikke så markert redistribusjon etter at høyeste nikotinkonsentrasjon var nådd for snus som etter røyking.

Hos personer som brukte tobakk jevnlig i løpet av dagen, fant man samme nikotinnivå i blodet hos røykere som hos snusere, målt kort tid etter avslutning av siste røyk/snus om ettermiddagen (Holm et al, 1992).

Opptak av kreftfremkallende stoffer

Opptaket av karsinogenet NNK målt som utskillelsesprodukter i urinen, var i gjennomsnitt redusert til mer enn det halve ved bruk av svensk snus sammenlignet med bruk av amerikansk røykfri tobakk (Hatsukami et al, 2004). Imidlertid hadde om lag 10% (2 av 19) forhøyet utskillelse av NNK-produkter, noe som kan bety at bruk av skandinavisk snus ikke nødvendigvis representerer mindre kreftisiko enn bruk av amerikansk snus hos alle. Bruk av nikotinerstatning reduserte gjennomsnittlig utskillelse av NNAL i urinen med 89% sammenlignet med amerikansk snus.

4.2 Helseeffekter ved bruk av snus

Det ble funnet én systematisk oversikt som omhandler helseeffekter ved bruk av røykfri tobakk. Hovedresultatene fra den systematiske oversikten er oppsummert i Tabell 4.2.

Tabell 4.2 Sekundærlitteratur om helseeffekter ved bruk av snus

Studie	Hovedresultater
Critchley, Unal (2003) Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review	Oversikten beskriver helseeffekter ved bruk av asiatiske, amerikanske og skandinaviske snus. <i>Hovedresultater:</i> Asiatiske snus (betel quid) gir økt risiko for utvikling av kreft i munnhule. Amerikanske og skandinaviske studier tyder på at det er flere negative helseeffekter knyttet til bruk av snus, men de fleste studiene mangler statistisk signifikans.

Den systematiske oversikten om helseeffekter utgjør hovedgrunnlaget som rapporten er bygget på. Oversikten har inkludert ni amerikanske og åtte skandinaviske studier. Studiene som omhandler amerikansk snus er fordelt på følgende helseutfall: munnhule- og spiserørskreft (3 studier), andre kreftformer (3 studier), munnsykdommer (3 studier). Studiene av skandinavisk snus omhandler helseutfallene: munnhule- og spiserørskreft (2 studier), andre kreftformer (2 studier), kardiovaskulær sykdom (3 studier), sykdommer i munnhulen (1 studie). Oversikt over studiene finnes i vedlegg 4.

Artiklene i den systematiske oversikten består av epidemiologiske studier (kohort og kasus/kontroll). Studiene ble inkludert dersom de omhandlet brukere av røykfri tobakk, samt en gruppe som ikke brukte røykfri tobakk eller en gruppe som bare røykte sigaretter. Små studier, dvs studier med færre enn 500 deltakere, ble ekskludert for å unngå publikasjonsbias. Forfatterne argumenterer med at små studier ofte bare blir publisert hvis de har et "positivt" resultat. Alle studiene ble gjennomgått av to forskere, og studier som 1) hadde færre enn 10 brukere av røykfri tobakk, 2) ikke justerte for de "viktigste" variablene (alder, kjønn og bruk av andre tobakksprodukter) eller 3) ikke redegjorde for type røykfri tobakk eller ikke hadde utført analyser på hver røykfri tobakkstype, ble ekskludert.

4.2.1 Total dødelighet

Tabell 4.3 Nyere primærlitteratur om total dødelighet

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Accortt NA et al, 2002	USA	14.407 personer, alder 25-74 år	Amerikansk røykfri tobakk	Total dødelighet	Kohort	2++

Nyere skandinavisk primærlitteratur

I søket etter nyere primærstudier ble det ikke identifisert studier som har analysert sammenhengen mellom total dødelighet og bruk av skandinavisk snus.

Nyere amerikansk primærlitteratur

Accort et al (2002) har gjennomført en kohortstudie som omfatter et nasjonalt utvalg av den amerikanske befolkning utenfor institusjon i 1971-75 (the First National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES I). Ved inklusjon i studien var de 14 407 deltagerne mellom 25 til 74 år. Av disse var 1068 brukere av røykfri tobakk og 5737 ikke-brukere. Data fra the First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Followup Study (NHEFS) ble brukt for å avgjøre om bruk av røykfri tobakk var assosiert med økt dødelighet. Innsamling av data ble foretatt i 1982-84, 1986, 1987, 1992 for å innhente 10, 15 og 20 års oppfølgingdata fra NHANES I.

Etter justering for konfunderende faktorer (alder, rase, kjønn og fattigdomsstatus) var det ingen assosiasjon mellom bruk av røykfri tobakk og dødelighet av alle årsaker (hazard ratio 1.1, 95% CI 0.9-1.3), av alle kreftformer (hazard ratio 1.1, CI: 0.6-1.9) eller all kardiovaskulær dødelighet (hazard ratio 1.1, CI 0.8-1.5). Det var en økning i dødelighet ved alle kreftformer hos kvinnelige brukere av røykfri tobakk (hazard ratio 1.7, CI 1.0-2.8). Dødeligheten ved lungekreft blant blandingsbrukere (røykfri tobakk og sigaretter) var høyere enn forventet basert på dødelighetsraten hos de som bare brukte røykfri tobakk og de som bare røykte. Fordi utbredelsen av røykfri tobakk var lav blant de under 45 år, ble dødelighetsanalysene begrenset til de som var mellom 45-75 år ved starten av studien. 414 av deltakerne over 45 år hadde utelukkende brukt røykfri tobakk. I studien ble det ikke skilt mellom ulike typer røykfri tobakk. Datagrunnlaget inneholdt bare informasjon om man noensinne hadde brukt røykfri tobakk. Det var derfor ikke mulig å finne ut om det var forskjell i dødelighet mellom nåværende bruk og tidligere bruk av røykfri tobakk, eller å utføre analyser på dose-respons. Studien manglet informasjon om bruk av røykfri tobakk over tid. De som hadde brukt røykfri tobakk én gang, ble analysert i samme gruppe som de som hadde brukt røykfri tobakk flere ganger eller over en lengre periode.

Sekundærlitteratur

I Critchley og Unals systematiske oversikt (2003) er det ikke beskrevet amerikanske eller skandinaviske studier som omhandler total dødelighet. Dødelighet av kreft og kardiovaskulær sykdom blant svenske bygningsarbeidere var imidlertid undersøkt i en av de inkluderte artiklene (Bolinder et al, 1994). Dødeligheten av kreft var ikke signifikant forhøyet blant ikke-røykende snusbrukere (relativ risiko (RR) 1.2, 95% CI 0.8-1.9). Blant ikke-røykende snusbrukere i alderen 35-54 år ble det registrert økt dødelighet av kardiovaskulær sykdom (RR 2.1, 95% CI 1.5-2.9). Risikoen var lavere i aldersgruppen 55-64 år (RR 1.1, 95% CI 1.0-1.4). I samme studie ble det estimert en relativ risiko for total dødelighet på 1.9 (95% CI 1.6-2.4) i aldersgruppen 35-54 år og 1.2 (95% CI 1.0-1.3) for aldersgruppen 55-65 år.

Vurdering

I kohortstudien til Accort et al (2002) ble det ikke funnet assosiasjon mellom bruk av røykfri tobakk og dødelighet av alle årsaker, men hos kvinner ble det observert økt total kreftdødelighet med marginal statistisk signifikans. Denne analysen hadde justert for alder, rase og fattigdomsstatus. Oppfølgingstiden på 10, 15 og 20 år er lang nok til å kunne avdekke en mulig sammenheng.

Studier av total dødelighet ved bruk av skandinavisk snus foreligger ikke. Imidlertid har Bolinder et al (1994) funnet økt dødelighet ved kardiovaskulær sykdom blant svenske bygningsarbeidere i alderen 35-54 år som brukte snus.

4.2.2 Kreft

4.2.2.1 Kreft i munnhule

Tabell 4.4 Nyere primærlitteratur om kreft i munnhule

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Boffetta et al, 2005	Norge	10 136 norske menn fra 2 kohorter: - den generelle befolkningen - slektninger til norske emigranter	Skandinavisk røykfri tobakk (snus og skrå)	Kreft (bukspyttkjertel, munnhule, strupe, spiserør, magesekk, lunger, nyrer og urinblære)	Kohort	2+

Nyere skandinavisk primærlitteratur

I studien til Boffetta et al (2005) ble 10 136 norske menn fra to kohorter fulgt opp fra 1966 og frem til kreftdiagnose ble stilt, dato for emigrasjon, død eller til 31. desember 2001, avhengig av hvilken hendelse som inntraff først. 31.7 % av populasjonen var eksponert for snus; 1999 brukte snus jevnlig og 1216 hadde brukt snus tidligere. Kreftdiagnosene inkluderte kreft i bukspyttkjertel, munnhule, strupe, spiserør, magesekk, lunger, nyrer og urinblære.

I løpet av oppfølgingsperioden ble det registrert 34 tilfeller av kreft i munnhule og strupe. Det ble ikke registrert økning i risiko for disse krefttypene blant brukere av røykfri tobakk. Analysene gir ikke grunnlag for å konkludere om kreft i munnhule og strupe, blant annet fordi det ikke er oppgitt hvor mange rene brukere av røykfri tobakk analysene inkluderte.

Nyere amerikansk primærlitteratur

Ingen nyere amerikanske studier om kreft i munnhulen ble identifisert i søket etter primærlitteratur.

Sekundærlitteratur

Critchley og Unal har inkludert tre amerikanske studier som omhandler røykfri tobakk og kreft i munnhule i sin systematiske oversikt. I en amerikansk kasus-kontroll studie (Winn et al, 1981) ble det funnet sterk sammenheng (odds ratio (OR) 4.2, 95% CI 2.6-6.7) mellom bruk av amerikansk snus og kreft i munnhulen hos hvite kvinner. Andelen snusbrukere var 79 av 115 kasus og 80 av 233 kontrollpersoner. Det var signifikant dose-respons sammenheng i denne studien. Også i en annen kasus-kontroll studie (Stockwell et al, 1986) ble det observert sterk sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i munnhule og tannkjøtt (OR 11.2, 95% CI 4.1-30.7). Denne studien omfattet imidlertid få brukere av røykfri tobakk, og det var ikke justert for alkoholbruk. I den tredje amerikanske studien (Mashberg et al, 1993) ble det ikke observert økt risiko for munnhulekreft blant brukere av snus (OR 0.8, 95% CI 0.4-1.9) eller tyggetobakk (OR 1.0, 95% CI 0.7-1.4). Studien så hovedsakelig på bruk av sigaretter og alkohol.

To svenske studier er inkludert i Critchley og Unal 2003 (Lewin et al, 1998; Schildt et al, 1998). Hos Lewin og medarbeidere (1998) ble det observert økt risiko for kreft i hode- og halsregionen hos personer som noensinne ("ever users") hadde brukt snus (RR 4.7, 95% CI 1.6-13.8). Disse hadde utelukkende brukt snus, men antallet var lavt (9 kasus og 10

kontroller). Hos Schildt og medarbeidere (1998) ble det observert en ikke-signifikant trend i retning av at tidligere brukere av snus har høyere risiko for å få kreft (OR 1.8, 95% CI 0.9-3.7). Det ble ikke registrert økt risiko blant nåværende brukere av snus (OR 0.7, 95% CI 0.4-1.2).

Vurdering

Kasus-kontrollstudien av hvite kvinner til Winn og medarbeidere 1981 (gjengitt i Critchley og Unal, 2003) var velkontrollert, hadde et stort antall snusbrukere som ikke røykte, fant sterk assosiasjon mellom snusbruk og kreft i munnhulen og viste dose-respons sammenheng. En annen amerikansk studie fant derimot ikke økt risiko for munnhulekreft hos snusbrukere (Mashberg et al., 1993, referert i Critchley og Unal, 2003), men denne studien har visse metodologiske svakheter. En registerbasert studie i Florida fant en sterk sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i munnhule, spyttkjertler og strupe (Stockwell og Lyman, 1986, gjengitt i Critchley og Unal, 2003), men her var det ikke kontrollert for alkoholbruk og antall brukere av røykfri tobakk var lavt.

I studiet til Lewin og medarbeidere (1998) ble det funnet nesten fem ganger økt risiko for kreft i hode- og halsregionen hos svenske snusbrukere som ikke hadde røykt. I begge de svenske studiene var det trend for økt risiko med grensesignifikans for munnhulekreft hos tidligere snusbrukere. Dette kan skyldes seleksjonsbias eller at snusbrukere som oppdager mulige kreftforstadier i munnhulen får økt motivasjon til å slutte med snus. Ingen av de svenske studiene har tilstrekkelig statistisk styrke til å påvise en moderat økt risiko for kreft i munnhulen (Critchley og Unal, 2003).

4.2.2.2 Kreft i bukspyttkjertel

Tabell 4.5 Nyere primærlitteratur om kreft i bukspyttkjertel

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Boffetta et al, 2005	Norge	10 136 norske menn fra 2 kohorter: - den generelle befolkningen - slektninger til norske emigranter	Skandinavisk røykfri tobakk (snus og skrå)	Kreft (bukspyttkjertel, munnhule, strupe, spiserør, magesekk, lunger, nyrer og urinblære)	Kohort	2+
Alguacil J, Silverman DT, 2004	USA	526 med diagnosen bukspyttkjertelkreft, 2153 kontroller, 30-79 år	Sigar, pipe og amerikansk røykfri tobakk	Kreft (bukspyttkjertel)	Kasus-kontroll	2+
Muscat JE et al, 1997	USA	484 menn og kvinner med bukspyttkjertelkreft, 954 kontroller, 21-80 år	Sigaretter, sigar, pipe, tyggetobakk og amerikansk snus	Kreft (bukspyttkjertel)	Kasus-kontroll	2+

Nyere skandinavisk primærlitteratur

Hos Boffetta et al (2005) var forekomsten av bukspyttkjertelkreft økt blant de som brukte snus (RR 1.67; 95% CI 1.12-2.50) sammenlignet med ikke-brukere av tobakk. Gruppen inkluderte snusbrukere som tidligere hadde røkt og snusbrukere som både røykte og brukte snus. Det var justert for røyking i analysene, men ikke for bruk av alkohol. Kun tre personer med kreft i bukspyttkjertelen hadde utelukkende brukt snus. Dette er et for lavt antall til å gjøre meningsfulle analyser for snusbruk alene. Det foreligger ikke opplysninger om i hvilken grad den angitte snusbruken kan refereres til bruk av tyggetobakk (skråtobakk). Studien gir ikke grunnlag for å beregne absolutte verdier.

Nyere amerikansk primærlitteratur

Alguacil og Silverman (2004) har utført en kasus-kontroll studie der målet var å analysere sammenhengen mellom bruk av sigarer, pipe og røykfri tobakk og risiko for kreft i bukspyttkjertelen blant personer som ikke røykte sigaretter. Analysen er basert på intervju med 154 personer med kreft i bukspyttkjertelen og 844 kontroller. 12 personer i kasusgruppen hadde brukt røykfri tobakk, fem av disse hadde aldri røkt. Det ble funnet en odds ratio på 1.4 for kreft i bukspyttkjertelen, men denne var ikke signifikant (95% CI 0.5-3.6) hos brukere av røykfri tobakk sammenlignet med de som ikke brukte noen form for tobakk. Snus og tyggetobakk ble analysert sammen.

Muscat et al (1997) undersøkte sammenhengen mellom tobakksbruk og kreft i bukspyttkjertelen. Studien omfattet 484 personer med kreft i bukspyttkjertelen og 954 kontroller. Det var seks brukere av tyggetobakk og to snusbrukere, alle menn, i kasusgruppen. Sammenlignet med ikke-brukere av tobakksprodukter ble det registrert en økning i risiko for utvikling av bukspyttkjertelkreft (OR 3.6, 95% CI 1.0-12.8) blant de som brukte tyggetobakk. Det ble ikke beregnet risikoestimer for de to snusbrukerne.

Sekundærlitteratur

Critchley og Unal (2003) har ikke inkludert studier som har undersøkt sammenhengen mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i bukspyttkjertelen.

Vurdering

Kohortstudien av norske menn rapportert av Boffetta og medarbeidere (2004), fant risikoøkning ved stratifisering for røyking hovedsakelig hos snusbrukere som også røykte. I analysene var det imidlertid justert for røyking. Grad av justering vanskeliggjøres av at snus og røyking har mange av de samme virkningsmekanismene. Dette gjør også analysene av en eventuell sammenheng mellom snusbruk og kreft i bukspyttkjertelen problematisk. Røykere burde derfor ideelt sett ekskluderes fra analysene. Studien inkluderte få snusbrukere som ikke røykte, og antallet er for lavt til å kunne foreta risikoberegninger. Det kan stilles spørsmål om informasjonen om tobakksbruk er god nok for hele studieperioden siden informasjon om deltakernes tobakksbruk bare er registrert ved studiens startpunkt (1966). Utbredelsen av tyggetobakk var like stor som bruken av snus ved inngangen til studien.

I en amerikansk kasus-kontrollstudie av ikke-røykere fant man en marginal, men ikke-signifikant økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos dem som hadde størst forbruk av røykfri tobakk (Alguacil og Silverman, 2004), men ikke hos dem som hadde lavere forbruk. I en annen amerikansk kasus-kontrollstudie var det forhøyet risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos brukere av tyggetobakk som ikke røykte (Muscat og medarbeidere, 1997), men denne analysen bygger på et lite antall individer.

4.2.2.3 Andre kreftformer

Tabell 4.6 Nyere primærlitteratur om andre kreftformer

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Boffetta et al, 2005	Norge	10.136 norske menn fra 2 kohorter: - den generelle befolkningen - slektninger til norske emigranter	Skandinavisk røykfri tobakk (snus og skrå)	Kreft (bukspyttkjertel, munnhule, strupe, spiserør, magesekk, lunger, nyrer og urinblære)	Kohort	2+
Chao A et al, 2002	USA	996 magesekkreftdødsfall blant menn, 509 magesekkreftdødsfall blant kvinner	Sigaretter, sigar, pipe og røykfri tobakk (inkl amerikansk snus)	Kreft (mage)	Kohort	2+
Hayes RB et al, 1994	USA	981 menn med prostatakrefte, 1315 kontroller, 40-79 år	Sigaretter, sigar, pipe, tyggetobakk og amerikansk snus	Kreft (prostata)	Kasuskontroll	2++
Schroeder JC et al, 2002	USA	182 mannlige kasus, 1245 kontroller, 30 år og eldre	Sigaretter, sigar, pipe, tyggetobakk og amerikansk snus, hårfargingsmiddel, familie med blodkreft	Kreft (blod)	Kasuskontroll	2+
Yuan J-M et al, 1998	USA	1204 kasus, 1204 kontroller, 25-74 år	Sigaretter, sigar, pipe, tyggetobakk og amerikansk snus	Kreft (nyre)	Kasuskontroll	2+

Nyere skandinavisk primærlitteratur

I den norske kohorten til Boffetta et al (2004) ble det registrert 27 tilfeller av spiserørskreft, 217 tilfeller av magesekkreft, 343 lungekrefttilfeller, 88 tilfeller av nyrekreft og 238 tilfeller av kreft i urinblære. Man så ingen signifikant risikoøkning for disse kreftformene. Analysene er imidlertid beheftet med usikkerhet, blant annet fordi det ikke er oppgitt hvor mange rene brukere av røykfri tobakk analysene inkluderte.

Nyere amerikansk primærlitteratur

Målsettingen til Chao et al (2002) var å undersøke om dødelighet ved kreft i magesekken var relatert til bruk av sigaretter, sigarer, pipe og røykfri tobakk (tyggetobakk og amerikansk snus) hos menn, og sigarettøyking hos kvinner. Brukere av tobakksprodukter hadde signifikant høyere risiko for å dø av kreft i magesekken sammenlignet med ikke-brukere (RR 1.68, 95% CI 1.42-1.98 for menn, og RR 1.38, 95% CI 1.15-1.65 for kvinner). Blant de som utelukkende brukte røykfri tobakk (n=8), ble det ikke funnet økt risiko. Det ble ikke skilt mellom brukere av tyggetobakk og brukere av snus i analysene. 40% av de som brukte røykfri tobakk røykte også sigaretter. Det var ikke justert for dette i analysene. Antall brukere av røykfri tobakk var også for lavt til å kunne gjøre meningsfulle statistiske analyser om effekten av røykfri tobakk.

Hayes et al (1994) har undersøkt om forskjellen i forekomst av prostatakreft blant hvite og svarte menn i USA kan skyldes forskjeller i tobakksbruk (sigaretter, pipe, sigarer, tyggetobakk og amerikansk snus). Det ble ikke funnet økning i risiko for prostatakreft blant tidligere snusbrukere, men økt risiko ble funnet blant nåværende brukere. Dette gjaldt både svarte og hvite (kombinert OR 5.5, CI 1.2-26.2). Analysene inkluderte ti tidligere snusbrukere og ti nåværende brukere av snus som hadde fått kreft. Det var ingen doseangivelse og heller ingen informasjon om tidligere røykestatus blant brukerne av røykfri tobakk. Analysene er beheftet med usikkerhet på grunn av det lave antallet brukere av røykfri tobakk.

I en studie av Schroeder et al (2002) ble det undersøkt om bruk av tobakksprodukter (sigaretter, sigarer, pipe, tyggetobakk og amerikansk snus), hårfargingsmiddel og blodkreft i familien kunne ha sammenheng med subtyper av non-Hodgkin's lymfom. Bruk av tyggetobakk var assosiert med positiv subtype av sykdommen, spesielt hvis bruken startet før 18-års alder (OR 2.5, CI 1.0-6.0, n=13). Ingen økning ble observert ved bruk av snus. Studien omfattet imidlertid få brukere av røykfri tobakk.

Yuan et al (1998) har sett på sammenhengen mellom tobakksbruk (sigaretter, sigar, pipe, tyggetobakk, amerikansk snus) og risiko for kreft i nyrene. Mens røyking ga betydelig økt risiko, fant de ingen økt risiko ved bruk av røykfri tobakk. Det ble ikke skilt mellom tyggetobakk og bruk av snus i analysen. Fem i kasusgruppen og fire i kontrollgruppen hadde utelukkende brukt røykfri tobakk.

Sekundærlitteratur

Blant de inkluderte amerikanske studiene i Critchley og Unal (2003) som omhandler andre kreftformer enn kreft i munnhulen (Slattery et al, 1988; Kabat et al, 1986; Goodmann, 1986), ble det i de fleste tilfellene ikke registrert økning i kreftforekomst blant brukere av røykfri tobakk. Studien så hovedsakelig på sammenhengen mellom røyking og utvikling av kreft. I tillegg omfattet studiene få brukere av røykfri tobakk. I en av studiene (Goodman et al, 1986) ble det estimert en økning i risiko for blærekreft blant brukere av tyggetobakk (OR 4.0, 95% CI 1.1-14.2).

I de to skandinaviske studiene om andre kreftformer som er inkludert i Critchley og Unal (2003) ble det i den ene studien (Lagergren et al, 2000) registrert en svak, men ikke signifikant økning i risiko for tre typer kreft i spiserør og mageregionen. Det ble videre observert enkelte signifikante funn i subanalyser, men betydningen av disse funnene er uklar. I den andre studien (Hansson et al, 1994) ble det ikke funnet økning i risiko for de samme kreftypene blant snusbrukere.

Vurdering

De studiene som er gjennomført har gjennomgående for lavt antall brukere av røykfri tobakk til å kunne foreta meningsfulle statistiske analyser. Studien har i tillegg mange kombinasjonsbrukere av snus/røykfri tobakk og sigaretter. Det er ikke grunnlag for å konkludere om det er en sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og utvikling av kreft i spiserør, strupehode, magesekk, lunger, nyrer, urinblære eller prostata verken for skandinavisk eller amerikansk snus.

4.2.3 Kardiovaskulære effekter

Tabell 4.7 Nyere primærlitteratur om kardiovaskulære effekter

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Asplund K et al, 2003	Sverige	Menn, 276 kasus og 551 kontroller, i alderen 25 til 74 år	Sigaretter, skandinavisk snus	Slag	Kasus-kontroll (fra kohort)	2++
Hergens M-P et al, 2005	Sverige	1760 menn i alderen 45-70 år	Skandinavisk snus	Akutt hjerteinfarkt	Kasus-kontroll	2++

Nyere skandinavisk primærlitteratur

Asplund et al (2003) har foretatt en studie blant 276 kasus og 551 kontroller, alle menn i alderen 25 til 74 år. Målet med studien var å finne ut om bruk av skandinavisk snus øker

risikoen for slag blant menn. Ved justering for kardiovaskulære risikofaktorer ble det ikke observert økt risiko for slag (OR 0.87, 95% CI 0.41-1.83) når ikke-røykende snusbrukere (n=42) ble sammenlignet med personer som aldri hadde brukt noen form for tobakksprodukter.

Hergens et al (2005) har undersøkt om langtidsbruk av skandinavisk snus øker risikoen for akutt hjerteinfarkt. Studien inkluderte 1432 kasus og 1810 kontroller fra to kohorter i Sverige 1) Stockholm og omland og 2) Västernorrland. Kasusgruppen inkluderte 147 nåværende og 73 tidligere snusbrukere. Av disse var det henholdsvis ti og syv som aldri hadde røkt. Etter justering for alder, geografisk område og røyking ble det ikke observert økning i risiko for akutt hjerteinfarkt verken for nåværende (OR 1.0, 95% CI 0.8-1.3) eller tidligere (OR 1.1, 95% CI 0.8-1.5) snusbrukere. Justering for kardiovaskulære risikofaktorer endret ikke resultatet.

Nyere amerikansk primærlitteratur

Det ble ikke funnet nyere studier om amerikansk røykfri tobakk og kardiovaskulær sykdom i søket etter primærlitteratur.

Sekundærlitteratur

Critchley og Unal (2003) har i sin systematiske oversikt inkludert tre skandinaviske studier om kardiovaskulær sykdom og bruk av snus (Bolinder et al, 1994; Huhtasaari, 1992; Huhtasaari, 1999), og ingen amerikanske studier.

Bolinder og medarbeidere (1994) fulgte 135 036 svenske bygningsarbeidere gjennom 12 år, 6297 av disse var ikke-røykende snusbrukere. Blant de snusbrukende bygningsarbeiderene i alderen 35-54 år ble det funnet økt risiko for iskemisk hjertesykdom (RR 2.0, 95% CI 1.5-2.9) og kardiovaskulær død (RR 2.1, 95% CI 1.5-2.9), men ikke for slag (RR 1.9, 95% CI 0.6-5.7). I aldersgruppen 55-64 år var risikoen lavere og ikke alltid signifikant (iskemisk hjertesykdom (RR 1.2, 95% CI 1.0-1.5), slag (RR 1.2, 95% CI 0.7-1.8) og kardiovaskulær død (RR 1.1, 95% CI 1.0-1.4)). I de to andre inkluderte studiene (Huhtasaari et al, 1992; Huhtasaari et al, 1999) ble det ikke funnet økt risiko for hjerteinfarkt blant brukere av snus sammenlignet med ikke-brukere av tobakksprodukter. I den første studien var odds ratio 0,89 (95% CI 0,62-1,29) for hjerteinfarkt, mens odds ratio i den andre studien var 0,96 (95% CI 0,65-1,41).

Vurdering

Critchleys og Unals systematiske gjennomgang (2003) konkluderer at det kan være en sammenheng mellom snusbruk og hjerte- og karsykdom, men at det er behov for flere gode studier av tilstrekkelig størrelse. En prospektiv kohortstudie av svenske ikke-røykende bygningsarbeidere som brukte snus, fant signifikant økt risiko for iskemisk hjertesykdom og hjerneslag, i tillegg til total dødelighet av hjerte- og karsykdom (Bolinder et al, 1994; gjengitt i Critchley og Unal, 2003). Denne risikoøkningen ble sett i aldersgruppen 35-54 år, mens risikoøkningen var mindre i aldersgruppen 55-64 år. Dette ble forklart med en 'healthy-worker' effekt. Imidlertid har man ikke funnet en økning av hjerteinfarkt hos snusbrukere i to svenske kasus-kontrollstudier (Huhtasaari et al., 1992; Huhtasaari et al, 1999; gjengitt i Critchley og Unal, 2003). En helt ny svensk kasus-kontroll studie har heller ikke gitt støtte for at bruk av snus øker risikoen for hjerteinfarkt (Hergens et al, 2005). Asplund og medarbeidere (2003) har videre ikke funnet holdepunkter for økt risiko for slag hos svenske snusbrukere. Det er ikke åpenbart hvorfor resultatene fra Bolinder et al (1994) går i en annen retning. Endring av snussammensetningen over tid og forskjeller i studiepopulasjonen kan ha medvirket til dette.

I den amerikanske kohortstudien (Accortt et al, 2002) ble det ikke funnet økt risiko for total dødelighet av hjerte- og karsykdom (kap 4.1.2).

4.2.4 Diabetes

Tabell 4.8 Nyere primærlitteratur om diabetes

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidens-nivå
Eliasson M et al, 2004	Sverige	3384 menn i alderen 25-74 år	Sigaretter, skandinavisk snus	Diabetes 2 eller patologisk glukosetoleranse	Kohort	2++

Nyere skandinavisk primærlitteratur

Eliasson et al (2004) har analysert data fra 3384 menn mellom 25 og 74 år som deltok i MONICA-studiene i 1986, 1990, 1994 og 1999. 1170 hadde gjennomført en oral glukosetest. Målet med studien var å undersøke sammenhengen mellom røyking og bruk av snus, og risikoen for utvikling av diabetes II og patologisk glukosetoleranse (PGT). Sammenlignet med ikke-brukere av tobakk, var den aldersjusterte risikoen for diabetes blant tidligere snusbrukere 1.34 (CI 0.65-2.7) og 1.18 (CI 0.48-2.9) for nåværende brukere. Det var ingen økt risiko for PGT blant nåværende eller tidligere snusbrukere.

Nyere amerikansk primærlitteratur

I søket etter primærlitteratur ble det ikke avdekket nyere amerikanske studier som har analysert sammenhengen mellom røykfri tobakk og risiko for diabetes.

Sekundærlitteratur

Den systematiske oversikten av Critchley og Unal (2003) hadde ikke diabetes som utfallsmål. Det er imidlertid ikke avdekket studier med relevant studiekvalitet, publisert før 2001 (det årstallet søket i Critchley og Unal, 2003, ble avsluttet), som omhandler bruk av snus og risiko for utvikling av diabetes.

Vurdering

En befolkningsbasert studie fra Nord-Sverige der tidligere MONICA-deltakere ble fulgt opp, fant ingen økt risiko for diabetes blant nåværende eller tidligere snusbrukere. En studie alene gir ikke grunnlag for konklusjon om snusbruk og risiko for utvikling av diabetes.

4.2.5 Helseutfall for mor og barn ved graviditet

Tabell 4.9 Nyere primærlitteratur om helseutfall for mor og barn ved graviditet

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidens-nivå
England et al, 2003	Sverige	Gravide; 789 snusbrukere (kasus). 11.240 røykere og 11.495 ikke-brukere av tobakk (kontroller)	Skandinavisk snus	Svangerskapsutfall	Kohort	2++

Nyere skandinavisk primærlitteratur

Målsetningen med studien til England et al (2003) var å evaluere effektene av snusbruk gjennom svangerskapet. Studien ble utført i Sverige blant 789 snusbrukere, 11 240 røykere og 11.495 ikke-brukere av tobakk. Kombinasjonsbrukere av snus og sigaretter var ekskludert fra

analysene. Gruppene var ulike med hensyn til sosiale og psykologiske faktorer. Sammenlignet med ikke-brukere av tobakk var både snusbrukere og røykere lavere, hadde høyere kroppsmasseindeks og det var mindre sannsynlig at de bodde sammen med en partner. Data om snusbruk sent i svangerskapet var begrenset (40%). Bruk av snus ga økt risiko for preeklamsi (OR 1.58, 95% CI 1.09-2.27) og for tidlig fødsel (OR 1.98, 95% CI 1.46-2.68) sammenlignet med ikke-bruk av tobakk. I tillegg ble det observert 39 gram lavere fødselsvekt (95% CI 6-72) hos barn av snusbrukere sammenlignet med barn av ikke-brukere.

Nyere amerikansk primærlitteratur

I søket etter primærlitteratur ble det ikke avdekket nyere amerikanske studier som hadde analysert sammenhengen mellom røykfri tobakk og helseutfall hos mor og barn ved graviditet.

Sekundærlitteratur

Ingen studier av helseutfall for mor og barn ved graviditet og bruk av amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk er inkludert i den systematiske oversikten til Critchley og Unal (2003).

Vurdering

Ett nyere svensk arbeid fant sammenheng mellom snusbruk og økt risiko for fødsel før termin og preeklamsi, samt redusert fødselsvekt (England et al, 2003). Reduksjonen av fødselsvekt var imidlertid mindre enn hos røykere, risikoen for tidlig fødsel var som hos røykere, mens risikoen for preeklamsi var høyere hos snusbrukere enn hos røykere. En studie alene gir ikke grunnlag for å konkludere om sammenhengen mellom snus og helseutfall i forbindelse med svangerskap.

4.2.6 Andre effekter i munnhulen

Tabell 4.10 Nyere primærlitteratur om andre effekter i munnhulen

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Larsson A et al, 1990	Sverige	Biopsier fra 252 brukere av snus, alder 21 til 70 år	Skandinavisk snus	lesjoner i munnhulen	Kohort	2+
Martin GC et al, 1999	USA	3051 menn i førstegangstjeneste, i snitt 19.5 år	Røykfri tobakk, inkl amerikansk snus	Orale lesjoner	Kasus-kontroll (med oppfølging)	2++
Tomar SL et al, 1997	USA	17.027 skolebarn i alderen 12 til 17 år	Amerikansk snus, tyggetobakk, sigaretter og alkohol	Orale lesjoner	Kasus-kontroll	2+

Nyere skandinavisk primærlitteratur

Larsson et al (1990) har undersøkt biopsier fra 252 brukere av skandinavisk snus, 184 brukte løs-snus og 68 brukte porsjonssnus. Hos 29 personer som alle brukte løs-snus, ble det oppdaget lesjoner. Disse ble reeksaminert etter tre til seks måneder. Ved oppfølging hadde 20 personer enten sluttet, eller gått over til porsjonssnus og begynt å plassere snusen et annet sted i munnen. Hos alle disse ble det registrert friskt tannkjøtt i området der det tidligere ble funnet lesjoner. Syv personer hadde gått over til porsjonssnus og redusert forbruket, men de hadde fortsatt å plassere snusen på samme sted. Ved oppfølging ble det registrert mindre uttalte lesjoner og reduserte endringer i epitelvevet enn ved første eksaminasjon.

Nyere amerikansk primærlitteratur

Martin et al (1999) registrerte bruk av røykfri tobakk (inkludert amerikansk snus) og orale lesjoner blant rekrutter i USA. 39.4% (199/302) av de som brukte røykfri tobakk hadde leukoplaki (hvitaktig fortykkelse av slimhinnen i munnen), mens leukoplaki bare ble registrert hos 1.5% (42/2749) av ikke-brukerne (OR 41.9, 95% CI 28.1-62.6). Etter seks uker med ufrivillig avhold fra snus hadde 97.5% av lesjonene gått tilbake. De rekruttene som brukte snus hadde høyere forekomst av orale lesjoner enn de som brukte tyggetobakk.

Blant 17 027 amerikanske skolebarn i alderen 12 til 17 år var bruk av amerikansk snus den faktoren som hadde størst betydning for utvikling av orale lesjoner (OR 18.4, 95% CI 8.5-39.8) (Tomar et al, 1997). Risikoen økte med økt forbruk.

Sekundærlitteratur

I Critchley og Unals (2003) systematiske oversikt er munnsykdommer definert som karies og periodontal sykdom. En svensk (Hirsch et al, 1991) og tre amerikanske (Tomar & Winn, 1999; Offenbacher & Weathers, 1985; Ernster et al, 1990) studier er inkludert. Den svenske studien (Hirsch et al, 1991) viser at ungdommer i Göteborg som brukte snus hadde høyere forekomst av karies enn ikke-brukere. I USA er det registrert høy forekomst av karies blant brukere av tyggetobakk, men dette skyldes sannsynligvis tyggetobakkens høye sukkerinnhold (Tomar & Winn 1999; Offenbacher & Weathers 1985).

To amerikanske studier (Ernster et al, 1990; Offenbacher & Weathers 1985) viser at det er sammenheng mellom tilbaketrekning av tannkjøttet (gingivale retraksjoner) og bruk av snus. I den ene studien (Offenbacher & Weathers 1985) ble det bare funnet sammenheng blant de snusbrukerne som også hadde betennelse i tannkjøttet.

Vurdering

Bruk av snus gir omfattende forandringer i munnhulen. Spesifikke snuslesjoner i form av leukoplakier ses hos 30-80% av snusbrukere (Tomar et al, 1997; Martin et al, 1999).

Snuslesjonene er reversible klinisk og histologisk. I en kohortstudie der snusbrukere med snusleukoplakier ufrivillig måtte avholde seg fra snusbruk i seks uker fant man en klinisk normalisering av slimhinnen hos 97,5% av deltagerne (Martin et al, 1999). I en annen kohortstudie (Larsson et al, 1991) fulgte man 29 brukere av løssnus i seks måneder. Alle hadde snusleukoplakier med dysplasi definert etter kriteriene til WHO. Man fant total remisjon av lesjonene hos 20 av deltagerne, disse hadde enten sluttet med snus eller gått over til å bruke tepose-snus og endret plasseringsstedet for denne snusen. Av de andre ni hadde syv redusert bruken av snus, og disse viste lettere grader av forandringer både klinisk og histologisk.

Andre skader i munnslimhinnen forårsaket av snusbruk (gingivale retraksjoner) er ikke reversible (Offenbacher og Weathers, 1985; Ernster et al, 1990).

4.3 Avhengighet av snus

Tabell 4.11 Nyere primærlitteratur om avhengighet av snus

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Holm H et al, 1992	Sverige	<i>Studie 1:</i> 10 brukere av snus (9 menn, 1 kvinne), i snitt 32.6 år <i>Studie 2:</i> 27 mannlige snusbrukere, i snitt 28.6 år, 35 røykere (12 menn, 23 kvinner), i snitt 39.7år	<i>Studie 1:</i> Skandinavisk snus <i>Studie 2:</i> Skandinavisk snus, sigaretter	Nikotinopptak Avhengighet	Kontrollert studie	1+
McChargue DE, Collins FLJ, 1998	USA	19 menn (10 brukere av snus, 9 røykere) i alderen 18 til 21 år	Amerikansk snus, sigaretter	Avhengighet	Kontrollert studie	1+
Gire JT, Eissenberg T, 2000	USA	14 mannlige snusbrukere, i snitt 20.4 år	Amerikansk snus, nikotinfritt snussubstitutt	Abstinens	Kontrollert studie	1+
Coffey SE, Lombardo TW, 1998	USA	24 mannlige snusbrukere, i snitt 20 år	Amerikansk snus, nikotinfritt snussubstitutt og blanding av disse (50/50)	Abstinens	Randomisert, kontrollert studie	1+

Skandinavisk primærlitteratur

Holm og medarbeidere (1992) har målt selvrapportert avhengighet ved bruk av snus ved hjelp av spørreskjema. Spørreskjemaet inneholdt også spørsmål om nåværende og tidligere tobakksbruk. Både gruppen med røykere og gruppen med snusbrukere rapporterte om like stor subjektiv nikotinvhengighet, sug etter tobakk og vanskeligheter med å slutte.

Amerikansk primærlitteratur

Målsettingen med studien til McChargue et al (1998) var å dokumentere abstinenssymptomer hos brukere av amerikansk snus, samt å undersøke forskjeller i abstinenssymptomer blant røykere og brukere av snus. 19 mannlige forsøkspersoner, ti snusbrukere og ni røykere, ble undersøkt. En sjekkliste (Withdrawal Symptoms Checklist – WSC) ble brukt for å bedømme kognitive og affektive endringer hos testpersonene. Resultatene viste at snusbrukerne opplevde like store abstinenssymptomer som røykerne, men gruppene var sannsynligvis for små til å kunne registrere en eventuell forskjell mellom gruppene.

I en studie av Gire og Eissenberg (2000) testet man hypotesen om at produkter uten nikotin kan minske abstinenssymptomer hos nikotinvhengige snusbrukere. Deltakerne følte sug etter å bruke snus i den perioden de verken fikk snus eller nikotinfri snus. Hjerterytmen økte imidlertid signifikant i perioden de fikk snus, sammenlignet med perioden med nikotinfri snus og perioden uten snus. Studien viser at subjektive abstinenssymptomer på kort sikt kan bli noe mindre ved bruk av placebo. Verdien av studien er imidlertid begrenset fordi den manglet en kontrollgruppe med røykere og fordi avholdenhetsperioden bare varte fire timer.

Coffey og Lombardo (1998) viste i sin studie at snusen i seg selv, uavhengig av nikotinnivået, hadde betydning for om deltakerne følte behov for en 'pris'. Behovet steg imidlertid ved stress og negative følelser, men det ble ikke påvirket av positive følelser. Verdien av studien er begrenset fordi den manglet en kontrollgruppe med røykere og fordi avholdenhetsperioden bare varte i 15 minutter.

Sekundærlitteratur

Ingen.

Vurdering

Bruksmønster av snus

Undersøkelsen til Holm og medarbeidere (1992) antydte betydelige likheter i bruksmønster for tobakk i løpet av dagen mellom røykere og snusbrukere.

Abstinenssymptomer for snus

De snusbrukerne og røykerne som ble rekruttert til studien av Holm og medarbeidere (1992) anga omtrent samme grad av abstinensplager ved en til to timers opphold i tobakksbruk, problemer med å slutte for en måned, trang til tobakksbruk når den ikke var tilgjengelig og grad av selvopplevd avhengighet.

McChargue og Collins (1998) sammenlignet abstinensplager og trang til nytt inntak hos røykere og snusere som var daglige brukere, under en abstinensperiode på 48 timer. Abstinensfunnene var sammenlignbare for røykere og snusere.

Studiene til Gire og Eissenberg (2000) og Coffey og Lombardo (1998) målte abstinensplager hos snusbrukere i korte perioder (uten snus). Begge fant at plagene delvis kunne motvirkes av placebo. Det var ingen direkte sammenligning med abstinens fra røyking, men det refereres til at tilsvarende funn er gjort hos røykere.

4.4 Snusens funksjon ved oppstart av røyking og ved opphør av røyking

4.4.1 Snusens funksjon ved oppstart av røyking

Tabell 4.12 Nyere primærlitteratur om snusens funksjon ved oppstart av røyking

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Galanti MR et al, 2001	Sverige	3019 barn i alderen 11-12 år ved baseline	Tobakksbruk, inkl skandinavisk snus	Røykeinitiering	Kohort	2+
Haddock CK et al, 2001	USA	7865 mannlige US militærrekrutter, i snitt 19.84 år	Røykfri tobakk, inkl amerikansk snus	Røykeinitiering	Kohort	2+
Tomar SL, 2003 (a) og O'Connor RJ et al, 2003	USA	3996 gutter i alderen 11-19 år	Tobakksbruk, inkl amerikansk snus	Røykeinitiering	Kohort	2+ 2+

Gruppen har identifisert fire longitudinelle undersøkelser på tre populasjoner som har adressert spørsmålet om snus øker sannsynligheten for røykestart.

Skandinavisk primærlitteratur

Galanti et al (2001) fulgte 3 019 svenske 11-12 åringer over ett år med oppstart i 1997. Blant gutter som kun brukte snus da studien startet, hadde 41% eksperimentert med røyking ett år etter (n = 34). Undersøkelsen hadde høy oppfølgingsrate (95.5%), men oppfølgingstiden var for kort til å kunne belyse spørsmålet om røyking kan fungere som inngangsport til senere røyking.

Amerikansk primærlitteratur

Haddock et al (2001) fulgte 7 264 rekrutter i det amerikanske flyvåpenet over ett år. Gjennomsnittsalder ved inklusjon var 19 år. 403 rekrutter var daglig brukere av snus ved studiestart, mens 198 var forhenværende brukere av snus. Ved oppfølgingsundersøkelsen rapporterte 27% av dagligbrukerne og 26.3% av de forhenværende brukerne at de hadde røykt i løpet av siste uke. Blant rekruttene som ikke brukte snus da studien startet, rapporterte 12.9% at de røykte ved oppfølging. I en regresjonsmodell som kontrollerte for etnisk rase og inntekt, hadde snusbrukere (OR 2.33, 95% CI 1.84-2.94) og forhenværende snusbrukere (OR 2.27, 95% CI 1.64-3.15) en signifikant høyere sannsynlighet for å rapportere om røyking på oppfølgingstidspunktet enn gruppen som ikke hadde brukt snus. Forskerne fant også at bruk av snus var en sterkere prediktor for oppstart av røyking enn en rekke andre atferdsmønstre som opprørskhets (rebelliousness), bilbeltebruk, alkoholforbruk og rusmisbruk, fysisk aktivitet og inntak av frukt og grønnsaker.

Tomar (2003a) var den første som adresserte spørsmålet med landsrepresentative data hentet fra en kohortundersøkelse av amerikanske 11-19 åringer. Studien ble satt i gang i 1989 og oppfølgingen var i 1993. 3 996 gutter hadde gitt opplysninger om tobakksbruk på begge tidspunkt. Dataene bygger imidlertid på selvrapporing og dette kan gi underestimer av prevalens og intensitet. Forskeren fant at gutter som brukte snus ved studiestart, hadde mer enn tre ganger økt sannsynlighet for å være røykere etter fire år (23.9% versus 7.6%; kontrollert odds ratio, 3.45, 95% CI 1.84-6.47) sammenlignet med gutter som ikke brukte snus. Til sammenligning fant forskeren at bare 2.4% av de som røykte ved studiestart, og 1.5% av ikke-røykerne, hadde begynt å bruke snus etter fire år. Mer enn 80% av de som røykte da studien startet, var fremdeles røykere fire år seinere. Forskeren konkluderte med at snus var et startprodukt for røyking, og at snus hadde liten effekt på røykeslutt i denne aldersgruppen.

O'Connor et al (2003) brukte samme datamateriale og samme analyseteknikk som Tomar (2003a), men inkluderte et sett psykososiale risikofaktorer i regresjonsmodellen. I denne reanalysen var blant annet selvrapperte skoleprestasjoner, depressive symptomer og røyking blant familiemedlemmer inkludert. Forfatterne konkluderte med at røykfri tobakk ikke er inngangsport til senere røyking når psykososiale faktorer inkluderes i analysemodellen.

Sekundærlitteratur

Ingen.

Vurdering

En svensk kohortstudie har for kort oppfølgingstid til å kunne konkludere om snus kan være inngangsport til senere oppstart av røyking. I en amerikansk kohortundersøkelse blant rekrutter ble det funnet signifikant økt risiko for at snusbruk øker sannsynligheten for oppstart av røyking. En annen prospektiv amerikansk kohort er analysert med to forskjellige regresjonsmodeller som resulterte i to ulike konklusjoner.

I Galanti og medarbeideres (2001) studie medførte lav inngangsalder på respondentene få observasjonsenheter, og den korte observasjonsperioden ga også lav grad av transisjon mellom de ulike kategoriene. Forfatterne har imidlertid fulgt kohorten videre, og mer robuste resultater vil bli publisert (Hans Gilljam, personlig meddelelse 1. mars 2005).

Studien av Haddock et al (2001) er foretatt blant rekrutter på en sosial arena med røykeforbud. Kritikere har stilt spørsmål om resultatet fra denne studien har overføringsverdi

til andre sosiale arenaer utenfor militæret, og de har dessuten påpekt inkonsistent operasjonalisering av røyking ved studiestart og oppfølging (Kozlowski et al, 2003). Forfatterne har funnet en korrelasjon mellom snus og eksperimentering med røyking – ikke oppstart.

O'Connor et al (2003) har kritisert Tomars (2003a) undersøkelse for ikke å kontrollere for bakenforliggende variabler som er kjent for å kunne disponere for røykestart. Den sterkt utvidede modellen til O'Connor et al reduserte antall observasjoner i utfallsrommene. O'Connors positive korrelasjon (OR 1.97; 95% CI, 0.69-5.65) ble derfor ikke signifikant da den kun var basert på 34 observasjoner. Tomar har siden i en kommentar (Tomar 2003b) brukt O'Connors analytiske tilnærming, men begrenset analysene til kun å omfatte gutter som ennå ikke hadde fylt 16 år ved studiestart. Resultatene viste en signifikant odds ratio på 1.67 (95% CI, 1.03-2.70) i en modell som inkluderte etnisk rase, region, eksperimentering med sigaretter, selvrapportert skoleprestasjoner, røyking blant familiemedlemmer, depressive symptomer og risikosøkende atferd. Alle analysene som er utført på dette landsrepresentative materialet går i retning at det er en positiv sammenheng mellom snus og oppstart av røyking, men på grunn av et lavt antall snusbrukere ved inklusjon, blir resultatene upresise.

4.4.2 Snusens funksjon ved opphør av røyking

Tabell 4.13 Nyere primærlitteratur om snusens funksjon ved opphør av røyking

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Rodu B et al, 2003	Sverige	1651 menn og 1756 kvinner i alderen 25-64 år	Tobakksbruk, inkl skandinavisk snus	Røykeopphør	Kohort	2+
Lindström M et al, 2002	Sverige	12.507 personer i alderen 45-69 år	Skandinavisk snus	Røykeopphør og overgang mellom røyke-kategorier	Kohort	2+
Wetter DW et al, 2002	USA	6280 voksne i arbeid	Tobakksbruk, inkl amerikansk snus	Opphør av tobakksbruk	Kohort	2+

Tre longitudinelle undersøkelser ble inkludert.

Skandinavisk primærlitteratur

Rodu et al (2003) fulgte 1651 menn og 1756 kvinner i alderen 25-64 år i Nord-Sverige. Nye respondenter ble innrullert i årene 1986, 1990 og 1994, og disse ble fulgt opp i 1999. I studien fokuserte forskerne på grad av stabilitet i tobakksvanene i løpet av denne 5–13 års perioden. Ett resultat var at røykere som aldri hadde brukt snus, i signifikant større grad fortsatte å røyke (57%, N = 195) enn den gruppen røykere som ved inkluderingstidspunktet oppga at de tidligere hadde anvendt snus (37%, N = 46). Blant menn som var kombinasjonsbrukere ved studiestart (N = 67), var 39% fortsatt kombinasjonsbrukere ved oppfølging, 12% hadde sluttet å bruke tobakk, 43% brukte kun snus, mens bare 6% kun brukte sigaretter. Ett tredje resultat var at kvinner i signifikant større grad fortsatte å røyke (69%) enn menn (54%) i observasjonstiden. Kjønnforskjellen i stabilitet ble fortolket i lys av den skjevfordelte utbredelsen av snus mellom kvinner og menn. Alle resultatene var kontrollert for utdanningslengde, bosted, alder, sivil status og innrulleringstidspunkt. I artikkelen er det oppgitt at førsteforfatter har mottatt økonomisk støtte fra en amerikansk produsent av snus.

Ved oppstart av en ettårig longitudinell studie av 3 550 dagligrøykere i alderen 45-69 år i 1992, undersøkte Lindström & Isacson (2002) faktorer som kunne predikere opphør av røyking og/eller transisjon fra dagligrøyking til av-og-til-røyking. Ved inklusjonstidspunktet brukte 7% av mennene og 0.4% av kvinnene snus. Ved oppfølgingstidspunktet i 1994 hadde 7.2% av dagligrøykerne sluttet, mens 6.5% hadde gått over til å røyke av og til. Opphør av røyking var signifikant høyere blant menn (8.4%) enn blant kvinner (6.4%), mens det ikke var kjønnsforskjell i overgang til av-og-til røyking (6.5% menn vs 6.4% kvinner). Blant mannlige dagligrøykere som var blitt av-og-til røykere (transisjonsrøykere), brukte 15.3% snus ved studiestart. Blant menn som hadde sluttet å røyke, var 12.7% snusbrukere ved oppstart av studien. Innslaget av snusbrukere ved studiestart var kun 5.6% i den gruppen menn som fortsatt var dagligrøykere ved oppfølgingstidspunktet (de stabile røykere). I en multippel logistisk regresjonsanalyse som kontrollerte for kjønn og andre demografiske karakteristika, fant forskerne at de stabile dagligrøykerne hadde signifikant lavere sannsynlighet enn gjennomsnittspopulasjonen for å være brukere av snus ved studiestart (OR 0.67; 95% CI, 0.51-0.87). Transisjonsrøykerne hadde signifikant høyere sannsynlighet for å være snusbrukere ved studiestart (OR 1.94; 95% CI, 1.07-3.51). Ved studiestart avvek ikke innslaget av snusbrukere blant de som ved oppfølging hadde sluttet å røyke, signifikant fra gjennomsnittet for undersøkelsespopulasjonen (OR 1.1, 95% CI 0.54-2.26).

Amerikansk primærlitteratur

Wetter et al (2002) undersøkte endringer i bruksmønsteret av tobakk blant 220 menn som både brukte røykfri tobakk og sigaretter, og som var sysselsatt på industriarbeidsplasser i Texas fra 1990 til 1994. Sammenlignet både med rene røykere (15.7%) og rene brukere av røykfri tobakk (20.1%), hadde dobbeltbrukerne (11.3%) lavere slutterate i denne perioden. Studien hadde imidlertid begrenset oppfølgingsrate (52-66%). Forfatterne hadde ikke skilt mellom bruk av ulike røykfrie tobakksprodukter.

Sekundærlitteratur

Ingen.

Bruk av snus som røykeavvenningsmetode

Tabell 4.14 Nyere primærlitteratur om bruk av snus som røykeavvenningsmetode

Studie	Land	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt	Design	Evidensnivå
Helgasson AR et al, 2004	Sverige	1594 røykere i alderen 20 til 71 år	Telefonoppfølging (skandinavisk snus)	Røykeopphør	Kohort	2+

Vi har identifisert en undersøkelse som eksplisitt har undersøkt hvor effektivt bruk av snus er som metode for å slutte å røyke.

Skandinavisk primærlitteratur

I en undersøkelse av Helgason et al (2004) ble innringere til den svenske Sluta-röka-linjen fulgt opp etter 12-14 måneder for å sammenligne effekt av et reaktivt og et proaktivt opplegg for røykeavvenning. Ved oppfølgingstidspunktet sendte 70% av innringerne i den reaktive gruppen inn et spørreskjema som bl.a. inneholdt opplysninger om bruk av nikotinerstatningsprodukter og snus under avvenningsperioden (N = 496). I en multippel logistisk regresjonsmodell som kontrollerte for demografiske og psykososiale variabler samt nikotinkonsum ved studiestart, stadium for endringsmotivasjon og tidligere slutteforsøk, fant forskerne at bruk av snus ved oppfølgingstidspunktet ga en ikke-signifikant økning i sannsynligheten for røykeabstinens etter 12-14 måneder (OR 1.5, 95% CI 0.7-3.3). I den

samme modellen ga bruk av nikotinerstatning i mer enn fem uker en signifikant økning i sannsynligheten for opphør av røyking (odds ratio 2.1, 95% CI 1.1-4.0). Forskerne konkluderte med at snus ikke hadde samme effekt for røykeslutt som bruk av nikotinerstatningsprodukter.

Amerikansk primærlitteratur

Ingen amerikanske studier om effekten av snus/røykfri tobakk ved røykeavvenning ble avdekket i søket etter primærlitteratur.

Sekundærlitteratur

Ingen.

Vurdering

Studier som har analysert forbruksmønsteret ved snus og røyking er ikke sammenfallende. En svensk prospektiv kohortundersøkelse fant at bruk av snus ved studiestart reduserte røykeintensitet ett år seinere, men fant ingen signifikant forskjell i totalt opphør av røyking. En annen svensk undersøkelse fant at slutteraten var signifikant høyere i den gruppen som ved studiestart hadde forutgående forbrukserfaring med snus. Begge undersøkelsene fant at slutteraten var høyere for menn enn for kvinner, og tolket dette resultatet i lys av det skjevfordelte utbredelsesmønsteret av snus.

I studien til Rodu og medarbeidere (2003) så det ut til at forutgående erfaring med snus økte sannsynligheten for å slutte å røyke. Ett annet resultat i studien var at kombinasjonsbrukere av snus og sigaretter i større grad tenderte mot å bli rene snusbrukere i løpet av observasjonstiden. Det er et motsatte av hva Wetter et al (2002) fant i et område i USA.

I Lindström & Isacssons (2002) studie så bruk av snus ut til å ha spilt en rolle ved overgang til røykereduksjon, men det så ikke ut til å ha betydning for røykeslutt.

Endepunktet i undersøkelsen til Wetter et al (2002) var ikke røykeslutt, men totalt opphør fra tobakk. Undersøkelsen er likevel relevant da den avdekket at flere dobbeltbrukere gikk over til kun å røyke (27%) enn kun å bruke røykfri tobakk (17.4%). Resultatet for skifte i produktpreferanse var kontrært til det Rodu et al (2003) fant i en tilsvarende gruppe menn bosatt i nord-Sverige.

Bruk av snus som røykeavvenningsmetode

En svensk undersøkelse viste at bruk av snus ikke resulterte i høyere slutterate enn bruk av nikotinholdige legemidler. En studie alene gir ikke grunnlag for konklusjoner.

Det er videre sannsynlig at studiepopulasjonen er noe selektert siden den inkluderte røykere som ønsket å slutte å røyke, og som selv hadde ringt den svenske telefonhjelpelinjen for røykeavvenning.

5. Norske forhold

5.1 Forbruk og utbredelsesmønster for snus i Norge

5.1.1 Forbruk

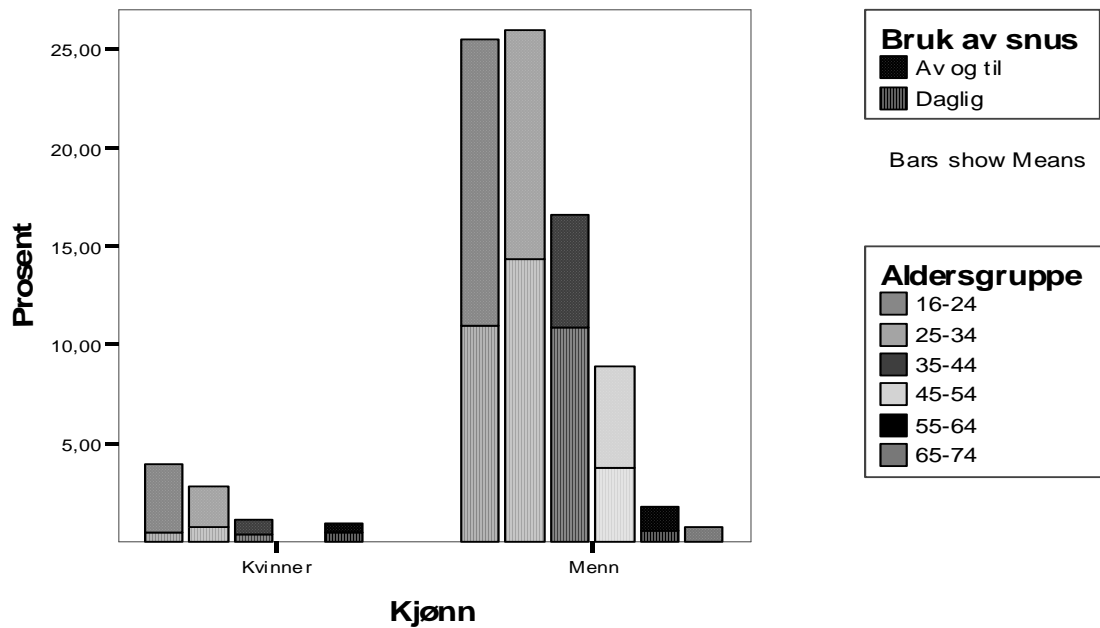
I følge salgsoppgaver fra Toll- og avgiftsdirektoratet utgjorde salget av snus 11,3% av omsatt tobakksvolum i 2004. Dette året ble det omsatt 587 tonn snus. Ti år tidligere var markedsandelen for snus kun 4,7% (286 tonn). Mens omsetningen av alle andre tobakksvarer har vært på vei ned i lengre tid, er snus det eneste tobakksprodukt med salgsøkning.

Slår vi sammen det registrerte innenlandske salget av snus og det volum som antas å komme fra uregistrerte kilder (ca 35% fra grensehandel, avgiftsfritt salg og smugling), og dividerer på antall brukere, kan vi anslå at gjennomsnittskonsumet per bruker er om lag 3 kg per år.

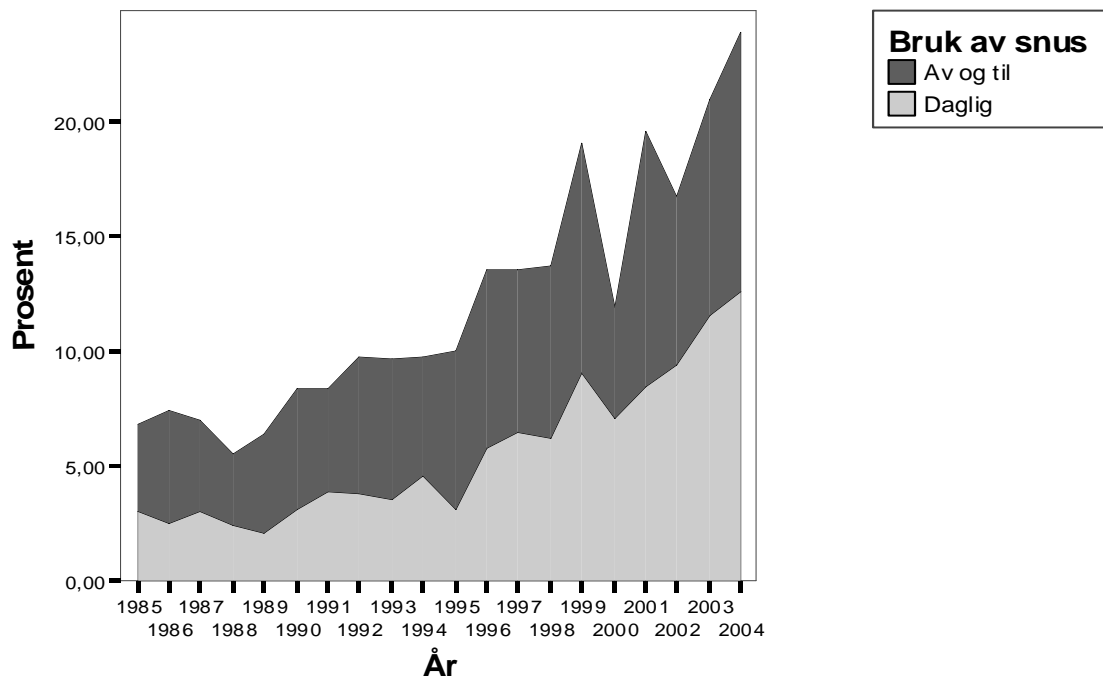
Det finnes ingen robuste datakilder på det uregistrerte forbruket av snus, men på grunn av store prisforskjeller i Norge og Sverige må vi anta at grensehandelen utgjør en vesentlig forsyningskilde. Representative intervjuundersøkelser blant røykere viser at ca 20% av nordmenns totale sigarettforbruk kan være kjøpt i Sverige (Lund, 2003). Til tross for omtrent samme prisforhold, må vi likevel anta at grensehandelen av snus kan være noe høyere enn for sigaretter. Dette har å gjøre med det regionale utbredelsesmønsteret som viser at forekomsten av snusbrukere er størst i de grensenære områder (Sosial- og helsedirektoratet, 2004). Swedish Match hevder at norske forbrukere i 2004 handlet ca 40% av sitt snuskonsum i Sverige (9 millioner esker), men det er ikke oppgitt hvordan dette er beregnet (Swedish Match, 2005).

5.1.2 Antall brukere

Statistisk sentralbyrå har siden 1973 utført årlige undersøkelser om tobakksbruk på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet. Svarene blir hentet inn gjennom telefonintervju. Utvalgene har variert mellom 2 500 til 1 300 respondenter. På grunnlag av de årlige landsrepresentative undersøkelser av tobakksbruk i befolkningen kan vi regne med at det i 2003-2004 var om lag 300 000 personer som brukte snus i Norge. Om lag 140 000 av disse brukte snus daglig, mens de resterende 160 000 anvendte snus av og til. Dette utgjør henholdsvis 4% og 4,2% av den voksne befolkning over 15 år (N = 2 653, data slått sammen for årene 2003 og 2004).



Figur 5.1 Utbredelse av snusbruk i Norge (data slått sammen for årene 2003 og 2004)



Figur 5.2 Menn i alderen 16-44 år som brukte snus daglig eller av og til i tidsrommet 1985 – 2004

5.1.3 Kjønn

Ni av ti snusbrukere er menn. I 2003-2004 brukte 7,9% av mennene snus daglig, mens 7,2% brukte snus av og til (N = 1 270). Mens snus for 20 år siden hadde høyest utbredelse blant eldre menn, viser figur 5.1 at innslaget nå er størst blant menn under 45 år. I denne aldersgruppen har andelen vært sterkt økende de siste ti årene (fig 5.2). Andel kvinnelige brukere var i 2003-2004 1,6% (N = 1 271) eller ca 30 000 personer. Blant unge kvinner i alderen 16-24 år oppga 4% at de brukte snus, 0,5% daglig og 3,5% av og til (N = 199). Det er grunn til å anta at antall kvinner som bruker snus kan øke blant annet som en følge av at industrien har begynt å måltilpasse sine produkter for kvinner.

5.1.4 Sosiodemografi

I motsetning til røyking, som er markant mer utbredt blant personer med kort utdanning og lav inntekt, er innslaget av snusbruk ganske likt fordelt mellom ulike sosioøkonomiske lag. Utbredelsen er noe høyere i de største byene og i de mest gravgrendte områder av landet enn i tettbygde strøk. Region er viktigere enn urbaniseringsgrad, idet grensenære områder, især Trøndelagsfylkene, har flere snusbrukere enn sør- og vestlandet.

5.1.5 Kombinasjonsbruk

Mer enn halvparten av mennene som brukte snus, røykte sigaretter i tillegg. Innslaget av tilleggssrøyking blant snuserne økte med synkende intensitet i snusforbruket. 36% av dagligsnuserne røykte i tillegg sigaretter (N = 105), mens 74% av av-og-til brukerne også røykte ved siden av (N = 107). De fleste kombinasjonsbrukere (77%) rapporterte at de hadde tatt i bruk sigaretter før snus. 23% oppga at de hadde begynt med snus først (N = 217).

Blant av-og-til røykere som i tillegg brukte snus, var det ukentlige sigarettkonsum 8,6 sigaretter (N=37). For av-og-til-røykere som ikke brukte snus var ukeforbruket 14,5 sigaretter (N=69). Blant dagligrøykere ble det ikke observert tilsvarende forskjell i konsum mellom kombinasjonsbrukere (14,5 sigaretter per dag, N=59) og rene røykere (15,0 sigaretter per dag, N=260).

5.1.6 Debutalder

Gjennomsnittlig debutalder for bruk av snus vil naturligvis øke desto eldre grupper av menn man undersøker. I mannskohorten født i tiåret 1961-70 (35-44 år i 2004) var gjennomsnittsalderen for utprøving av snus 22 år, mens snittalderen for oppstart av mer regelmessig bruk var 27 år (N = 40). I mannskohorten født ti år senere, perioden 1971-80, var oppstartsalderen henholdsvis 19 år og 21 år (N = 64). Røykerne i samme mannskohort (født 1971-80) oppga at eksperimenteringen og den regelmessige bruken av sigaretter skjedde ca fire år tidligere i livsløpet (N = 104).

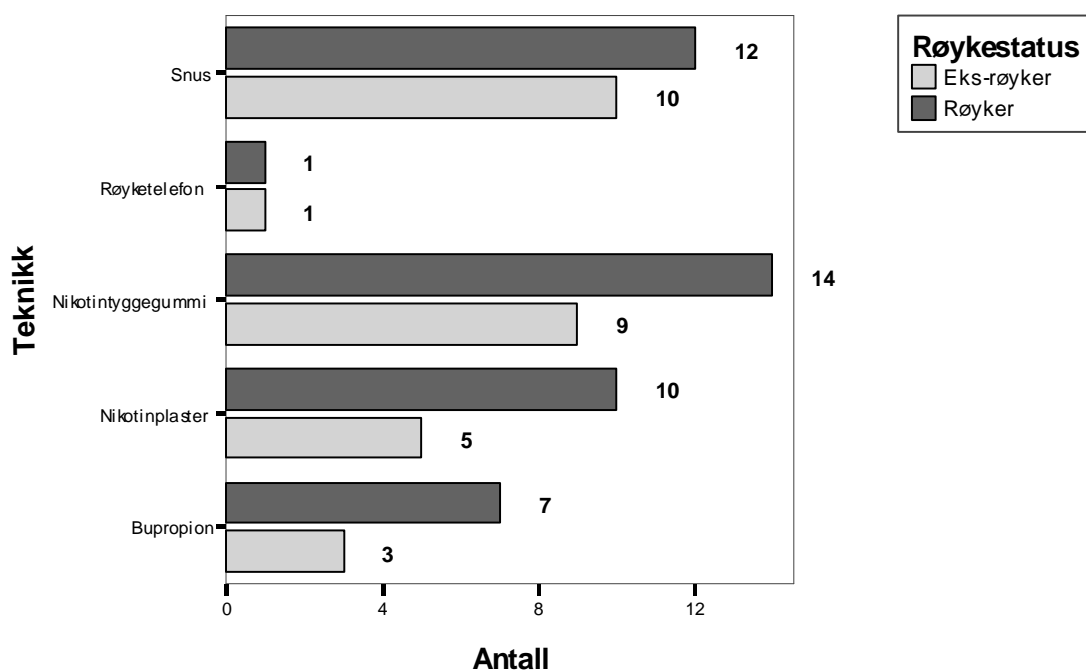
5.1.7 Slutteaktivitet

Blant de som brukte snus daglig, rapporterte 28% (N=109) at de vurderte å slutte innen de nærmeste seks måneder, mens 43% (N=97) av av-og-til brukerne var av samme oppfatning. Interessen for å slutte å røyke var langt høyere, idet 46% av dagligrøykerne (N= 662) overveide å slutte i løpet av det kommende halvåret. Blant av-og-til røykerne vurderte 39% (N= 244) å slutte innen seks måneder.

Figur 5.3 viser at bruk av snus benyttes som en metode for å slutte å røyke i like stor grad som nikotintyggegummi, og noe hyppigere enn nikotinplaster. 12% av røykerne oppga at de hadde benyttet snus ved siste slutteforsøk, mens 10% av de forhenværende røykerne rapporterte at

de hadde brukt snus da de sluttet. Menn i alderen 16-44 år hadde i særlig stor grad benyttet snus som en metode for å slutte. I denne gruppen hadde 31% (N = 150) benyttet snus ved siste sluttetforsøk, mens 32% (N = 138) hadde brukt snus da de hadde klart å slutte.

Av de som hadde klart å slutte ved bruk av snus, oppga 74% (N = 61) at de fortsatt brukte snus enten daglig (61%) eller av og til (13%) ved undersøkelsestidspunktet. Av røykere som hadde brukt snus i et mislykket sluttetforsøk, rapporterte 62% (N = 62) at de fortsatt var snusbrukere enten daglig (13%) eller av og til (49%).



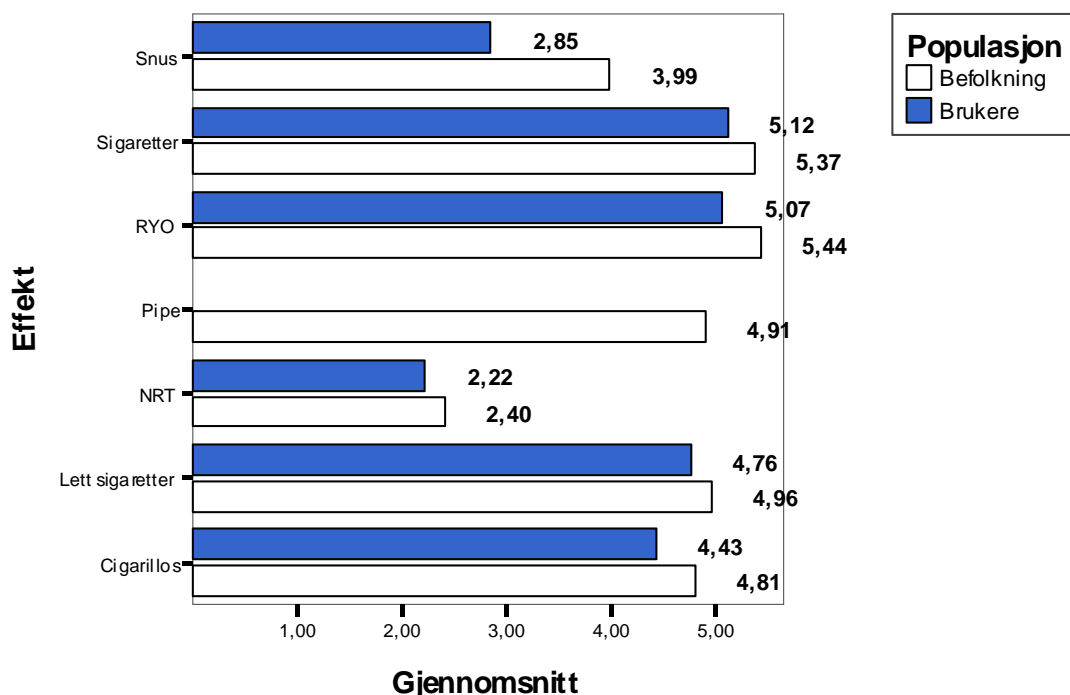
Figur 5.3 Metoder for røykeavvenning (data slått sammen for årene 2003 og 2004)
Resultatene gjelder menn og kvinner i alderen 16-74 år

5.1.8 Oppfatninger om helserisiko

Figur 5.4 viser oppfatninger av skadepotensial ved daglig bruk av ulike nikotinprodukter. Respondentene ble bedt om å angi hvor helseskadelig de trodde produktene var på en skala fra 0 (lite skadelig) til 6 (svært skadelig). Gjennomsnittlig resultat ble kjørt ut for brukergruppene av de ulike nikotinproduktene, og i figuren er det gjort en sammenligning med svarene fra hele undersøkelsespopulasjonen (normalbefolkningen) sett under ett.

Figuren viser at befolkningen vurderer skadepotensialet til røykeproduktene noenlunde likt, mens snus blir betraktet som klart mindre farlig. Figuren viser også at alle brukergrupper vurderer sine produkter til lavere helserisiko enn det som angis i normalbefolkningen. I psykologien kalles dette fenomenet for optimistisk bias (Weinstein, 1984, 1987). For det tredje er figuren en indikasjon på at graden av optimistisk bias er større blant de som bruker snus enn blant brukere av de øvrige nikotinproduktene. Sagt på en annen måte; sammenlignet med de oppfatninger om helserisiko som verserer i gjennomsnittsbefolkningen, tror snuserne i større grad enn andre brukergrupper at nettopp deres produkt har spesielt redusert helserisiko.

Det observerte mønster kommer sannsynligvis av at mediene til nå har presentert inkonsistent informasjon om snusens helseeffekter. Motstridende mediebudskap øker tilbøyeligheten for at brukerne velger informasjon selektivt, det vil si ta inn over seg budskap egnet til å støtte egne valg. Informasjonen om helsefare for røykeproduktene har vært konsistent over lang tid, og selektiv informasjonsuthenting er derfor vanskeligere.



Figur 5.4 Oppfatninger av helserisiko ved daglig bruk av ulike nikotinprodukter

NRT = nikotinerstatningsmidler, R-Y-O = rulletobakk (roll-your-own), lette sigaretter = sigarettmerket merket "mild" eller "light". 0 = lite skadelig, 6 = svært skadelig

5.1.9 Fortsatt vekst

Utbredelsesmønsteret av snus har flere trekk som tilsier at forekomsten vil komme til å øke i årene som kommer. Brukerne er kjennetegnet med flere av de sosiodemografiske karakteristika som vanligvis kjennetegner pionerer i spredningsforløp av ny trender. Snus har høy utbredelse blant unge, urbane, mannlige akademikere, som i kraft av sin sosiale status er effektive bortlæringsagenter (Rogers, 1983). Utviklingen påskyndes av et stadig mer røykerestriktivt samfunnsklima. Seks av ti arbeidstakere jobber nå på en røykfri arbeidsplass og fra 1. juni 2004 ble alle serveringssteder røykfrie. Undersøkelser viser at motivene for å bruke snus øker når flere sosiale arenaer blir røykfrie (Lund, Rise, 2004). Dessuten vil planlagte aggressive kampanjer i massemedia mot røyking, for eksempel lik den med vekt på fryktinduksjon som ble kjørt i 2002, motivere for røykeslutt og røykereduksjon, og som vist brukes snus i så henseende. I tillegg kommer det at særavgiften på snus kun utgjør en tredel av den som er pålagt røykeprodukter, noe som gjør snus til et rimeligere alternativ.

5.2 Snusmarkedet i Norge

5.2.1 Forsyningskilder

Produkter fra Swedish Match utgjorde i 2004 til sammen ca 96% av salgsvolumet på det norske snusmarkedet. De mest solgte merkene er General, Ettan, Grov snus Göteborgs Rapé og Catch. I 2003 lanserte Tiedemann merkene Mocca og Granit i det norske markedet. Fra før solgte fabrikken snusproduktene Tiedemanns Grønn, Tiedemanns Blå og Petterøes Blå. Tobakksimportøren Gunnar Stenberg AS importerer snusmerket Skruf fra Sverige og startet distribusjon i Norge i 2003. På det norske markedet finnes også Gustavus fra Gallaher Sweden AB, samt markedslederne i USA, Copenhagen og Skoal, fabrikkert av US Smokeless Tobacco Company som er verdens største snusprodusent. I deres varesortiment finnes også merkene Rooster, Red Seal og Husky, men disse er kun tilgjengelig i enkelte spesialbutikker i Norge. I slike får man også kjøpt Timber Wolf (Swedish Match) og Renegade fra en annen stor amerikansk snusprodusent (Conwood).

I Norge har salgskanalene for snus tradisjonelt vært dagligvarehandelen. Snus er en ferskvare og forhandlerne oppbevarer produktet kjølig, oftest i kjøleskap. Slike er plasskrevende og kan forklare hvorfor snus, i motsetning til sigaretter som kan lagres i romtemperatur, ikke har vært noen utbredt kioskvare. Etter at Norge innførte røykfrihet på serveringssteder 1. juni 2004, har snusprodusentene delt ut flere hundre kjøleskap til puber og restauranter for oppbevaring av snus. Serveringsbransjen kan derfor bli en ny salgskanal for snus.

5.2.2 Typer snus

I Sverige finnes det ca. 40 ulike snusmerker, i Norge er sortimentet mindre, men voksende. Snus har tradisjonelt blitt omsatt som løst pulver i ganske ensartede 50 grams esker. De siste årene har imidlertid produsentene lansert varianter som har gjort snusmarkedet mer differensiert. Porsjonssnus der 'prisen' er ferdig 'bakt' i porsjoner og pakket inn i en strømpe av cellulosefiber har en del år eksistert i tillegg til løssnus. Denne typen selges oftest i 24 grams esker, men nylig er også porsjonssnus introdusert i 10 grams esker med betegnelsen miniporsjonssnus. Markedsandelen for porsjonssnus har vært raskt økende og utgjorde i 2004 ca 30% (Upubliserte data, SIRUS, 2005).

Ved siden av porsjonsinndeling og ulikt vektinnhold i boksene, har smakstilsetning vært en tredje markedsdifferensierende metode. I Norge finnes snus med smak av bl.a. anis, furunål, tranebær, eucalyptus, lychee og mint.

I følge produsentene er flere av de nye merkene, for eksempel Skruf, unisex-produkter. Det betyr at artiklene både har kvinner og menn som målgruppe. Mocca selges i små, lyserøde metallesker og har i følge distributøren, JL Tiedemanns tobakksfabrikk, kvinner som målgruppe. Det samme har Catch fra Swedish Match.

5.2.3 Markedsbegrensninger

Som tobakksprodukt er snus omfattet av lov om vern mot tobakksskader som ble vedtatt i 1973 og trådte i kraft i 1975. Loven legger flere viktige begrensninger på markedstilgangen og omsetningen av snus. Alle former for reklame og gratis utdeling av snus er forbudt. Aldersgrensen for kjøp av snus er 18 år. Loven pålegger også tobakksindustrien å opplyse om innhold i sine produkter. I tillegg har myndighetene også satt en særavgift på snus. I 2005 utgjorde imidlertid avgiften på snus kun en tredel av særavgiften på røykeproduktene. Loven sier videre at alle tobakksvarer skal være merket med tekst som forteller om helseskadene. For

snus trykkes denne advarselen på eskens underside med ordlyden: "Denne tobakksvaren kan være helseskadelig og er avhengighetsskapende".

Europaparlamentet og EUs ministerråd vedtok å fjerne kreftadvarselen på snuseskene i juni 2001. Det skjedde bl.a. etter krav fra den svenske riksdagen, regjeringen og den svenske Socialstyrelsen. Kreftadvarselen ble fjernet i Sverige i begynnelsen av 2002. I overensstemmelse med EØS-avtalen skal Norge implementere EUs tobakksdirektiv, og etter vedtak i Stortinget og EØS-komiteén ble kreftadvarselen fjernet i mai 2003.

5.2.4 Verdensmarkedet

Volummessig selges det mest røykfri tobakk (tyggetobakk og snus) i USA, Sverige, India, Algerie, Pakistan, Sør-Afrika og Norge. Av de ulike typer røykfri tobakk er snus det mest produserte med 57%, fulgt av tobakksblad for tygging (loose leaf) med 37% (mest solgt i India, Pakistan og Afrika), tørrsnus for sniffing med 3% og skråtobakk med 2%. USSTC (US Smokeless Tobacco Co) produserer 43% av det omsatte volum, fulgt av Conwood (23%) og Swedish Match (21%).

5.2.5 Forbudet mot snus i EU

Etter råd fra EUs generaladvokat bestemte EU-domstolen i desember 2004 at import- og omsetningsforbudet for snus skal fortsette. EUs snus-moratorium ble innført i 1992, og begrunnelsen var da at nye tobakksprodukter ikke skulle spres til nye brukergrupper. Som eneste land er Sverige innvilget unntak fra forbudet. Den svenske regjeringen har uttrykt at forbudet er i strid med prinsippet om fri flyt av varer i EUs indre marked. Australia, New Zealand, Israel og Hong Kong har også innført forbud mot salg av snus.

5.2.6 Sverige

Omsetningen av snus i Sverige har økt med nærmere 30% de siste fem årene. I 2003 ble 197 millioner snusbokser (halvparten som porsjonssnus) solgt til en brukergruppe på 1 million, 20% av disse var kvinner. I motsetning til norske brukere av snus, hvor under halvparten anvender snus daglig, er hele 75% av svenskene daglige forbrukere. I Sverige var omkring halvparten av konsumentene forhenværende røykere, i Norge rapporterer ca 30% av dagligsnuserne at de tidligere har røykt. Andel dagligrøykere i Sverige var 18% i 2003 (i Norge 26%). Det er ulike oppfatninger om hvilken rolle snus kan ha spilt for reduksjonen i andel røykere i Sverige. Galanti og medarbeidere (2001) fant at det blant gutter i sjettede klasse i Stockholms län var 15% som både røykte og brukte snus.

6. Ethiske aspekter

I det følgende vil vi forsøke å sette helseeffektene av snus i relasjon til ulike verdimeslige perspektiv.

6.1 Avhengighet: Substans eller sosiale forhold

Ett viktig normativt spørsmål i forbindelse med hvordan man skal håndtere de helsemessige effektene som følge av snusbruk, er om man oppfatter snus som en bærer av en substans eller om det er et sosialt fenomen.

Mens introduksjon av tobakk er et psykososialt fenomen, involverer avvenning å overvinne en avhengighet. Spørsmålet er hvordan avhengighet skal vurderes. I hvilken grad er avhengigheten et biologisk, mentalt eller sosialt fenomen? Hvilken verdi har kontroll, mestring og frihet? Er avhengighet av stimulerende midler en sykdom? Slike spørsmål vil påvirke vår vurdering av avhengighetsproblematikken og hvilke midler vi vurderer som akseptable for å redusere eller bryte med avhengigheten.

Det finnes ikke noe klart og omforent svar på spørsmålene ovenfor, og ICD-10 og DSM-IV definerer derfor avhengighet ut fra i hvilken grad gitte deskriptive kriterier er oppfylt. Dette betyr at avhengighet er et utfordrende fenomen både for den enkelte og som behandlingsmål.

Ett viktig spørsmål som følger av avhengighetsproblematikken er knyttet til autonomi: Er en person som er avhengig av gitte substanser eller handlinger i stand til å foreta autonome valg? Spørsmålet er relevant i forhold til regulering av (produktet) snus: En person som er avhengig av snus har redusert sin valgfrihet med hensyn til bruken av snus. I tillegg kan det hevdes at personer som starter å snuse gjør dette på grunnlag av manglende forståelse (misoppfatninger av risiko) eller under sterkt sosialt press, som reduserer vedkommendes autonomi. Tiltak som hindrer eller reduserer avhengighet vil derfor kunne oppfattes som et bidrag til å sikre eller restituere menneskers frihet.

Utfordringen med et slikt argument er at det kan medvirke til å umyndiggjøre mennesker: Å hindre tilgangen til et produkt på grunn av manglende kunnskap om produktet eller på grunn av antagelser om at befolkningen ikke vil kunne håndtere det, forutsetter det som skal bevises; at mennesker ikke handler autonomt. Å si at avhengighet reduserer autonomi og derfor bør unngås, kan være for kategorisk. En narkoman som begår kriminelle handlinger vil måtte stå til ansvar for disse, selv om de er et resultat av avhengighet eller er gjort i påvirket tilstand: Han eller hun regnes derfor som tilstrekkelig autonome. Selv om avhengighet reduserer autonomien, vil det viktige og vanskelige spørsmålet være på hvilket område autonomien er redusert og hvor relevant reduksjonen er. I bunnen av dette ligger spørsmålet om vår autonomi også omfatter muligheten til å redusere vår autonomi. Har vi frihet til å redusere vår frihet?

6.2 Individ versus samfunn

Spørsmålet om autonomi reises på bakgrunn av et behov for å sørge for best mulig helse for den enkelte og i befolkningen generelt, og hvor langt man i den forbindelse kan gå i retning av paternalisme. Dessuten synes risikovurderingen å være forskjellig på individuelt nivå og på samfunnsnivå (Gray, 2004). Tabellen nedenfor illustrerer den gradvise overgangen fra autonomi til paternalisme og noen potensielle kategorier:

Tabell 6.1 Overgangen fra autonomi til paternalisme

Type paternalisme	Anti-paternalisme	Myk paternalisme	Hard paternalisme	
	= Autonomi		Svak paternalisme	Sterk paternalisme
Betydning	Ingen restriksjoner av en persons handlinger er tillatt unntatt de som skader andre	Sosial kontroll er akseptabelt der det ikke truer eller undergraver personens autonomi.	Inngripen i forhold som reduserer en persons evne til å handle autonomt	Å beskytte eller hjelpe en person ved å redusere personens autonomi selv om det skjer mot personens autonome vilje.
Eksempler		Advarsler om risiko knyttet til produkter	Beslutninger på vegne av barn, senile, mentalt tilbakestående, smerterammede, manglende kunnskap, under påvirkning	Nekte utskrivning av svært syke pasienter som krever det, men som vil begå selvmord om de blir skrevet ut.

Mens de fleste vil akseptere paternalisme i en eller annen form, er det stor uenighet om hvilken type paternalisme som kan aksepteres. Særlig synes det å være stor uenighet om man kan akseptere svak paternalisme, som synes relevant i forhold til snusbruk. I tillegg er det verdt å merke seg spørsmålet om hvor langt vi kan gå i å redusere vår egen frihet og likevel være autonome.

Det sentrale spørsmålet er om vi kan akseptere hardere (og sterkere) former for paternalisme dersom produkter er vanedannende og derved reduserer vår autonomi.

I tråd med tidens fokus på autonomi argumenteres det i utstrakt grad for at samfunnet bare skal gripe inn overfor det enkelte individ i den grad individets atferd er til hinder for andres frie atferd. Siden bruk av snus i liten grad reduserer andres autonomi, bør den ikke hindres. På den annen side kan man hevde at skadene som den enkelte får som følge av snusbruk, resulterer i reduserte ressurser til andre, noe som bidrar til å begrense deres autonomi.

En forutsetning for autonomi er kunnskap og forståelse, og man har reist spørsmålet om ikke individet bør ha korrekt og relevant informasjon (om innholdsstoffenes skadevirkninger, om eksperimentelle og kliniske effekter, men også om mulige skadereduserende effekter) (Kozłowski, 2002, 2003).

Mens utfordringene som er nevnt ovenfor gjelder snus generelt, behandler denne rapporten også snusens betydning for å begynne eller slutte å røyke, samt blandingsbruk. Vi skal derfor i det følgende drøfte moralske aspekter ved dette.

6.3 Snus som startpunkt for røyking (gateway)

I den grad ett middel eller produkt kan føre til bruk av et annet, som er vesentlig mer skadelig enn det første, og som er vanedannende, så kompliserer dette forholdene som er nevnt ovenfor. At bruk av enkelte stimulerende stoffer kan lede til bruk av andre har vært anvendt som argument for å forby stoffer som i seg selv har blitt oppfattet som mindre skadelige. Kjernespørsmålet blir om vi kan akseptere en reduksjon i autonomi for å unngå avhengighet og redusert autonomi. Avhengighetsproblemet fører oss lett i paradokser som at vi må

redusere autonomi for å bevare den eller at vi må være formynderer for å unngå formynderi. Dette tilsier at man bør være aktpågivende i forhold til å forhindre tilgangen til nytelsesmidler som i seg selv ikke er svært skadelige og der kunnskapsgrunnlaget om gateway-funksjonen er begrenset.

6.4 Snus som skadereduserende middel

I den grad snus er et middel som reduserer forbruket av røyketobakk, og snus i seg selv er mindre skadelig enn røyketobakk, kan det anvendes som et skadereduserende middel. Det synes å være betydelig uenighet om premissene og følgelig også konklusjonen i dette argumentet.

Denne rapporten viser at det er uklart i hvilken grad bruk av snus reduserer bruken av røyketobakk. Selv om det er en viss enighet om at snusbruk er mindre skadelig enn tobakksrøyking, er det uenighet om hvor mye, og om snusbruk har en reell skadereduserende effekt. Et internasjonalt ekspertpanel konkluderer på bakgrunn av en grundig litteraturgjennomgang med at snus er mye mindre farlig enn konvensjonelle sigaretter (Levy et al, 2004). Samtidig understreker de at dette ikke kan brukes til å hevde at det er konsensus i ekspertpanelet om at snus er et akseptabelt skadereduserende middel.

Selv om snus reduserer forbruket av røyketobakk og snus er mindre skadelig enn røyketobakk, er det ikke dermed sagt at snus gir bedre helse for sigaretttrøykere. Denne rapporten omhandler de helsemessige virkningene av snus, men ikke de helsemessige virkningene av snus som skadereduserende middel. Dette er en begrensning ved rapporten.

Grunnene til dette kan være manglende kunnskapsgrunnlag, men det kan også være at snus som skadereduserende middel reiser en rekke normative spørsmål:

1. Er skadereduserende bruk av snus moralsk akseptabelt?
2. Endrer dette snusens status: Er snus da å forstå som et legemiddel?
3. Hvordan skal man håndtere de negative (bi)virkningene av snusbruk?
4. Hvordan skal man veie de negative effektene mot nytten (velgjørenhetsprinsippet)?
5. Hvordan skal man (i offentlig sammenheng) anbefale midler som man vet er skadelige og vanedannende (ikke-skadeprinsippet)?
6. Er de individer som man skal anvende resultatene fra studiene på representative i forhold til de som har deltatt i studiene (ekstern validitet)?

Et annet premiss for bruk av snus som skadereduserende middel er at det er minst like effektivt som andre tiltak (Fox & Cohen, 2002), at det når grupper som andre tiltak ikke når eller at det er like effektivt som mer skadelige tiltak. Det synes å være uenighet om hvorvidt man bør bruke snus når andre (og mindre skadelige) tiltak ikke er skikkelig implementert (Fox & Cohen, 2002).

Dersom man anbefaler et middel med kjente skadevirkninger, kan det hevdes at man blir ansvarlig for disse virkningene. Uansett synes informasjon og fokus på ansvarlighet å være relevant i forbindelse med eventuell skadereduserende bruk av snus.

Det kan være en utfordring å veie nytte mot skade i det enkelte tilfelle. Anbefalinger basert på generelle forskningsresultater fra ”entusiaster” kan få helt andre virkninger i praksis, for eksempel fordi produktet er brukt annerledes enn anbefalt (Fox & Cohen, 2002). Det synes å være stor uenighet om hvorvidt resultatene fra ett land (for eksempel Sverige) er relevant

andre steder, når røyking og snusing er så sosialt betinget (Kozlowski, O'Connor, Edwards 2003). Dette er særlig relevant for premisset om at snus reduserer bruk av røyketobakk.

Dessuten synes nivået av netto nytte å være relevant. Dersom man bare bytter en skadevirkning med en annen (Pierce, 2002), eller at skadereduserende bruk av snus reduserer andre tiltak for røykeslutt, kan man drøfte hensikten.

Resultatene viser at det ikke er dokumentert hvorvidt bruk av snus er mer effektivt enn røykeavvenningsprodukt eller nikotinerstatningsmidler. Dette vil være viktig kunnskap for å kunne vurdere eventuelle anbefalinger av snus brukt i røykeavvenning.

Det er betydelige kjønnsmessige forskjeller med hensyn på bruk av snus. Et relevant spørsmål er hva som er årsaken til denne forskjellen (estetiske, sosiale, fysiske årsaker) og i hvilken grad de følger dette får, er kjønnsbetingede. Det betyr for eksempel at snus er mindre egnet som skadereduserende middel for kvinner enn for menn, noe som reiser spørsmålet om snus er et rettferdig middel for skadereduksjon (rettferdighetsprinsippet).

I tillegg er det interessant å merke seg at det er forskjellige regelverk for snus, levert fra tobakksindustrien, og andre nikotin-produkter, levert av legemiddelindustrien. Det kan reises spørsmål om denne forskjellen er rettferdig når midlene skal benyttes i samme hensikt (Pierce, 2002). Dette knytter an til spørsmålet om snus benyttet i skadereduserende hensikt er å oppfatte som et legemiddel.

6.5 Uforutsett regulering

Resultatet av skadereduserende tiltak kan avvike fra den intenderte og dette er ekstremt vanskelig å forutsi. Istedenfor at snus har skadereduserende effekt, kan den virke som en inngangsport til annen bruk av nikotin (gateway function) eller resultere i blandingsbruk istedenfor reduksjon av røyk. Det betyr at de midler som vi tar i bruk kan gi helt andre resultater enn vi intenderte, mens andre virkemidler, som vi ikke har vurdert, kan være svært effektive.

6.6 Føre-var

Usikkerheten knyttet til om de skadereduserende virkningene oppnås, medfører sammen med usikkerheten rundt de skadelige effektene av snus, at beslutninger knyttet til snus som skadereduserende middel er risikable (Gray, 2004). Noen mener at det er verdt å ta denne risikoen fordi nytten er stor og skadene begrenset, mens andre mener at den ikke er det, blant annet på bakgrunn av ikke-skade-prinsippet og føre-var-prinsippet.

Kravene til evidens kan også variere. Mens man vil kreve at skadereduserende effekt skal dokumenteres med randomiserte kontrollerte forsøk, hadde man ingen slike krav i forhold til evidens for økt prematur dødelighet som følge av røyking (Kozlowski, O'Connor, Edwards 2003). Man kan ut fra føre-var-prinsippet hevde at det skal stilles større krav til skadereduserende tiltak dersom de har kjente skadelige bieffekter enn dersom de ikke har det, eller de er ukjente.

Hvilke kunnskapskilder som inkluderes har også normative implikasjoner. Eksperimenter på celler og dyr kan gi viktig og nyttig kunnskap, men spørsmålet er i hvilken grad dette er relevant for mennesker (i en sosial kontekst). Motsvarende kan man spørre om man ikke skal være spesielt varsom i forhold til bruk av midler på mennesker som har vist seg å ha skadelige effekter på dyr i en kunstig laboratoriesituasjon. Dersom en metodevurdering ekskluderer

denne type eksperimentell kunnskap, overser den da ikke viktig og relevant kunnskap? Motsatt, dersom metodevurderingen inkluderer og legger vekt på denne type kunnskap, overser den da ikke den rasjonalistiske feilslutning? Har ikke historien lært oss at ting i den humant-sosiale verden er svært forskjellig fra den animal-biologiske verden i laboratoriet? Dette kompliseres av at kravet til evidens varierer. Individet vil i mange sammenhenger akseptere en større usikkerhet for sine personlige valg enn man kan akseptere på et samfunnsmessig nivå.

6.7 Forskningsetiske utfordringer

Det er et moralsk problem at det foreligger så lite systematisk kunnskap av brukbar kvalitet. På den annen side vil det være vanskelig å gjennomføre studier som er ideelle ut fra design fordi de ikke vil være moralsk akseptable ut fra snusens kjente skadevirkninger. Det synes å være betydelige metodiske utfordringer knyttet til forskning, særlig med hensyn på å dokumentere skadereduserende effekter (Hatsukami et al, 2002).

7. Diskusjon

7.1 Helseeffekter

Gjennomgangen av den vitenskapelige dokumentasjonen viser at det er et svakt kunnskapsgrunnlag knyttet til helseeffekter ved bruk av snus.

De inkluderte studiene viste en svak, men ikke alltid signifikant risikoøkning for kreft i munnhule og bukspyttkjertel ved bruk av røykfri tobakk. I flere av studiene var det imidlertid få studiedeltakere som utelukkende hadde brukt røykfri tobakk, og mange var dobbeltbrukere av røykfri tobakk og sigaretter. For andre kreftformer ble det ikke registrert risikoøkning, men kunnskapsgrunnlaget er svakt.

Samlet sett ser snusbruk ut til å ha liten betydning for utvikling av av hjerte- og karsykdommer. Dokumentasjonen om sammenhengen mellom bruk av snus og total dødelighet, diabetes og helseeffekter hos mor og barn ved graviditet, er mangelfull.

Bruk av snus kan gi irreversible endringer i munnhulen.

7.1.1 Kreftinsidens og risikoøkning ved snusbruk

Hvert år rammes i omkring 20 000 personer av kreft. Kunnskap om livstilsfaktorer som kan medvirke til utvikling av kreft, er viktig for å redusere slik eksponering. Særlig viktig er dette for eksponeringer som i utgangspunktet er selvpåførte slik som for eksempel røyking og bruk av snus. Det har vært anslått at to tredeler av årsakene til kreftutvikling kan relateres til livstilsfaktorer (World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 1997).

Det har vært reist spørsmål om snus øker risiko for kreft, og da særlig kreft i munnhule og bukspyttkjertel. Munnhulekreft (tunge, munn og svelg) er en relativt sjelden kreftform med i overkant av 200 nye tilfeller per år (Kreftregisteret, 2004). Det er flere menn enn kvinner som får kreft i munnhule: insidensratene var henholdsvis 5/100 000 for menn og 2/100 000 for kvinner. Tilsvarende diagnostiseres rundt 600 nye tilfeller av kreft i bukspyttkjertelen per år, med insidensrater på 7,6/100 000 for menn og 6,3/100 000 for kvinner.

Studier som har vurdert om snus medfører økt risiko for kreft, er kohortstudier og kasus-kontrollstudier.

- Kohortstudier tar utgangspunkt i en populasjon og følger denne framover i tid og registrerer antallet som har utviklet kreft. Innhenting av informasjon om livstilsfaktorer skjer ved start og eventuelt ved gitte intervaller i løpet av studieperioden. Det sier seg selv at studien krever både et stort antall inkluderte for å kunne registrere sjeldne hendelser og lang oppfølgingstid for å kunne vurdere kreftutvikling.
- Kasus-kontroll studier tar utgangspunkt i kasus (i dette tilfellet personer med kreft) og sammenligner tidligere livstilsfaktorer med et representativt utvalg av kontroller. Kasus-kontrollstudier kan gjennomføres med et betydelig lavere antall studiedeltagere enn kohortstudier, men det er et problem at informasjon om eksponering forutsetter at studieobjektene har god evne til å huske riktig hva de har utsatt seg for tidligere.

Uansett valg av design er det et vesentlig spørsmål hvilken forutsetning studien har for å kunne finne forskjeller i risiko for brukere av røykfri tobakk sammenlignet med ikke-brukere

av tobakk. Her vil flere faktorer være av betydning som studiens størrelse, antall som er eksponert, oppfølgingstid (i kohortstudier) og om oppfølgingstiden er tilstrekkelig lang til å registrere utvikling av kreft. Kreft i munnhulen og bukspyttkjertelen forekommer sjelden før i 50-årsalderen, og ratene øker deretter med høyere alder.

I studiene om kreft som er vurdert i denne rapporten er det et gjennomgående problem at studiene har inkludert få rene brukere av røykfri tobakk. Studiene har derfor svakere mulighet til å finne risikoforskjeller. I Critchley og Unals systematiske oversikt (2003) er det beregnet ulike forutsetninger for å kunne finne risikoforskjeller for munnhulekreft. Utgangspunktet var en studiepopulasjon med 284 kasus og 477 kontroller der henholdsvis 19 og 28 hadde brukt røykfri tobakk. For å kunne finne en eventuell dobling i risiko for munnhulekreft (OR 2.0) var det nødvendig med 373 kasus og 634 kontrollpersoner. Ved en mer moderat risikoøkning (OR på 1.5) måtte man inkludere 1194 kasus og 2030 kontrollpersoner i studien.

I Norge bruker ca 4% av befolkningen snus daglig. For å finne en dobling i risiko (OR 2.0) for munnhulekreft i en kohortstudie, måtte man følge 154 000 deltakere i minst 30 år. En odds ratio på 1.5 ville krevd minimum 577 000 deltakere. Hvis 8.2% av befolkningen bruker snus (inkluderer både dagligbruker og av-og-til brukere av snus), måtte antall personer være 85 000 og 307 000 for å påvise en odds ratio på henholdsvis 2.0 og 1.5.

7.1.2 Årsaksammenheng mellom kreft og bruk av røykfri tobakk

God dokumentasjon om eksponering både kvalitativt, kvantitativt og i et tidsperspektiv er nødvendig for å kunne gi informasjon om hvorvidt helseeffekter kan tilskrives bruken av et bestemt produkt. Gjennomgangen av de inkluderte kasus-kontroll og kohortstudiene om kreft viste at det foreligger få studier med gode dosemaal for snus med hensyn til eksponeringsmengde og eksponeringsvarighet.

Det forekom ofte blandingsbruk av snus og sigaretter i de inkluderte studiene om kreft, og det var i liten grad opplyst om tidligere røyking eller tobakksvaner. Ved blandingsbruk er det en viss risiko for at effekter av røyking, eventuelt kombinasjonen av røyking og bruk av snus, kan bli registrert som effekter av snus.

I de statistiske analysene kan det justeres for ulike risikofaktorer, for eksempel røyking. Utfordringen er imidlertid å finne riktig grad av justering. En fullstendig justering for effektene fra røyking ville kreve en detaljert analyse av røykehistorie og røykevaner, inkludert antall sigaretter per dag, antall år med røyking, sigarettmerke og inhaleringsdybde (Critchley, Unal, 2003). For å unngå problemer med over- eller underjustering for røyking, ville det være en fordel å kunne analysere risiko ved snus hos ikke-røykende snusbrukere.

I flere av studiene var snus og tyggetobakk (skrå) analysert sammen. Selv om begge produktene er røykfrie tobakksprodukter, kan det være forskjeller i sammensetning og bruk av produktene som kan gi ulike helseeffekter.

7.1.3 Andre elementer ved vurdering av helserisiko

I mandatet omfatter helseeffekter harde endepunkt som død, kreft, hjerte- og karsykdom, diabetes, svangerskapsutfall og munnhelse hos mennesker. Fordi livsstilssykdommer som kreft og koardiovaskulære sykdommer ofte har lange utviklingsforløp, vil det i mange tilfeller være nyttig å studere effekten av snus i antatt tidlige stadier av et sykdomsforløp (celleforandringer, genmutasjoner, blodtrykk, blodlipidnivåer m.v) eller i ikke-humane modeller (cellekulturer og dyremodeller).

Resultater fra studier på dyr og i cellekulturer kan ikke direkte overføres til mennesker. Dyr og cellekulturer brukes kun som modeller for å teste effekter (helseeffekter, forebyggende effekter, bivirkninger og lignende). I tillegg brukes det gjerne doser som er langt høyere enn det mennesker vanligvis blir eksponert for. Resultatene fra dyreforsøk brukes imidlertid i stor grad for å sannsynliggjøre hvilke effekter et produkt kan ha på mennesker.

International Agency for Research on Cancer (IARC), som er en del av Verdens helseorganisasjon (WHO), har under trykking en rapport som evaluerer helseeffektene ved bruk av røykfri tobakk (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 89, Smokeless tobacco and some related nitrosamines). Søkemetodene og vurderingskriteriene i IARC-rapporten er solide (IARC; instructions for authors, 1999), men de avviker fra fremgangsmåten for utarbeidelse av en medisinsk metodevurdering (Medisinsk metodevurdering, 2003). I IARC-rapporten er intermediære utfallsmål og eksperimentelle studier inkludert, i tillegg til epidemiologiske studier. Rapporten konkluderer at røykfri tobakk er kreftfremkallende hos mennesker og forsøksdyr (Cogliano et al, 2004).

7.2 Avhengighet

Gjennomgangen av litteraturgrunlaget viser at opphold i snusbruk følges av abstinensplager.

De foreliggende studier synes imidlertid ikke å ha undersøkt viktige aspekter ved avhengighet slik som frekvens og grad av trang etter snus i tiden (uker/måneder) etter avsluttet bruk, og frekvens av tilbakefall hos folk som har sluttet. Undersøkelsene har heller ikke kartlagt hvor stor andel av totalt antall snusbrukere som oppfyller diagnostiske kriterier for avhengighet.

7.3 Snusens funksjon for påfølgende oppstart av røyking

Den vurderte litteraturen viser at den kausale sammenhengen mellom snus og røyking er usikker. De fleste røykere har begynt å røyke uten forutgående bruk av snus. Bruk av snus er derfor ingen nødvendig årsak til påfølgende oppstart av sigaretter. Mange snusbrukere forblir dessuten stabile brukere av snus uten å begynne å røyke. Bruk av snus er derfor heller ingen tilstrekkelig årsak til oppstart av røyking.

Rundt en firedel av dagens brukere av snus har begynt med snus før oppstart av sigaretter (potensielle kausalbrukere). Den resterende tre firedelen av snusbrukere har enten ikke begynt å røyke, eller de har begynt å røyke før oppstart av snusbruk, og er følgelig i kategorien 'ikke-kausale brukere'. Økningen i snusbruk blant norske menn gjør at det absolutte antallet potensielle kausalbrukere kan komme til å øke. I tillegg viser data at den gjennomsnittlige debutalder på snus er i ferd med å gå ned, mens debutalderen for røykestart er noenlunde stabil. Dette betyr at også den relative andel potensielle kausalbrukere kan komme til å øke.

Spørsmålet om hvilke sosiale og fysiologiske mekanismer som eventuelt skulle lede potensielle kausalbrukere av snus til påfølgende oppstart av røyking, er ikke vurdert i denne rapporten. Sannsynligvis er overgang fra snus til røyking et kontekstfølsomt fenomen som kan gjenfinnes under visse betingelser, men ikke under andre.

7.4 Snusens funksjon for røykeslutt

Det er ikke grunnlag for å konkludere om bruk av snus øker sannsynligheten for røykeslutt. De fleste forhenværende røykere har sluttet å røyke uten bruk av snus. Bruk av snus er derfor ingen nødvendig årsak til opphør av røyking. Mange røykere som har forsøkt å slutte å røyke

ved bruk av snus, fortsetter å røyke. Bruk av snus er derfor heller ingen tilstrekkelig årsak til opphør av røyking.

Det er uavklart hvor vellykket bruk av snus er som metode for å slutte å røyke. Det er heller ikke avklart om overgang fra røyking til snus fører til langvarig eller midlertidig bruk av snus.

7.5 Kjønnsforskjeller

Det er flest menn som bruker snus, men antall kvinnelige brukere øker. En av de inkluderte studiene fant økt risiko for kreft i munnhulen blant kvinner i USA (Winn et al, 1981, gjengitt i Critchley, Unal, 2003). I det foreliggende litteraturgrunnlaget ble det ikke funnet like stor risikoøkning for munnhulekreft blant mannlige brukere av amerikansk snus. Det er ikke kjent om bruk av snus kan ha ulik effekt på kvinner og menn. Ved design av fremtidige studier vil dette kunne være en interessant problemstilling å belyse.

Det foreligger data fra en studie som har vurdert effekter av snusbruk hos gravide. Selv om resultatene fra denne studien alene ikke gir grunnlag for konklusjoner, er det grunn til uro om hvilke effekter snus kan ha på gravide og foster. Dette er viktig å avklare, spesielt fordi det er kjent at enkelte leger anbefaler snus som røykeavvenningsmetode. En avklaring er også viktig på bakgrunn av det økende snusforbruket blant unge kvinner.

7.6 Ekstern validitet

Denne metodevurderingen omhandler både amerikansk og skandinavisk snus. Den nåværende dokumentasjonen om kreftutvikling gjelder bruk av røykfrie tobakksprodukter som ble markedsført i de forutgående 40 år. Sammensetningen av disse produktene har trolig vært annerledes enn de produktene som finnes på markedet i dag. Skandinavisk snus har nå et lavere innhold av kreftfremkallende nitrosaminer enn amerikansk snus. I fremtiden vil studier med skandinavisk snus trolig være mest relevante for problemstillinger knyttet til kreftutvikling i Norge.

De fleste studier om snusens funksjon for oppstart av røyking er utført i USA. De kontekstavhengige betingelsene kan være ulike i USA og Norge, og resultatene kan ikke nødvendigvis overføres direkte mellom de to landene. Overgang fra snus til sigaretter vil derfor kunne være til stede i visse sosiale kontekster, men ikke i andre.

7.7 Krav til evidens

Hvordan kunnskapsgrunnlaget velges påvirker konklusjonene. Denne metodevurderingen har inkludert randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier, kohortstudier og kasus-kontrollstudier som evidensgrunnlag. Kriterier for valg av studiedesign baseres på et ønske om å inkludere studier som i minst mulig grad er påvirket av feilkilder (Medisinsk metodevurdering, 2003).

Tverrsnittstudier er ekskludert fra kunnskapsgrunnlaget i denne metodevurderingen. Slike studier er i hovedsak best egnet til å besvare spørsmål om forekomst, og spørsmål om diagnostikk. Tverrsnittstudier er populasjonsbaserte og gir et svakere grunnlag for å kontrollere for skjevheter enn kasus-kontrollstudier. Det er også et problem at man innhenter opplysninger om helse og tidligere eksponeringer samtidig. Denne studietypen gir de samme problemer med informasjonsbias som i kasus-kontrollstudier.

8. Konklusjoner

8.1 Opptak i kroppen

Nikotin fra snus tas opp noe langsommere til blodbanen, men i tilnærmet like store mengder som ved røyking.

En studie viser at opptak av kreftfremkallende nitrosaminer i gjennomsnitt er lavere fra svensk snus enn fra amerikansk snus, men ikke hos alle brukere.

8.2 Helseeffekter ved bruk av snus

Dødelighet

En studie fant ingen økning i total dødelighet for bruk av amerikansk røykfri tobakk. En studie alene gir ikke grunnlag for konklusjoner.

Kreft

Kreft i munnhulen

Det foreligger en god studie som viser at bruk av amerikansk snus øker risikoen for kreft i munnhulen blant hvite kvinner. Andre amerikanske studier har ikke konsistente resultater og er beheftet med metodiske svakheter.

Bruk av skandinavisk snus har ikke vist signifikant høyere risiko for kreft i munnhulen hos snusbrukere, men studiene har uansett ikke tilstrekkelig statistisk styrke til å vise en eventuelt moderat forhøyet risiko.

Kreft i bukspyttkjertel

Studiene som omhandler kreft i bukspyttkjertelen, har inkludert få brukere av røykfri tobakk alene. Disse resultatene gir ikke grunnlag for å konkludere, verken for amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk.

En norsk studie av personer som har brukt både røykfri tobakk og sigaretter indikerer at det kan være en sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk og kreft i bukspyttkjertelen når man justerer for røyking.

Andre kreftformer

Det er ikke grunnlag for å konkludere om det er sammenheng mellom bruk av amerikansk eller skandinavisk røykfri tobakk og utvikling av kreft i spiserør, strupehode, magesekk, lunger, nyrer, urinblære eller prostata.

Hjerte- og karsykdom

En svensk studie utført blant ikke-røykende bygningsarbeidere som brukte snus, fant økt risiko for hjerteinfarkt og død med kardiovaskulære årsaker. Ingen av de fire etterfølgende studiene om hjerteinfarkt eller slag har funnet økt risiko hos brukere av svensk snus.

Diabetes

En nylig publisert befolkningsbasert studie fra Nord-Sverige har ikke vist økt forekomst av diabetes hos snusbrukere. En studie alene gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner.

Helseutfall for mor og barn ved graviditet

Ett nyere svensk arbeid har vist sammenheng mellom snusbruk og økt risiko for fødsel før termin og preeklampsi, samt redusert fødselsvekt. En studie alene gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner.

Andre effekter i munnhulen

Bruk av amerikansk og skandinavisk snus gir lokaliserte endringer (snuslesjoner) i munnslimhinnen der snusen plasseres. Snuslesjonene er reversible, mens andre endringer i munnslimhinnen forårsaket av snusbruk (gingivale retraksjoner) ikke er reversible. 'Tepose'-snus gir ikke de samme slimhinneendringene som løssnus.

8.3 Avhengighet ved bruk av snus

Jevnlig bruk av amerikansk og skandinavisk snus vil etter avbrudd følges av abstinensplager.

8.4 Snusens funksjon ved røykeinitiering og røykeavvenning

Fører bruk av snus til påfølgende oppstart av røyking?

Studier som har analysert sammenhengen mellom bruk av amerikansk eller skandinavisk snus og påfølgende oppstart av røyking, er ikke sammenfallende. Grunnlaget for å konkludere om bruk av snus øker sannsynligheten for etterfølgende røykestart, er derfor usikkert.

Fører bruk av snus til opphør av røyking?

Studier som har vurdert hvilken betydning amerikansk eller skandinavisk snus har for opphør av røyking, er ikke konsistente. Grunnlaget for å konkludere om bruk av snus øker sannsynligheten for opphør av røyking, er derfor usikkert.

Er snus en effektiv røykeavvenningsmetode?

En undersøkelse viste at bruk av skandinavisk snus ikke resulterte i høyere slutterate enn bruk av nikotinholdige legemidler. En studie alene gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner.

9. English summary

Background

During the past ten years the sale of snuff in Norway has increased, while the sale of smoking tobacco has declined. This has happened parallel to the introduction of smoking restrictions in public areas and growing concern about the health risks associated with smoking.

Approximately 300,000 used snuff in 2003/2004. Of these about 140,000 used snuff every day. The majority of snuff users are men under 45 years. The age at starting is decreasing. Female users are still few, but the number is expected to rise. Situations where the consumption rises and the health effects are not clarified, generates new challenges.

Objectives

To systematically review, assess and summarize the epidemiological evidence concerning the health effects and dependency associated with snuff consumption, and the role of snuff in smoking initiation and smoking cessation.

Search strategy

Systematic search was undertaken in the Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL (earlier Cochrane Controlled Trials Register), HTA (INAHTA)), Medline, Embase, Psycinfo, Cinahl, Swemed, Current Controlled Trials, from 1872 to 7 February 2005. References of identified trials and relevant reviews were also screened.

Selection criteria

Epidemiological studies were selected if they were systematic reviews, randomised controlled trials, controlled trials, cohort studies or case-control trials, if they included users of snuff or smokeless tobacco, and measured one of the following: nicotine absorption, toxin exposure, mortality, cancer, cardiovascular effects, diabetes, pregnancy outcomes, oral health, dependence, smoking initiation, smoking cessation (or their synonyms).

An evaluation was not performed of documentation from animal experiments with snuff or components of snuff. The member of the expert group Erik Dybing disagrees that documentation from animal experiments was not included as a basis for the group's conclusions.

Data collection and analysis

The literature search gave 1040 hits. Two authors independently screened the abstracts, reviewed 207 publications in full text, and assessed the methodological quality of 59 studies using the Norwegian Knowledge Centre for Health Services' checklists. 29 studies were excluded due to irrelevant problem formulation, outcome or study design.

Because the study population, interventions and outcome measures were heterogeneous, a rating system with level of evidence was used. Scandinavian and American studies were assessed separately due to reported differences in some harmful constituents of snuff products sold in Scandinavia and USA.

Main results

A systematic review was carried out on the 30 studies that met the inclusion criteria. All the studies were of high or medium methodological quality. Many of the studies however

included few individuals who exclusively used smokeless tobacco, and combined use of smokeless tobacco and cigarettes appeared frequently. In addition, information about exposure duration and dose was often lacking.

There was overall limited epidemiological evidence of health effects associated with smokeless tobacco. There was strong evidence that smokeless tobacco produces dependency. There was conflicting evidence about smokeless tobacco and its role in smoking initiation and smoking cessation.

Conclusions

- Nicotine is absorbed rapidly into the bloodstream and to the same degree as when smoking.
- One study indicates that mean carcinogenic nitrosamine uptake into the bloodstream is lower for Scandinavian snuff compared to American snuff, but not in all individuals.
- Overall mortality is not increased in users of American smokeless tobacco according to one large cohort study. However, one study is not enough to draw conclusions regarding this issue.
- One study of high methodological quality indicates that American snuff increases the risks of oral cancer among white women. Other American studies are not congruent and have some methodological limitations.
- Studies of Scandinavian snuff have not found significantly increased risks for oral cancer but the studies lack statistical power to detect a moderately increased risk.
- Studies of pancreatic cancer have overall included few individuals exclusively using smokeless tobacco, and conclusions cannot be drawn on the basis of these results neither for American nor Scandinavian smokeless tobacco.
- One Norwegian study including combined users of smokeless tobacco and cigarettes suggest a connection between use of smokeless tobacco and risk for developing pancreatic cancer when controlling for cigarette smoking.
- There is limited evidence concerning use of American or Scandinavian smokeless tobacco and cancer of the oesophagus, larynx, stomach, lung, kidney, bladder or prostate.
- One Swedish study among construction workers exclusively using snuff, found an increased risk for myocardial infarction and cardiovascular death. None of the four following studies have found an increased risk for myocardial infarction or stroke among users of snuff in Sweden.
- A newly published population based study from the north of Sweden did not find an increased risk for diabetes among users of snuff. However, one study is not enough to draw conclusions regarding this issue.
- A recent Swedish study found an correlation between use of snuff and increased risk for preterm delivery, pre-eclampsia and reduced birth weight. However, one study is not enough to draw conclusions regarding this issue.

- Use of American or Scandinavian snuff induces oral mucosal changes (snuff dippers' lesion) located where the snuff is usually placed. The snuff dippers' lesions are reversible, while other changes in the oral mucosa caused by snuff use (gingival retractions) are irreversible. Portion packed snuff does not give the same oral mucosal changes as loose snuff.
- Frequent use of either American or Scandinavian snuff will, after cessation, be followed by withdrawal symptoms.
- Studies analysing American or Scandinavian smokeless tobacco use as a gateway for smoking initiation are not consistent. Conclusions cannot be drawn due to the conflicting evidence.
- Studies regarding the role of American or Scandinavian snuff in smoking cessation are not congruent. Due to the conflicting evidence conclusions cannot be drawn.
- One study indicated that use of Scandinavian snuff did not result in higher cessation rates compared to nicotine replacement therapy. However, one study is not enough to draw conclusions regarding this issue.

10. Referanser

Abernathy TJ, Bertrand LD. The prevalence of smokeless tobacco and cigarette use among sixth, seventh and eight grade students: a longitudinal investigation. *Canadian Journal of Public Health* 1992; 1: 15-8.

Accortt NA, Waterbor JW, Beall C, Howard G. Chronic disease mortality in a cohort of smokeless tobacco users. *American Journal of Epidemiology*. 2002;(8):730-737.

Agewall S. Artikel om snusning gav dålig smak i munnen. *Lakartidningen*. 2004;101(39):3018.

Alguacil J, Silverman DT. Smokeless and other noncigarette tobacco use and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004;13(1):55-58.

Andersson G, Axell T, Larsson A. Histologic changes associated with the use of loose and portion-bag packed Swedish moist snuff: a comparative study. *J Oral Pathol Med*. 1989;18(9):491-7

Ary DV, Lichtenstein E, Severson HH. Smokeless tobacco use among male adolescents: patterns, correlates, predictors and the use of other drugs. *Preventive Medicine* 1987;16:385-401.

Asplund K, Bolinder G, Boëthius G. Snus mindre farligt än rökning för hjärta och kärl. Fel gömma vetenskap som inte bekräftar hypotes (jämte). *Läkartidningen*. 2003;100(28):2392-3.

Asplund K, Nasic S, Janlert U, Stegmayr B. Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men: a nested case-control study. *Stroke* 2003;34(7):1754-1759.

Asplund K. Smokeless tobacco and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(5):383-94.

Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance--a potential link with the insulin resistance syndrome. *Journal of Internal Medicine* 1993; 233:327-332.

Aulin B. [Swedish Match on the criticism: tobacco research will suffer] *Lakartidningen*. 2002; 99(28-29):3052-4.

Axell T, Mornstad H, Sundstrom B. The relation of the clinical picture to the histopathology of snuff dipper"s lesions in a Swedish population. *J Oral Pathol*. 1976;5(4):229-36.

Batres C, Fagerström KO, Jarvis M, Ramström L. European Union policy on smokeless tobacco. *Statement*. 2003

Benowitz NL, Jacob P, Yu L. Daily Use of Smokeless Tobacco: Systemic Effects. *Annals of Internal Medicine* 1989;111:112-116.

- Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med* 1997;26(4):412-7.
- 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 May 10;114(6):992-5
- Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, et al. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994;84:399-404
- Bolinder G, Boethius G. Slutreplik om snus: Ökad medvetenhet vårt mål. *Lakartidningen*. 2003;100(35):2708.
- Bolinder G, Boëthius G. Snus och ohälsa ett pedagogiskt problem för läkarkåren. *Lakartidningen* 2003;(26):2310-1.
- Bolinder G, de Faire U. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in healthy, middle-aged smokeless tobacco users, smokers, and nontobacco users. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1153-63.
- Bolinder G, Noren A, Wahren J, De Faire U. Long-term use of smokeless tobacco and physical performance in middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 1997;27(5):427-33.
- Bolinder G. Swedish snuff: a hazardous experiment when interpreting scientific data into public health ethics. *Addiction*. 2003;98(9):1201-4; discussion 1204-7.
- Bolinder GM, Ahlberg BO, Lindell JH. Use of smokeless tobacco: blood pressure elevation and other health hazards found in a large-scale population survey. *J Intern Med* 1992;232(4):327-34.
- Booyse FM, Osikowicz G, Quarfoot AJ. Effects of chronic oral consumption of nicotine on the rabbit aortic endothelium. *Am J Pathol* 1981;102(2):229-38.
- Burtner AP, Wakham MD, McNeal DR, Garvey TP. Tobacco and the institutionalized mentally retarded: usage choices and ethical considerations. *Spec Care Dentist*. 1995;15(2):56-60.
- Callahan D, ed. *Promoting healthy behavior: How much freedom? Whose responsibility?* Washington DC: Georgetown University Press, 2000.
- Chao A, Thun MJ, Henley SJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II. *International Journal of Cancer* 2001;101(4):380-389.
- Charlton A. Children and smoking: the family circle. *Br Med Bull* 1996;52:90-107.
- Cluette-Brown J, Mulligan J, Doyle K, Hagan S, Osmolski T, Hojnacki J. Oral nicotine induces an atherogenic lipoprotein profile. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986;182(3):409-13.

Coffey SE, Lombardo TW. Effects of smokeless tobacco-related sensory and behavioral cues on urge, affect, and stress. *Experimental & Clinical Psychopharmacology* 1998;6:406-418.

Cogliano V, Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol.* 2004;5(12):708.

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

Critchley JA, Unal B. Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2004;11(2):101-112.

Dent CW, Sussman S, Johnson CA, Hansen WB, Flay BR. Adolescent smokeless tobacco incidence: relations with other drugs and psychosocial variables. *Preventive Medicine* 1987; 16(3):422-431.

Ebbert JO, Rowland LC, Montori V, Vickers KS, Erwin PC, Dale LC et al. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *The Cochrane Library*, Oxford (4):2004.

Eissenberg T, Balster RL. Initial tobacco use episodes in children and adolescents: current knowledge, future directions. *Drug Alcohol Depend.* 2000;59 Suppl 1:S41-60. Review.

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. *Atherosclerosis* 1995;113(1):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. *Journal of Internal Medicine* 2004;256(2):101-110.

Eliasson M, Lundblad D, Hagg E. Cardiovascular risk factors in young snuff-users and cigarette smokers. *J Intern Med* 1991;230(1):17-22.

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.

Ernster VL, Grady DG, Greene JC, et al. Smokeless tobacco use and health effects among baseball players. *JAMA* 1990; 264: 218-24

Fagerström KO, Schildt EB. Should the European Union lift the ban on snus? Evidence from the Swedish experience. *Addiction* 2003;98:1191-5.

Fant RV, Henningfield JE, Nelson RA, Pickworth WB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist snuff in humans. *Tob Control* 1999;8(4):387-92.

Fox BJ, Cohen JE. Tobacco harm reduction: A call to address the ethical dilemmas. *Nicotine & Tobacco Research* 2002: S81-S87.

- Galanti MR, Rosendahl I, Post A, Gilljam H. Early gender differences in adolescent tobacco use - the experience of a Swedish cohort. *Scandinavian Journal of Public Health* 2001;29(4):314-317.
- Galanti MR, Wickholm S, Gilljam H. Between harm and dangers: Oral snuff use, cigarette smoking and problem behaviours in a survey of Swedish male adolescents. *European Journal of Public Health* 2001;11(3):340-345.
- Gilljam H, Galanti MR, Swedish C, Pharmacia AB. Role of snus (oral moist snuff) in smoking cessation and smoking reduction in Sweden. *Addiction* 2003;98(9):1183-1189.
- Gire JT, Eissenberg T. Placebo control study of acute smokeless tobacco abstinence in young adult men. *Psychology of Addictive Behaviors* 2000;14:356-366.
- Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986;124: 926-41
- Gray N. The ethics of policies for the prevention of tobacco disease. *Acta Oncol.* 2004;43(1):8-10. Review.
- Greer RO Jr, Poulson TC. Oral tissue alterations associated with the use of smokeless tobacco by teen-agers. Part I. Clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;56(3):275-84.
- Haddock CK, Weg MV, DeBon M, Klesges RC, Talcott GW, Lando H et al. Evidence that smokeless tobacco use is a gateway for smoking initiation in young adult males. *Preventive Medicine* 2001;32(3):262-267.
- Hansson LE, Baron J, Nyren O, et al. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1994;57:26-31
- Hatsukami DK, Keenan RM, Anton DJ. Topographical features of smokeless tobacco use. *Psychopharmacology* 1988;96(3):428-429.
- Hatsukami DK, Lemmonds C, Zhang Y, Murphy SE, Le C, Carmella SG et al. Evaluation of carcinogen exposure in people who used 'reduced exposure' tobacco products. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;(11):844-852.
- Hatsukami DK, Slade J, Benowitz NL, Giovino GA, Gritz ER, Leischow SL, Warner KE. Reducing tobacco harm: Research challenges and issues. *Nicotine & Tobacco Research* 2002: S89-S101.
- Hayes RB, Pottner LM, Swanson GM, Liff JM, Schoenberg JB, Greenberg RS et al. Tobacco use and prostate cancer in Blacks and Whites in the United States. *Cancer Causes & Control*, 1994;(3):221-226.
- Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(6):559-603.
- Helgason AR, Tomson T, Lund KE, Galanti R, Ahnve S, Gilljam H. Factors related to abstinence in a telephone helpline for smoking cessation. *European Journal of Public Health* 2004;14(3):306-310.

- Hergens MP, Ahlbom A, Andersson T, Pershagen G. Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiology*. 2005;16(1):12-6.
- Hirsch JM, Hedner J, Wernstedt L, Lundberg J, Hedner T. Hemodynamic effects of the use of oral snuff. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(4):394-401.
- Hirsch JM, Livian G, Edward S, et al. Tobacco habits among teenagers in the city of Goteborg, Sweden, and possible association with dental caries. *Swed Dent J* 1991; 15: 117-23
- Holm H, Jarvis MJ, Russell MAH, Feyerabend C. Nicotine intake and dependence in Swedish snuff takers. *Psychopharmacology* 1992;(4):507-511.
- Holmberg S, Thelin A. [Does snuff make you fat?]. *Lakartidningen* 2005;102(3):118-20.
- Howard-Pitney B, Winkleby MA. Chewing tobacco: Who uses and who quits? Findings from NHANES III, 1988-1994. *American Journal of Public Health* 2002;92(2):250-256.
- Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, et al. Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ* 1992;305:1252-6
- Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *Am J Coll Cardiol* 1999; 34:1784-90
- IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Instructions for authors. 1999; Lyon, IARC Press.
- IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 89, Smokeless tobacco and some related nitrosamines, Lyon, in press.
- IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 38, Tobacco Smoking. 1987; Lyon, IARC Press.
- IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004; Lyon, IARC Press.
- Johansson Sl, Hirsch JM., Larsson, PA, SAidi J, Österdahl BG. Snuff-induced carcinogenesis: Effect of snuff in rats initiated with 4-nitroquinoline N-oxide. *Cancer Res* 1989;49:3063-3069.
- Johansson SL, Saidi J, Österdahl BG, Smith RA. Promoting effect of snuff in rats initiated by 4-nitroquinoline-N-oxide or 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res* 1991;51:4388-4394.
- Kabat GC, Dieck GS, Wynder EL. Bladder cancer in nonsmokers. *Cancer* 1986;57:362-7
- Kandel DB. Stages in adolescent involvement in drug use. *Science* 1975;190:912-4.
- Kandel DB. Issues of sequencing of adolescent drug use and other problem behaviours. 1989

Kilaru S, Frangos SG, Chen AH, Gortler D, Dhadwal AK, Araim O, et al. Nicotine: a review of its role in atherosclerosis. *J Am Coll Surg* 2001;193(5):538-46.

Kozlowski LT, O'Connor RJ, Edwards BQ. Some practical points on harm reduction: what to tell your lawmaker and what to tell your brother about Swedish snus. *Tobacco Control*. 2003; 12:372-3.

Kozlowski LT, O'Connor RJ, Edwards BQ, Flaherty BP. Most smokeless tobacco use is not a causal gateway to cigarettes: using order of product use to evaluate causation in a national US sample. *Addiction* 2003; 98(8):1077-1085.

Kozlowski LT, O'Connor RJ. Apply federal research rules on deception to misleading health information: an example on smokeless tobacco and cigarettes. *Public Health Rep*. 2003;118(3):187-92.

Kozlowski LT, Strasser AA, Giovino GA, et al. Applying the risk/use equilibrium: use medicinal nicotine now for harm reduction. *Tobacco Control* 2001;10:201-3.

Kozlowski LT. First, tell the truth: a dialogue on human rights, deception, and the use of smokeless tobacco as a substitute for cigarettes. *Tob Control*. 2003;12(1):34-6.

Kozlowski LT. Harm reduction, public health, and human rights: Smokers have a right to be informed of significant harm reduction options. *Nicotine & Tobacco Research* 2002; 4:Suppl2-S60.

Kramer IR. Oral leukoplakia. *J R Soc Med*. 1980;73(11):765-7.

Kreftregisteret, 2004, www.kreftregisteret.no

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

Lambe M. Tobacco control, ethics and Swedish snus. *Acta Oncol*. 2004;43(1):3-4.

Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996;20:115-126.

Larsson A, Axell T, Andersson G. Reversibility of snuff dippers' lesion in Swedish moist snuff users: a clinical and histologic follow-up study. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 1991;(6).

Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82: 1367-75

Lindgren M, Stenberg G, Rosen I. Directed forgetting, event-related potentials and nicotine. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental* 1999; 14(1):19-29.

Lindstrom M, Isacson SO, Malmo SN. Smoking cessation among daily smokers, aged 45-69 years: a longitudinal study in Malmo, Sweden. *Addiction* 2002; 97(2):205-215.

Lund KE. Omfanget av grensehandel, taxfreeimport og smugling av tobakk til Norge. Tidsskr nor lægeforen 2003;124: 35-8

Lund KE, Rise J. Mediekampanje om røykfri serveringssteder våren 2004. Rapport 1/2004. Oslo: HEMIL/SIRUS

MacCoun RJ, Reuter P. Drug war heresies: learning from other vices, times, places. 2001 Cambridge, UK.: Cambridge University Press; New York.

Martin GC, Brown JP, Eifler CW, Houston GD. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. Journal of the American Dental Association: JADA 1999; 130(7):945-954.

Masachusetts Department of Public Health. Smokeless tobacco data base, 2004.

Mashberg A, Bofetta P, Winkelmann R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among US veterans. Cancer 1993;72:1369-75

Massachusetts Department of Public Health. Establishing tolerance limits for tobacco specific nitrosamines (TSNAs) in oral snuff under the Massachusetts Hazardous Substance Act Mg L C 94 s-, 21 August 2001.

McChargue DE, Cohen LM, Cook JW. The influence of personality and affect on nicotine dependence among male college students. Nicotine & Tobacco Research 2004;6(2):287-294.

McChargue DE, Collins FLJ. Differentiating withdrawal patterns between smokers and smokeless tobacco users. Experimental & Clinical Psychopharmacology 1998;6(2):205-208.

Medisinsk metodevurdering. En innføring. Senter for medisinsk metodevurdering (nå Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten), 2003

Muscat JE, Stellman SD, Hoffmann D, Wynder EL. Smoking and pancreatic cancer in men and women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1997;6(1):15-19.

O'Connor RJ, Flaherty BP, Edwards BQ, Kozlowski LT. Regular smokeless tobacco use is not a reliable predictor of smoking onset when psychosocial predictors are included in the model. Nicotine & Tobacco Research 2003;5(4):535-543.

O'Connor RJ, Kozlowski LT, Flaherty BP, Edwards BQ. Most smokeless tobacco use does not cause cigarette smoking: Results from the 2000 National Household Survey on Drug Abuse. Addictive behaviors 2005; 30: 325-36.

Offenbacher S, Weathers DR. Effects of smokeless tobacco on the periodontal, mucosal and caries status of adolescent males. J Oral Pathol 1985;14:169-81

Paulson RB, Shanfeld J, Dean J, Mullet D, Fernandez M, Paulson JO. Alcohol and smokeless tobacco effects on the CD-1 mouse fetus. J Craniofac Genet Dev Biol 1992;112:107-117.

Pedersen W. Bittersøt. Universitetsforlaget, Oslo. 1998

- 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.
- Peterson AV, Marek PM, Mann SL. Initiation and use of smokeless tobacco in relation to smoking. *NCI Monographs* 1989;8;63-9.
- Pierce JP. Harm reduction of harm maintenance? *Nicotine & Tobacco Research* 2002:S53-S54.
- Quensel M, Agardh CD, Nilsson-Ehle P. Nicotine does not affect plasma lipoprotein concentrations in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49(2):149-53.
- Riley JL, Tomar SL, Gilbert GH. Smoking and smokeless tobacco: increased risk for oral pain. *Journal of Pain* 2004;5(4):218-225.
- Riley WT, Barenie JT, Myers DR. Typology and correlates of smokeless tobacco use. *Journal of Adolescent Health Care* 1989;10(5):357-362.
- Riley WT, Barenie JT, Woodard CE, Mabe PA. Perceived smokeless tobacco addiction among adolescents. *Health Psychology* 1996;15(4):289-292.
- Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001;96; 103-14.
- Rodu B, Stegmayr B, Nasic S, Asplund K. Impact of smokeless tobacco use on smoking in northern Sweden. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252(5):398-404.
- Rodu B, Stegmayr B, Nasic S, Cole P, Asplund K. Evolving patterns of tobacco use in northern Sweden. *Journal of Internal Medicine* 2003;253(6):660-665.
- 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.
- Rogers Diffusion of innovations. New York: Free Press. 1983
- Rohani M, Agewall S. Oral snuff impairs endothelial function in healthy snuff users. *Journal of Internal Medicine* 2004;255(3):379-383.
- Rolandsson M, Hugoson A. Changes in tobacco habits. A prospective longitudinal study of tobacco habits among boys who play ice hockey. *Swedish Dental Journal* 2003;27(4):175-184.
- Salonen L, Axell T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 1990;(4).
- Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, et al. 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
- Schildt EB, Nylander K, Eriksson M, Hardell L, Magnusson A, Roos G. Expression of p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in relation to risk factors in oral cancer - a molecular epidemiological study. *International Journal of Oncology* 2003;22(4):861-868.

Schinke SP, Gilchrist LD, Schilling RF, Senechal VA. Smoking and smokeless tobacco use among adolescents: trends and intervention results. *Public Health Reports* 1986;101:373-378.

Schroeder JC, Olshan AF, Baric R, Dent GA, Weinberg CR, Yount B et al. A case-control study of tobacco use and other non-occupational risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma (United States). *Cancer Causes & Control* 2002;13(2):159-168.

Sham AS, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Medical Journal* 2003;9(4):271-277.

Siegel D, Benowitz N, Ernster VL, Grady DG, Hauck WW. Smokeless tobacco, cardiovascular risk factors, and nicotine and cotinine levels in professional baseball players. *Am J Public Health* 1992;82(3):417-21.

Simon TR, Sussman S, Dent CW, Burton D, Flay BR. Prospective correlates of exclusive or combined adolescent use of cigarettes and smokeless tobacco: a replication-extension. *Addictive Behaviors* 1995;(4).

Slattery ML, Schumacher MC, West DW, et al. Smoking and bladder cancer. The modifying effect of cigarettes on other factors. *Cancer* 1988; 61: 402-8

Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J pharmacol Exp Ther* 1998;285:931-45.

Sosial- og helsedirektoratet, www.shdir.no

Stegmayr B, Johansson I, Huhtasaari F, Moser U, Asplund K. Use of smokeless tobacco and cigarettes - Effects on plasma levels of antioxidant vitamins. *Int. J Vit Nutr Res* 1992;63:195-200.

Stockwell HG, Lyman GH. Impact of smoking and smokeless tobacco on the risk of cancer of the head and neck. *Head and Neck Surg* 1986; 9: 104-10

Suzuki K, Horiguchi T, Comas-Urrutia AC, Mueller-Heubach E., et al. Pharmacologic effects of nicotine upon the fetus and mother in the rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1971;11:1092-1101.

Swedish Match, Pressemelding februar 2005, www.swedishmatch.com

Tachmes L, Fernandez RJ, Sackner MA. Hemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content. *Chest* 1978;74(3):243-6.

Tilashalski K, Rodu B, Cole P. A pilot study of smokeless tobacco in smoking cessation. *American Journal of Medicine* 1998;104(5):456-458.

Toll- og avgiftsdirektoratet, www.toll.no

Tomar SL (a). Is use of smokeless tobacco a risk factor for cigarette smoking? The U.S. experience. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;5(4):561-569.

- Tomar SL (b). Smokeless tobacco use is a significant predictor of smoking when appropriately modeled. *Nicotine Tob Res.* 2003;5(4):571-3
- Tomar SL, Henningfield JE. Review of the evidence that pH is a determinant of nicotine dosage from oral use of smokeless tobacco. *Tobacco Control*, 1997;6:219-25.
- Tomar SL, Loree M. Errors in analyzing associations between use of smokeless tobacco and cigarettes. *Addiction* 2004;99: 260-62.
- Tomar SL, Winn DM, Swango PA, Giovino GA, Kleinman DV. Oral mucosal smokeless tobacco lesions among adolescents in the United States. *Journal of Dental Research* 1997; 76(6):1277-1286.
- Tomar SL, Winn DM. Chewing tobacco use and dental caries among US men. *J Am Dent Assoc* 1999;130:1601-10
- Tomar SL. Snuff use and smoking in U.S. men: implications for harm reduction. *American Journal of Preventive Medicine* 2002;23(3):143-149.
- Van Duser BL, Raven PB. The effects of oral smokeless tobacco on the cardiorespiratory response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24(3): 389-95.
- 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.
- Wennmalm A, Benthin G, Granstrom EF, Persson L, Petersson AS, Winell S. Relation between tobacco use and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in young men. *Circulation* 1991;83(5):1698-704.
- Wenstein. Why it won't happen to me: perceptions of risk factors and susceptibility. *Health Psychol.* 1984;3(5):431-57.
- Wenstein. Unrealistic optimism about susceptibility to health problems: conclusions from a community-wide sample. *J Behav Med.* 1987;10(5):481-500.
- Westman EC. Does smokeless tobacco cause hypertension? *South Med J* 1995;88(7):716-20.
- Wetter DW, McClure JB, de M, Cofta-Gunn L, Cummings S, Cinciripini PM et al. Concomitant use of cigarettes and smokeless tobacco: prevalence, correlates, and predictors of tobacco cessation. *Preventive Medicine* 2002;34(6):638-648.
- Winn DM, Blot WJ, Shy CM, et al. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. *N Engl J Med* 1981;304: 745-9
- World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, D.C: American Institute for Cancer Research, 1997

Xu J, Gimenez-Conti IB, Cunningham JE, Collet AM, Luna MA, Lanfranchi HE et al. Alterations of p53, cyclin D1, Rb, and H-ras in human oral carcinomas related to tobacco use. *Cancer* 1998;(2):204-212.

Yuan J-M, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1998;(5):429-433.

Österdahl BG, Jansson C, Paccou A. Decreased levels of tobacco-specific N-nitrosamines in moist snuff on the Swedish market. *J Agric Food Chem* 2004;52:5085-5088.

Österdahl BG, Slorach S. N-Nitrosamines in snuff and chewing tobacco on the Swedish market in 1983. *Fd Addit Contam* 1984;1:299-305.

Vedlegg

Vedlegg 1

Røykfri tobakk – innholdsstoffer, helseeffekter og avhengighet

Ved produksjon av røykfri tobakk blandes tobakksblader og –stilker sammen med andre ingredienser til å få et spesifikt nikotininnhold, pH, smak og lukt. Produktets pH påvirker i sterk grad konsentrasjonen av ikke-ionisert (fritt) nikotin, mens nitrat-/ nitrittinnholdet påvirker det kreftfremkallende potensialet til produktet. De fleste kommersielle produkter bruker blandinger av blader fra forskjellige *Nicotiana tabacum*-arter og varianter. Den kjemiske sammensetningen endres i betydelig grad under vekst, tørking/fermentering og prosessering. Det er identifisert mer enn 3000 enkeltstoffer i tobakksblader.

Fordi innholdet av karbohydrater og polyfenoler reduseres ved fermentering, tilsettes forskjellige stoffer for å forbedre smak og lukt, som sirup, lakris og fruktekstrakter. Andre tilsetningsstoffer kan være metyl- og etylsalisylat, β -citronellol, mentol og benzylbenzoat.

Det er identifisert 31 stoffer i røykfri tobakk som er kreftfremkallende i dyr. Hovedmengden utgjøres av ikke-flyktige tobakksspesifikke N-nitrosaminer (TSNA) og N-nitrosaminsyrer. I tillegg er det påvist flyktige nitrosaminer som N-nitrosodimetylamin (NDMA), N-nitrosopyrrolidin (NPYR) og N-nitrosomorfolin (NMOR), visse flyktige aldehyder, spor av polycykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), visse laktoner, uretan, hydrazin, metaller og polonium-210.

pH i svensk snus er rapportert til å være 7,3-8,68 (IARC, in press). Snusprodukter solgt i USA i 2003 hadde i gjennomsnitt pH 7,43 (Massachusetts Department of Public Health, 2004).

Produksjonsbetingelsene har stor betydning for nivået av TSNA i produktet. Swedish Match har utviklet en ny produksjonsmetode som kalles Gothia. Den bruker tobakk med lavt nitratinnhold som så prosesseres i et oppvarmet, lukket system som ligner på pasteurisering av melk, noe som fjerner bakterier som indirekte kan være ansvarlig for dannelse av nitrosaminer. I tillegg anbefales forhandlere å oppbevare produktene kaldt slik at TSNA-dannelse under lagring unngås.

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

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

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

Svensk snus er nå rapportert å inneholde lave mengder TSNA: NNN (N'-nitrosoornikotin) 0,15-0,76 $\mu\text{g}/\text{kg}$ og NNK (4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon) 0,03-0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Nivåene av TSNA i svensk snus er jevnlig blitt redusert fra 1983 til 2002 (NNN fra 3,8 til 0,49 $\mu\text{g}/\text{kg}$, NNK fra 0,80 til 0,19 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (Österdahl et al, 2004). Nivåer av flyktige

nitrosaminer i svensk snus er rapportert å være: NDMA under påvisningsgrense til 63 µg/kg, NPYR under påvisningsgrense til 155 µg/kg og NMOR under påvisningsgrense til 44 µg/kg (flere undersøkelser 1985-93, sitert i IARC, in press). Snus på det norske markedet i 1983 inneholdt 21 µg/kg NNN, 3,3 µg/kg NNK og 39 µg/kg TSNA (Österdahl og Slorach, 1984). Tabell 2 viser innholdet av tobakksspesifikke nitrosaminer i snus slik det var i Sverige og Norge i 1983, og i Sverige i 2002. Siden nesten all snus på det norske markedet i dag er svensk snus, vil tallene for Sverige i 2002 være representative for situasjonen i Norge.

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

Snusprodukt	NNN µg/kg	NNK µg/kg	TSNA µg/kg
Snus i Sverige, 1983 ¹	3,8	0,80	7,3
Snus i Sverige, 2002 ²	0,49	0,19	1,0
Snus i Norge, 1983 ¹	21	3,3	39

¹Österdahl og Slorach, 1984 ²Österdahl et al., 2004

Effekter av innholdsstoffer i snus

Nikotin

Snus inneholder nikotin. Nikotinabsorpsjon, -fordeling og -eliminering har tidligere vært studert etter røyking av tobakk (sigaretter), og også etter andre tilførselsformer som f.eks. nikotintyggegummi, nikotinespray og nikotinplaster. Nikotin absorberes fra lungene, munn og neselimplinner, magetarmkanalen og hud. Den raskeste absorpsjonen skjer fra lungene etter røyking. Fra en sigarett som inneholder 10 mg nikotin, vil det vanligvis absorberes rundt 1 mg, men 3 mg eller mer kan absorberes. Viktige faktorer i denne sammenheng er inhalert mengde, inhalasjonsdybde og varighet under røyking, og røykens pH. Etter røyking av sigaretter stiger nikotinkonsentrasjonen i blodet raskt og når høyeste nivå, ofte ca 20-30 ng/ml, før det er gått 10 minutter. Blodkonsentrasjonen faller deretter hurtig med en halveringstid av størrelsesorden 10-20 minutter på grunn av fordeling til vevene. Nikotinet passerer blod/hjerne-barrieren lett. Nikotinet når vanligvis hjernen innen 20 sekunder fra røykestart, og den raske stigningen av nikotinkonsentrasjonen i blod reflekteres også i hjernen. Under den raske refordelingsfasen som følger etter absorpsjonsfasen, vil nikotinkonsentrasjonen i hjernen synke raskt, igjen i takt med konsentrasjonsendringen i blodet. Når distribusjonen har skjedd, elimineres nikotin med en halveringstid på rundt 2-3 timer, i alt vesentlig som en konsekvens av at nikotin omdannes til kotinin (en metabolitt som regnes for å være inaktiv). Kotinin har en halveringstid på rundt 20-24 timer. Halveringstiden for kotinin er halvert hos gravide.

Absorpsjon av nikotin fra neseppray, tygegummi og plaster går langsommere enn fra røyk. Man finner ikke så tydelige konsentrasjonstopper av nikotin i blodet, ei heller så markert redistribusjonsfase ved disse administrasjonsformene som etter røyking. Dette har vært tillagt betydning med hensyn til utvikling av avhengighet, der risikoen har vært vurdert som større ved rask nikotinleveranse til hjernen.

Avhengighet til nikotin

En storforbruker av tobakk vil nesten alltid oppfylle kriteriene for å bli klassifisert som avhengig i henhold til f.eks DSM IV og ICD-10 systemene. Det er nikotinet som regnes som den avhengighetsskapende substans i denne sammenheng. Viktige komponenter i

avhengigheten er utvikling av økt motivasjon for bruk av stoffet, toleranseutvikling for visse stoffvirkninger og ubehagsreaksjoner ved avslutning av gjentatt bruk. Alt dette representerer læringsprosesser. Også andre læringsprosesser er viktige, slik som sensitisering for visse stoffvirkninger ved gjentatt bruk over tid. Alle disse virkningene er vist for nikotin i dyreforsøk.

De nevrobiologiske endringene som kan registreres hos nikotinavhengige i de mest sentrale områdene av hjernen, er i prinsipp de samme som kan måles hos avhengige av rusmidler som heroin, kokain og alkohol. Det synes være bred faglig enighet om at nikotin er et avhengighetsskapende stoff på linje med kokain, heroin, alkohol og andre avhengighetsskapende stoffer. Dette er tilfelle enten man betrakter avhengigheten fra en nevrobiologisk eller en praktisk, klinisk synsvinkel. Således finnes det tallrike studier på mennesker som har vist utvikling av både akutt toleranse (i løpet av dagen) og kronisk toleranse for nikotin (hos storryktere). Forskjellige typer abstinensreaksjoner er registrert og disse er vanligvis mest uttalt de første 24 timer etter røykestopp. Abstinensreaksjonene synes å være tallrike og spenner fra negativt stemningsleie og depresjon til fysiske reaksjoner. Situasjonsutløst røyketrang er beskrevet hos tidligere nikotinavhengige lenge etter at de har sluttet å røyke.

Øvrige nevrotoksiske effekter av nikotin

De raskt innsettende virkningene som kan oppleves kort tid etter inntak av nikotin anses å være en konsekvens av nikotinbinding til forskjellige nikotinreseptorer. Når nikotinet forsvinner, forsvinner virkningen. Etter langvarig, jevnlig bruk av nikotin finner man i abstinensfasen redusert stemningsleie og hemmet kognitiv funksjon. Disse fenomenene reverseres ved nikotininntak. Om dette kan anses som uttrykk for en nevrotoksisk effekt av kronisk nikotinbruk er omdiskutert. Et nylig beskrevet fenomen hos barn av mødre som røyker i svangerskapet, kan antakelig klassifiseres som en form for nevrotoksisitet. Det er vist at slike barn i voksen alder har økt risiko for å bli storryktere (Buka et al, 2003). Dette kan tas som et uttrykk for at det i fosterlivet har skjedd endringer i sentralnervesystemet som gir seg utslag på denne måten i voksen alder. Det må imidlertid kunne legges til grunn at nikotin så langt har vært ansett for å være lite nevrotoksisk.

Kardiovaskulære effekter av nikotin

Studier med mennesker har vist at dersom nikotin gis oralt til ikke-røykere så fører dette til en forandring av plasmakonsentrasjonene av triglyserider (Quensel et al, 1989). Også andre humanstudier har vist at snusere, men ikke røykere har en serumlipidprofil tilsvarende ikke-røykere (Ernster et al, 1990; Siegel et al, 1992; Eliasson et al, 1995; Wallenfeldt et al, 2001). Dette kan sannsynligvis tilskrives forskjeller i kosten (Stegmayr et al, 1992). Andre fysiologiske effekter som er påvist i forbindelse med nikotin er at man hos røykere ser forhøyete nivåer av hematokritt eller hemoglobin (Hirsch et al, 1992), fibrinogen (Eliasson et al, 1991; Hirsch et al, 1992; Eliasson et al, 1995) og CRP (Eliasson et al, 1995), noe som ikke har kunnet påvises hos snusere (Eliasson et al, 1991; Hirsch et al, 1992; Eliasson et al, 1995).

Alle former for tobakk påvirker akutt både hjertefrekvens og blodtrykk, og gir en blodtrykksøkning på ca. 10-20 mmHg systolisk og 6-12 mmHg diastolisk. Sannsynligvis er dette en effekt av nikotin siden også nikotinerstatningsmidler gir samme effekt (Asplund, 2003). Senere års studier har imidlertid vist at det ikke finner sted noen forandring av hvileblodtrykket når man ikke inntar nikotin ved sammenligning av snusere med ikke-tobakksbrukere (Eliasson et al, 1991, Wennmalm et al, 1991; Eliasson et al, 1991; Hirsch et al, 1992; Bolinder et al, 1997; Bolinder et al, 1998; Wallenfeldt et al, 2001).

Å studere dyremodeller i et forsøk på å få et bilde av hvordan nikotin påvirker mennesker er vanskelig. I de fleste dyremodeller er det blitt brukt høyere konsentrasjoner av nikotin enn de som oppnås hos mennesker ved snusing eller røyking. I en reviewartikkel har Kilaru og medarbeidere (2001) sammenstilt de forandringer som finner sted ved nikotintilførsel i forskjellige dyremodeller. Nikotin påvirker flere trinn som inngår i den aterosklerotiske prosessen. Blant annet så har høye nikotindoser hos kaniner vist seg å gi endotel-skader samt at ateroskleroseutviklingen i karotisarteriene og aorta ser ut til å fremskyndes (Kilaru et al, 2001).

Nikotin har i dyremodeller vist seg å påvirke lipidmetabolismen gjennom å øke LDL-nivåene samt minske HDL kolesterol (Cluette-Brown et al, 1986). I forsøk på kaniner som ble gitt nikotin, økte nivåene av kolesterol, glukose og LDL (Booyse et al, 1981).

Reproduksjonstoksiske effekter av nikotin

Røyking i svangerskapet er kjent for å øke spontanabort og for tidlig fødsel, og føre til lav fødselsvekt og dødfødsler. Barn av mødre som røyker i svangerskapet har forhøyet risiko for dødelighet omkring fødselen, krybbedød, infeksjoner i nedre luftveier og mellomøre samt astma (Charlton, 1996). I hvilken grad nikotin bidrar til slike effekter er imidlertid uklart.

Høye, intravenøse doser av nikotin til forsøksdyr kan føre til nedsatt perfusjon av morkake og foster (Suzuki et al, 1971), men det antas at det er en betydelig reservekapasitet i den humane placentale sirkulasjonen og nikotintilførsel til gravide har ikke gitt indikasjoner på hypoperfusjon (Lambers et al, 1996). Eksperimentelt er det vist at eksponering av drektige dyr til nikotin kan gi mangelfull utvikling av reseptorer i hjernen til avkommet, noe som kan henge sammen med påvist endret atferd og evnen til å tåle hypoksisk stress (Slotkin, 1998). Det er ikke avklart om nikotin kan ha potensielt skadelige effekter på det utviklende foster.

Tobakkspesifikke nitrosaminer i snus

NNK er det kraftigste kreftfremkallende stoffet blant de tobakkspesifikke nitrosaminer når de testes i gnagere. Hovedlokalisasjonen for NNK-utløste svulster er i lungene, hvor det hovedsakelig forårsaker adenomer og adenokarsinomer, uavhengig av tilførselsvei. I tillegg utløser NNK svulster i nesehulen, bukspyttkjertel og lever. NNN induserer svulster i spiserøret når det tilføres i drikkevannet, mens nesehule-svulster er hovedlokalisasjonen etter injeksjon eller sondetilførsel. Verken NNN eller NNK har induisert munnhule-svulster når de er tilført i kinnposer hos hamstere (Hecht, 1998).

IARC (IARC, under trykking) har konkludert med at det er tilstrekkelige holdepunkter for at eksponering for NNN og NNK er kreftfremkallende hos mennesker.

Andre stoffer i snus

Følgende kreftfremkallende PAH er påvist i snus (moist tobacco): benzo[*a*]fluorantener (*b+j+k*), indeno[1,2,3-*cd*]pyren, benzo[*a*]antracen og benzo[*a*]pyren. Nikkel er påvist i konsentrasjoner på 180-270 µg/kg.

Ekspperimentelle effekter av snus

Kreft

I to studier ble det utviklet signifikant forekomst av plateepitelkarsinomer og papillomer i munnhulen, i nesens hulrom og formagen i tillegg til udifferensierte sarkomer i leppen til

rotter som hadde blitt gjentatt behandlet med amerikansk snus i en kirurgisk laget leppekanal. (Johansson et al, 1989; Johansson et al, 1991).

Tallrike studier i forskjellige typer bakterie- og pattedyrsceller rapporterer om mutasjoner av vandige og organiske ekstrakter av en rekke røykfrie tobakksprodukter, inklusive svensk snus (IARC, under trykking).

IARC (IARC, under trykking) har konkludert med at det er tilstrekkelige holdepunkter for at snus er kreftfremkallende hos forsøksdyr.

Kardiovaskulære effekter

Snusbruk gir umiddelbar økning i hjertefrekvensen (Tachmes et al, 1978; Hirsch et al, 1992; Westman, 1995; Benowitz, 1997; Bolinder et al, 1998; Fant et al, 1999). Denne økningen er imidlertid reversibel og kan ikke påvises i perioder uten bruk av snus (Ernster et al, 1990; Eliasson et al, 1991; Hirsch et al, 1992; Siegel et al, 1992; Van Duser et al, 1992; Bolinder et al, 1998)

Reproduksjonstoksiske effekter

I drektige mus gir ekstrakter av snus redusert placentavekt, redusert fostervekt, forsinket forbenning av fosterskjelett og økte føtale resorpsjoner (Paulson et al, 1992).

Øvrige effekter

Økt mikrokjerne-dannelse, søsterkromatide-utbytting og kromosomaberrasjoner er rapportert å forekomme i avstøtte munnhule-celler fra brukere av røykfri tobakk i et flertall studier. TP53 proteinakkumulering og mutasjoner er vist i premaligne lesjoner og plateepitel-karsinomer i munnhulen til brukere av røykfrie produkter (IARC, under trykking).

Noen kliniske effekter av snus

Lokale effekter i munnhulen

Snusinduserte lesjoner viser seg som endringer i farge og struktur i munnslimhinnen. Forandringene forekommer alltid der snusen plasseres, ofte i en "snus-lomme" som dannes av vedvarende press som snusdosen forårsaker i slimhinnen.

Snuslesjonene kan klinisk deles inn i tre forskjellige grupper etter kriterier som ble utviklet av Axéll og medarbeidere (1976), og senere modifisert av Greer og Poulsen (1983).

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

Grad 2: Klar hvitlig eller grå fargeforandring, av og til også rødlig fargeforandring.

Rynkingen av slimhinnen står klart frem, men det er ikke synlig fortykkelse av slimhinnen.

Grad 3: Slimhinne er klart fortykket med klar hvitlig eller grå farge. Det er karakteristiske dype furer i områder med fortykket slimhinne.

De vanligste histologiske forandringene som forekommer i snuslesjoner er blitt beskrevet av Andersson og medarbeidere (1989) som lesjoner med ikke-keratiniserte og oppsvulmede epitelceller i overflaten, av og til med et karakteristisk "sersjant-vinkel" mønster og et overflatelag som binder fargestoffet eosin, noe som sannsynligvis er forårsaket av snusens etsende effekt på slimhinnen. Forandringene er av og til ledsaget av hyperplasi og økt mitoseaktivitet, men man finner alltid inflammasjon i bindevevet. Forandringer karakteristisk

for Human Papilloma Virus (HPV) blir ofte funnet i snus-induserte lesjoner, og det kan av og til forekomme dysplasierandring i epitelet, som beskrevet av Kramer (1980).

Andre forandringer som fremkalles av snusbruk er gingivale retraksjoner, tap av støttevev rundt tenner og økt tannslitasje (IARC, 2004).

Overvekt

Røykere har i sammenligning med andre tobakksbrukere lavere kroppsmasseindeks (BMI). Det finnes en mulighet for at snus påvirker stoffskiftetfaktorer annerledes enn hva røyking gjør, men hittil er det imidlertid ingen sammenhenger som er fullstendig kartlagte. I en studie gjennomført på 1970-tallet blant svenske bygningsarbeidere, ble det vist at snusere sammenlignet med ikke-tobakksbrukere hadde et høyere BMI (Bolinder et al, 1992). Dette har også vært bekreftet i senere studier gjennomført i Sverige (Rodu et al, 2004; Holmberg et al, 2005). Rodu og medarbeidere (2004) viste at røykere i høyere grad enn snusere økte vekten dersom de sluttet å bruke tobakk. I tverrsnittstudien av Holmberg og medarbeidere (2005) som omfattet middelaldrende menn som bodde på landet, ble det funnet at de som snuste hadde høyere BMI enn ikke-tobakksbrukere. Andre studier har ikke påvist noen økning i BMI hos snusere (Eliasson et al, 1991; Wallenfeldt et al, 2001).

Diabetes

Det har også blitt debattert om snusere har en økt risiko for å få diabetes. Det virker som et langvarig bruk av nikotinerstatningsmidler kan gi insulinresistens og hyperinsulinemi (Eliasson et al, 1996). En svensk tverrsnittstudie viste økt forekomst av diabetikere blant snusere sammenlignet med ikke-tobakksbrukere (Persson et al, 2000).

Avhengighet

Tabell 3: Summary of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R), DSM-IV and International Classification of Diseases (ICD)-10 Criteria for Substance Dependence

DSM-III-R	DSM-IV	ICD-10
At least 3 of:	At least 3 of:	A cluster of behavioural, cognitive and physiological phenomena that develop after repeated substance use and that typically include:
<p>Substance often taken in larger amounts or over a longer period than intended</p> <p>Persistent desire or one or more unsuccessful efforts to cut down or control use</p> <p>A great deal of time spent in activities necessary to get the substance, use the substance or recover from its effects</p> <p>Frequent intoxication or withdrawal symptoms when expected to fulfil major role obligations or when substance use is physically hazardous</p> <p>Important social, occupational or recreational activities given up or reduced because of substance use</p> <p>Continued substance use despite knowledge of having a persistent or recurrent social, psychological or physical problem that is caused or exacerbated by the use of the substance</p> <p>Tolerance: need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect or markedly diminished effect with continued use of the same amount</p> <p>Characteristic withdrawal symptoms</p> <p>Substance often taken to relieve or avoid withdrawal symptoms</p>	<p>Substance often taken in larger amounts or over longer period than intended</p> <p>Persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control use</p> <p>A great deal of time spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance or recover from its effects</p> <p>Important social, occupational or recreational activities given up or reduced because of substance use</p> <p>Continued substance use despite knowledge of having a persistent or recurrent social, psychological or physical problem that is caused or exacerbated by the use of the substance</p> <p>Tolerance: need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect or markedly diminished effect with continued use of the same amount</p> <p>Withdrawal: the characteristic withdrawal syndrome or the same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms</p>	<p>A strong desire to take the drug</p> <p>Difficulty controlling use</p> <p>A higher priority given to drug use than to other activities or obligations</p> <p>Persisting in use despite harmful consequences</p> <p>Increased tolerance</p> <p>Sometimes, a physical withdrawal state</p>

Vedlegg 2

Databaser

Følgende databaser ble søkt:

- Cochrane Library:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - DARE
 - CENTRAL (tidl. Cochrane Controlled Trials Register)
 - HTA (INAHTA)
- Medline
- Embase
- Psycinfo
- Cinahl
- Swemed
- Current Controlled Trials

I alle databaser bortsett fra Cochrane Library, Current Controlled Trials og Swemed ble det ble brukt filtre:

Design	Filter utviklet av:	Kommentar
Systematiske oversikter	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Psycinfo: McKibbon A. PDQ: Evidence-based principles and practice. 1999	Spesifikt filter som gir færre irrelevante treff, men kan risikere å gå glipp av none relevante referanser SIGN har ikke utviklet filtre for Psycinfo, McKibbons bok ble derfor brukt.
Randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier	SIGN Psycinfo: McKibbon A. PDQ: Evidence-based principles and practice. 1999	Samme betingelser som ovenfor
Observasjonelle studier	SIGN Psycinfo: McKibbon A. PDQ: Evidence-based principles and practice. 1999	Samme betingelser som ovenfor.

Cochrane Library og Current Controlled Trials inkluderer kun definerte studiedesign (systematiske oversikter / kontrollerte studier) og det er derfor ikke nødvendig å avgrense med filter i disse. Swemed omfatter kun nordisk medisinsk og helsefaglig litteratur og følgelig blir referansemengden derfra relativt begrenset sammenlignet med de internasjonale databasene. Dette, sammen med det faktum at databasen er kronglete å søke, gjør at heller ikke her ble det brukt noe filter.

Søkestrategier – generelt

Metodevurderingen ekskluderer asiatisk snus, dvs. shamma(h), betel, pan masala, paan, maras, mawa, khaini, nass, gudskhu, gudakhu, mishri og maswa. Det er ikke søkt spesifikt på

disse snustypene. Det er likevel mulig at søket har fanget opp referanser som omtaler disse snustypene ved at det er brukt generelle emneord for snusbruk.

Metodevurderingen ekskluderer også følgende publikasjonstyper:

- ikke-systematiske oversiktsartikler (reviews)
- brev (letters)
- konsensusrapporter
- anekdoter (case-reports)
- ikke-kontrollerte studier

Søkene er avgrenset til ikke å gjelde slike publikasjonstyper, men også her kan irrelevante referanser forekomme.

Søkestrategi – problemstilling 1

For problemstilling 1 baserer metodevurderingen seg på to systematiske oversikter (1, 2). Forfatterne av oversiktene utførte et omfattende litteratursøk i desember 2001. Derfor er nytt søk avgrenset til tidsrommet f.o.m. desember 2001 og frem til i dag. Oversiktene inkluderte kun studier som så på følgende endepunkter: oral/pharyngeal cancer, andre kreftformer, hjerte-/karsykdom, dødelighet, og komplikasjoner ved svangerskap og fødsel.

De nye søkestrategiene har kun brukt emneord og tekstord som reflekterer snusbruk og studiedesign. Det betyr at søket kan fange opp studier med andre endepunkter enn de som er definert i oversiktene og utkast til prosjektplan. Dersom slike andre endepunktene anses som relevante for metodevurderingen anbefales det å gjøre et søk på disse i tidsrommet før desember 2001 i tillegg.

Søkestrategi – problemstilling 2

Problemstilling 2 handler om snusbruk og avhengighet. Her er alle databasene søkt i følgende tidsrom:

- Cochrane Library: alle utgaver
- Medline: 1966 –
- Embase: 1980 –
- Psycinfo: 1872
- Cinahl: 1982 -
- Swemed: 1977 -

Søkestrategi – problemstilling 3

Problemstilling 3 handler om bruk av snus sammenlignet med røyking, og om bruk av snus fører til røykestart eller røykeslutt. Her er alle databasene søkt i samme tidsrom som for problemstilling 2.

Referanser:

1. Critchley JA, Unal B. Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax*, 2003; 58(5): 435-43
2. Critchley JA, Unal B. Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004; 11(2): 101-12

Snusbruk					
	Medline, Cochrane & Swemed	Embase	Cinahl	Tekstord	Kommentarer
Snus	<ul style="list-style-type: none"> Tobacco, Smokeless 	<ul style="list-style-type: none"> Smokeless tobacco 	<ul style="list-style-type: none"> Tobacco, Smokeless 	<ul style="list-style-type: none"> smokeless tobacco oral tobacco spiting tobacco plug tobacco snuff snus toombak 	
<i>Avhengighet</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tobacco Use Disorder Substance Withdrawal Syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> Addiction Tobacco dependence 	<ul style="list-style-type: none"> Substance Dependence Substance Withdrawal Syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> addiction addictive behavior tobacco use disorder / tobacco-use disorder tobaccoism tobacco dependence/dependent/dependency nicotine dependence/dependent/dependency nicotine use disorder / nicotine-use disorder withdrawal symptoms withdrawal syndrome abstinence abstination habituation, habit, habits craving 	<i>Substance Withdrawal Syndrome</i> [MeSH] inkluderer røyking
<i>Røykeslutt</i>	<ul style="list-style-type: none"> Exp Smoking cessation Tobacco use cessation 	<ul style="list-style-type: none"> Smoking Cessation 	<ul style="list-style-type: none"> Smoking cessation Smoking Cessation Programs 	<ul style="list-style-type: none"> cessation stop//stopping quit/quiting relapse dehabitation concomitant use/usage 	<i>Smoking cessation</i> [MeSH] gjelder egentlig kun inhalering av tobakksrøyk <i>Smoking cessation</i> [Emtree] inkluderer tobacco use cessation
<i>Røykestart</i>	Ingen relevante emneord	Ingen relevante emneord	<i>Ingen relevante emneord</i>	<ul style="list-style-type: none"> onset start/starting duration initiation/initiate/initiates uptake introduce/introduces/introduction gateway prevent/prevents/prevention 	

	Psycinfo	Kommentarer
Snus	<ul style="list-style-type: none"> • Smokeless Tobacco 	
Anhengighet	<ul style="list-style-type: none"> • Drug dependency • Drug addiction • Addiction 	
Røykeslutt	<ul style="list-style-type: none"> • Nicotine Withdrawal • Smoking cessation 	
Røykestart	Ingen relevante emneord	

Snusbruk – problemstilling 1: søkestrategi i Ovid Medline

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Medline <1966 to November Week 2 2004>

Dato: 18.11.04

Antall treff: 171

Kommentarer: Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

Dato – oppdatert søk: 05.02.2004 (9 treff. Reference Manager: User def 3 = oppdatert))

1. Tobacco, Smokeless/
2. (smokeless adj10 tobacco).tw.
3. snuff\$.tw.
4. snus\$.tw.
5. toombak.tw.
6. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
9. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9
11. meta analysis/
12. metaanalys\$.tw.
13. meta analys\$.tw.
14. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
15. Literature Review/
16. cochrane.ab.
17. embase.ab.
18. (psychlit or psychlit).ab.
19. (psychinfo or psycinfo).ab.
20. (cinahl or cinhal).ab.
21. science citation index.ab.
22. bids.ab.
23. cancerlit.ab.
24. reference list\$.ab.
25. bibliograph\$.ab.
26. hand-search\$.ab.
27. relevant journals.ab.
28. manual search\$.ab.
29. (selection criteria or data extraction).ab. and review.pt.
30. or/11-29
31. Randomized controlled trial.pt.
32. Controlled clinical trial.pt.
33. Double blind method/
34. Single blind method/
35. Clinical trial.pt.
36. exp clinical trials/
37. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
38. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
39. Placebos/
40. Randomly allocated.tw.
41. (allocated adj2 random).tw.
42. or/31-40
43. Epidemiologic studies/
44. exp case control studies/
45. exp cohort studies/
46. case control.tw.
47. (cohort adj (study or studies)).tw.

48. cohort analy\$.tw.
49. (follow up adj (study or studies)).tw.
50. (observational adj (study or studies)).tw.
51. longitudinal.tw.
52. retrospective.tw.
53. cross sectional.tw.
54. Cross-sectional studies/
55. or/43-54
56. 30 or 42 or 55
57. editorial.pt.
58. comment.pt.
59. case report.tw.
60. case reports.pt.
61. letter.pt.
62. historical article.pt.
63. review of reported cases.pt.
64. animal/
65. human/
66. 64 not (64 and 65)
67. or/57-63,66
68. 56 not 67
69. 10 and 68
70. limit 69 to ed=20011219-20021219
71. limit 69 to ed=20021220-20031220
72. limit 69 to ed=20031221-20041117
73. or/70-72

Oppdatert søk:

limit 69 to ed=20041116-20050205

Snusbruk – problemstilling 2 og 3: søkestrategi i Ovid Medline

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Medline <1966 to November Week 2 2004>

Dato: 18.11.04

Antall treff:

Snus + Filter for systematiske oversikter: 2

Snus + Filter for RCT: 81

Snus + Filter for observasjonsstudier: 294

Totalt antall treff: 353

Kommentarer: Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

Dato – oppdatert søk: 05.02.05 (5 treff. Reference Manager: User def 3 = oppdatert)

1. Tobacco, Smokeless/
2. snuff\$.tw.
3. snus\$.tw.
4. toombak.tw.
5. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
6. (smokeless adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
9. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9

11. "Tobacco Use Disorder"/
12. Substance Withdrawal Syndrome/
13. (tobacco\$ adj2 disorder).tw.
14. (nicotine\$ adj2 disorder).tw.
15. (addict\$ or dependen\$ or abstin\$ or habituation or habit? or craving or tobaccoism or withdrawal symptom\$ or withdrawal syndrome\$.tw.
16. or/11-15
17. 10 and 16
18. exp Smoking Cessation/
19. 10 and 18
20. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabituatio or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
21. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabituatio or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
22. 19 or 20 or 21
23. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
24. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
25. 17 or 22 or 23 or 24
26. meta analysis/
27. metaanalys\$.tw.
28. meta analys\$.tw.
29. meta analysis.pt.
30. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
31. Literature Review/
32. cochrane.ab.
33. embase.ab.
34. (psychlit or psyclit).ab.
35. (psychinfo or psycinfo).ab.
36. (cinahl or cinhal).ab.
37. science citation index.ab.
38. bids.ab.
39. cancerlit.ab.
40. reference list\$.ab.
41. bibliograph\$.ab.
42. hand-search\$.ab.
43. relevant journals.ab.
44. manual search\$.ab.
45. (selection criteria or data extraction).ab. and review.pt.
46. or/26-45
47. Randomized controlled trial.pt.
48. Double blind method/
49. Single blind method/
50. Clinical trial.pt.
51. exp clinical trials/
52. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
53. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
54. Placebos/
55. Randomly allocated.tw.
56. (allocated adj2 random).tw.
57. or/47-56
58. Epidemiologic studies/
59. exp case control studies/
60. exp cohort studies/
61. case control.tw.
62. (cohort adj (study or studies)).tw.
63. cohort analy\$.tw.
64. (follow up adj (study or studies)).tw.

65. (observational adj (study or studies)).tw.
66. longitudinal.tw.
67. retrospective.tw.
68. cross sectional.tw.
69. Cross-sectional studies/
70. or/58-69
71. 46 or 57 or 70
72. editorial.pt.
73. comment.pt.
74. case report.tw.
75. case reports.pt.
76. letter.pt.
77. historical article.pt.
78. review of reported cases.pt.
79. animal/
80. human/
81. 79 not (79 and 80)
82. or/72-78,81
83. 71 not 82
84. 25 and 83

Oppdatert søk:

limit 84 to ed=20041116-20050205

Snusbruk – problemstilling 1: søkestrategi i Ovid Embase

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Embase <1980 to 2004 Week 46>

Dato: 18.11.04

Antall treff:

Kommentarer: Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

Dato – oppdatert søk: 05.02.05 (7 treff. Reference Manager: User def 3 = oppdatert)

1. Smokeless tobacco/
2. (smokeless adj10 tobacco).tw.
3. snuff\$.tw.
4. snus\$.tw.
5. toombak.tw.
6. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
9. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9
11. meta analysis/
12. metaanalys\$.tw.
13. meta analys\$.tw.
14. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
15. cochrane.ab.
16. embase.ab.
17. (psychlit or psyclit).ab.
18. (psychinfo or psycinfo).ab.
19. (cinahl or cinhal).ab.
20. science citation index.ab.

21. bids.ab.
22. cancerlit.ab.
23. reference list\$.ab.
24. bibliograph\$.ab.
25. hand-search\$.ab.
26. relevant journals.ab.
27. manual search\$.ab.
28. selection criteria.ab.
29. data extraction.ab.
30. 28 or 29
31. review.pt.
32. 30 and 31
33. or/11-27,32
34. Clinical Trial/
35. Randomized Controlled Trial/
36. Randomization/
37. Double Blind Procedure/
38. Single Blind Procedure/
39. Crossover Procedure/
40. PLACEBO/
41. placebo\$.tw.
42. randomi?ed controlled trial\$.tw.
43. rct.tw.
44. random allocation.tw.
45. randomly allocated.tw.
46. allocated randomly.tw.
47. (allocated adj2 random).tw.
48. single blind\$.tw.
49. double blind\$.tw.
50. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
51. Prospective study/
52. or/34-51
53. Clinical study/
54. case control study/
55. Family study/
56. Longitudinal study/
57. Retrospective study/
58. Prospective study/
59. Randomized controlled trials/
60. 58 not 59
61. Cohort analysis/
62. (Cohort adj (study or studies)).tw.
63. (Case control adj (study or studies)).tw.
64. (follow up adj (study or studies)).tw.
65. (observational adj (study or studies)).tw.
66. (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.
67. (cross sectional adj (study or studies)).tw.
68. or/53-57,60-67
69. 33 or 52 or 68
70. editorial.pt.
71. letter.pt.
72. case report.tw.
73. Abstract report/
74. Letter/
75. exp animal/
76. exp human/
77. 75 not (75 and 76)
78. exp nonhuman/
79. 78 not (78 and 76)
80. Animal experiment/

81. or/70-74,77,79-80
82. 69 not 81
83. 10 and 82
84. ("200100" or "200200").em.
85. 2003??.em.
86. 2004??.em.
87. or/84-86
88. 83 and 87

Oppdatert søk:

89. ("200447" or "200448" or "200449" or "200450" or "200451" or "200452" or "200501" or "200502" or "200503" or "200504" or "200505").em.
90. 83 and 89

Snusbruk – problemstilling 2 og 3: søkestrategi i Ovid Embase

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Embase <1980 to 2004 Week 46>

Dato: 18.11.04

Antall treff:

Snus + Filter for systematiske oversikter: 8

Snus + Filter for RCT: 61

Snus + Filter for observasjonsstudier: 111

Totalt antall treff: 161

Kommentarer: Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

Dato – oppdatert søk: 05.02.05 (1 treff. Reference Manager: User def 3 = oppdatert)

1. Smokeless tobacco/
2. (smokeless adj10 tobacco).tw.
3. snuff\$.tw.
4. snus\$.tw.
5. toombak.tw.
6. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
9. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9
11. Addiction/
12. Tobacco dependence/
13. (tobacco\$ adj2 disorder).tw.
14. (nicotine\$ adj2 disorder).tw.
15. (addict\$ or dependen\$ or abstin\$ or habituation or habit? or craving or tobaccoism or withdrawal symptom\$ or withdrawal syndrome\$).tw.
16. or/11-15
17. 10 and 16
18. Smoking cessation/
19. 10 and 18
20. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabitation or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
21. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabitation or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
22. or/19-21

23. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
24. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
25. 17 or 22 or 23 or 24
26. meta analysis/
27. metaanalys\$.tw.
28. meta analys\$.tw.
29. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
30. cochrane.ab.
31. embase.ab.
32. (psychlit or psyclit).ab.
33. (psychinfo or psycinfo).ab.
34. (cinahl or cinhal).ab.
35. science citation index.ab.
36. bids.ab.
37. cancerlit.ab.
38. reference list\$.ab.
39. bibliograph\$.ab.
40. hand-search\$.ab.
41. relevant journals.ab.
42. manual search\$.ab.
43. selection criteria.ab.
44. data extraction.ab.
45. 43 or 44
46. review.pt.
47. 45 and 46
48. or/26-42,47
49. Clinical Trial/
50. Randomized Controlled Trial/
51. Randomization/
52. Double Blind Procedure/
53. Single Blind Procedure/
54. Crossover Procedure/
55. PLACEBO/
56. placebo\$.tw.
57. randomi?ed controlled trial\$.tw.
58. rct.tw.
59. random allocation.tw.
60. randomly allocated.tw.
61. allocated randomly.tw.
62. (allocated adj2 random).tw.
63. single blind\$.tw.
64. double blind\$.tw.
65. ((treble or triple) adj blind\$).tw.
66. Prospective study/
67. or/49-66
68. Clinical study/
69. case control study/
70. Family study/
71. Longitudinal study/
72. Retrospective study/
73. Prospective study/
74. Randomized controlled trials/
75. 73 not 74
76. Cohort analysis/
77. (Cohort adj (study or studies)).tw.
78. (Case control adj (study or studies)).tw.
79. (follow up adj (study or studies)).tw.

80. (observational adj (study or studies)).tw.
81. (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.
82. (cross sectional adj (study or studies)).tw.
83. or/68-72,75-82
84. editorial.pt.
85. letter.pt.
86. case report.tw.
87. Abstract report/
88. Letter/
89. exp animal/
90. exp human/
91. 89 not (89 and 90)
92. exp nonhuman/
93. 92 not (92 and 90)
94. Animal experiment/
95. or/84-88,91,93-94
96. 48 or 67 or 83
97. 96 not 95
98. 25 and 97

Oppdatert søk:

99. ("200447" or "200448" or "200449" or "200450" or "200451" or "200452" or "200501" or "200502" or "200503" or "200504" or "200505").em.
100. 98 and 99

Snusbruk – problemstilling 1: søkestrategi i Ovid Psycinfo

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Psycinfo <1872 to October Week 4 2004>

Dato: 18.11.04

Antall treff: 88

Kommentarer: Filter hentet fra McKibbin A (ed.). PDQ: Evidence-based principles and practice. 1999.

Dato – oppdatert: 07.02.2005 (10 treff. Reference Manager: User def 3 = oppdatert)

1. Smokeless tobacco/
2. (smokeless adj10 tobacco).tw.
3. snuff\$.tw.
4. snus\$.tw.
5. toombak.tw.
6. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
9. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9
11. meta analysis/
12. (metaanaly\$ or meta analy\$).tw.
13. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
14. "literature review"/
15. meta analysis.fc.
16. "literature review".fc.
17. cochrane.ab.

18. embase.ab.
19. (cinahl or cinhal).ab.
20. (psychlit or psyclit).ab.
21. (psychinfo or psycinfo).ab.
22. science citation index.ab.
23. bids.ab.
24. cancerlit.ab.
25. reference list.ab.
26. bibliograph\$.ab.
27. (handsearch\$ or hand search\$.ab.
28. relevant journals.ab.
29. manual search\$.ab.
30. data extraction.ab.
31. selection criteria.ab.
32. or/11-31
33. methodology/
34. data collection/
35. empirical methods/
36. Experimental methods/
37. Quasi experimental methods/
38. experimental design/
39. between groups design/
40. followup studies/
41. exp longitudinal studies/
42. repeated measures/
43. experimental subjects/
44. experiment controls/
45. experimental replication/
46. exp "sampling (experimental)"/
47. placebo/
48. exp treatment outcomes/
49. treatment effectiveness evaluation/
50. empirical study.fc.
51. experimental replication.fc.
52. followup study.fc.
53. longitudinal study.fc.
54. meta analysis.fc.
55. prospective study.fc.
56. retrospective study.fc.
57. treatment outcomes.fc.
58. clinical trial.fc.
59. double blind design.fc.
60. single blind design.fc.
61. placebo\$.tw.
62. randomi?ed controlled trial\$.tw.
63. rct.tw.
64. random allocation.tw.
65. (randomly adj1 allocated).tw.
66. (allocated adj2 random).tw.
67. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
68. (clinic\$ adj (trial? or stud\$3)).tw.
69. or/33-68
70. Between Groups Design/
71. Cohort Analysis/
72. Followup Studies/
73. exp Longitudinal Studies/
74. repeated measures/
75. empirical methods/
76. observation methods/
77. causal analysis/

78. empirical study.fc.
79. followup study.fc.
80. longitudinal study.fc.
81. prospective study.fc.
82. retrospective study.fc.
83. (cohort adj (study or studies)).tw.
84. case control.tw.
85. cohort analy\$.tw.
86. (follow up adj (study or studies)).tw.
87. longitudinal.tw.
88. cross sectional.tw.
89. retrospective.tw.
90. or/70-89
91. 32 or 69 or 90
92. comment.fc.
93. clinical case report.fc.
94. case study non clinical.fc.
95. journal editorial.fc.
96. journal letter.fc.
97. animal.po.
98. human.po.
99. 97 not (97 and 98)
100. or/92-96,99
101. 91 not 100
102. 10 and 101
103. 200112???.up.
104. (2002\$ or 2003\$ or 2004\$.)up.
105. 103 or 104
106. 102 and 105
Oppdatert søk:

107. 200411\$.up.
108. 200412\$.up.
109. 2005\$.up.
110. or/107-109
111. 102 and 110

Snusbruk – problemstilling 2 og 3: søkestrategi i Ovid Psycinfo

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Psycinfo <1872 to October Week 4 2004>

Dato: 18.11.04

Antall treff:

Snus + Filter for systematiske oversikter: 207

Snus + Filter for RCT: 169

Snus + Filter for observasjonsstudier: 165

Totalt antall treff: 210

Kommentarer: Filter hentet fra McKibbin A (ed.). PDQ: Evidence-based principles and practice. 1999.

1. Smokeless tobacco/
2. (smokeless adj10 tobacco).tw.
3. snuff\$.tw.

4. snus\$.tw.
5. toombak.tw.
6. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
9. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9
11. Drug dependency/
12. Drug addiction/
13. Addiction/
14. (tobacco\$ adj2 disorder).tw.
15. (nicotine\$ adj2 disorder).tw.
16. (addict\$ or dependen\$ or abstin\$ or habituation or habit? or craving or tobaccoism or withdrawal symptom\$ or withdrawal syndrome\$).tw.
17. or/11-16
18. 10 and 17
19. Nicotine Withdrawal/
20. Smoking Cessation/
21. 19 or 20
22. 10 and 21
23. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabituatio n or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
24. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabituatio n or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
25. 22 or 23 or 24
26. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
27. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
28. 18 or 25 or 26 or 27
29. meta analysis/
30. (metaanaly\$ or meta analy\$).tw.
31. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
32. "literature review"/
33. meta analysis.fc.
34. "literature review".fc.
35. cochrane.ab.
36. embase.ab.
37. (cinahl or cinhal).ab.
38. (psychlit or psyclit).ab.
39. (psychinfo or psycinfo).ab.
40. science citation index.ab.
41. bids.ab.
42. cancerlit.ab.
43. reference list.ab.
44. bibliograph\$.ab.
45. (handsearch\$ or hand search\$).ab.
46. relevant journals.ab.
47. manual search\$.ab.
48. data extraction.ab.
49. selection criteria.ab.
50. or/29-49
51. methodology/
52. data collection/
53. empirical methods/
54. Experimental methods/
55. Quasi experimental methods/
56. experimental design/
57. between groups design/

58. followup studies/
59. exp longitudinal studies/
60. repeated measures/
61. experimental subjects/
62. experiment controls/
63. experimental replication/
64. exp "sampling (experimental)"/
65. placebo/
66. exp treatment outcomes/
67. treatment effectiveness evaluation/
68. empirical study.fc.
69. experimental replication.fc.
70. followup study.fc.
71. longitudinal study.fc.
72. meta analysis.fc.
73. prospective study.fc.
74. retrospective study.fc.
75. treatment outcomes.fc.
76. clinical trial.fc.
77. double blind design.fc.
78. single blind design.fc.
79. placebo\$.tw.
80. randomi?ed controlled trial\$.tw.
81. rct.tw.
82. random allocation.tw.
83. (randomly adj1 allocated).tw.
84. (allocated adj2 random).tw.
85. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
86. (clinic\$ adj (trial? or stud\$3)).tw.
87. or/51-86
88. Between Groups Design/
89. Cohort Analysis/
90. Followup Studies/
91. exp Longitudinal Studies/
92. repeated measures/
93. empirical methods/
94. observation methods/
95. causal analysis/
96. empirical study.fc.
97. followup study.fc.
98. longitudinal study.fc.
99. prospective study.fc.
100. retrospective study.fc.
101. (cohort adj (study or studies)).tw.
102. case control.tw.
103. cohort analy\$.tw.
104. (follow up adj (study or studies)).tw.
105. longitudinal.tw.
106. cross sectional.tw.
107. retrospective.tw.
108. or/88-107
109. 50 or 87 or 108
110. comment.fc.
111. clinical case report.fc.
112. case study non clinical.fc.
113. journal editorial.fc.
114. journal letter.fc.
115. animal.po.
116. human.po.
117. 115 not (115 and 116)

118. or/110-114,117
119. 109 not 118

Snusbruk – problemstilling 1: søkestrategi i Ovid Cinahl

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Cinahl <1982 to November Week 2 2004>

Dato: 18.11.04

Antall treff: 31

Kommentarer: Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

Dato – oppdatert søk: 05.02.05 (4 treff. Reference Manager: User def 3 = oppdatert)

1. Tobacco, Smokeless/
2. (smokeless adj10 tobacco).tw.
3. snuff\$.tw.
4. snus\$.tw.
5. toombak.tw.
6. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
9. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9
11. meta analysis/
12. metaanalys\$.tw.
13. meta analys\$.tw.
14. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
15. Literature Review/
16. cochrane.ab.
17. embase.ab.
18. (psychlit or psyclit).ab.
19. (psychinfo or psycinfo).ab.
20. (cinahl or cinhal).ab.
21. science citation index.ab.
22. bids.ab.
23. cancerlit.ab.
24. reference list\$.ab.
25. bibliograph\$.ab.
26. hand-search\$.ab.
27. relevant journals.ab.
28. manual search\$.ab.
29. selection criteria.ab.
30. data extraction.ab.
31. 29 or 30
32. review.pt.
33. 31 and 32
34. or/11-28,33
35. exp Clinical trials/
36. clinical trial.pt.
37. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
38. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
39. Randomi?ed control\$ trial\$.tw.
40. Random assignment/
41. Random\$ allocat\$.tw.
42. Placebo\$.tw.

43. Placebos/
44. Quantitative studies/
45. Allocat\$ random\$.tw.
46. or/35-45
47. Prospective studies/
48. exp case control studies/
49. Correlational studies/
50. Nonconcurrent prospective studies/
51. Cross sectional studies/
52. (cohort adj (study or studies)).tw.
53. (observational adj (study or studies)).tw.
54. (case control adj (study or studies)).tw.
55. or/47-54
56. 34 or 46 or 55
57. case study.pt.
58. commentary.pt.
59. letter.pt.
60. editorial.pt.
61. record review/
62. peer review/
63. animal studies/
64. (rat or mouse or mice or hamster or hamsters or animal or animals or dog or dogs or cat or cats or bovine or sheep).tw.
65. or/57-64
66. 56 not 65
67. 10 and 66
68. 200112??.ew.
69. 2002\$.ew.
70. 2003\$.ew.
71. 2004\$.ew.
72. or/68-71
73. 67 and 72

Oppdatert:

74. (2004111? or 2004112? or 2004113? or 200412\$ or 2005\$).ew.
75. 67 and 74

Snusbruk – problemstilling 2 og 3: søkestrategi i Ovid Cinahl

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter

Søk: Lena Nordheim

Database: Cinahl <1982 to November Week 2 2004>

Dato: 18.11.04

Antall treff:

Snus + Filter for systematiske oversikter: 6

Snus + Filter for RCT: 15

Snus + Filter for observasjonsstudier: 23

Totalt antall treff: 36

Kommentarer: Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

Dato – oppdatert søk: 05.02.05 (1 treff. Reference Manager: User def 3 = oppdatert)

1. Tobacco, Smokeless/

2. (smokeless adj10 tobacco).tw.
3. snuff\$.tw.
4. snus\$.tw.
5. toombak.tw.
6. (chew\$ adj10 tobacco).tw.
7. (spit\$ adj10 tobacco).tw.
8. (oral\$ adj10 tobacco).tw.
9. (plug\$ adj10 tobacco).tw.
10. or/1-9
11. Substance Dependence/
12. Substance Withdrawal Syndrome/
13. (tobacco\$ adj2 disorder).tw.
14. (nicotine\$ adj2 disorder).tw.
15. (addict\$ or dependen\$ or abstin\$ or habituation or habit? or craving or tobaccoism or withdrawal symptom\$ or withdrawal syndrome\$.tw.
16. or/11-15
17. 10 and 16
18. Smoking Cessation/
19. Smoking Cessation Programs/
20. 18 or 19
21. 10 and 20
22. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabituatio n or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
23. ((cessation or stop? or stopping or quit? or quitting or relapse? or dehabituatio n or "concomitant use" or "concomitant usage") adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
24. 21 or 22 or 23
25. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 ((chew\$ or smokeless or spit\$ or plug\$ or oral\$) adj10 tobacco)).tw.
26. ((start? or starting or onset or duration or initiation or initiate? or uptaking or uptake? or introduction or introduce? or gateway or prevent\$) adj10 (snus\$ or snuff\$ or toombak)).tw.
27. 17 or 24 or 25 or 26
28. meta analysis/
29. metaanalys\$.tw.
30. meta analys\$.tw.
31. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
32. Literature Review/
33. cochrane.ab.
34. embase.ab.
35. (psychlit or psyclit).ab.
36. (psychinfo or psycinfo).ab.
37. (cinahl or cinhal).ab.
38. science citation index.ab.
39. bids.ab.
40. cancerlit.ab.
41. reference list\$.ab.
42. bibliograph\$.ab.
43. hand-search\$.ab.
44. relevant journals.ab.
45. manual search\$.ab.
46. selection criteria.ab.
47. data extraction.ab.
48. 46 or 47
49. review.pt.
50. 48 and 49
51. or/28-45,50
52. exp Clinical trials/
53. clinical trial.pt.
54. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
55. ((singl\$ or doubl\$ or treb1\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.

56. Randomized control trial.tw.
57. Random assignment/
58. Random allocation.tw.
59. Placebo.tw.
60. Placebos/
61. Quantitative studies/
62. Allocation random.tw.
63. or/52-62
64. Prospective studies/
65. experimental case control studies/
66. Correlational studies/
67. Nonconcurrent prospective studies/
68. Cross sectional studies/
69. (cohort adj (study or studies)).tw.
70. (observational adj (study or studies)).tw.
71. (case control adj (study or studies)).tw.
72. or/64-71
73. 51 or 63 or 72
74. case study.pt.
75. commentary.pt.
76. letter.pt.
77. editorial.pt.
78. record review/
79. peer review/
80. animal studies/
81. (rat or mouse or mice or hamster or hamsters or animal or animals or dog or dogs or cat or cats or bovine or sheep).tw.
82. or/74-81
83. 73 not 82
84. 51 not 82
85. 63 not 82
86. 72 not 82
87. 27 and 83
88. 27 and 84
89. 27 and 85
90. 27 and 86

Oppdatert:

91. (2004111? or 2004112? or 2004113? or 200412\$ or 2005\$.)ew.
92. 87 and 91

Snusbruk – alle problemstillinger: søkestrategi Swemed

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa

Søk: Lena Nordheim

Database: Swemed

Dato: 18.11.04

Antall treff: 68

Kommentarer: Swemed inneholder kun nordisk litteratur og er derfor også begrenset i omfang. Derfor ble det kun søkt på emneord og tekstord relatert til snusbruk.

Dato – oppdatert: 07.02.2005 (3 treff. Lagret som swemed_alle prob_ 070205.doc)

1. Explodesøkning på Tobacco,-Smokeless
2. snus\$.tt.
3. snus\$.ti.
4. snuff\$.tt.

5. snuff\$.ti.
6. snus\$.ab.
7. snuff\$.ab.
8. toombak.ti.
9. toombak.tt.
10. toombak.ab.
11. s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9 or s10
12. chew\$.ti.
13. chew\$.tt.
14. chew\$.ab.
15. smokeless\$.ti.
16. smokeless\$.tt.
17. smokeless\$.ab.
18. spit\$.ti.
19. spit\$.tt.
20. spit\$.ab.
21. plug\$.ti.
22. plug\$.tt.
23. plug\$.ab.
24. oral\$.ti.
25. oral\$.tt.
26. oral\$.ab.
27. s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22 or s23 or s24 or s25 or s26
28. tobacco.ti.
29. tobacco.tt.
30. tobacco.ab.
31. s28 or s29 or s30
32. s27 and s31
33. s11 or s32

Oppdatert søk:

34. 2004
35. 2005
36. s34 or s35
37. s33 and s36

Snusbruk – alle problemstillinger: søkestrategi Current Controlled Trials

Kontaktperson: Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa

Søk: Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa

Database: Current Controlled Trials: metaRegister of Controlled Trials (mRCT)

Dato: 24.11.04

Antall treff: 56

Kommentarer: Pga. liten mulighet for avanserte søk ble det kun søkt på ord relatert til snusbruk/tobakk. Referansene ble gått gjennom manuelt av IOE.

Søkeord:

- snuff (1 treff)
- snus (0 treff)
- tobacco (55 treff)

Cochrane Library – alle problemstillinger
2001 – 2004: 26 treff
→ 2001: 100 treff (bare treff i Central)

Snusbruk helseeffekter:
17.11.2004 Lena

1. MeSH descriptor Tobacco, Smokeless explode all trees in MeSH
- #2 smokeless near/10 tobacco in Record Title or smokeless near/10 tobacco in Abstract
- #3 snuff* in Record Title or snuff* in Abstract, from 1800 to 2004 in all products 30 edit delete
- #4 snus* in Record Title or snus* in Abstract, from 1800 to 2004 in all products 2 edit delete
- #5 toombak in Record Title or toombak in Abstract, from 1800 to 2004 in all products 0 edit delete
- #6 chew* near/10 tobacco in Record Title or chew* near/10 tobacco in Abstract, from 1800 to 2004 in all products 23 edit delete
- #7 spit* near/10 tobacco in Record Title or spit* near/10 tobacco in Abstract, from 1800 to 2004 in all products 12 edit delete
- #8 plug* near/10 tobacco in Record Title or plug* near/10 tobacco in Abstract, from 1800 to 2004 in all products 0 edit delete
- #9 oral* near/10 tobacco in Record Title or oral* near/10 tobacco in Abstract, from 1800 to 2004 in all products 22 edit delete
- #10 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) 126 edit delete
- #11 (#10), from 2001 to 2004 26 edit delete
- #12 (#10 AND NOT #11)

Vedlegg 3

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Accortt et al, 2002, USA</p> <p>Journal Amer J Epidemiol</p> <p>ID-number: # 317</p> <p>Title: Chronic Disease Mortality in a Cohort of Smokeless Tobacco Users</p> <p>Aims: Characterise association between use of smokeless tobacco and mortality risk (all cause and disease specific)</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Use of smokeless tobacco, additional stratification on smoking status and gender. Information on smoking from a subset of the whole study population, estimation of smoking status in the rest from follow-up data (certain possibility of non-differentiated misclassification).</p> <p>Population and age: National selection of US population outside institution in 1971-75 (NHANES I), 25-74 years at inclusion, 14,407 total participants (1,068 users of smokeless tobacco, 5,373 non-users, 45 years or older).</p> <p>Observation time: Follow-up in 1982-84, 1986 (<55 years at inclusion), 1987 and 1992, which gives approx. 10, 15 and 20 years of follow-up (NHEFS). At least 96 per cent were found at one of the follow-up studies.</p> <p>Outcome: All cause mortality and disease-specific mortality. 4,605 deaths (32 per cent) in 1992. Hazard ration calculated with Cox proportional hazard model. Death certificates available for 98 per cent of all deaths.</p>	<p>Results: After adjusting for confounders there were no associations between use of smokeless tobacco and all cause mortality (hazard ratio 1.1, 95% CI: 0.9, 1.3), all cancer deaths (hazard ratio 1.1, CI: 0.6, 1.9) or all cardiovascular deaths (hazard ratio 1.1, CI: 0.8, 1.5). There was an increased all cancer lethality in female users of smokeless tobacco (hazard ratio 1.7, CI: 1.0, 2.8). Lethality from lung cancer in combined users of smokeless tobacco and cigarettes was higher than expected based on expected lethality rate in those who only used smokeless tobacco or those who only smoked.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The lethality in users of smokeless tobacco was not significantly higher than in those who do not use smokeless tobacco and was considerably lower than in cigarette smokers. Combined used of smokeless tobacco and cigarettes did not increase overall lethality beyond that which could be expected from the use of the individual products.</p>	<p>Comments: Very good cohort study of the possible association between use of smokeless tobacco and lethality. Long enough follow-up time in order to reveal any possible associations.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Alguacil and Silverman, 2004, USA</p> <p>Journal Cancer epidemiology, biomarkers & prevention</p> <p>ID-number: # 50</p> <p>Title: Smokeless and other noncigarette tobacco use and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews</p> <p>Aims: To examine the association between noncigarette tobacco use (cigars, pipes, smokeless tobacco) and pancreatic cancer risk among non-smokers of cigarettes.</p>	<p>Study design: Case-control</p> <p>Intervention: Cigars, pipes, smokeless tobacco (US snuff)</p> <p>Population and age: 526 newly diagnosed pancreatic cancer patients and 2153 controls, ages 30 – 79 years. From Atlanta, Georgia, Detroit, Michigan, and 10 counties in New Jersey.</p> <p>Observation time: 1986 - 1989</p> <p>Outcomes: Pancreatic cancer</p>	<p>Results: The analysis was restricted to lifelong non-smokers of cigarettes and based on interviews with 154 cases newly diagnosed with carcinoma of the exocrine pancreas and 844 population controls who reported no history of cigarette smoking.</p> <p>There was observed a consistent pattern of increased risk associated with cigar smoking, although these elevations were not statistic significant.</p> <p>Subjects who used smokeless tobacco regularly had a 40% increased risk of pancreatic cancer (95% CI: 0.5 - 3.6) compared with nonusers of tobacco. There was observed a marginally significant increasing risk with increased use of smokeless tobacco (p=0.04); participants who used >2.5 oz of smokeless tobacco a week had an OR of 3.5 (95% CI: 1.1 – 11). Long term use of smokeless tobacco (>20 years) was also associated with a non-significant increased risk (OR=1.5; 95% CI: 0.6 – 4.0).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Our results suggest that heavy use of smokeless tobacco, and to lesser extent, cigar smoking may increase the risk of pancreatic cancer among non-smokers of cigarettes.</p>	<p>Comments: Marginal statistically significans. Small number of cases (7 ever users and 5 only users of smokeless tobacco). Snus and chewing tobacco are analysed together. Also 41% of the patients died before the interview. In the result section it is mention that chewing tobacco user had a higher risk than snuffers. All smokers were excluded in the analyses. Unfortunately a huge reduction of cases otherwise a nice design of the case control study.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Asplund et al, 2003, Sweden</p> <p>Journal Stroke</p> <p>ID-number: # 512</p> <p>Title: Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men. A nested case-control study.</p> <p>Aims: To explore whether the use of snuff, a smokeless tobacco product, increases the risk of stroke in men.</p>	<p>Study design: Case-control study (nested from cohort)</p> <p>Intervention: Cigarette smoking and use of Swedish snuff</p> <p>Population and age: Men; 276 cases and 551 controls Age 25 to 74 years A sub-study performed within the MONICA project and the Västerbotten Intervention Project (VIP) (cohorts)</p> <p>Observation time: From 1985 to September 2000</p> <p>Outcomes: Stroke</p>	<p>Results: The unadjusted odds ratio for stroke in regular cigarette smokers compared with men who never used tobacco was 2.21 (95% CI 1.29 – 3.79).</p> <p>When never-smoking regular snuff dippers (excluding ex-smokers) were compared with men who never used tobacco, the unadjusted odds ratio was 1.05 (95% CI 0.37 – 2.94).</p> <p>The odds ratio for never-snuffing smokers versus never-smoking snuff users was 2.90 (95% CI 0.92 – 9.1).</p> <p>After adjustment for multiple cardiovascular risk factors, the odds ratio for having a stroke was 1.74 (95% CI 0.85 – 3.54) in regular smokers without snuff use and 0.87 (95% CI 0.41 – 1.83) in regular snuff users without smoking.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Whereas regular smoking doubles the risk of stroke in men, snuff use is not associated with any apparent excess risk. Chemical moieties produced by burning tobacco are probably the most important contributors to smokers' excess risk of atherothrombotic disease, including stroke.</p>	<p>Comments: Well controlled study with important information on previous tobacco habits in smokers and snuff users.</p> <p>Good quality due to nested case-control design. No information on dose or duration of snuff use</p> <p>Important findings and good discussion concerning the controversy of snuff used in smoke cessation.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Boffetta et al, 2005, Norway</p> <p>Journal Int J Cancer</p> <p>ID-number:</p> <p>Title: Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs</p> <p>Aims: To conduct a detailed analysis of cancer incidence in a cohort of Norwegian men, in order to estimate the risk of cancer of the pancreas and other organs from use of smokeless tobacco products.</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Smokeless tobacco products (Scandinavian snuff)</p> <p>Population and age: 10136 Norwegian men 31.7% were exposed to snus: Regular current users N=1999 Regular former users N=1216 Never or occasional users N=6921</p> <p>Observation time: From 1966 until date of diagnosis of cancer, date of emigration, date of death, or 31st December 2001, with ever occurred earliest.</p> <p>The analysis of pancreatic cancer risk was based on 220 007 person-years of observation.</p> <p>Outcomes: Pancreatic cancer Oral cancer Pharyngeal cancer Oesophageal cancer Stomach cancer Lung cancer Kidney cancer Urinary bladder cancer</p>	<p>Results: The number of incident cases was 34 for oral and pharyngeal cancer, 27 for esophageal cancer (4 cases of adenocarcinoma), 217 for stomach cancer, 105 for pancreatic cancer, 343 for lung cancer (of which 50 cases of adenocarcinoma), 88 for kidney cancer, and 238 for bladder cancer.</p> <p>There was an increased RR (1.67, 95% CI 1.1-2.50) of pancreatic cancer for 45 cases who ever had used snus., The data were analysed using Cox proportionate hazard regression models which adjusted for other forms of tobacco use but not for alcohol. In addition, a model including a continuous term for amount of tobacco smoke gave a RR for pancreatic cancer in ever snus users of 1.66 (CI 1.06-2.62)</p> <p>The RR of oral/pharyngeal (1.10, CI 0.50-2.41), oesophageal (1.40, CI 0.61-3.24) and stomach cancer (1.11, CI 0.83-1.48) showed modest, non-significant increases.</p> <p>There was non-significant decrease in the RR for lung cancer (0.80, CI 0.61-1.05) or for other cancers included in the analysis.</p> <p>No difference in the RR of pancreatic cancer was evident between former and current users. No increased risk in snuff users that had never been smoking (3 cases) (RR 0.85, CI 0.24-3.07).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Our study suggests that smokeless tobacco products may be carcinogenic on the pancreas. Tobacco-specific N-nitrosamines are plausible candidates for the carcinogenicity of smokeless tobacco products in the pancreas.</p>	<p>Comments: Large cohort study showing increased risk of pancreatic cancer in ever users of snus with apparent lack of confounding effect of smoking. The results are not controlled for alcohol use. The finding of no increase of lung cancer in snus users points against confounding by smoking. Limitation in study is the lack of information on amount and duration of snus use. Very small number of cases (3) who never had smoked and with no increased risk for pancreatic cancer.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Chao et al, 2002, USA</p> <p>Journal Int J Cancer</p> <p>ID-number: # 529</p> <p>Title: Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The cancer prevention study II</p> <p>Aims: To examine stomach cancer mortality in relation to the use of 4 types of tobacco products in men and cigarette smoking in women</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Cigarettes, cigars, pipe and smokeless tobacco (including chewing tobacco and snuff) in men</p> <p>Cigarette smoking in women</p> <p>Population and age: 996 stomach cancer deaths among 467788 men 509 stomach cancer deaths among 588053 women</p> <p>Observation time: 14 years from 1982 to December 31, 1996</p> <p>Outcomes: Stomach cancer deaths</p>	<p>Results: Ever use of any tobacco product were at significantly higher risk of stomach cancer deaths compared to never users (multivariate adjusted RR = 1.68, 95% CI = 1.42-1.98 for men and RR = 1.38, 95% CI = 1.15-1.65 for women).</p> <p>Men who currently smoked cigars (RR = 2.29, 95% CI = 1.49-3.51) or cigarettes (RR = 2.16, 95% CI = 1.75-2.67) were at the highest risk – both increased with smoking duration, followed by men who formerly smoked cigarettes (RR = 1.55, 95% CI = 1.28-1.88) and currently (RR = 1.81, 95% CI = 1.40-2.35) or formerly (RR = 1.57, 95% CI = 1.22-2.03) used more than one type of tobacco. Current pipe smokers, users of smokeless tobacco and former cigar smokers had smaller, but insignificant increases in risk.</p> <p>Women who currently (RR = 1.49, 95% CI = 1.18-1.88) or formerly (RR = 1.36, 95% CI = 1.08-1.71) smoked cigarettes had significantly higher stomach cancer mortality compared to women who never smoked.</p> <p>Men who reported a history of chronic indigestion or gastroduodenal ulcer had substantially higher mortality rates associated with current cigarette (RR = 3.45, 95% CI = 2.05-5.80) or cigar (RR = 8.93, 95% CI = 4.02-19.90) smoking as did men who were current aspirin users.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Prolonged use of tobacco products is associated with increased stomach cancer mortality in man and women.</p> <p>The accumulated evidence from this and other studies supports reconsidering stomach cancer as a tobacco-related cancer.</p>	<p>Comments: Large and well conducted cohort study. All patients with earlier cancer are excluded. Main focus on cigarettes. No dose or duration information regarding smokeless tobacco Both snus users and chewing tobacco users are analysed together. 40% of the men using SLT were also current smokers. The analyses were <u>not</u> adjusted for that.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Coffey and Lombardo, 1998, USA</p> <p>Journal Experimental and clinical psychopharmacology</p> <p>ID-number: # 943</p> <p>Title: Effects of smokeless tobacco-related sensory and behavioural cues on urge, affect, and stress</p> <p>Aims: The hypothesis that smokeless tobacco-related sensory and behavioural cues can act as conditioned stimuli was tested</p>	<p>Study design: Randomisert, kontrollert studie</p> <p>Intervention:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. a single dip of participant's regular ST brand 2. a single dip of a no-nicotine snuff substitute 3. a single dip of a 50/50 mixture of the regular brand with no-nicotine substitute 4. neither snuff nor snuff substitute (no-ST condition) <p>Population and age: 24 male ST users, mean age 20 years (SD 2.1 years)</p> <p>Observation time: 4 experimental sessions</p> <p>Outcomes: Urge, affect and stress</p>	<p>Results: The nicotine content of snuff was manipulated by mixing ST with ST substitute. Affect was manipulated through imagery scripts, stress was induced by a mental arithmetic task, and physiological measures and self-reported affect, stress and urge for ST were collected.</p> <p>Urge for ST was consistently reduced regardless of the nicotine content in the ST conditions. Urge was increased by the stress manipulation and by negative affect when compared with positive affect. Urge for ST was positively correlated with stress and negative affect, but was not correlated with positive affect. Physiological arousal was not related to urge.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Results generally parallel studies of smoking and suggest that ST substitute products may aid ST cessation.</p>	<p>Comments: Some withdrawal symptoms in ST users were suppressed by placebo. The value of the study is limited by lack of comparison with a smoking group, and by a withdrawal period lasting only for 15 min.</p> <p>Earlier tobacco experience not commented.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Critchley JA, Unal B, 2003, UK</p> <p>Journal Thorax</p> <p>ID-number: # 92</p> <p>Title: Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review</p> <p>Aims:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. To identify and describe epidemiological studies 2. To provide narrative and tabular summaries of results 3. To interpret results including the potential impact on the population 	<p>Study design: Systematic review</p> <p>Intervention: Smokeless tobacco (ST), both from Asia, US and Scandinavia</p> <p>Types of studies: Epidemiological studies (cohort study, case-control study, cross-sectional study) with sample size ≥ 500</p> <p>Search strategy: Electronic databases (included Medline, Embase, CINAL, and Dissertation Abstracts), websites (WHO, ASH UK, ASH US, NIH, CDC), and contact with experts including those in the tobacco industry and supplemented with cross checking reference lists of articles.</p> <p>Search in databases: ST or synonyms and epidemiological studies and synonyms. Both key words and MeSH headings were used.</p> <p>Outcome: Oral and oropharyngeal cancer Other cancers Cardiovascular disease All-cause mortality Dental disease Pregnancy outcomes Surgical outcomes Miscellaneous</p>	<p>Results: A narrative review was carried out. Studies were included are oral-oro-pharyngeal cancer: 46, other cancers: 34, cardiovascular diseases: 3, all-cause mortality: 3, dental diseases: 9, pregnancy outcomes: 1.</p> <p>Limitations: Many of the studies lacked sufficient power to estimate precise risks, mainly due to the small number of ST users. Studies were often not designed to investigate ST use, and many also had major methodological limitations including poor control for cigarette smoking and imprecise measurements of exposure. Few studies have adequately considered the non-cancer health effects of ST use.</p> <p>Studies in India showed a substantial risk of oral or oropharyngeal cancers associated with chewing betel quid and tobacco. Studies from other regions and of other cancer types were not consistent.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Chewing betel quid and tobacco is associated with substantial risk of oral cancers in India. Most recent studies from the US and Scandinavia are not statistically significant, but moderate positive association cannot be ruled out due to lack of power. Further rigorous studies with adequate sample sizes are required, especially for cardiovascular disease.</p>	<p>Comments: Only results from US and Scandinavian studies are reported in our HTA. These are:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 US studies (oral-oro-pharyngeal cancer: 3, other cancers: 3, dental diseases: 3) - 8 Scandinavian studies (oral-oro-pharyngeal cancer: 2, other cancers: 2, cardiovascular diseases: 3, dental diseases: 1) <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Eliasson et al, 2004, Sweden</p> <p>Journal Journal of Internal Medicine</p> <p>ID-number: # 485</p> <p>Title: Influence of smoking and snus on the prevalence and incidence of type 2 diabetes amongst men: the northern Sweden MONICA study</p> <p>Aims: To explore the effect of smoking and smokeless tobacco ‘snus’, on the risk of type 2 diabetes</p>	<p>Study design: Cohort (population-based cross-sectional and prospective follow-up study)</p> <p>Intervention: Smoking and smokeless tobacco (Swedish snus)</p> <p>Population and age: A total of 3384 men , aged 25-74 years, who participated in the MONICA study in 1986, 1990, 1994 and 1999, 1170 of whom had an oral glucose test.</p> <p>In 1999, 1757 men from previous cohorts returned for re-examination</p> <p>Observation time: 5, 9 and 13 years</p> <p>Information was collected in 1986, 1990, 1994 and 1999</p> <p>Outcomes: Type 2 diabetes or pathological glucose tolerance (PGT)</p> <p>Compare the prevalence of type 2 diabetes or PGT amongst tobacco users to that of non-users at entry into the study and at follow-up, using odds ratio.</p>	<p>Results: Compared with never users, the age-adjusted risk of prevalent clinically diagnosed diabetes for ever smokers was 1.88 (CI 1.17 – 3.0) and for smokers 1.74 (0.94-3.2). Corresponding odds ratios for snus users were 1.34 (0.65-2.7) and 1.18 (0.48-2.9).</p> <p>We found no increased risk of prevalent PGT in snus users or smokers. Former smokers and snus users had an insignificantly increased risk for PGT. Compared with non-users, the age-adjusted risk of developing clinically diagnosed diabetes during follow-up was 4.63 (1.37-16) in consistent exclusive smokers, 3.20 (1.16-8.8) in ex-smokers and no cases in consistent snus users.</p> <p>The risk of PGT during follow-up was not increased in consistent tobacco users but evident, although not statistically significant, in those who quit snus during the follow-up period, 1.85 (0.60-5.7). Adjustment for physical activity and alcohol consumption did not change the major findings.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The risk of diabetes for snus users was not significantly indreased. Smoking was associated with prevalent and incident cases of diabetes. Ex-tobacco users tended towards more PGT.</p>	<p>Comments: Comprehensive data on previous smoking and snuff use.</p> <p>Well conducted study, but low number of diabetes cases (29 cases).</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country England et al, 2003, Sweden</p> <p>Journal Am J Obstet Gynecol</p> <p>ID-number: Håndsøk</p> <p>Title: Adverse pregnancy outcomes in snuff users</p> <p>Aims: To evaluate the effects of smokeless tobacco use during pregnancy</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Swedish snuff</p> <p>Population and age: Sweden-born women who were delivered of singleton infants: - 789 snuff users - 11.240 smokers - 11.495 nonusers of tobacco products</p> <p>Observation time: 3 months before pregnancy until delivery, from 1999 through 2000</p> <p>Outcome: - birth weight - preterm delivery - preeclampsia in live-born infants in Sweden</p>	<p>Results: Compared with nonusers, adjusted mean birth weight was reduced in snuff users by 39 g (95% CI, 6-72 g) and smokers by 190 g (95% CI, 178-202 g).</p> <p>Preterm delivery was increased in snuff users (adjusted OR 1.98, 95% CI, 1.46-2.68) and smokers (adjusted OR 1.57, 95% CI, 1.38-1.80).</p> <p>Preeclampsia was increased in snuff users (adjusted OR 1.58, 95% CI, 1.09-2.27) but reduced in smokers (adjusted OR 0.63, 95% CI, 0.53-0.75).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Snuff use was associated with increased risk of preterm delivery and preeclampsia. Snuff does not appear to be a safe alternative to cigarettes during pregnancy.</p> <p>In addition to the conclusions from the authors, mean birth weight was reduced in snuff users (by 39 g).</p>	<p>Comments: Well-performed study with high quality. Avoided problems with combination exposures (snuff plus cigarettes). Groups show differences in social and physical characteristics. Data on snuff use late in pregnancy limited (40%).</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Fant, RV et al, 1999, USA</p> <p>Journal Tobacco Control</p> <p>ID-number:</p> <p>Title: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist snuff in humans</p> <p>Aims: To examine: - the nicotine plasma levels produced by use of four popular brands of moist snuff - the physiological and subjective effects of these products in relation to non-tobacco mint snuff</p>	<p>Study design: Controlled study</p> <p>Intervention: 4 brands of moist snuff (chosen on the basis of their known difference in pH, but similar nicotine content – except Skoal Bandits, which contain less tobacco) - Copenhagen - Skoal Long Cut Cherry - Skoal Original Wintergreen - Skoal Bandits - non-tobacco mint snuff</p> <p>Population and age: 10 male volunteers who used smokeless tobacco daily</p> <p>Observation time: 30 min with moist snuff between the cheek and gum, and additional 60 min without snuff.</p> <p>Each subject reported to the laboratory for five experimental sessions.</p> <p>Outcomes: - Plasma nicotine level - Cardiovascular effects (heart rate and blood pressure) - Subjective effects (rating of overall product strength, amount swallowed, how well the product “packed”, increased salivation, burning sensations in the mouth, mouth tingling, and nausea)</p>	<p>Results: Large amounts of nicotine were delivered rapidly to the bloodstream. Maximum mean increase in plasma nicotine concentration was: - Copenhagen, mean 19.5 ng/ml - Skoal Long Cut Cherry and Skoal Original Wintergreen, mean 14.9 ng/ml - Skoal Bandits mean 4.2 ng/ml (2 subjects showed no increase) Peak nicotine concentrations (Tmax) was reached 5-10 minutes before or after removal of snuff from the mouth.</p> <p>The amount of nicotine absorbed and the rate of absorption were related to the pH of the snuff product in aqueous suspension (Copenhagen pH 8.6, Skoal Long Cut Cherry pH 7.5 and Skoal Original Wintergreen pH 7.6).</p> <p>Cardiovascular and subjective effects were related to the amount of nicotine absorbed.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Snuff products are capable of rapidly delivering high doses of nicotine, which can lead to dependence.</p>	<p>Comments: A well controlled randomised study on nicotine absorption and pharmacokinetics from various snuff species.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Galanti et al, 2001, Sweden</p> <p>Journal Scand J Public Health</p> <p>ID-number: # 916</p> <p>Title: Early gender differences in adolescent tobacco use – the experience of a Swedish cohort</p> <p>Aims: To describe early gender differences in the uptake of cigarette smoking and smokeless tobacco among children between 11 and 12 years of age (BROMS Cohort Study)</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Cigarette smoking and oral moist snuff use (Swedish snus)</p> <p>Population and age: 3019 children between 11 and 12 years of age at enrolment 2883 of these (95.5%) participated at follow-up</p> <p>Observation time: 1 year follow-up (1997-98)</p> <p>Outcomes: Gender differences in uptake of cigarette smoking and smokeless tobacco</p>	<p>Results: At baseline, 22% of the boys and 15% of the girls had ever smoked, respectively 8% and 3% had ever used oral moist snuff. One year later, the overall smoking prevalence had markedly increased, as did the transition to more advanced stages of smoking, especially among girls.</p> <p>Among boys who at baseline had only used oral snuff, 41% had also smoked cigarettes at follow-up.</p> <p>Lack of a firm intention to abstain from tobacco use was strongly associated with onset of experimentation within one year, particularly among boys.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Tobacco uptake in pre-adolescence differs between genders, with an earlier initiation among boys and a more rapid transition to regular smoking among girls.</p> <p>In most cases, experimentation with oral snuff among boys marks the transition to cigarette smoking.</p>	<p>Comments: Cohort study with excellent follow-up rate (95.5%). Initial selection.</p> <p>The respondents low baseline age resulted in few observation units, and the short observation time gave low degree of transition between the categories. Follow-up too short for addressing gateway issues.</p> <p>One of the reviewers is co-author of this paper.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Gire and Eissenberg, 2000, USA</p> <p>Journal Psychology of Addictive Behaviors</p> <p>ID-number: #931</p> <p>Title: Placebo control study of acute smokeless tobacco abstinence in young adult men</p> <p>Aims: To examine nicotine and SLT withdrawal in frequent SLT users over a 4.5-hr period under laboratory conditions</p>	<p>Study design: Kontrollert studie</p> <p>Intervention: Smokeless tobacco (SLT), nicotine-free SLT, or no SLT</p> <p>Population and age: 14 white male SLT users, average age was 20.4 years</p> <p>Observation time: 3 sessions á 4.5-hr</p> <p>Outcomes: Subjective measures of withdrawal Physiological measures (heart rate and skin temperature)</p>	<p>Results: Participant-rated measures of craving and desire to use SLT were elevated in the abstinence condition relative to the own-brand and nicotine-free conditions.</p> <p>Heart rate was significantly elevated in sessions in which participants' own brand was administered relative to the nicotine-free and abstinence conditions.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: This study demonstrated that placebo SLT (i.e., no nicotine or tobacco) can suppress some symptoms of tobacco withdrawal. The mechanism by which this placebo-induced tobacco withdrawal suppression occurs is unclear, but it may involve classical conditioning.</p> <p>Future studies examining the duration of a placebo's ability to suppress tobacco withdrawal may help to reveal the mechanism underlying the phenomenon.</p>	<p>Comments: Important study concerning use of placebo. Some withdrawal symptoms in ST users were suppressed by placebo. The value of the study is limited by lack of comparison with a smoking group, and by a withdrawal period lasting only 4 h</p> <p>Earlier tobacco experience not commented.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Haddock et al, 2001, USA</p> <p>Journal Preventive Medicine</p> <p>ID-number: # 559</p> <p>Title: Evidence that smokeless tobacco use is a gateway for smoking initiation in young adult males</p> <p>Aims: To test the hypothesis that smokeless tobacco serves as a gateway drug for smoking among young adult males</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Smokeless tobacco (SLT) use (US snuff)</p> <p>Population and age: 7865 male, US Air force recruits, never smokers. Average age 19.84 years (SD=2.29).</p> <p>The participations was divided into 3 groups based on baseline SLT use status: 7264 never users, 403 (5.1%) current SLT users, 198 (2.5%) past users of SLT</p> <p>32.9% were ethnic minorities</p> <p>Observation time: Prospective follow-up for 1 year</p> <p>Outcomes: Smoking initiation.</p> <p>Smoking at follow-up was defined by 7-day point prevalence (smoking, even a puff, over the past 7 days)</p> <p>The analysis of smoking initiation was statistically adjusted for ethnicity and income.</p>	<p>Results: At the 1-year follow-up 27% of daily users and 26.3% of past users of snuff, reported smoking during the last week. Among the 7264 recruits who did not use snuff at baseline, 12.9% reported smoking at follow-up.</p> <p>SLT use remained a potent predictor of smoking initiation in a multivariate logistic model that included demographic factors and other risk factors for initiation. Current SLT users were 233% more likely to have initiated smoking than nonusers (odd ratio = 2.33, 95% CI = 1.84 - 2.94). Similarly, recruits who reported past SLT use were 227% more likely to begin smoking than participants who had never used SLT (odds ratio = 2.27, 95% CI = 1.64 – 3.15)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Smokeless tobacco use appears to be an important predictor of smoking initiation among young adult males.</p> <p>This study suggests that smoking prevention and cessation programs should also include strategies related to smokeless tobacco use.</p>	<p>Comments: A cohort study with excellent follow-up response rate. Authors fail to report on results of intervention.</p> <p>The study is conducted among recruits in a social arena with smoking ban. The authors have found a correlation between smokeless tobacco (snuff) and experimenting with smoking – not a gateway.</p> <p>Definition of smoking changed from baseline to follow up (from at least 1 cig/day to 1 puff/day). Limited generalizability.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Hatsukami et al, 2004, USA</p> <p>Journal J Natl Cancer Inst</p> <p>ID-number: # 228</p> <p>Title: Evaluation of carcinogen exposure in people who used “reduced exposure” tobacco products</p> <p>Aims: To determine the effect of use of modified reduced-exposure tobacco products on exposure to carcinogens and to compare these toxin exposures to those in people who used medicinal nicotine products as an aid to quitting smoking</p>	<p>Study design: Randomisert studie</p> <p>Intervention: Swedish snus or nicotine patch (for smokeless tobacco users), OMNI cigarettes or nicotine patch (for smokers)</p> <p>Population and age: 54 users of smokeless tobacco 51 cigarette smokers</p> <p>Observation time: June 2001 to November 2002</p> <p>Assessments were made weekly during 2 weeks of baseline normal tobacco use and 4 weeks of treatment.</p> <p>Outcomes: Carcinogen exposure</p> <p>All were assessed for urinary levels of total NNAL [4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol and its glucuronide], metabolites of the tobacco specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.</p> <p>Smokers were also assessed for levels of 1-hydroxypyrene (1-HOP), a biomarker of polycyclic aromatic hydrocarbon uptake.</p>	<p>Results: Primary data analyses were conducted on 41 users of smokeless tobacco and 38 cigarette smokers who met the inclusion criteria.</p> <p>Total NNAL levels were statistically significant lower in users of smokeless tobacco after they switched to snus or to nicotine patch ($p < 0.001$ for both groups) than they were before the switch although the overall mean total NNAL level among subjects who used the nicotine patch was statistically significantly lower than that among those who used snus (mean = 1.2 and 2.0 pmol of NNAL/mg of creatinine, respectively; mean differences = 0.9 pmol of NNAL/mg of creatinine, 95% CI = 0.2 to 1.5; $p = 0.008$).</p> <p>Compared with baseline levels, total NNAL levels ($p = 0.003$), but not 1-HOP levels, were statistically significantly reduced in cigarette smokers who switched to the OMNI cigarette, although both total NNAL levels and 1-HOP levels were statistically significant reduced in smokers who switched to the nicotine patch ($p = 0.001$ for both). The overall mean total NNAL levels among smokers who used the nicotine patch was statistically significantly lower than that among smokers who used the OMNI cigarette (mean = 1.2 and 1.9 pmol of NNAL/mg of creatinine, respectively; mean difference = 0.6 pmol of NNAL/mg of creatinine, 95% CI = 0.1 to 1.1; $p = 0.022$).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Switching to reduced-exposure tobacco products or medical nicotine can decrease levels of tobacco-associated carcinogens, with greater reductions being observed with medical nicotine. Medical nicotine is a safer alternative than modified tobacco products.</p>	<p>Comments: Randomized study from USA, using Swedish snus. Comparing nicotine patches and Swedish moist snus in men using American smokeless tobacco. Very good study with objective measures of carcinogen exposures. The content of different metabolites and cotinine were measured in urine. Switching from US smokeless tobacco to either snus or nicotine patch. Even if switching to snus resulted in 52% reduction in mean total urinary NNAL, 11/19 had more than 50% reduction, 5/19 had 15% to 50% reduction, whereas 2/19 had an increase (17% and 28%, respectively). Switching to nicotine path reduced mean total urinary NNAL to 89%. Excellent verification of tobacco product use with anatabine and tobacco smoke exposure with CO to reveal non-compliance.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Hayes et al, 1994, USA</p> <p>Journal Cancer Causes and Control</p> <p>ID-number: # 364</p> <p>Title: Tobacco use and prostate cancer in Blacks and Whites in the United States</p> <p>Aims: To examine the reasons for the large racial difference in prostate cancer including the possible role of tobacco use</p>	<p>Study design: Case-control</p> <p>Intervention: Tobacco use (cigarettes, pipe, cigars, chewing tobacco and US snuff)</p> <p>Population and age: 981 pathologically confirmed cases of prostate cancer (479 Blacks, 502 Whites) 1315 controls (594 Blacks, 721 Whites) Age 40 – 79 years</p> <p>Observation time: Patients were newly diagnosed with pathological confirmed prostate cancer between 1 August 1986 and 30 April 1989</p> <p>Outcomes: Prostate cancer</p>	<p>Results: No excesses in risk for prostate cancer were seen for former cigarette smokers, in Blacks (OR=1.1, 95% CI=0.7-1.5) and in Whites (OR=1.2, CI=0.9-1.6), or for current cigarette smokers, in Blacks (OR=1.0, CI=0.7-1.4) and in Whites (OR=1.2, CI=0.8-1.7). Increase in risk were not noted for smokers of 40 or more cigarettes per day, among former (OR=1.4, CI=1.0-1.5) and current (OR=1.5, CI=1.0-2.4) smokers. Duration of cigarette use and cumulative amount of cigarette use (pack-years) were not associated with prostate cancer risk for Blacks or Whites. By age, only the youngest subjects, aged 40 to 59 years, showed excess risk associated with current (OR=1.5, CI=1.0-2.3) and former (OR=1.7, CI=1.1-2.6) use of cigarettes, but there were no consistent patterns in this group according to amount or duration of smoking. Risks also were not elevated for former or current users of pipes, cigars, or chewing tobacco, but the risk associated with current snuff use was OR=5.5 (CI=1.2-26.2). This subgroup finding may have been due to chance.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The results may be consistent with a small excess risk for prostate cancer associated with tobacco use, but the lack of consistent findings in population subgroups and the lack of a clear dose-response relationship argue more strongly that no causal association exists. The data do not indicate that the Black-White difference in prostate cancer risk is related to tobacco use.</p>	<p>Comments: Focused on differences between black and white men. Low number of cases (3 black and 7 white former snuff users, and 7 black and 3 white current users of snuff). The risk was not elevated for formers or current pipe smokers or for chewing tobacco but for snuffers. No quantification of use of smokeless tobacco. Unknown about earlier smoking habits in the SLT group. The results may be due to chance and no causal association. Well performed study.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Helgason et al, 2004, Sweden</p> <p>Journal European Journal of public health</p> <p>ID-number: # 482</p> <p>Title: Factors related to abstinence in a telephone helpline for smoking cessation</p> <p>Aims: To assess the relationship between a number of factors and the probability of being abstinent 12 months after first contact with the Swedish quit line</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Telephone helpline for smoking cessation with reactive treatment (no contact initiated by the counsellors) and proactive treatment (four or five contacts initiated by the counsellors after the first call).</p> <p>Population and age: 694 smokers for reactive treatment and 900 smokers for proactive treatment. Age ≤ 20 to ≥ 71</p> <p>Observation time: 12-month follow-up from April to Oct 1999. The subjects were followed up 12 months after the first call using a mailed questionnaire assessing current abstinence, stages of change and factors potentially related to abstinence rates</p> <p>Outcomes: Factors related to abstinence (nicotine use, stage at change at first call, nicotine replacement therapy, smokeless tobacco (Swedish snus), exposure to second hand smoke, treatment compliance, periods of depressive mood og stress and the use of additional support)</p>	<p>Results:</p> <p><i>Reactive cohort:</i> 71% participated in the 12-month follow-up, no differences in response rate between men and women.</p> <p><i>Proactive cohort:</i> 70% returned the follow-up questionnaire.</p> <p>The overall abstinence was higher in the proactive group compared to the reactive group, 33% and 28% respectively, but it was not statistically significant. When analysed separately, women were significantly more likely to be absent in the proactive group than men.</p> <p>Use of smokeless tobacco was not related to abstinence (reactive cohort: crude OR (95% CI) 1.5 (0.9-2.7), adjusted (for age, gender, and all variables significantly related to outcome in the crude analysis) OR (95% CI) 1.5 (0.7-3.3)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The present results indicate that a professionally run reactive quit line may significantly increase 12-month abstinence rates in motivated smokers trying to quit. A more resource demanding proactive service may further enhance quit rates in female smokers. Smokers attempting to quit with alternative nicotine delivery systems should be advices to use medical nicotine replacement therapy and avoid using smokeless tobacco like 'snus'.</p>	<p>Comments: Some selection of the material is likely in this study on smokers intending to quit and who were in contact with a telephone help-line.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Hergens et al, 2005, Sweden</p> <p>Journal Epidemiology</p> <p>ID-number:</p> <p>Title: Swedish moist snuff and myocardial infarction among men</p> <p>Aims: To assess whether long-term use of Swedish moist snuff increases the risk of acute myocardial infarction</p>	<p>Study design: Case-control</p> <p>Intervention: Swedish moist snuff</p> <p>Population and age: 1760 men, age 45-70 years</p> <p>Observation time: Men who had a myocardial infarction in 1992-1994</p> <p>Outcome: Myocardial infarction</p>	<p>Results: Tobacco use data was available for 1432 cases and 1810 controls.</p> <p>After adjustment for age, hospital catchment area, and smoking, the relative risk of first acute myocardial infarction was 1.1 (95% CI=0.8-1.5) for former snuff users and 1.0 (0.8-1.3) for current snuff users. Analyses limited to either nonfatal or fatal cases did not change the results.</p> <p>Among the controls, the consumption of smokeless tobacco was strongly associated with certain risk factors for myocardial infarction such as smoking, hypertension, and high body mass index.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The hypothesis that smokeless tobacco increases the risk for myocardial infarction is not supported in the present study.</p>	<p>Comments: Very well-performed study with excellent diagnosis and case identification. From 2 cohorts: 1) Stockholm area 2) Västernorrland area and with a first myocardial infarction (fatal and nonfatal). Participation rate 77%. Lower participation returning questionnaire among fatal cases (65%, next of kin) than among nonfatal cases (85%), 78% in controls. Less answers on tobacco use from controls (75%) than cases (81%). Separate analyses were performed for ex-smoking snus users and non-tobacco snus users.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Holm et al, 1991, Sweden</p> <p>Journal Psychopharmacology</p> <p>ID-number: # 373</p> <p>Title: Nicotine intake and dependence in Swedish snuff takers</p> <p>Aims: - To examine the rate of absorption of nicotine in Swedish snuff users, and the blood levels maintained by regular users - To gather questionnaire measures of dependence in snuff users, and to compare both dependence and nicotine intakes in snuff users with those in cigarette smokers</p>	<p>Study design: Cohort (2 studies)</p> <p>Intervention: Swedish snuff, cigarettes</p> <p>Population and age: <i>Study 1:</i> 10 regular users of snuff (9 men, 1 woman, mean age 32.6 years) <i>Study 2:</i> 27 regular snuff users, males, mean age 28.6 years 35 cigarette smokers; 12 men, 23 women, mean age 39.7 years</p> <p>Observation time: <i>Study 1:</i> 2 g snuff pinch for 30 min after overnight abstinence Blood sample prior to dosing and at 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 30,35, 40, 45, 50 and 60 min after placing snuff in the mouth <i>Study 2:</i> Pinch of usual snuff or 1 cigarette of usual brand Blood sample 1 min after extinguishing the cigarette, and 5-15 min after discarding the snuff</p> <p>Outcomes: <i>Study 1:</i> Nicotine absorption <i>Study 2:</i> Nicotine absorption and subjective reported dependence</p>	<p>Results: <i>Study 1:</i> Absorption from a single pinch (2g) after overnight abstinence was fairly rapid. The increment in plasma nicotine concentrations averaged 9.9 ng/ml (SD 6.5) after 10 min and peaked at 14.5 ng/ml (SD 4.6) shortly after discarding at 30 min. <i>Study 2:</i> Among the habitual snuff takers and cigarette smokers studied on a day of normal snuffing/smoking, peak blood nicotine levels after use were similar (averaging 36.6 ng/ml (SD 14.4) and 36.7 ng/ml (SD 16.6), respectively), but there was a tendency to higher cotinine levels in the snuff users (399.2 ng/ml vs 306.3 ng/ml).</p> <p>The snuff takers and cigarette smokers reported similar levels of subjective dependence on tobacco.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Nicotine is absorbed quite rapidly from Swedish oral snuff. As with cigarette smoking, the majority of regular snuff users are dependent on nicotine and have blood nicotine levels similar to those of smokers.</p> <p>Epidemiological investigations are required to ascertain whether or not the substantial nicotine intake from smokeless tobacco use poses any risk to health.</p>	<p>Comments: Study 1 is a pharmacokinetic study aiming at plasma nicotine levels after controlled snuff intake. Only one standard dose was tested and only single dose administration.</p> <p>Study 2 measured plasma nicotine in smokers and snuff users (current smokers in the last group were excluded). The questions used to describe similar degree of dependence in the smoking and snuff group might have been too general.</p> <p>Good comparison between smoking and use of snuff concerning blood nicotine levels.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Larsson et al, 1991, Sweden</p> <p>Journal J Oral Pathol Med</p> <p>ID-number: # 794</p> <p>Title: Reversibility of snuff dippers' lesion in Swedish moist snuff users: a clinical and histologic follow-up study</p> <p>Aims: To assess possible reversibility of oral mucosal changes, associated with the use of Swedish moist snuff, after change of habit</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Swedish snuff</p> <p>Population and age: Biopsies from 252 regular snuff users; 184 using loose snuff and 68 using portion-bag packed snuff Age 21 to 70 years</p> <p>Observation time: 3-6 months</p> <p>Outcomes: Reversibility of oral mucosal changes</p>	<p>Results: 29 subjects, 3 showing Degree 2 lesions, 21 Degree 3 lesions and 5 Degree 4 lesions, all of them loose snuff users were identified. All the 29 users were re-examined clinically histologically after 3-6 months. The re-biopsy was always secured from the same mucosal area as the original biopsy.</p> <p>At follow-up, 20 subjects had either stopped their snuff habit or changed to portion-bags and changed placement of the quid. All of them showed a healthy mucosa at the previous biopsy site and normal tissue in the histologic examination of the re-biopsies. Seven subjects had changed to portion-bags and variably reduced their daily exposure to snuff. At follow-up they presented with less pronounced clinical changes and the re-biopsies showed evidence of reduced epithelial changes.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: One major conclusion from this study is that tissue changes, clinically as well as histologically, are reversible following cessation of snuff habit. This statement is also valid for such parameters used to define dysplasia which may occasionally occur in snuff dippers' lesion.</p>	<p>Comments: Small cohort study aiming at the reversibility of ST lesions.</p> <p>Earlier tobacco experience not commented.</p> <p>Important finding with data based upon good clinical and histological criteria.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Lindström M & Isacson S-O 2002, Sweden</p> <p>Journal Addiction</p> <p>ID-number: # 547</p> <p>Title: Smoking cessation among daily smokers, aged 45-49 years: a longitudinal study in Malmö, Sweden</p> <p>Aims: To investigate differences in snuff consumption, socio-demographic and psychosocial characteristics between baseline daily smokers who had remained daily smokers, become intermittent smokers or stopped smoking at the 1-year follow up</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Use of snuff among daily smokers who quits or reduces the consumption of cigarettes</p> <p>Population and age: 12 507 persons 45-69 years</p> <p>Observation time: 1 year</p> <p>Outcome: Transition between smoking categories</p>	<p>Results: Daily smokers who had become intermittent smokers were at baseline snuff consumers to a much higher extent, OR 1.94 (1.07-3.51) than the total population.</p> <p>Daily smokers who had stopped smoking were also to higher extent consumers of snuff, but the correlation was not statistical significant (1.11, CI 0.54-2.26).</p> <p>Daily smokers who remained daily smokers were at lesser extent consumers of snuff than the total population (OR 0.67, CI 0.51-0.87).</p> <p>Men (8.4%) had to a higher extent stopped smoking than women (6.4%) (p<0.001). No sex differences were observed between daily smokers who had become intermittent smokers. Snuff consumption were at baseline 12.7% for men and 0.1% for women.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Snuff consumption may explain a part of the increase in smoking cessation among men as opposed to women. The authors suggest that other social and work related factors are more important explanations.</p>	<p>Comments: The study has not use of snus as cessation aid in focus. Role of snus difficult to gauge from presented data</p> <p>Very large survey with high response rate (86 %). Few questions about snus.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Martin et al, 1999, USA</p> <p>Journal JADA</p> <p>ID-number: # 919</p> <p>Title: Oral Leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use</p> <p>Aims:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to estimate the prevalence of ST use among new USAF recruits - to evaluate the recruits' risk of developing oral leukoplakia associated with the use of smokeless tobacco - to describe the response of leukoplakic lesions after six weeks of involuntary tobacco use cessation 	<p>Study design: Case-control (with a nested cohort study)</p> <p>Intervention: Smokeless tobacco (including US snuff)</p> <p>Population and age: 3051 male USAF basic military trainees, mean age 19.5 years</p> <p>Observation time: Between September and December 1996</p> <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prevalence of smokeless tobacco use - oral leukoplakia 	<p>Results: Of the 3051 male trainees examines 9.9% (302/3051) were identified as current ST users.</p> <p>Among current ST users 39.4% (199/302) had leukoplakia vs. 1.5% (42/2749) of non-users of ST (OR=41.9, 95%CI=28.1-62.6).</p> <p>At the end of the involuntary cessation of tobacco use, 97.5% of these leukoplakic lesions had complete clinical resolution.</p> <p>The type of ST used (snuff vs chewing tobacco), amount used (cans or pouches per day), length of use (months), number of days since last use and brand of snuff used were significantly associated with the risk of developing leukoplakic lesions among ST users).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The important new finding from this investigation is that if a young, otherwise healthy man with leukoplakic lesions stops using tobacco for six weeks, most of his leukoplakic lesions will resolve clinically.</p> <p>Use of ST, specifically snuff, is strongly associated with development of oral leukoplakia in young adult men.</p>	<p>Comments: Well designed study with high follow-up rate.</p> <p>The study concentrated on ST-use. ST-users who also smoked cigarettes had lower risk of developing leukoplakic lesions.</p> <p>Earlier tobacco experience not commented.</p> <p>Surprising results as to the rapid remission of snuff induced lesions.</p> <p>Quality of the study: 2++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country McChargue and Collins, 1998, USA</p> <p>Journal Experimental and Clinical Psychopharmacology</p> <p>ID-number: # 134</p> <p>Title: Differentiating withdrawal patterns between smokers and smokeless tobacco users</p> <p>Aims: 1) To document smokeless tobacco withdrawal patterns 2) To examine differential withdrawal responses between smokers and smokeless users</p>	<p>Study design: Eksperimentell, kontrollert studie</p> <p>Intervention: Smoking and smokeless tobacco use (US snuff)</p> <p>Population and age: 19 male (10 smokeless tobacco users, 9 smokers) age 18 to 21 years</p> <p>Participants reported at least 1 year of continuous and daily nicotine use, were not currently attempting to stop or cur down on smoking or smokeless use, and did not report a history of multiple forms of nicotine use (e.g smokes and uses smokeless tobacco)</p> <p>Observation time: 48 hr x 2 (1 condition per week)</p> <p>Outcomes: Smokeless tobacco withdrawal patterns Differential withdrawal responses between smokers and smokeless users</p>	<p>Results: The Withdrawal Symptoms Checklist was administered to assess cognitive and affective changes. Both smokers and smokeless users experienced substantially more withdrawal at 48-hr deprivation compared to the 48-hr non-deprivation condition. Participants in both groups endorsed decreasingly fewer withdrawal symptoms from 0 to 48 hr on non-deprivation days.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Smokeless tobacco users do not appear to experience less intense withdrawal patterns. Further research with this population is needed.</p> <p>Repeated measures may bias deprivation effects by using only baseline comparisons. Our study is the first to systematically examine the importance of stabilization.</p>	<p>Comments: Good method of measuring withdrawal symptoms.</p> <p>The smokers had only smoked during the last year prior to investigation, the ST-users had only used ST during this period.</p> <p>Small groups. The groups are probably too small to recognize all possible differences between smokers and ST-users during withdrawal.</p> <p>Quality of the study: 1+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Muscat et al, 1997, USA</p> <p>Journal Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention</p> <p>ID-number: #629</p> <p>Title: Smoking and Pancreatic Cancer in Men and Women</p> <p>Aims: To examine the effects of tobacco use on pancreatic cancer using a large case-control study based on direct interviews.</p>	<p>Study design: Case-control (hospital-based study)</p> <p>Intervention: Tobacco use (cigarettes, pipe, cigars, chewing tobacco and US snuff)</p> <p>Population and age: 484 male and female patients with pancreatic cancer 954 control subjects Age between 21 and 80</p> <p>Observation time: Interviewed between 1985 and 1993</p> <p>Outcomes: Pancreatic cancer</p>	<p>Results: Compared to never smokers, the OR for current cigarette smokers was 1.6 (95% CI, 1.1-2.4) for men and 2.3 (95% CI, 1.4-3.5) for women. In women, but not in men, there was a trend in the ORs with years of daily cigarette consumption ($p < 0.01$). Filter cigarettes offered no protective advantage compared to non-filter cigarettes.</p> <p>Among men, the OR was 2.1 (95% CI 1.2-3.8) for pipe/cigar smokers and 3.6 (95% CI 1.0-12.8) for tobacco chewers.</p> <p>Tobacco smoke causes pancreatic cancer when inhaled into the lungs. Tobacco juice may also cause pancreatic cancer when ingested or absorbed through the oral cavity.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: These data suggests that smoking is a cause of pancreatic cancer in women and that the risks for female smokers are comparable to male smokers. Nevertheless, the causes of most pancreatic cancers are unknown.</p>	<p>Comments: Low number of cases (two male and three male controls using snuff) and few users of chewing tobacco (six male cases and five male controls), but there is a suggesting of an increase in risk</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country O'Connor et al, 2003, USA</p> <p>Journal Nicotine & Tobacco Research</p> <p>ID-number: # 64</p> <p>Title: Regular smokeless tobacco use is not a reliable predictor of smoking onset when psychological predictors are included in the model</p> <p>Aims: Reanalyzing of TAPS to assess whether including psychological predictors of smoking affected the smokeless tobacco gateway effect described in Tomar (Nicotine & tobacco research, vol 5, 2003)</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Psychosocial predictors of smoking</p> <p>Tobacco use (smokeless tobacco (US snuff and chewing tobacco) and cigarettes)</p> <p>Population and age: Young males (n=3996) aged 11 – 19 years at baseline</p> <p>Observation time: 4 years</p> <p>Data derived from the 1989 Teenage Attitudes and Practices Survey (TAPS-I) and its 1993 follow-up (TAPS-II)</p> <p>Outcomes: Smoking initiation Initiation of smokeless tobacco use Smoking quit rates</p>	<p>Results: The authors analysed TAPS (earlier analysed by Tomar) to assess whether including psychosocial predictors of smoking affected the smokeless tobacco gateway effect.</p> <p>Experimenting with smoking, OR=2.09 (95% CI=1.51-2.90); below average school performance, OR=9.32 (95% CI=4.18-20.77); household members smoking, OR=1.49 (95% CI=1.13-1.95); frequent depressive symptoms, OR=2.19 (95% CI=1.25-3.84); fighting, OR=1.48 (95% CI=1.08-2.03); and motorcycle riding, OR=1.42 (95% CI=1.06-1.91) diminished the effect of both regular, OR=1.68 (95% CI=0.83-3.41), and never regular smokeless tobacco use, OR=1.41 (95% CI=0.96-2.05), to be statistically unreliable.</p> <p>Analyzing results from a sample of true never smokers (never a single puff) showed a similar pattern of results.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Our results indicate that complex multivariate models are needed to evaluate recruitment to smoking and single factors that are important in that process. Tomar's analysis should not be used as reliable evidence that smokeless tobacco may be a starter product for cigarettes.</p>	<p>Comments: A re-analysis of Tomar with an extended model (including psychosocial variables) which shows that Tomar's result was a spurious correlation. Tomar & Loree have after that, in an authors reply in Addiction (2004), done another analysis with O'Connors model were they again found a significant correlation.</p> <p>The authors argue that Tomar overstates gateway theory in interpreting TAPS data. The reviewer agrees.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Rodu et al, 2003, Sweden</p> <p>Journal Journal of internal medicine</p> <p>ID-number: # 86</p> <p>Title: Evolving patterns of tobacco use in northern Sweden</p> <p>Aims: To describe the evolving patterns of tobacco use in the northern Sweden population over the period 1986-1999</p>	<p>Study design: Cohort (Prospective follow-up study)</p> <p>Intervention: Tobacco use (including Swedish snus) at entry and follow-up of study.</p> <p>Population and age: 1651 men and 1756 women, aged 25 – 64 years who were enrolled in the northern Sweden MONICA project.</p> <p>Observation time: 1986 – 1999 Entry in 1986, 1990, 1994, and follow-up in 1999.</p> <p>Outcomes: Description of the stability of tobacco use over a period of 5 – 13 years ending in 1999.</p>	<p>Results: Smoker who never had used snus (57%) were at much higher extent still smokers at follow up, compared to smokers who also had used snus (37%).</p> <p>At follow-up 39% of the combined users (smoking and snus) was still combined users. 43% of combined users had switched to snus and 6% had switched to cigarettes. 12% of the baseline combined users had stopped all tobacco use at follow up.</p> <p>Women (69%) maintained their smoking to a higher extent than men (54%) during follow up.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The use of snus played a major role in the decline of smoking rates amongst men in northern Sweden.</p> <p>The evolution from smoking to snus occurred in the absence of a specific public health policy encouraging such a transition and probably resulted from historical and societal influences.</p>	<p>Comments: Snus plays a role in decreasing prevalence of smoking among men but not in women, in northern Sweden. The magnitude of that effect is unclear. The role played by social factors is not addressed by this study.</p> <p>Prospective follow-up study of good-fair quality. Response rate 72 %.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Schroeder et al, 2002, USA</p> <p>Journal Cancer Cases and Control</p> <p>ID-number: #8</p> <p>Title: A case-control study of tobacco use and other non-occupational risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma (US)</p> <p>Aims: To evaluate associations of tobacco use and other non-occupational risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p>Study design: Case-control</p> <p>Intervention: Tobacco use (cigarettes, cigars, pipe tobacco, chewing tobacco and US snuff) Hair-dye use History of hemolymphatic cancer in blood relatives</p> <p>Population and age: 68 t(14;18)-positive cases 114 t(14;18)-negative cases 1245 controls White men age 30 and older</p> <p>Observation time: Interviews between August 1981 and May 1984</p> <p>Outcomes: t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p>Results: Family history of hemolymphatic cancer was associated with t(14;18)-negative non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (OR2.4, 95% CI 1.4-3.9), but not t(14;18)-positive NHL.</p> <p>Cigarette smoking was weakly associated with t(14;18)-positive NHL (OR 1.7, CI 0.9-3.3), but ORs decreased as smoking increased. Chewing tobacco was associated with t(14;18)-positive NHL, particularly when use began before age 18 (OR 2.5, CI 1.0-6.0, 13 exposed cases).</p> <p>ORs for both case-subtypes were doubled among hair-dye users.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Cigarette smoking was not clearly associated with t(14;18)-positive NHL. Family history may be a marker for factors that act specifically through t(14;18)-negative pathogenic mechanisms.</p>	<p>Comments: A study from USA in men with Non-Hodgkin's lymphoma. Only 29% of all cases were sub-typed. 40% of the archival samples were found. In those translocation status was determined with PCR assay. No increased risk among cases compared to controls in snuff or chewing tobacco users or in any tobacco users. Unexpected (inverse) dose-response for cigarettes.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Tomar et al, 1997, USA</p> <p>Journal J Dent Res</p> <p>ID-number: # 626</p> <p>Title: Oral mucosal smokeless tobacco lesions among adolescents in the United States</p> <p>Aims:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. estimate the prevalence of smokeless tobacco lesions among schoolchildren in US 2. describe how the prevalence of these lesions may differ among sociodemographic groups 3. investigate the association between smokeless tobacco lesions and the use of cigarettes, oral tobacco and alcohol 4. characterize the association between the patterns of use of these substances and the presence and severity of smokeless lesions 	<p>Study design: Case-control</p> <p>Intervention: Use of snuff (US snuff), chewing tobacco, cigarettes, and alcohol</p> <p>Population and age: 17027 schoolchildren aged 12 to 17 years</p> <p>Observation time: Data from the 1986-1987 National Survey of Oral Health in US School Children were used to examine the cross-sectional relationship between the use of tobacco and alcohol and the presence of white or whiteish oral soft-tissue lesions.</p> <p>Outcomes: Oral mucosal lesions</p>	<p>Results: Smokeless tobacco lesions were detected in 1.5% of students (projects to about 300 000 nationally), including 2.9% of males and 0.1% females. These lesions were more prevalent among whites (2.0%) than among African-Americans (0.2%) or Hispanics (0.8%). Modeling with multivariate logistic regression revealed that, among white males, current snuff use was the strongest correlate of lesions (OR = 18.4; 95% CI 8.5-39.8), followed by current chewing tobacco use (OR = 2.5; 95% CI 1.3-5.0).</p> <p>Lesions were strongly associated with duration, monthly frequency, and daily minutes of use of snuff and chewing tobacco.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: These data suggests that snuff may be a stronger risk factor than chewing tobacco for smokeless tobacco lesions, but use of either of these forms of oral tobacco exhibits a dose-response relationship with the occurrence of lesions.</p> <p>We found little evidence that the use of alcohol or cigarettes may increase the risk of smokeless tobacco lesions. Preventing smokeless tobacco lesions and their possible malignant transformation may be best accomplished among adolescents by preventing the use of snuff and chewing tobacco.</p>	<p>Comments: Large material with good clinical examination. A case-control like design including close to 20 000 students. The size of the sample is the main strength of this study as is the oral examinations of all participants.</p> <p>Earlier tobacco experience not commented.</p> <p>Face-to-face interviews might lead to under-reporting of some behaviours that the subjects believe to be illegal or socially unacceptable.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Tomar, 2003, USA</p> <p>Journal Nicotine & Tobacco Research</p> <p>ID-number: # 508</p> <p>Title: Is use of tobacco a risk factor for cigarette smoking? The US experience</p> <p>Aims: To test the hypothesis: 1)the rate of smoking initiation is higher among males who use smokeless tobacco than among nonusers 2)the rate of smokeless tobacco initiation is higher among smokers than among non-smokers 3)smoking quit rates are no higher for males who begin using smokeless tobacco than for those who do not</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Tobacco use (smokeless tobacco (US snuff and chewing tobacco) and cigarettes)</p> <p>Population and age: Young males (n=3996) aged 11 – 19 years at baseline</p> <p>Observation time: 4 years</p> <p>Data derived from the 1989 Teenage Attitudes and Practices Survey (TAPS-I) and its 1993 follow-up (TAPS-II)</p> <p>Outcomes: Smoking initiation Initiation of smokeless tobacco use Smoking quit rates</p>	<p>Results: Young males who were not smokers in 1989 but regularly used smokeless tobacco were more than tree times as likely as never users to be current smokers 4 years later (23.9% vs 7.6%), adjusted OR=3.45 (95% CI=1.84-6.47).</p> <p>In contrast, 2.4% of current smokers and 1.5% of never smokers at baseline became current regular smokeless tobacco users by follow-up.</p> <p>More than 80% of baseline current smokers were still smokers 4 years later, and more than 40% of baseline current regular smokeless tobacco users became smokers either in addition to or in place of smokeless tobacco use.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: It appears that smokeless tobacco may be a starter product for subsequent smoking among young US males but may have little effect on quitting smoking.</p>	<p>Comments:</p> <p>A national representative sample. Self report can give underestimates of prevalence and intensity. The same material is re-analysed of O'Connor with another result.</p> <p>Gateway theory discussed but not convincingly proven.</p> <p>Very large household interview cohort study. Reached 62 % of initial sample in TAPS I. In TAPS II, 87.1 % of that sample were interviewed.</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Wetter et al, 2002, USA</p> <p>Journal Preventive Medicine</p> <p>ID-number: # 532</p> <p>Title: Concomitant use of cigarettes and smokeless tobacco: Prevalence, correlates and predictors of tobacco cessation</p> <p>Aims: To examine: 1)prevalence of concomitant smoking and ST use in a sample of employed adults 2)correlates of concomitant use 3)tobacco use and cessation patterns over time among concomitant users 4)prospective predictors of tobacco cessation</p>	<p>Study design: Cohort</p> <p>Intervention: Concomitant tobacco use (cigarettes and smokeless tobacco (dip, US snuff, chewing tobacco))</p> <p>Population and age: 6280 employed adults residing in the south-eastern US: At baseline there were: 232 (4%) concomitant users 1227 (20%) smokers only 891 (14%) ST users only 1505 (24%) former smokers 2425 (39%) non-users</p> <p>The sample was primarily male (80%). Among the women (n=1239) there were no concomitant users.</p> <p>Observation time: 4 years</p> <p>The Working Well cancer prevention trial. Participants were assessed at baseline and followed-up 4 years later.</p> <p>Outcomes: Prevalence of concomitant use Correlates of concomitant use Use and cessation patterns among concomitant users Predictors of tobacco cessation</p>	<p>Results: The study yielded several key findings:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) the prevalence of concomitant use was high among males and non-existent among females 2) the characteristics of concomitant users were relatively distinct from those of both smokers and smokeless tobacco users 3) concomitant users exhibited substantial variability in their tobacco use patterns and were less likely to stop using tobacco than were smokers or smokeless tobacco users 4) indicators of nicotine dependence predicted tobacco cessation for both smokers and smokeless tobacco users, but were largely unrelated to tobacco cessation among concomitant users 5) demographics, environmental variables, and measures derived from the transtheoretical model were not consistent predictors of tobacco cessation after controlling for nicotine dependence. <p>Conclusions as stated by the authors: Data indicate that almost as many ST users initiate smoking as vice versa.</p>	<p>Comments:</p> <p>Authors do not separate chew/snuff. SLT use has poor predictive value on cessation/initiation.</p> <p>Workplace cohort study with limited follow-up (52-66%).</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Yuan et al, 1998, USA</p> <p>Journal Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention</p> <p>ID-number: #340</p> <p>Title: Tobacco use in Relation to Renal Cell Carcinoma</p> <p>Aims: To examine in detail the relationship between tobacco use and Renal Cell Carcinoma (RCC)</p>	<p>Study design: Case-control</p> <p>Intervention: Tobacco use (cigarettes, and non-cigarette products (cigar, pipe, chewing tobacco, snuff))</p> <p>Population and age: 1204 RCC patients 1204 controls Age between 25 and 74 years</p> <p>Observation time: Histological confirmed RCC between April 1986 and December 1994</p> <p>Outcomes: Renal Cell Carcinoma (RCC)</p>	<p>Results: Cigarette smoking was associated with a statistically significant 35% increase in the risk of RCC (OR 1.35; 95% CI 1.14-1.60). The risk increased with increasing number of cigarettes smoked per day (two-sided $p < 0.001$, linear trend test). Former smokers (OR 1.24; CI, 1.02-1.50) had lower risk of RCC than current smokers (OR 1.53; CI, 1.23-1.90). Compared with current smokers, those who quit smoking 10 or more years ago experienced a statistically significant 30% reduction in the risk of RCC. Current smokers who smoked 40 or more cigarettes/day experienced a nearly 2-fold increase in the risk of RCC compared with lifelong non-smokers. The association between cigarette smoking and RCC was similar in men and women. There were no measurable differences in the risk of RCC between those who inhaled cigarette smoke deeply and those who inhaled lightly after adjustment for the number of cigarettes smoked per day and current smoking status.</p> <p>After the effect of cigarette smoking was accounted for, heavy cigar smokers (14 or more cigars/week) exhibited a statistically significant 70% increase in the risk of RCC, but no increased risk of RCC was observed for the use of pipes or smokeless tobacco.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: This large-scale population-based case-control study confirms that cigarette smoking is a causal factor for RCC development. Seventeen percent of RCC (21% in men and 11% in women) in Los Angeles, California, can be attributed to cigarette smoking.</p>	<p>Comments: Good study, but few cases (5) and controls (4) for those who only used smokeless tobacco. No increased risk in SLT users, while cigarette smokers had a dose-response relationship to renal cell carcinoma. The authors have statistically controlled for differences between educations</p> <p>Quality of the study: 2+</p>

Vedlegg 4

Oversikt over inkluderte amerikanske og skandinaviske studier i Critchley og Unal (2003)
Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review

Den systematiske oversikten vedrørende helseeffekter har inkludert ni studier som omhandler amerikansk snus og åtte som omhandler skandinavisk snus.

Amerikanske studier

Munnhule- og spiserørskreft (3 studier)

Mashberg A, Bofetta P, Winkelman R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among US veterans. *Cancer* 1993; 72: 1369-75

Stockwell HG, Lyman GH. Impact of smoking and smokeless tobacco on the risk of cancer of the head and neck. *Head and Neck Surg* 1986; 9: 104-10

Winn DM, Blot WJ, Shy CM, et al. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. *N Engl J Med* 1981; 304: 745-9

Andre kreftformer (3 studier)

Slattery ML, Schumacher MC, West DW, et al. Smoking and bladder cancer. The modifying effect of cigarettes on other factors. *Cancer* 1988; 61: 402-8

Kabat GC, Dieck GS, Wynder EL. Bladder cancer in nonsmokers. *Cancer* 1986; 57: 362-7

Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 926-41

Munnsykdommer (3 studier)

Tomar SL, Winn DM. Chewing tobacco use and dental caries among US men. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 1601-10

Ernster VL, Grady DG, Greene JC, et al. Smokeless tobacco use and health effects among baseball players. *JAMA* 1990; 264: 218-24

Offenbacher S, Weathers DR. Effects of smokeless tobacco on the periodontal, mucosal and caries status of adolescent males. *J Oral Pathol* 1985; 14: 169-81

Skandinaviske studier

Munnhule- og spiserørskreft (2 studier)

Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82: 1367-75

Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, et al. 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

Andre kreftformer (2 studier)

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

Hansson LE, Baron J, Nyren O, et al. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1994; 57: 26-31

Kardiovaskulær sykdom (3 studier)

Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, et al. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994; 84: 399-404

Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, et al. Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ* 1992; 305: 1252-6

Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *Am J Coll Cardiol* 1999; 34: 1784-90

Munnsykdommer (1 studie)

Hirsch JM, Livian G, Edward S, et al. Tobacco habits among teenagers in the city of Goteborg, Sweden, and possible association with dental caries. *Swed Dent J* 1991; 15: 117-23