

# *Hälsorisker med svenskt snus*

*Sven Cnattingius, Rosaria Galanti, Roland Grafström,  
Maria-Pia Hergens, Mats Lambe, Olof Nyrén, Göran  
Pershagen, Seppo Wickholm*

*November 2005*



STATENS  
FOLKHÄLSOINSTITUT

*www.fhi.se*  
*Rapport A nr 2005:15*



**Karolinska  
Institutet**



# Innehåll

FÖRORD .....	4
FÖRFATTARNAS FÖRORD .....	6
INLEDNING .....	7
SAMMANFATTNING .....	8
SUMMARY .....	10
SNUSBRUK I SVERIGE .....	12
<i>Sammanfattning</i> .....	16
KEMISK SAMMANSÄTTNING .....	18
<i>Sammanfattning</i> .....	20
TOXIKOLOGI .....	22
<i>Sammanfattning</i> .....	26
MUNHÅLESKADOR .....	36
<i>Sammanfattning</i> .....	37
CANCER .....	40
<i>Sammanfattning</i> .....	57
TABELLER CANCER .....	66
HJÄRT-KÄRLEFFEKTER .....	88
<i>Sammanfattning</i> .....	94
TABELLER HJÄRTKÄRLEFFEKTER .....	99
GRAVIDITETSUTFALL .....	107
<i>Sammanfattning</i> .....	110

## Förord

Försäljningen av snus har ökat i Sverige under en följd av år, och allt fler snusar. Mer än 20 % av den manliga befolkningen och 3 % av kvinnorna använder snus. Hälsoeffekter av snus får därigenom stor betydelse och det har därmed blivit allt mer angeläget att få ökad kunskap om snusets effekter på hälsan.

År 1996 anordnade IMM (Institutet för miljömedicin) vid Karolinska institutet, i samarbete med Socialstyrelsen, dåvarande Folkhälsoinstitutet och Livsmedelsverket, ett vetenskapligt symposium om hälsorisker av snus. Vid detta symposium framkom att snus innehåller flera kända cancerframkallande ämnen men att något samband mellan snusning och cancer hos människor inte kunde vare sig påvisas eller avvisas på grundval av de studier som då förelåg. Det framkom vidare att studier av samband mellan snusning och hjärt-kärlsjukdom visat på motstridiga resultat. I rapporten från symposiet ("Hälsorisker med snus", SoS-rapport 1997:11, Socialstyrelsen 1997) framhölls därför att forskning om snusets påverkan på hälsan var ett eftersatt område och att det behövdes ytterligare forskningsinsatser för att kunna dra slutsatser om snusets effekter på människors hälsa.

Sådana forskningsinsatser har nu genomförts. IMM kontaktade år 2003 Statens folkhälsoinstitut (FHI) för att diskutera en förnyad riskvärdering av snus. Med stöd från FHI har därefter IMM i samarbete med MEB (Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik) vid Karolinska institutet genomfört en riskvärdering utifrån de nya vetenskapliga rön som framkommit under de senaste åren och bearbetningar av egna forskningsmaterial. Resultaten presenteras i denna rapport som ger en säkrare grund för att bedöma vilken påverkan svenskt snus har på hälsan.

Vid en sammanvägd bedömning av experimentella och epidemiologiska undersökningar talar resultaten för att svenskt snus är cancerframkallande. Den cancerform för vilka de epidemiologiska indicierna är starkast, är cancer i bukspottkörteln.

Även i fråga om hjärt-kärlsjukdomar har fortsatt forskning gett ökad kunskap. Snus tycks till skillnad från rökning inte vara någon självständig riskfaktor för insjuknande i hjärtinfarkt. Däremot ger såväl epidemiologiska studier som djurexperimentella studier stöd för slutsatsen att snusning medför en ökad risk att dö i hjärtinfarkt på grund av ökad risk för hjärtrytmstörningar.

Såväl den ökade cancerrisken som den förhöjda dödsrisken i samband med hjärtinfarkt får bedömas vara av avsevärd negativ betydelse för folkhälsan med tanke på det stora antalet snusare som närmar sig 900 000.

Även om kunskapsunderlaget när det gäller snusanvändning under graviditet är begränsad ger rapporten stöd för en restriktiv inställning grundad på en försiktighetsprincip.

Författarna svarar gemensamt för innehållet i rapporten. FHI framför sitt tack till forskargruppen för deras värdefulla insatser som blir av stor betydelse för framtida ställningstaganden.

Resultaten förtjänar allmän uppmärksamhet. De motsäger den utbredda föreställningen att snusning skulle vara oskadligt. Ur hälsosynpunkt bör tobaksrökning inte ersättas av snusning utan av tobaksavvänjning.

Stockholm i december 2005.

Gunnar Ågren

Margaretha Haglund

## *Författarnas förord*

På initiativ av Institutet för miljömedicin kontaktades Statens folkhälsoinstitut (FHI) hösten 2003 för att diskutera stöd till ett omfattande forskningsprogram rörande hälsorisker av svenskt snus samt en riskbedömning. Diskussionen utmynnade i att FHI i första hand stödde bearbetningar av den så kallade bygghälsokohorten och hälsoriskbedömningen. Arbetet har bedrivits i samverkan mellan Institutet för miljömedicin (IMM) och Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik (MEB) vid Karolinska Institutet. Göran Pershagen vid IMM har lett arbetet och Maria-Pia Hergens har fungerat som sekreterare.

Författargruppen står som helhet bakom rapporten. Huvudansvaret för de olika delkapitlen har dock legat hos enskilda författare. Avsnittet om snusvanor har utarbetats av Rosaria Galanti vid Centrum för folkhälsa: tobaksprevention, Stockholms läns landsting. Kapitlen om kemisk sammansättning och toxikologi har skrivits av Roland Grafström, IMM. För avsnittet om hjärt-kärleffekter svarar Maria-Pia Hergens, IMM, medan Olof Nyrén och Sven Cnattingius, MEB, skrivit avsnitten om cancer respektive graviditetsutfall. Avsnittet om munhåleskador har författats av Seppo Wickholm vid Centrum för folkhälsa: tobaksprevention, Stockholms läns landsting.

## *Inledning*

Snusvanorna är utbredda i Sverige, särskilt bland män. Idag är cirka 20 procent av männen i åldrarna 18-79 år dagligsnusare. Bland yngre åldersgrupper i vissa regioner snusar drygt 35 procent. Snusförbrukningen fördubblades i Sverige mellan 1970 och 1993, och står idag för en betydande del av tobakskonsumtionen. Parallellt med att nya märken och produkter lanseras på marknaden fortsätter snusförsäljningen i Sverige att öka. Det rökförbud på restauranger och barer som infördes i juni 2005 kan komma att öka förbrukningen ytterligare. Motsvarande förbud har tidigare införts i ett antal europeiska länder, liksom i flera delstater i USA, och ett omfattande lobbyarbete pågår för att häva snusförbudet inom EU.

Det föreligger stora oklarheter rörande hälsorisker knutna till regelbunden snus användning. Den cancerframkallande effekten hos snus har utvärderats av International Agency for Research on Cancer vid två tillfällen (IARC 1985, IARC 2005). Vid båda tillfällena kom man fram till att oral användning av snus är cancerframkallande. Olika typer av snus skiljer sig påtagligt vad gäller sammansättning och användning, men ingen särskild utvärdering gjordes av så kallat svenskt snus. En svensk rapport bedömde att underlaget var osäkert, både då det gäller cancer och effekter på hjärt-kärlsystemet (Ahlbom med fler, 1997). Sedan dess har kunskapsläget förbättrats väsentligt, bland annat genom att flera epidemiologiska studier genomförts inriktade på svenskt snus.

Syftet med riskbedömningen är att fokusera på svenskt snus. För riskbedömningen har det ansetts väsentligt att även inkludera studier baserade på andra typer av snus i underlaget, men en specificering av den snusprodukt som studeras görs genomgående. Det stora flertalet av de studier som tas upp i rapporten är publicerade eller accepterade för publicering i internationella vetenskapliga tidskrifter. I undantagsfall har även andra data inkluderats då fynden har ansetts väsentliga för riskbedömningen. En kvalitetsgranskning av underlaget har då gjorts av författargruppen.

## Sammanfattning

Män utgör den överväldigande majoriteten av snusarna i vårt land, men snusbruket har ökat hos båda könen de senaste 20 åren. Det rökförbud på restauranger och barer som nyligen införts kan komma att öka förbrukningen ytterligare. År 2004 snusade 22 % av männen dagligen och 3 % av kvinnorna. Andelen snusare (daglig eller tillfällig) sjunker med stigande ålder, och är idag högst i åldersgruppen 18-29 år. Snusanvändningen har ökat mest bland välutbildade män och kvinnor. Dagligt bruk av snus kombineras sällan med daglig rökning, men ofta med tillfällighetsrökning. Snusanvändningen bland tonåringar visar på samma skillnader mellan könen som hos vuxna, med en ökning hos både män och kvinnor under 90-talet. År 2004 snusade (dagligen eller tillfälligt) 21 % av pojkarna och 8 % av flickorna i årskurs 9. Det finns påtagliga regionala skillnader i snusbruket, som är vanligare i norra delen av landet. Detta gäller inte minst snusning under graviditet.

Snus består av mald tobak, salter samt fukt- och smakämnen. Nikotin är den främsta beroendeframkallande komponenten i snus. Ett flertal cancerframkallande ämnen har påvisats i snus, bland annat N-nitrosaminer, polycykliska kolväten, aldehyder, tungmetaller samt alfa-strålaren polonium-210. Av dessa framstår de tobaksspecifika N-nitrosaminerna som de väsentligaste från cancerriksynpunkt. Halten av N-nitrosaminer i snus har kontinuerligt minskat under de senaste decennierna.

Experimentella undersökningar har visat att snusextrakt kan stimulera celltillväxt men också framkalla cytotoxiska och genotoxiska skador. Reaktiva ämnen och metaboliter i snus kan framkalla syrestress, rubbad tiol- och jonbalans, skador i DNA och hämmad enzymfunktion, vilket leder till påverkan av genuttryck och biologiska funktioner. Snus innehåller även skyddsämnen, till exempel antioxidanter, som delvis motverkar sådana effekter. Effekter av snus kan i många fall kopplas till halten av nikotin och de tobaksspecifika N-nitrosaminerna.

Den vanligaste skadan av snus i munnen är snusläsionen. Daglig användning, användning av lössnus, snus med högt pH eller hög nikotinhalt ger allvarligare skador. I de flesta fall läker skadorna då man slutar använda snus och svenska studier har inte kunnat påvisa malign utveckling av sådana skador. Frilagda tandhalsar är vanligt förekommande på platsen där prillan placeras. Denna skada är irreversibel. En svensk studie har visat på ett samband mellan gingivit och snusanvändning och en annan antyder ett samband mellan parodontit och snusbruk, speciellt hos blandbrukare av cigaretter och snus.

Den cancerframkallande effekten hos snus har utvärderats av International Agency for Research on Cancer vid två tillfällen, 1985 och 2005. Vid båda tillfällena kom man fram till att oral användning av snus är cancerframkallande. Ingen särskild utvärdering gjordes av så kallat svenskt snus. Djurexperimentella studier tyder på att snus kan inducera cancer, bland annat i munhålan. Effekten i amerikanska studier tenderar att vara starkare än i svenska, vilket skulle kunna ha att göra med halten av tobaksspecifika nitrosaminer. Dessa ämnen ökar risken för ett flertal typer av cancer i djurförsök.



Resultaten från epidemiologiska studier av cancerrisker knutna till långvarig användning av snus är inte helt entydiga. Vissa studier avseende svenskt snus har visat riskökningar för munhålecancer och cancer i bukspottkörteln, medan andra inte kunnat bekräfta sådana samband. Liknande resultat har erhållits från studier av andra typer av snus. I vissa fall har sambanden varit tydligare för personer som aldrig rökt, vilket skulle kunna bero på att viktiga felkällor som kan påverka resultaten är mindre framträdande i denna grupp än hos rökare. Vid en samlad bedömning av de experimentella och epidemiologiska undersökningarna talar resultaten för att svenskt snus är cancerframkallande.

Både resultat från djurstudier och epidemiologiska studier visar att snus påverkar hjärtkärlsystemet, bland annat genom omedelbara effekter på blodtryck och puls. Vid långtidsanvändning av snus är resultaten inte entydiga då det gäller risken för hypertoni. De epidemiologiska studier som undersökt snus och hjärtinfarkt är någorlunda överensstämmande. De visar ingen ökad risk för insjuknande i hjärtinfarkt, men däremot en ökad risk att dö i kardiovaskulär sjukdom eller hjärtinfarkt. Detta stämmer väl med resultaten från djurexperimentella studier som visar att nikotin ökar risken för hjärtarytmier och storleken på hjärtinfarkter. Då det gäller stroke och diabetes i relation till snusning är underlaget för begränsat för att tillåta säkra slutsatser.

Kunskapsunderlaget om snusets skadeverkningar under graviditet är för närvarande begränsat. Resultat från en svensk studie talar för att snusanvändning under graviditet ökar risken för prematuritet och preeklampsi, och sannolikt också reducerar fostertillväxten.

## Summary

Men constitute the overwhelming majority of snuff users in Sweden, but the use of snuff has increased in both sexes during the last 20 years. The ban on tobacco smoking in restaurants and bars, which was introduced recently, may increase the consumption even more. In 2004 22% of Swedish men used snuff daily and 3% of the women. The use of snuff decreases with age and is now highest in the aged group 18-29 years. The strongest increase in snuff use has occurred among well educated men and women. Daily use of snuff is rarely combined with daily smoking, but often with occasional smoking. Snuff use among teenagers follows the same pattern as among adults, with an increase among both boys and girls during the 1990s. In 2004 21% of the boys and 8% of the girls at the age of 15 used snuff daily or occasionally. There are major regional differences in the use of snuff, which is more common in northern Sweden. This is particularly evident for snuff use during pregnancy.

Snuff consists of grinded tobacco and salts as well as moisturising and flavouring agents. Nicotine is the primary addictive component of snuff. Many carcinogens have been detected in snuff, e.g., nitrosamines, polycyclic hydrocarbons, aldehydes, heavy metals and polonium-210. The tobacco-specific nitrosamines appear most important for the cancer risk. The content of nitrosamines in snuff has decreased steadily during recent decades.

Experimental studies show that snuff extract can stimulate cell growth, but also induce cytotoxic and genotoxic damage. Reactive chemicals in snuff can produce oxidative stress, affect thiol and ionic balance, damage DNA and inhibit enzymatic function, which influences gene expression and adversely affect biologic functions. Snuff also contains protective agents, such as antioxidants, which partly counteract such effects. Effects of snuff can in many instances be related to the content of nicotine and tobacco-specific nitrosamines.

The most common adverse effect of snuff is the snuff lesion in the oral cavity. Daily use, use of loose snuff, snuff with high pH and nicotine content produce more damage. The lesions are mostly reversible when snuff use is stopped and Swedish studies have not indicated malignant transformation of these lesions. A gingival recession is common where snuff is placed in the mouth. This lesion is irreversible. A Swedish study has shown an association between snuff use and gingivitis and another suggests that the risk of parodontitis is increased in snuff users, especially among users of both cigarettes and snuff.

The carcinogenicity of snuff has been evaluated twice by the International Agency for Research on Cancer, 1985 and 2005. On both occasions it was concluded that oral use of snuff is carcinogenic. No particular assessment was made of Swedish snuff. Animal experiments indicate that snuff can induce cancer, for example in the oral cavity. Effects in American studies tend to be stronger than in Swedish studies, which might be explained by a higher content of tobacco specific nitrosamines. These agents increase the risk of cancer of many sites in animal experiments. Results of epidemiological

studies on snuff use and cancer are not fully consistent. Certain studies of Swedish snuff show increased risks of cancer of the pancreas and oral cavity, while others did not confirm these associations. Similar results have been obtained in studies of other types of snuff. In some studies the associations were more evident for those who never smoked, which may be because important sources of bias are less prominent in this group. An overall assessment of the experimental and epidemiological evidence indicates that Swedish snuff is carcinogenic.

Both studies in experimental animals and epidemiological studies show that snuff affect the cardiovascular system, for example by inducing effects on blood pressure and pulse rate. The evidence regarding long term use of snuff and hypertension is not consistent. Snuff use does not appear to increase the risk of myocardial infarction, but there seems to be an increased risk of mortality from cardiovascular disease, including myocardial infarction. This is consistent with the results of animal experiments which show that nicotine increases the risk of cardiac arrhythmias and the size of myocardial infarction. The evidence regarding stroke and diabetes in relation to snuff use is too limited to allow firm conclusions.

The evidence regarding snuff use during pregnancy is limited. The results of one Swedish study showed an increased risk of preterm delivery and preeclampsia, and probably also reduced foetal growth, in the offspring of mothers who used snuff during pregnancy.

## Snusbruk i Sverige

Till skillnad ifrån cigarrettrökning har snusbruket i den vuxna svenska befolkningen inte tilldragit sig särskilt stor uppmärksamhet. Även i de nationella enkäterna som regelbundet kartlägger befolkningens livsstil har snusfrågorna givits ett marginellt utrymme. I årliga enkätundersökningar om levnadsförhållanden (ULF) som SCB genomför har frågor om snusbruk endast ingått vid fyra tillfällen. Detta begränsar möjligheten att identifiera trender och analysera snusvanor på samma sätt som för rökning. De senaste åren har dock nya nationella och lokala undersökningar oftare innefattat frågor om snus (tabell 1). Ungdomars beteende har däremot mer systematiskt undersökts av Centraförbundet för Alkohol och Narkotikaupplysning (CAN). Sedan 1971 har de genomfört en årlig enkätstudie på ett riksrepresentativt urval av elever i årskurs 9. Den information som redovisas i detta kapitel baseras huvudsakligen på delvis opublicerade data från tre källor: ULF undersökningarna, den nationella folkhälsoenkäten - Hälsa på Lika villkor (HLV, 2004) och CAN undersökningar bland elever i årskurs 9.

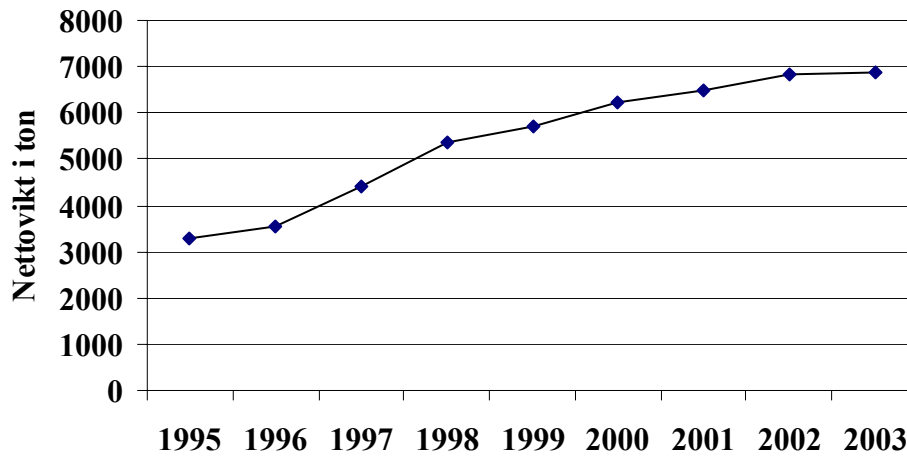
*Tabell 1 Huvudsakliga informationskällor om snusvanor i befolkningen.*

Källa	Myndighet	Periodicitet/år	Befolkning	Ålder	Webbadress
ULF	Statistiska Centralbyrån	Var sjunde år (från 1981)	Generell	16-84	<a href="http://www.scb.se">www.scb.se</a>
HLV	Statens folkhälsoinstitut	2004	Generell	18-84	<a href="http://www.fhi.se/templates/page_391.aspx">www.fhi.se/templates/page_391.aspx</a>
MFR*	Socialstyrelsen	Varje år (från 1999)	Gravida	Alla	<a href="http://www.sos.se/epc/fodelse/mfr.htm">www.sos.se/epc/fodelse/mfr.htm</a>
CAN	Centraförbundet för Alkohol och Narkotikaupplysning	Varje år	Skolelever	15	<a href="http://www.can.se">www.can.se</a>
		Vartannat år		12	
		2004	17		
		Varje år	Mönstrande	18	

\* Medicinska Födelseregistret beskrivs ytterligare i avsnittet om graviditetsutfall

Efter en period av låg popularitet efter andra världskriget, har konsumtionen av snus i befolkningen ökat kontinuerligt sedan 70-talet (1). Enligt Riksskatteverket (opublicerade data, c/o Marie Englund) har försäljningen av snus fortsatt att öka även de senaste åren (figur 1). Januari-november 2004 såldes 6368 ton snus, vilket representerar en ökning med 2 % jämfört med motsvarande tidsperiod året innan. Den genomsnittliga årliga konsumtionen av snus kan uppskattas till 970 gr per invånare 18 år eller äldre. Enligt tobaksindustrins egen redovisning ([www.swedishmatch.se/swe](http://www.swedishmatch.se/swe)) har försäljningen av portionssnus ökat mest, och utgör mer än hälften av marknaden.

Figur 1. Försäljning av snus, 1995-2003.

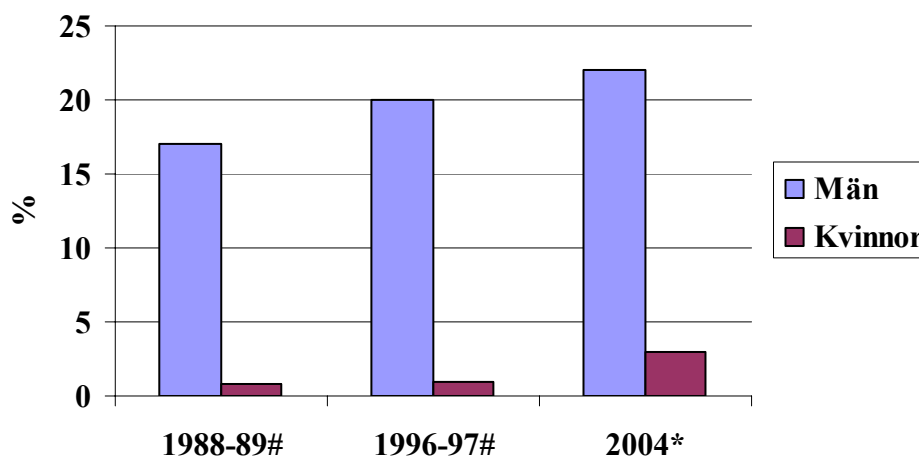


Källa: Riksskatteverket.

Figur 2 visar den nationella prevalensen av dagligt bruk av snus bland vuxna vid tre tillfällen. Män utgör den stora gruppen av snuskonsumenter i Sverige, men senare data visar på en ökning bland kvinnor. Data från ULF (SCB) år 2004 visar på en prevalens på 23 % bland män och cirka 3 % bland kvinnor, där den sista motsvarar en tredubbling sedan 1997. Uppskattningen av prevalensen från den nationella Folkhälsoenkäten är väldigt lika (22 % för män och 3 % för kvinnor, se figur 2). Man beräknar att det finns cirka 840 000 dagliga brukare av snus i Sverige (2).

Tillfälligt bruk förekommer bland 4,6 % av männen och 2,6 % av kvinnorna (Nationell folkhälsoenkät 2004, opublicerade data). Data från Stockholms län (2002) visar liknande prevalenstal.

Figur 2. Andel (%) dagligsnusare bland vuxna (18-84 år) efter kön.



Källor: # ULF, SCB \* Nationella Folkhälsoenkäten, FHI

Kombinationen av dagligt bruk av cigaretter samtidigt med dagligt bruk av snus förekommer sällan (drygt 1 % i den nationella folkhälsoenkäten). Däremot är tillfälligt blandat bruk av cigaretter och snus inte försumbart och har bland män legat konstant över tid, medan en viss ökning har skett bland kvinnor (tabell 2). Den vanligaste profilen av blandat bruk är dock en kombination av daglig användning av snus och tillfällighetsrökning.

*Tabell 2. Andelen (i procent) vuxna 18-84 år som snusar eller/och röker, dagligt eller tillfälligt, efter kön.*

Tobaksbruk	1988-89#		1996-97#		2004*	
	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor
<b>Ingen tobak</b>	53,4	66,1	58,6	69,1	58,3	70,1
<b>Enbart rökning</b>	25,5	32,4	17,9	28,9	15,0	24,0
<b>Enbart snusning</b>	10,8	0,5	14,0	0,9	15,8	2,9
<b>Rökning och snusning</b>	10,3	1,0	9,5	1,2	10,9	3,0

**Källor:** # ULF, SCB \* Nationella Folkhälsoenkäten, FHI

Om man ser till livstidsbruk av tobak är det vanligt att män har en kombination av daglig rökning och dagligt bruk av snus någon gång under livet (tabell 3).

*Tabell 3. Andelen vuxna 18-84 år som har rökt och/eller snusat dagligen någon gång under sitt liv, efter kön.*

Tobaksbruk under sitt liv	Män	Kvinnor
	%	%
<b>Inget dagligt tobaksbruk</b>	45,8	60,2
<b>Enbart daglig rökning</b>	23,8	35,5
<b>Enbart daglig snusning</b>	14,8	1,4
<b>Daglig rökning och snusning</b>	15,7	2,9

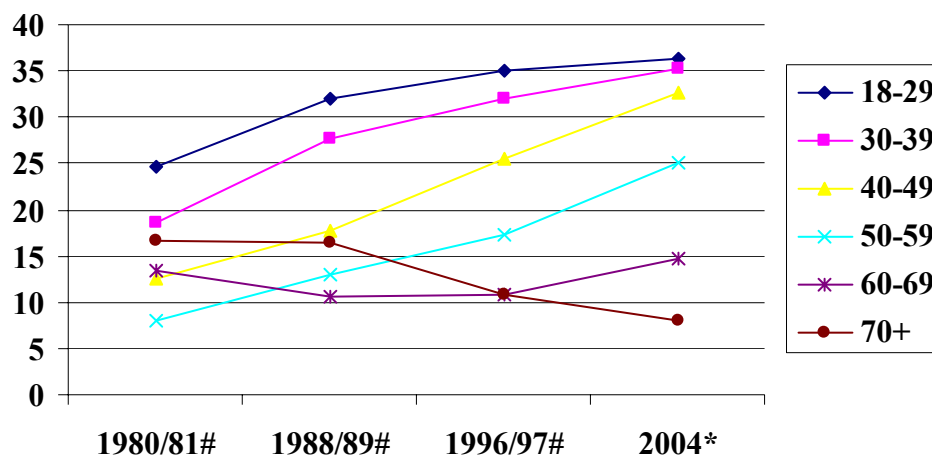
**Källa:** Nationella folkhälsoenkäten, FHI

Prevalensen av snusbruk visar på en tydlig gradient från södra till norra Sverige. I en kohortstudie från Malmö tidigt under 90-talet var prevalensen av snusbruk 7 % bland män 45 år eller äldre (3). I Stockholms län (opublicerade data från Folkhälsoenkäten 2002, SLL 2003) var andelen snusare bland män 24 % och bland kvinnor 5 %. I Västerbotten och Norrbotten i slutet av 90-talet skattades prevalensen av dagligt snusbruk 30 % bland män och 6 % bland kvinnor (4). Undersökningen av drogvanor bland mönstrande år 2003 (5) visade att av unga män snusade 39 % i Gävleborg och 29 % i Skåne. Snusvanor bland gravida diskuteras i avsnittet om graviditetsutfall.

Mellan 1981 och 2004 har snusbruket bland män ökat markant i alla åldrar upp till 59 år (figur 3). Prevalensen av dagligt eller tillfälligt snusbruk har legat högst i den yngsta åldersgruppen, 18-29 år. Samma prevalensmönster urskiljes bland kvinnor, med undantag för att snusbruk är sällsynt bland kvinnor 50 år eller äldre.

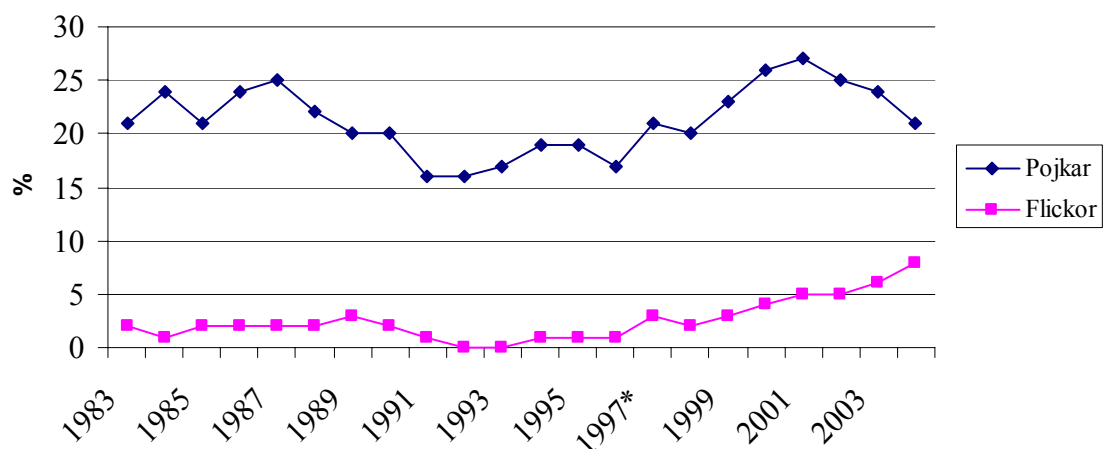
Inkluderar man alla som snusar, även om det inte sker dagligen, är prevalensen bland 15-åriga pojkar jämförbar med den avseende dagligt snusbruk bland vuxna män. De senaste åren har en minskning bland pojkar noterats, men en ökning bland flickor, dock mest avseende tillfälligt bruk (figur 4).

Figur 3. Prevalensen (%) av dagligt eller tillfälligt snusbruk bland män i olika åldersgrupper.



Källor: # ULF, SCB \* Nationella Folkhälsoenkäten, FHI

Figur 4. Prevalens (%) av dagligt eller tillfälligt snusbruk bland elever i årskurs 9, 1983-2004.

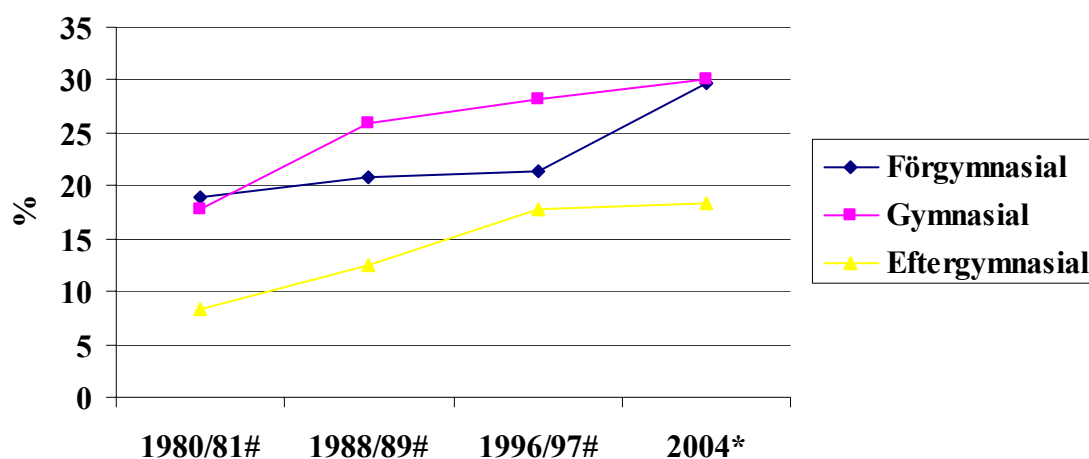


Källa: CAN, Rapportserie ”Skolelevs drogvanor”

\* 1997 ändrades frågekonstruktionen om snus

Sedan början på 80-talet har snusbruket (dagligt och tillfälligt) ökat mest bland män med gymnasial eller högre utbildning (figur 5). Detta tyder på att snusbruket har spridit sig utanför de traditionella sociala grupperna av användare (män i arbetarklassen). Trots den låga prevalensen ser man samma tendens bland kvinnor, där andelen användare i de senaste åren är högst bland kvinnor med eftergymnasial utbildning. Detta kan innebära att de yngre årskullar av snusbrukare har ett annorlunda mönster av associerade riskfaktorer för flera sjukdomar än gruppen av traditionella användare.

Figur 5. Prevalens (i procent) av dagligt eller tillfälligt snusbruk bland män 18-84 år med olika utbildning.



Källor: # SCB, ULF \* Nationella Folkhälsoenkäten, FHI.

## Sammanfattning

Snusbruket har ökat stadigt de senaste 20 åren och män utgör den överväldigande majoriteten av snusare. Ökningstakten är dock snabbast bland kvinnor. År 2004 snusade dagligen 22 % av männen och 3 % av kvinnorna. Andelen dagligsnusare av båda könen sjunker med stigande ålder, och är idag högst i åldersgruppen 18-29 år. Snus ökar mest bland välutbildade män och kvinnor. Dagligt bruk av snus kombineras sällan med daglig rökning, dock ofta med tillfällighetsrökning.

Prevalensen bland tonåringar visar samma skillnader mellan könen som hos vuxna, med en ökning hos både män och kvinnor under 90-talet. Hos pojkar ses ingen ökning från 2001 och framåt, medan bland flickor har en snabb upptrappning skett de senaste åren. År 2004 snusade (dagligt eller tillfälligt) 21 % av pojkarna och 8 % av flickorna i årskurs 9. Det finns påtagliga regionala skillnader i förekomsten av snusbruk som är högre i norra jämfört med södra delen av landet, bland såväl män som kvinnor.



*Referenser*

1. Nordgren P, Ramström L. Moist snuff in Sweden-tradition and evolution. *Br J Addict* 1990;85(9):1107-12.
2. Boström G, Nyqvist K. Levnadsvanor och hälsa- första resultaten från den nationella folkhälsoenkäten. Hälsa på lika villkor Stockholm: Statens folkhälsoinstitut; 2004.
3. Lindström M, Isacson SO. Smoking cessation among daily smokers, aged 45-69 years: a longitudinal study in Malmo, Sweden. *Addiction* 2002;97(2):205-15.
4. Rodu B, Stegmayr B, Nasic S, Asplund K. Impact of smokeless tobacco use on smoking in northern Sweden. *J Intern Med* 2002;252(5):398-404.
5. Guttormsson U. Mönstrandens drogvanor 2003-Rapport nr. 78. I: 78 Rn, red. Stockholm: CAN, Centralförbudet för Alkohol- och Narkotikaupplysning.; 2004.

## *Kemisk sammansättning*

Snus består till 40-45 % av mald tobak framställd från plantan *Nicotiana tabacum*. Resterande del utgörs av vatten (45-60 %), koksalt (1.5-3.5%), bikarbonat (1.5-3.5%), fuktbevarande ämnen som glycerol och propylenglykol (1.5-3.5%) samt av naturliga eller syntetiska aromämnen (<1 %) (1). Tillsatserna har betydelse för snusets smak och hållbarhet, och dessutom för upptaget av nikotin, den alkaloid som är den främsta beroendeframkallande komponenten i snus. Huvudsakligen klorofyllrik, mörk tobak som lufttorkats används vid tillverkning av svenskt snus. Malning ger ett tobaksmjöl som pastöriseras i en svettningssprocess, varefter det färdiga snuset packas och kylförvaras.

Den kemiska sammansättningen av tobaksprodukter som snus beror av tobakens beståndsdelar, samt påverkan genom odling, skörd, tillverkningsförfarande och förvaring (1, 2). Över 3000 kemiska ämnen har påvisats i blad från tobaksplantan, och kemiska beräkningar antyder förekomst av troligen minst ytterligare 1000 ämnen. Kemiska ämnen påvisade i tobak återfinns sannolikt med få undantag i snus. Primära beståndsdelar innefattar proteiner, aminosyror, kolhydrater, lignin, fettsyror, klorofyll och nedbrytningsprodukter av desamma. Bland sekundära metaboliter ingår alkaloider, inkluderande nikotin och besläktade ämnen. Flavonoider, polyfenoler, samt aromrika ämnen, bland annat, isoprenoider och produkter från reaktioner mellan socker och aminosyror, inräknas också bland sekundära metaboliter (3-5).

Publicerad information om det svenska snusets kemi har fokuserats till halten alkaloider, nedbrytningsprodukter av alkaloider, och förekomsten av potentiellt hälsofarliga ämnen. Nikotinhalten i svenskt snus varierar mellan 0.5% och 1.3%, 0.5% för lättsnus och oftast kring 1 % för reguljärt snus ([www.gotiatek.com](http://www.gotiatek.com)). Snusets alkaliska pH ökar halten av den icke-protonerade formen av nikotin vilket ökar upptagshastigheten via munslemhinnan (6). Kotinin, nikotinetts huvudmetabolit i kroppen, används ofta som biomarkör för mätning av nikotinuupptag.

Snus innehåller ett antal ämnen/ämnesgrupper som visats vara cancerframkallande eller misstänks orsaka cancer (Tabell 1; (7, 8)). De tobaksspecifika nitrosaminerna (TSNA) är de mest omdiskuterade i denna grupp. Kvävegödsling vid tobaksodling ligger bakom bildningen av TSNA, eftersom detta ger upphov till förekomst av nitrat som via mikrobiell reduktion övergår i nitrit i tobak. Vid tillverkning och lagring av snus kan nitrit och alkaloider sedan reagera under bildning av TSNA. De fyra vanligast förekommande alkaloiderna, det vill säga nikotin, nor-nikotin, anabasin och anatabasin, ger primärt upphov till respektive 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK; anm. förkortning för "N-nitroso-deriverad keton"), N-nitrosornikotin (NNN), N-nitrosoanabasin (NAB) och N-nitrosoanatabin (NAT). Halten av TSNA har visats variera stort mellan tobaksprodukter, och även mellan snussorter. En översikt av ett 15-tal jämförande studier av TSNA halten i amerikanska och svenska snusprodukter från 1980 till nutid visar nästan genomgående betydligt högre halter i amerikanskt snus, varierande mellan likvärdiga upp till cirka 30-faldigt högre TSNA halter (8). Halten TSNA har dock sedan 80-talet kunnat reduceras betydligt i både svenskt och

amerikanskt snus, och nuvarande produktsortiment uppvisar små eller inga skillnader. I svenskt snus uppmättes under perioden 1983-1992 halter av 7,7 till 4,4 mikrogram TSNA per g torrsvikt snus, medan prover tagna 2001 och 2002 uppvisade halten 1,1 till 1,0 mikrogram/g (9). Snus innehåller även mätbara nivåer av kolvätet benzo(a)pyren (BaP), som framförallt bildas när tobak rökorkas. Av ämnen som visats eller misstänks orsaka cancer hos människa, har även aldehyden formaldehyd, tungmetallerna kadmium och bly, samt polonium-210, påvisats i låga mängder i snus (tabell 1).

Liksom många grödor innehåller snus sannolikt sjukdomsmotverkande ämnen. Till exempel innehåller snus polyfenoler som visats binda nitrit, och anses därför kunna hämma nitrosaminbildning i tobak (10). Snus innehåller även ämnen som visats utöva antioxidativ och anti-mutagen verkan i experimentella system, bland annat, fenoler, terpenoider, fettsyror, flavonoider och lignin-relaterade ämnen (1, 8, 10).

*Tabell 1. Utvärdering av cancerrisk för bruk av rökfri tobak och utvalda beståndsdelar i rökfri tobak inom IARC's Monografiprogram<sup>a</sup>*

Agens	Belägg för cancer hos människa	Belägg för cancer hos försöksdjur	IARC grupp (tidpunkt)	Slutlig utvärdering av risk för människa
Rökfri tobak	Tillräckliga	Tillräckliga	(2004)	Cancerframkallande
Kadmium	Tillräckliga	Tillräckliga	(1993)	Cancerframkallande
Formaldehyd	Tillräckliga	Tillräckliga	(2004)	Cancerframkallande
Acetaldehyd	Inadekvata	Tillräckliga	(1985)	Ingen
Benzo(a)pyren	Inadekvata	Tillräckliga	(1983)	Sannolikt cancerframkallande
Bly	Begränsade	Tillräckliga	(2004)	Sannolikt cancerframkallande
NNN <sup>b</sup>	Starka mekanism-baserade bevis	Tillräckliga	(2004)	Cancerframkallande
NNK <sup>b</sup>	Starka mekanism-baserade bevis	Tillräckliga	(2004)	Cancerframkallande
NAB <sup>b</sup>	Inadekvata	Begränsade	(2004)	Ej klassificerbar
NAT <sup>b</sup>	Inadekvata	Inadekvata	(2004)	Ej klassificerbar
Polonium-210	Inadekvata	Tillräckliga	(2001)	Ingen

<sup>a</sup> Modifierad från Rodu & Jansson, 2004. IARC, International Agency for Research on Cancer. <sup>b</sup> NNN, N-nitrosornikotin; NNK; 4-metyl-N-nitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone; NAB, N-nitrosoanabasin; NAT, N-nitrosoanatabasin

## *Sammanfattning*

Från och med november 2005 krävs en öppen deklARATION av beståndsdelarna i snus av tobaksbolagen. I USA har detta varit lag sedan länge. I denna rapport har vi dock valt att basera information om snusets kemiska sammansättning på vetenskapligt publicerat material. Snus består av mald tobak, salter samt fukt- och smakämnen. Alkaloiden nikotin är den främsta beroendeframkallande komponenten i snus. Cancerframkallande ämnen som påvisats i snus omfattar N-nitrosaminer, polycykliska kolväten, aldehyder, tungmetaller samt alfa-strålaren polonium-210. Av dessa framstår de tobaksspecifika N-nitrosaminerna, särskilt NNK och NNN, som de väsentligaste ur risksynpunkt. Halten av N-nitrosaminer i snus har kontinuerligt minskat under den senaste 25-årsperioden.

## *Referenser*

1. Wahlberg I, Ringberger T. Smokeless tobacco. I: Davis I, Nielsen M, red. Tobacco: Chemistry and Technology. Blackwell Science Ltd; 1999. s. 452-60.
2. Leffingwell J. Leaf chemistry; basic chemical constituents of tobacco leaf and differences among tobacco products. I: Davis I, Nielsen M, red. Tobacco: Production, Chemistry and Technology. Blackwell Science Ltd; 1999. s. 265-84.
3. Andersen R, Litton C. Variation of carbohydrate, phenolic, and alkaloid contents in different parts of air-cured tobacco. Tobacco Sci. 1975;(19):64-5.
4. Robert N. Natural Tobacco Flavor. Tobacco Sci. 1988;14:49-81.
5. Brunnemann KD, Hoffmann D. Chemical composition of smokeless tobacco products. I: Smoking and Tobacco Control Monograph 2: Smokeless tobacco or health, an international perspective. 1993. s. 96-108.
6. Richter P, Spierto FW. Surveillance of smokeless tobacco nicotine, pH, moisture, and unprotonated nicotine content. Nicotine Tob Res 2003;5(6):885-9.
7. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. Nat Rev Cancer 2003;3(10):733-44.
8. Rodu B, Jansson C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. Crit Rev Oral Biol Med 2004;15(5):252-63.
9. 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(16):5085-8.

10. Rundlöf T, Olsson E, Wiernik A, Back S, Aune M, Johansson L, et al. Potential nitrite scavengers as inhibitors of the formation of N-nitrosamines in solution and tobacco matrix systems. *J Agric Food Chem* 2000;48(9):4381-8.

## Toxikologi

### *Studier av svenskt snus*

Ett fåtal studier har specifikt belyst toxiciteten av svenskt snus med in vitro tekniker. Snus extraherat med vatten eller metylenklorid undersöktes med avseende på genotoxicitet i olika testsystem (1). Vattenextraktet kan då jämföras med en snusares saliv, medan extraktet med metylenklorid kan representera ämnen som tas upp av munslemhinnan. Båda typerna av extrakt framkallade syster-kromatidutbyte i lymfocyter och kromosomabberationer i hamsterfibroblaster (V79 celler). Metylenkloridextraktet framkallade också mutationer i bakterier (med så kallat Ames test). Jämförelser med och utan enzympreparationer visade att metabolism är väsentlig för uppkomst av genetisk toxicitet av respektive extrakt. Inget av extrakten gav upphov till genmutationer i V79 celler, och metylenextraktet orsakade inga recessiva letalmutationer hos bananflugor. Uppföljande studier i bakterier och V79 celler påvisade antimutagena ämnen som kan förmodas motverka uppkomsten av genotoxicitet från snus (2).

Två studier har analyserat det svenska snuset effekt på replikation av Herpesvirus i njurceller från apa (3, 4). Vattenextrakt av tre sorters handelssnus hämmade vidfästning och infektivitet av virus i dos-beroende belopp, likaså påvisades hämning av cellulära förlopp som krävs för virusbildning. Särskilt visades minskad bildning av virusproteiner som reglerar tidiga steg av virusets replikationscykel. Hämning av virusreplikation, speciellt förlängning av den lytiska cykeln, innebär en mekanism som skulle kunna öka risken för virusframkallad transformation av celler (3, 4).

Immunotoxisk påverkan av svenskt snusextrakt studerades i T-celler och munepitelceller, inklusive Langerhansceller, från råttor i suspension (5). Vid analys av T-cellsproliferation medierad av lektinen Conavalin A befanns snus extraherat i odlingsmedium hämma proliferationen, likaså befanns förbehandling med snusextrakt utöva denna effekt. Epitelceller som förbehandlats med snusextrakt visades också hämma den lektinmedierade T-cellsproliferationen. Resultaten påvisar en immunförsvarshämmande effekt som kan tänkas bidra till uppkomsten av cellskada vid snusbruk.

Toxiciteten av respektive vatten- och metylenkloridextrakt av svenskt snus analyserades med ett så kallat MTT test i fibroblaster som framodlats från munslemhinnan från människa (6). Nivåer över 100 µg/ml av respektive extrakt i odlingsmediet minskade cellöverlevnaden med cirka 50 %. Analys av enzympreparationer från exponerade celler, visade också att motsvarande koncentrationer hämmar aktiviteten av DNA-reparationsenzymet O6-metylguanin-metyl-transferas. Enzymets centrala funktion är att katalysera reparationen av alkyleringsskador i DNA, bland annat de som orsakas av N-nitrosaminer som NNK. Resultaten talar för att cytotoxiska och sannolikt tiolreaktiva ämnen finns i extrakt från snus, och att dessa ämnen kan tänkas öka muncellers känslighet för canceruppkomst från tobaksspecifika N-nitrosaminer.

Effekten av snus på epitelcellers delning och differentiering studerades i HaCaT-celler, en cellinje som framodlats från hudepitel från människa (7). Exponering av en organotypisk odling av cellinjen för snus extraherat i odlingsmedium minskade uttrycket av proliferationsmarkören Ki67 och differentieringsmarkören cytokeratin 10. Resultaten antyder att snus-beroende slemhinneförändringar innefattar hämning av både proliferation och differentiering.

### *Studier av snus från andra länder*

Biologiska effekter och toxicitet av extrakt från icke-svenskt snus, huvudsakligen från USA-producerat snus, har studerats i ett antal celltyper från människa och försöksdjur. Extrakt från icke-svenskt snus har sannolikt ett liknande innehåll av ämnen som extrakt från det svenska snuset, till exempel, skiljer inte toxiciteten i munfibroblaster signifikant vid jämförelse av indiskt eller svenskt organiskt tobaksextrakt (6). Liksom från svenskt snus framkallar extrakt av icke-svenskt snus genetiska skador, bland annat systerkromatid-utbyte i lymfocyter och mutationer i lymfoblastlinjer (8, 9). Låga halter av snusextrakt kan stimulera celltillväxt, medan högre doser hämmar växt, av ett antal odlade celltyper, innefattande oralt epitel från människa (3, 7, 10-13). Med ökande koncentration av snusextrakt uppkommer ett antal cytotoxiska effekter, bland annat hämrad differentiering, induktion av apoptos, hämrad syntes av DNA och protein, minskad förmåga till vidfästning, stort genuttryck och cellmembranläckage (7, 14-18). Bildning av reaktivt syre, därmed förenad syre-stress och proinflammatoriska reaktioner, till exempel förändrad cytokinutsöndring, har påvisats i ett antal studier (17, 19-25). Påverkan av vita blodkroppar motsvarar effekter som kan kopplas till sänkt immunförsvar (5, 14). Snusextrakt har också visats hämma replikation av virus av typen Herpes och Epstein Barr i olika celltyper (26-28). Ett provrörstest för mätning av hur substanser motverkar syreradikalskador på proteinet beta-fykoerytrin visade korrelation mellan skyddseffekt och halten fenoler i ett antal amerikanska tobaksprodukter (29). Ungefärligt motsvarande nivå på skyddseffekt har tidigare visats i frukt och grönsaker (30).

Ett antal cellbiologiska effekter av snusextrakt kan kopplas till halten nikotin, men även till förekomsten av de tobaksspecifika N-nitrosaminerna (31-35). Nikotin, och framförallt NNK av de tobaksspecifika N-nitrosaminerna, binder med hög affinitet till cellulära n-acetylkolinreceptorer (nAcKRer) (36, 37). I centrala och perifera nervsystemet fungerar nAcKRer som ligand-beroende jonkanaler, det vill säga effekter av acetylkolin respektive nikotin förmedlas via membran-depolarisering och förändring av halten intracellulärt calcium (31). Nikotin aktiverar nAcKRer i halter som uppmätts i blodet vid tobaksbruk, det vill säga vid 10-100 nM (38). Förutom i nervceller, är det numera känt att ett antal celltyper uttrycker nAcKRer, och nikotin eller N-nitrosamin-förmedlad stimulering av nAcKRer anses kunna bidra till cancerutveckling och resistens mot kemoterapi hos tumörpatienter (32). Nikotin och NNK stimulerar celldelning av epitel och endotel sannolikt genom aktivering av nAcKRer, eftersom behandling med specifika nAcKRer-hämmande agens neutraliserar effekten (39-43). Aktivering av nAcKRer kan också öka cellkulturers överlevnad och motverka induktionen av programmerad celldöd via apoptos under olika odlingsförhållanden och vid exponering för toxiska stimuli (32, 35). Sålunda har nikotin, samt i flera fall även NNK, visats hämma apoptosinduktion framkallad av bland annat cellgifter, hormoner, strålning eller syrestress i olika celltyper, omfattande neuronala, hematopoetiska, epiteliala och

endoteliala odlingar (38, 44-54). Den celltoxiska effekten av många stimuli fördröjs eller uteblir därvid helt. Alternativt, som i leukemiceller exponerade för väteperoxid, genomgår cellerna nekros istället för apoptos vid samtidig nikotinexponering (55). Den nikotin- och NNK-beroende aktiveringen av nAcKRer, framförallt subenheter alfa-3, 4, 5 och 7, samt beta-2 och 4, utlöser en omfördelning, disproportionering, av nAcKRer i cellmembranen, vilket anses påverka signalförmedlingen (43, 56-59). Nedströms om nAcKRer aktiveras bland annat protein kinas B (även kallad "Akt") via fosforylering av serin- och treonin-enheter i proteinet, vilket i sin tur aktiverar andra molekylära mekanismer, bland annat, beroende av NF-kappaB (38, 54, 60-62). Den nikotin-beroende NF-kappaB induktionen aktiverar i sin tur cykloxygenaser och lipoxygenaser (42, 43). Nikotin- och NNK-beroende stimulering av nAcKRer aktiverar också andra typer av proteinkinaser, till exempel, MAPK, ERK och proteinkinase C, samt förändrar uttrycket av eller fosforylerar proteiner som reglerar celldelning, överlevnad och apoptos, bland annat EGF-receptor, c-Src, c-fos, c-myc, p21, cyclin D, Ki67, PCNA, bcl-2, bax, bad och kaspas 3 (42, 49, 59, 61, 63-71). Stimulerad celldelning har också kopplats till ökat uttryck av ornitindekarboxylas i epitelceller (10) och VEGF (Eng. vascular endothelial growth factor) i endotelceller (72). Nikotin-beroende hämning av cytotatika-medierad toxicitet har kopplats till hämrad signalering via JNK1 i oralt epitel (73). Hämmad apoptosinduktion har dessutom kopplats till ökat uttryck av nervväxtfaktor och dess motsvarande receptor i neuronkulturer (74). Beroende på aktiveringen av bland annat akt, har exponering för NNK kopplats till kriterier för celltransformation i epitel, det vill säga, förlängd odlingsbarhet, minskad kontaktinhibition, växt oberoende av exogena tillväxtfaktorer, samt substratberoende växt (11, 38). Nikotin har även visats påverka uttrycket av gener som styr pluripotens och utmognad av embryonala stamceller (75).

Metabolismen av cancerframkallande ämnen i tobaksrök och rökfri tobak har nyligen sammanfattats (34). Metabolism spelar generellt en central roll vid uppkomst av toxicitet liksom för avgiftning av kroppsfrämmande ämnen. De flesta carcinogener i snus, till exempel de olika N-nitrosaminerna och benzo(a)pyren, metaboliseras till reaktiva intermediärer av framförallt cytokrom P450 enzymer (CYPs) och kan därefter reagera och binda till cellens beståndsdelar (34). Vissa ämnen, till exempel formaldehyd, kan dock reagera utan föregående metabolism. För cancerframkallande ämnen framstår reaktion med DNA under bildning av addukter som en essentiell mekanism vid canceruppkomst, och detta gäller också för de carcinogener som påvisats i snus (34, 76).

Relaterat till förekomsten i snus och carcinogen potens är metabolismen av de tobaksspecifika N-nitrosaminerna av särskilt intresse. I odling har ett antal vävnader från människa och försöksdjur visats kunna omvandla NNK och NNN till ett antal metaboliter, vilka också kunnat påvisas i djurförsök, samt i blod- och urinprover från människa (34, 76-79). Metabolismen av NNK sker primärt via karbonylreduktion under bildning av dencarcinogena N-nitroso-alkoholen 4-(N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL), samt via alfa-hydroxylering och N-pyridin-oxidation. Alfa-hydroxylering av både NNK och NNAL aktiverar dessa till reaktiva DNA-bindande metaboliter, så kallade diazoniumjoner och formaldehyd, medan N-oxidation motsvarar en avgiftningsreaktion. På motsvarande sätt metaboliseras NNN, det vill säga alfa-hydroxylering motsvarar aktivering, medan N-oxidation motsvarar avgiftning. Karbonylreduktion av NNK till NNAL har detaljstuderats i bland annat human placenta



och i mikrosomer från lever och lunga (80-82). Biopsier samt isolerade epitelcellskulturer från human munvävnad omvandlar NNK huvudsakligen till NNAL och till ett antal ytterligare nedbrytningsprodukter och vävnadsreaktiva intermediärer (83, 84). NNAL bildat från NNK genomgår konjugering med glukuronsyra, och motsvarande konjugat har påvisats som en avgiftningsreaktion i ett antal studier (34, 76, 85-87).

Subtyper av CYP som visats katalysera metabolism av tobaksspecifika N-nitrosaminer omfattar 1A2, 2A6, 2A13, 3A4, 2B1, 2B6, 2D6 och 2E1 (88-91). I studier av genetiskt förändrade Salmonellabakterier visades framförallt CYP2A6 katalysera induktionen av mutanter från tobaksspecifika N-nitrosaminer (92). Intressant i sammanhanget är att nikotin huvudsakligen omvandlas till kotinin via CYP2A6, och nikotin har också visats hämma alfa-hydroxylering och pyridin-oxidation av NNK i koncentrationsberoende förlopp (36, 87). Nikotin och kotinin har också visats kunna hämma CYP2E1 aktivitet (93). Ett antal så kallade fytokemikalier, till exempel isotiocyanater, har visats hämma CYP aktivitet och metabolisk aktivering av NNK i bland annat mikrosompreparationer, samt också visats hämma mutagenicitet av NNAL i Salmonellabakterier (94-98).

Med ökande dos framkallar nikotin och NNK toxicitet i cellkulturer, till exempel har minskad proliferationshastighet och kloningsförmåga, samt induktion av apoptos, nekros och prematur differentiering rapporterats (83, 99-106). Till del omfattar sådana effekter halter som inte påvisats i kroppsvätskor vid tobaksbruk (32). Beroende på dos kan nikotin fungera som antioxidant i provrörsreaktioner med mitokondrier (107). I cellkulturer kan en låg dos (10  $\mu\text{M}$ ) av nikotin hämma syrestress orsakad av väteperoxid, medan en högre dos av enbart nikotin (1-10 mM) istället utlösa syrestress (108). Växt av normala, immortaliserade och maligna epiteliala cellinjer stimuleras av nikotin i  $\mu\text{M}$ -halter men hämmas istället vid mM-halter (39). Nikotin-beroende toxicitet beror sannolikt till del på aktivering, men även desensibilisering, av nAcKRer (56, 66). Toxiskt påvisade cellulära effekter av nikotin och N-nitrosaminer, framförallt har NNK studerats, innefattar: förhöjd halt av cellulärt kalcium, syreradikalbildning, redoxförändringar bland annat sänkt halt av glutation, lipidperoxidation, sänkt ATP halt, ökad sekretion av inflammatoriska intermediärer, bland annat interleukinerna 1-alfa, 8 och 12, frisättning av arakidonsyra, och hämrad cellrörlighet (56, 57, 60, 61, 68, 104, 109-114). Genotoxiska effekter av nikotin omfattar bildning av mikrokärnor, en effekt som kopplats till syrestress (55, 115). Påvisad induktion av systerkromatidutbyte och kromosomabberationer från nikotin i CHO celler från hamster (116) kunde dock inte bekräftas i en uppföljningsstudie (117). Liksom snusextrakt hämmar nikotin infektivitet och replikation av Herpesvirus, medan motsvarande effekter inte kunde påvisas för tobaksspecifika N-nitrosaminer, bland annat NNK och NNN (3, 4). Nikotin kan samverka med och förhöja toxiciteten av andra agens, till exempel ökad syrestress av tumörpromotorn forbolmyristatacetat (118) eller ökad lipopolysackaridberoende utsöndring av interleukin-6 och TNF-alfa (eng. tumor necrosis factor alpha) (103), och nikotin har därför antagits kunna påverka immunförsvaret. Ett antal rapporterade effekter av nikotin förmedlas också av huvudmetaboliten kotinin, bland annat motverkad syrestress (107), hämning av apoptos från ett antal stimuli (44) samt effekter som kopplats till stimulerad kärlbildning (72, 119). Vitamin E och betakaroten har visats motverka DNA skada (enkelsträngsbrott) i humana lungceller exponerade för NNK och NNN, och vitamin A har visats motverka systerkromatidutbyte och enkelsträngsbrott från NNK i hamster V79 celler (120, 121).

## *Sammanfattning*

In vitro studier har påvisat att snusextrakt kan stimulera celltillväxt men också framkalla cytotoxiska och genotoxiska skador i dos-beroende förlopp. Reaktiva ämnen och metaboliter i snus kan framkalla syrestress, rubbad tiol- och jonbalans, skador i DNA och hämmad enzymfunktion, vilket leder till påverkan av genuttryck och biologiska funktioner. Snus innehåller dock skyddsämnen, till exempel antioxidanter, som delvis motverkar sådana effekter. Effekter av snus kan i många fall kopplas till halten av nikotin och de tobaksspecifika N-nitrosaminerna. Receptorinteraktion och stimulering av bland annat proteinkinaser kan leda till ökad celledelning, minskad apoptos, stimulerad kärlväxt, immunosuppression och ökad risk för celltransformation. Metabolisk aktivering av N-nitrosaminer, särskilt NNK och NNN, kan leda till bildning av DNA addukter och mutationer, och i förlängningen driva fram cancerutveckling. Sammantaget stöder forskning med in vitro modeller att receptorstimulering och mutationsframkallande effekter, framförallt från nikotin och N-nitrosaminer, kan samverka till uppkomst av toxicitet vid bruk av snus.

## *Referenser*

1. Jansson T, Romert L, Magnusson J, Jenssen D. Genotoxicity testing of extracts of a Swedish moist oral snuff. *Mutat Res* 1991;261(2):101-15.
2. Romert L, Jansson T, Curvall M, Jenssen D. Screening for agents inhibiting the mutagenicity of extracts and constituents of tobacco products. *Mutat Res* 1994;322(2):97-110.
3. Hirsch JM, Svennerholm B, Vahlne A. Inhibition of herpes simplex virus replication by tobacco extracts. *Cancer Res* 1984;44(5):1991-7.
4. Larsson PA, Hirsch JM, Gronowitz JS, Vahlne A. Inhibition of herpes simplex virus replication and protein synthesis by non-smoked tobacco, tobacco alkaloids and nitrosamines. *Arch Oral Biol* 1992;37(11):969-78.
5. Hasseus B, Wallstrom M, Österdahl BG, Hirsch JM, Jontell M. Immunotoxic effects of smokeless tobacco on the accessory cell function of rat oral epithelium. *Eur J Oral Sci* 1997;105(1):45-51.
6. Liu Y, Egyhazi S, Hansson J, Bhide SV, Kulkarni PS, Grafström RC. O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in human buccal mucosal tissue and cell cultures. Complex mixtures related to habitual use of tobacco and betel quid inhibit the activity in vitro. *Carcinogenesis* 1997;18(10):1889-95.
7. Merne M, Heikinheimo K, Saloniemi I, Syrjanen S. Effects of snuff extract on epithelial growth and differentiation in vitro. *Oral Oncol* 2004;40(1):6-12.
8. Tucker JD, Ong T. Induction of sister chromatid exchanges by coal dust and tobacco snuff extracts in human peripheral lymphocytes. *Environ Mutagen* 1985;7(3):313-24.

9. Shirnamé-Moré L. Smokeless tobacco extracts mutate human cells. *Carcinogenesis* 1991;12(5):927-30.
10. Gijare PS, Rao KV, Bhide SV. Effects of tobacco-specific nitrosamines and snuff extract on cell proliferation and activities of ornithine decarboxylase and aryl hydrocarbon hydroxylase in mouse tongue primary epithelial cell cultures. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989;115(6):558-63.
11. Murrah VA, Gilchrist EP, Moyer MP. Morphologic and growth effects of tobacco-associated chemical carcinogens and smokeless tobacco extracts on human oral epithelial cells in culture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75(3):323-32.
12. Henderson JS, Johnson RB. The effects of smokeless tobacco extract on bone nodule formation and mineralization by chick osteoblasts in vitro. *Arch Oral Biol* 1995;40(7):615-21.
13. Wang Y, Rotem E, Andriani F, Garlick JA. Smokeless tobacco extracts modulate keratinocyte and fibroblast growth in organotypic culture. *J Dent Res* 2001;80(9):1862-6.
14. Lindemann RA, Park NH. Inhibition of human lymphokine-activated killer activity by smokeless tobacco (snuff) extract. *Arch Oral Biol* 1988;33(5):317-21.
15. Lenz LG, Ramp WK, Galvin RJ, Pierce WM, Jr. Inhibition of cell metabolism by a smokeless tobacco extract: tissue and species specificity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199(2):211-7.
16. Fox J, Gyorfi T, Dragulev B. Effect of smokeless tobacco extract on HT 1080 cell adhesion, pp125FAK phosphorylation and apoptosis. *In Vitro Toxicology*. 1995;(8):339-47.
17. Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ. In vitro effects of a smokeless tobacco extract on the production of reactive oxygen species by human oral epidermal cells and rat hepatic mitochondria and microsomes, and peritoneal macrophages. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996;30(3):418-22.
18. Demirci CS, Miller DR, Baillargeon J, Moyer MP, Jenson HB. Smokeless tobacco extracts modulate exogenous gene expression in early passage cultured human oral epithelial cells: an in vitro system to study chemical and viral enhancer/promoter interaction. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000;44(3):527-32.
19. Bagchi M, Balmoori J, Bagchi D, Ray SD, Kuszynski C, Stohs SJ. Smokeless tobacco, oxidative stress, apoptosis, and antioxidants in human oral keratinocytes. *Free Radic Biol Med* 1999;26(7-8):992-1000.
20. Bagchi M, Balmoori J, Bagchi D, Stohs SJ, Chakrabarti J, Das DK. Role of reactive oxygen species in the development of cytotoxicity with various forms of chewing tobacco and pan masala. *Toxicology* 2002;179(3):247-55.

21. Hassoun EA, Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ. Effect of vitamin E succinate on smokeless tobacco-induced production of nitric oxide by rat peritoneal macrophages and J774A.1 macrophage cells in culture. *Free Radic Biol Med* 1995;18(3):577-83.
22. Seyedroudbari SA, Khan MM. In vitro effects of smokeless tobacco extract on tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1beta (IL-1beta) production, and on lymphocyte proliferation. *Toxicol* 1998;36(4):631-7.
23. Yildiz D, Liu YS, Ercal N, Armstrong DW. Comparison of pure nicotine- and smokeless tobacco extract-induced toxicities and oxidative stress. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999;37(4):434-9.
24. Furie MB, Raffanello JA, Gergel EI, Lisinski TJ, Horb LD. Extracts of smokeless tobacco induce pro-inflammatory changes in cultured human vascular endothelial cells. *Immunopharmacology* 2000;47(1):13-23.
25. Petro TM, Anderson LL, Gowler JS, Liu XJ, Schwartzbach SD. Smokeless tobacco extract decreases IL-12 production from LPS-stimulated but increases IL-12 from IFN-gamma-stimulated macrophages. *Int Immunopharmacol* 2002;2(2-3):345-55.
26. Hirsch JM, Johansson SL, Vahlne A. Effect of snuff and herpes simplex virus-1 on rat oral mucosa: possible associations with the development of squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol* 1984;13(1):52-62.
27. Oh JS, Cherrick HM, Park NH. Effect of snuff extract on the replication and synthesis of viral DNA and proteins in cells infected with herpes simplex virus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(4):373-9; discussion 80.
28. Jenson HB, Baillargeon J, Heard P, Moyer MP. Effects of smokeless tobacco and tumor promoters on cell population growth and apoptosis of B lymphocytes infected with epstein-barr virus types 1 and 2. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;160(2):171-82.
29. Rodu B, Jansson C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(5):252-63.
30. Prior RL, Cao G. Analysis of botanicals and dietary supplements for antioxidant capacity: a review. *J AOAC Int* 2000;83(4):950-6.
31. Conti-Fine BM, Navaneetham D, Lei S, Maus AD. Neuronal nicotinic receptors in non-neuronal cells: new mediators of tobacco toxicity? *Eur J Pharmacol* 2000;393(1-3):279-94.
32. Minna JD. Nicotine exposure and bronchial epithelial cell nicotinic acetylcholine receptor expression in the pathogenesis of lung cancer. *J Clin Invest* 2003;111(1):31-3.
33. Schuller HM, Plummer HK, 3rd, Jull BA. Receptor-mediated effects of nicotine and its nitrosated derivative NNK on pulmonary neuroendocrine cells. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;270(1):51-8.

34. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(10):733-44.
35. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol* 2004;43(6):619-32.
36. Schuller HM, Castonguay A, Orloff M, Rossignol G. Modulation of the uptake and metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by nicotine in hamster lung. *Cancer Res* 1991;51(8):2009-14.
37. Schuller HM, Orloff M. Tobacco-specific carcinogenic nitrosamines. Ligands for nicotinic acetylcholine receptors in human lung cancer cells. *Biochem Pharmacol* 1998;55(9):1377-84.
38. West KA, Brognard J, Clark AS, Linnoila IR, Yang X, Swain SM, et al. Rapid Akt activation by nicotine and a tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. *J Clin Invest* 2003;111(1):81-90.
39. Waggoner SE, Wang X. Effect of nicotine on proliferation of normal, malignant, and human papillomavirus-transformed human cervical cells. *Gynecol Oncol* 1994;55(1):91-5.
40. Sheppard BJ, Williams M, Plummer HK, Schuller HM. Activation of voltage-operated Ca<sup>2+</sup>-channels in human small cell lung carcinoma by the tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Int J Oncol* 2000;16(3):513-8.
41. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7(7):833-9.
42. Ye YN, Liu ES, Shin VY, Wu WK, Cho CH. The modulating role of nuclear factor-kappaB in the action of alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and cross-talk between 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in colon cancer growth induced by 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311(1):123-30.
43. Ye YN, Liu ES, Shin VY, Wu WK, Luo JC, Cho CH. Nicotine promoted colon cancer growth via epidermal growth factor receptor, c-Src, and 5-lipoxygenase-mediated signal pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308(1):66-72.
44. Wright SC, Zhong J, Zheng H, Larrick JW. Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. *Faseb J* 1993;7(11):1045-51.
45. Maneckjee R, Minna JD. Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. *Cell Growth Differ* 1994;5(10):1033-40.
46. Aoshiba K, Nagai A, Yasui S, Konno K. Nicotine prolongs neutrophil survival by suppressing apoptosis. *J Lab Clin Med* 1996;127(2):186-94.

47. Tohgi H, Utsugisawa K, Nagane Y. Protective effect of nicotine through nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 on hypoxia-induced membrane disintegration and DNA fragmentation of cultured PC12 cells. *Neurosci Lett* 2000;285(2):91-4.
48. Sugano N, Minegishi T, Kawamoto K, Ito K. Nicotine inhibits UV-induced activation of the apoptotic pathway. *Toxicol Lett* 2001;125(1-3):61-5.
49. Hakki A, Pennypacker K, Eidizadeh S, Friedman H, Pross S. Nicotine inhibition of apoptosis in murine immune cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(10):947-53.
50. Gimonet D, Grailhe R, Coninx P, Antonicelli F, Haye B, Liautaud-Roger F. Functional role of nicotinic acetylcholine receptors in apoptosis in HL-60 cell line. *Eur J Pharmacol* 2003;482(1-3):25-9.
51. Hejmadi MV, Dajas-Bailador F, Barns SM, Jones B, Wonnacott S. Neuroprotection by nicotine against hypoxia-induced apoptosis in cortical cultures involves activation of multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Mol Cell Neurosci* 2003;24(3):779-86.
52. Utsumi T, Shimoke K, Kishi S, Sasaya H, Ikeuchi T, Nakayama H. Protective effect of nicotine on tunicamycin-induced apoptosis of PC12h cells. *Neurosci Lett* 2004;370(2-3):244-7.
53. De Rosa MJ, Esandi Mdel C, Garelli A, Rayes D, Bouzat C. Relationship between alpha 7 nAChR and apoptosis in human lymphocytes. *J Neuroimmunol* 2005;160(1-2):154-61.
54. Tsurutani J, Castillo S, Brognard J, Granville C, Zhang H, Gills J, et al. Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NF {kappa}B-dependent survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2005:In press.
55. Sugano N, Ito K. Nicotine switches the form of H(2)O(2)-induced cell death from apoptosis to necrosis in U937 cells. *Immunol Lett* 2000;72(3):163-6.
56. Zia S, Ndoye A, Nguyen VT, Grando SA. Nicotine enhances expression of the alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;97(3):243-62.
57. Zia S, Ndoye A, Lee TX, Webber RJ, Grando SA. Receptor-mediated inhibition of keratinocyte migration by nicotine involves modulations of calcium influx and intracellular concentration. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293(3):973-81.
58. Takahashi T, Yamashita H, Nakamura S, Ishiguro H, Nagatsu T, Kawakami H. Effects of nerve growth factor and nicotine on the expression of nicotinic acetylcholine receptor subunits in PC12 cells. *Neurosci Res* 1999;35(3):175-81.

59. Arredondo J, Nguyen VT, Chernyavsky AI, Jolkovsky DL, Pinkerton KE, Grando SA. A receptor-mediated mechanism of nicotine toxicity in oral keratinocytes. *Lab Invest* 2001;81(12):1653-68.
60. Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, et al. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-kappaB. *J Leukoc Biol* 2003;74(5):942-51.
61. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003;107(4):604-11.
62. Konu O, Xu X, Ma JZ, Kane J, Wang J, Shi SJ, et al. Application of a customized pathway-focused microarray for gene expression profiling of cellular homeostasis upon exposure to nicotine in PC12 cells. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;121(1-2):102-13.
63. Heusch WL, Maneckjee R. Signalling pathways involved in nicotine regulation of apoptosis of human lung cancer cells. *Carcinogenesis* 1998;19(4):551-6.
64. Jull BA, Plummer HK, 3rd, Schuller HM. Nicotinic receptor-mediated activation by the tobacco-specific nitrosamine NNK of a Raf-1/MAP kinase pathway, resulting in phosphorylation of c-myc in human small cell lung carcinoma cells and pulmonary neuroendocrine cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(12):707-17.
65. Arredondo J, Hall LL, Ndoye A, Nguyen VT, Chernyavsky AI, Bercovich D, et al. Central role of fibroblast alpha3 nicotinic acetylcholine receptor in mediating cutaneous effects of nicotine. *Lab Invest* 2003;83(2):207-25.
66. Arredondo J, Chernyavsky AI, Marubio LM, Beaudet AL, Jolkovsky DL, Pinkerton KE, et al. Receptor-mediated tobacco toxicity: regulation of gene expression through alpha3beta2 nicotinic receptor in oral epithelial cells. *Am J Pathol* 2005;166(2):597-613.
67. Mai H, May WS, Gao F, Jin Z, Deng X. A functional role for nicotine in Bcl2 phosphorylation and suppression of apoptosis. *J Biol Chem* 2003;278(3):1886-91.
68. Chang YC, Hsieh YS, Lii CK, Huang FM, Tai KW, Chou MY. Induction of c-fos expression by nicotine in human periodontal ligament fibroblasts is related to cellular thiol levels. *J Periodontal Res* 2003;38(1):44-50.
69. Jin Z, Gao F, Flagg T, Deng X. Tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone promotes functional cooperation of Bcl2 and c-Myc through phosphorylation in regulating cell survival and proliferation. *J Biol Chem* 2004;279(38):40209-19.
70. Jin Z, Gao F, Flagg T, Deng X. Nicotine induces multi-site phosphorylation of Bad in association with suppression of apoptosis. *J Biol Chem* 2004;279(22):23837-44.
71. Sun X, Liu Y, Hu G, Wang H. Protective effects of nicotine against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Cell Mol Biol Lett* 2004;9(3):409-22.

72. Conklin BS, Zhao W, Zhong DS, Chen C. Nicotine and cotinine up-regulate vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 2002;160(2):413-8.
73. Onoda N, Nehmi A, Weiner D, Mujumdar S, Christen R, Los G. Nicotine affects the signaling of the death pathway, reducing the response of head and neck cancer cell lines to DNA damaging agents. *Head Neck* 2001;23(10):860-70.
74. Garrido R, King-Pospisil K, Son KW, Hennig B, Toborek M. Nicotine upregulates nerve growth factor expression and prevents apoptosis of cultured spinal cord neurons. *Neurosci Res* 2003;47(3):349-55.
75. Zhang H, Guo D, Wang L, Zhao Y, Cheng Y, Qiao Z. Effect of nicotine on Oct-4 and Rex-1 expression of mouse embryonic stem cells. *Reprod Toxicol* 2005;19(4):473-8.
76. Hecht SS. DNA adduct formation from tobacco-specific N-nitrosamines. *Mutat Res* 1999;424(1-2):127-42.
77. Castonguay A, Stoner GD, Schut HA, Hecht SS. Metabolism of tobacco-specific N-nitrosamines by cultured human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80(21):6694-7.
78. Carmella SG, Borukhova A, Akerkar SA, Hecht SS. Analysis of human urine for pyridine-N-oxide metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a tobacco-specific lung carcinogen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(2):113-20.
79. Hecht SS. Human urinary carcinogen metabolites: biomarkers for investigating tobacco and cancer. *Carcinogenesis* 2002;23(6):907-22.
80. Maser E, Stinner B, Atalla A. Carbonyl reduction of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) by cytosolic enzymes in human liver and lung. *Cancer Lett* 2000;148(2):135-44.
81. Atalla A, Maser E. Characterization of enzymes participating in carbonyl reduction of 4-methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in human placenta. *Chem Biol Interact* 2001;130-132(1-3):737-48.
82. Maser E. Significance of reductases in the detoxification of the tobacco-specific carcinogen NNK. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(5):235-7.
83. Liu Y, Sundqvist K, Belinsky SA, Castonguay A, Tjalve H, Grafström RC. Metabolism and macromolecular interaction of the tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in cultured explants and epithelial cells of human buccal mucosa. *Carcinogenesis* 1993;14(11):2383-8.
84. Vondracek M, Xi Z, Larsson P, Baker V, Mace K, Pfeifer A, et al. Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. *Carcinogenesis* 2001;22(3):481-8.



85. Schneider T, Frei E, Wiessler M. The profile of urinary metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in rats is determined by its pulmonary metabolism. *Chem Biol Interact* 1999;118(3):247-66.
86. Wiener D, Doerge DR, Fang JL, Upadhyaya P, Lazarus P. Characterization of N-glucuronidation of the lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) in human liver: importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A4. *Drug Metab Dispos* 2004;32(1):72-9.
87. Bao Z, He XY, Ding X, Prabhu S, Hong JY. Metabolism of nicotine and cotinine by human cytochrome P450 2A13. *Drug Metab Dispos* 2005;33(2):258-61.
88. Patten CJ, Smith TJ, Murphy SE, Wang MH, Lee J, Tynes RE, et al. Kinetic analysis of the activation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by heterologously expressed human P450 enzymes and the effect of P450-specific chemical inhibitors on this activation in human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1996;333(1):127-38.
89. Schrader E, Hirsch-Ernst KI, Scholz E, Kahl GF, Foth H. Metabolism of 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in primary cultures of rat alveolar type II cells. *Drug Metab Dispos* 2000;28(2):180-5.
90. Smith GB, Bend JR, Bedard LL, Reid KR, Petsikas D, Massey TE. Biotransformation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in peripheral human lung microsomes. *Drug Metab Dispos* 2003;31(9):1134-41.
91. He XY, Shen J, Ding X, Lu AY, Hong JY. Identification of critical amino acid residues of human CYP2A13 for the metabolic activation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a tobacco-specific carcinogen. *Drug Metab Dispos* 2004;32(12):1516-21.
92. Kamataki T, Fujita K, Nakayama K, Yamazaki Y, Miyamoto M, Ariyoshi N. Role of human cytochrome P450 (CYP) in the metabolic activation of nitrosamine derivatives: application of genetically engineered *Salmonella* expressing human CYP. *Drug Metab Rev* 2002;34(3):667-76.
93. Van Vleet TR, Bombick DW, Coulombe RA, Jr. Inhibition of human cytochrome P450 2E1 by nicotine, cotinine, and aqueous cigarette tar extract in vitro. *Toxicol Sci* 2001;64(2):185-91.
94. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216(2):181-91.
95. Hecht SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. *J Nutr* 1999;129(3):768S-74S.
96. Morse MA. Inhibition of NNK-induced lung tumorigenesis by modulators of NNK activation. *Exp Lung Res* 1998;24(4):595-604.

97. Bear WL, Teel RW. Effects of citrus phytochemicals on liver and lung cytochrome P450 activity and on the in vitro metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK. *Anticancer Res* 2000;20(5A):3323-9.
98. Brown B, Avalos J, Lee C, Doolittle D. The effect of tobacco smoke, nicotine, and cotinine on the mutagenicity of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL). *Mutat Res* 2001;494(1-2):21-9.
99. Konno S, Chiao JW, Wu JM. Effects of nicotine on cellular proliferation, cell cycle phase distribution, and macromolecular synthesis in human promyelocytic HL-60 leukemia cells. *Cancer Lett* 1986;33(1):91-7.
100. Konno S, Oronsky BT, Semproni AR, Wu JM. The effect of nicotine on cell proliferation and synthesis of secreted proteins in BALB/C 3T3 cells. *Biochem Int* 1991;25(1):7-17.
101. Kwon OS, Chung JH, Cho KH, Suh DH, Park KC, Kim KH, et al. Nicotine-enhanced epithelial differentiation in reconstructed human oral mucosa in vitro. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999;12(4):227-34.
102. Lahmouzi J, Simain-Sato F, Defresne MP, De Pauw MC, Heinen E, Grisar T, et al. Effect of nicotine on rat gingival fibroblasts in vitro. *Connect Tissue Res* 2000;41(1):69-80.
103. Hakki A, Hallquist N, Friedman H, Pross S. Differential impact of nicotine on cellular proliferation and cytokine production by LPS-stimulated murine splenocytes. *Int J Immunopharmacol* 2000;22(6):403-10.
104. Tithof PK, Elgayyar M, Schuller HM, Barnhill M, Andrews R. 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a nicotine derivative, induces apoptosis of endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(5):H1946-54.
105. Wu YP, Kita K, Suzuki N. Involvement of human heat shock protein 90 alpha in nicotine-induced apoptosis. *Int J Cancer* 2002;100(1):37-42.
106. Crowley-Weber CL, Dvorakova K, Crowley C, Bernstein H, Bernstein C, Garewal H, et al. Nicotine increases oxidative stress, activates NF-kappaB and GRP78, induces apoptosis and sensitizes cells to genotoxic/xenobiotic stresses by a multiple stress inducer, deoxycholate: relevance to colon carcinogenesis. *Chem Biol Interact* 2003;145(1):53-66.
107. Soto-Otero R, Mendez-Alvarez E, Hermida-Ameijeiras A, Lopez-Real AM, Labandeira-Garcia JL. Effects of (-)-nicotine and (-)-cotinine on 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress and neurotoxicity: relevance for Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2002;64(1):125-35.
108. Guan ZZ, Yu WF, Nordberg A. Dual effects of nicotine on oxidative stress and neuroprotection in PC12 cells. *Neurochem Int* 2003;43(3):243-9.

109. Wetscher GJ, Bagchi M, Bagchi D, Perdikis G, Hinder PR, Glaser K, et al. Free radical production in nicotine treated pancreatic tissue. *Free Radic Biol Med* 1995;18(5):877-82.
110. Wetscher GJ, Bagchi D, Perdikis G, Bagchi M, Redmond EJ, Hinder PR, et al. In vitro free radical production in rat esophageal mucosa induced by nicotine. *Dig Dis Sci* 1995;40(4):853-8.
111. Johnson GK, Organ CC. Prostaglandin E2 and interleukin-1 concentrations in nicotine-exposed oral keratinocyte cultures. *J Periodontal Res* 1997;32(5):447-54.
112. Yamamura M, Amano Y, Sakagami H, Yamanaka Y, Nishimoto Y, Yoshida H, et al. Calcium mobilization during nicotine-induced cell death in human glioma and glioblastoma cell lines. *Anticancer Res* 1998;18(4A):2499-502.
113. Cheng YA, Shiue LF, Yu HS, Hsieh TY, Tsai CC. Interleukin-8 secretion by cultured oral epidermoid carcinoma cells induced with nicotine and/or arecoline treatments. *Kaohsiung J Med Sci* 2000;16(3):126-33.
114. Fucile S, Renzi M, Lauro C, Limatola C, Ciotti T, Eusebi F. Nicotinic cholinergic stimulation promotes survival and reduces motility of cultured rat cerebellar granule cells. *Neuroscience* 2004;127(1):53-61.
115. Argentin G, Cicchetti R. Genotoxic and antiapoptotic effect of nicotine on human gingival fibroblasts. *Toxicol Sci* 2004;79(1):75-81.
116. Trivedi AH, Dave BJ, Adhvaryu SG. Assessment of genotoxicity of nicotine employing in vitro mammalian test system. *Cancer Lett* 1990;54(1-2):89-94.
117. Doolittle DJ, Winegar R, Lee CK, Caldwell WS, Hayes AW, de Bethizy JD. The genotoxic potential of nicotine and its major metabolites. *Mutat Res* 1995;344(3-4):95-102.
118. Jay M, Kojima S, Gillespie MN. Nicotine potentiates superoxide anion generation by human neutrophils. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;86(3):484-7.
119. Conklin BS, Surowiec SM, Ren Z, Li JS, Zhong DS, Lumsden AB, et al. Effects of nicotine and cotinine on porcine arterial endothelial cell function. *J Surg Res* 2001;95(1):23-31.
120. Alaoui-Jamali MA, Belanger PM, Rossignol G, Castonguay A. Metabolism, sister chromatid exchanges, and DNA single-strand breaks induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and their modulation by vitamin A in vitro. *Cancer Res* 1991;51(15):3946-50.
121. Weitberg AB, Corvese D. Effect of vitamin E and beta-carotene on DNA strand breakage induced by tobacco-specific nitrosamines and stimulated human phagocytes. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16(1):11-4.

## Munhåleskador

Den vanligaste förändringen vid snusbruk är den så kallade snusfläcken eller snusläsionen som kan uppträda på slemhinnan där snuset placeras. I en studie där samtliga snusare var män hade 79,7% en snusläsion (1). Utseendet av slemhinnan beskrivs som vit eller gulaktig till brun, med skrynklig eller veckad yta, ofta med fina vita stråk. Förändringen kan uppvisa varierande grad av tjocklek och färg jämfört med omgivande slemhinna (2, 3). Kliniskt delar man in läsionerna enligt en fyrgradig skala 1-4. Grad 1 är den lindrigaste skadan och grad 4 den mest avancerade (2). En snusläsion går kliniskt ej att särskilja från en oral leukoplaki (4).

En oral leukoplaki definieras av WHO som ”en vit fläck eller beläggning som inte kan karakteriseras kliniskt eller patologiskt som någon annan sjukdom” (5). Orala leukoplakier kan uppträda överallt i munnen. Orala leukoplakier uppvisar underliggande dysplasier i cirka 5 - 25 % av fallen. Malignisering beräknas förekomma i cirka 4% av fallen. Då den kliniska bilden är svårbedömd krävs för korrekt diagnostik en biopsitagning och påföljande histologisk undersökning (6). Vita förändringar relaterade till tobaksbruk har enligt internationell hävd betraktats som precancerösa tobaksinducerade orala leukoplakier vilket sålunda i amerikanska studier även gällt förändringar orsakade av oralt snus (7).

Förekomsten av denna förändring bland unga snus användare i USA var 39.4 % (8). I en annan amerikansk studie togs biopsier på 92 snusare med orala leukoplakier orsakade av snus. Av dessa var 91 benigna och en uppvisade mild epitelial dysplasi (7). WHO har fastställt kriterier om huruvida epitelial dysplasi föreligger och de vanligaste skillnaderna av betydelse för om en oral leukoplaki maligniseras eller ej (9). Kriterierna har använts i ett antal svenska snusstudier för att bedöma risk för malignisering. Förekomsten av dysplasier är av central betydelse vad gäller fortsatt malign utveckling av orala leukoplakier. En svensk studie fann ett överuttryck av p53 protein när snusinducerade läsioner studerades. P53 genen spelar en roll vid tidig malign transformering. Trots överuttrycket visade inga histologiska vävnadsprov dysplasier eller tecken på malignisering (10). Histologiska vävnadsförändringar förekommer i form av koagulativ nekros på grund av etsning, vakuolisering eller svullnad som leder till en pseudohyperplasi av epitelet som påverkats av snus, samt en keratinisering av ytlagret. En ökad mängd mitoser kunde iakttas men inga dysplasier har påvisats eller avgörande förändringar enligt tidigare nämnda kriterier (11, 12).

Det har från svenskt forskarhåll föreslagits att snusläsionen betraktas och kategoriseras som en fristående slemhinneförändring och inte som en oral leukoplaki. Benämningen snusläsion (eng. ”snuff dippers lesion”) skulle ersätta benämningen snusinducerad leukoplaki (4).

Snusläsionens omfattning och utveckling är relaterad till ett antal faktorer. Daglig snus användning leder till mer omfattande skador än tillfällig användning. Om man byter plats på snusprillan så sker en minskning av läsionen (13). Svenska studier har visat att slemhinnan återställs till det normala om snus användningen helt upphör (2, 3, 14). En

amerikansk studie visade att 6 veckor efter avslutat snusbruk var slemhinnan normal i 97,5 % av fallen vid en efterkontroll av snusläsioner (8). En nyligen genomförd svensk studie med en uppföljningstid på 19-22 år visade att snusläsionen helt försvunnit hos snusare som upphört med snus användning. Hos individer som fortsatt att snusa uppvisade ingen någon förändring till det sämre avseende snusläsionen jämfört med första undersökningstillfället (Roosaar, med fler ej publicerat).

Snus finns som lössnus eller påssnus. Bland användare av påssnus fanns en högre andel med skador grad 1-2 jämfört med användare av lössnus. Det omvända förhållandet gällde andelen med skador grad 3 (70,7 % hos lössnusbrukare och 35,3 % hos påssnusbrukare) (15). Man kunde inte påvisa något samband mellan kotininnehåll i saliv och graden av läsion (16). I en nyligen publicerad svensk studie kunde man se att om man gick från ett snus med högt pH och hög nikotinhalt till ett snus med låg nikotinhalt och lägre pH så minskade antalet grava skador eller försköts från grava till mindre uttalade skador (11).

Gingivala retraktioner innebär att tandens rot friläggs och en lokal fästeförlust uppkommer. Skadan kan ses i anslutning till den plats där prillan placeras. Skadan är irreversibel. En studie visade att 25,5 % av lössnus användarna hade retraktioner och 2,9 % av påssnus användarna (16). I ett amerikanskt material hade 40 % av snusare retraktioner jämfört med 10 % hos ickebrukarna (7). I ett Stockholmsmaterial var andelen med retraktioner bland snusare 63 % medan andelen bland icke brukare var 54 % (17).

Ett positivt samband mellan rökning och parodontal sjukdom är känt sedan länge medan sambandet med snus användning är föga studerat. I en amerikansk studie bland unga män fann man inget samband (7). En svensk studie kontrollerad för plack fanns ett samband mellan snus och gingivit (18). I ett svenskt material omfattande yngre vuxna fanns en större andel med parodontit ( $\geq 3$  tänder med fickdjup  $\geq 5$  mm) bland rena snusare än bland ickebrukare. Före detta snusare hade en tendens till ökad risk (OR=2.6, 95 % konfidensintervall 0.8-6.8) för parodontit, justerad för kön, ålder, utbildning, rökning och plack (17). Blandbruk av snus och cigaretter någon gång under livet är vanligt förekommande. I ett svenskt ungdomsmaterial var mer än 2/3 av snusarna rökare (19). Andelen patienter med parodontit var lika stor hos blandbrukare som hos rökare (12,1 %) trots att man rökt mindre. Detta kan möjligen ge en antydning om att dra ner på rökningen, men kompensera sitt nikotinintag med snus, inte leder till en parodontal hälsovinst (17).

## *Sammanfattning*

Den vanligaste skadan av snus i munnen är snusläsionen. Daglig användning, användning av lössnus, snus med högt pH eller hög nikotinhalt ger allvarligare skador. I de allra flesta fall läker skadorna ut vid utsättning av snuset. Gingivala retraktioner det vill säga frilagda tandhalsar är vanligt förekommande på platsen där prillan placeras. Skadan är irreversibel. Sambandet till parodontal sjukdom är sparsamt studerat. En svensk studie har visat på ett samband mellan snus användning och gingivit och ytterligare en annan som antyder ett samband mellan snusbruk och parodontit, speciellt vad gäller blandbrukare av cigaretter och snus. Snusläsionen har i amerikanska studier

klassificerats som en oral leukoplaki. Svenska studier har inte kunnat påvisa snusläsioner med malign utveckling hos snusare. Man föreslår att benämningen snusläsion ("snuff dippers lesion") ersätter snusinducerad leukoplaki.

### *Referenser*

1. 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. *J Oral Pathol Med* 1990;19(4):170-6.
2. 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.
3. Frithiof L, Anneroth G, Lasson U, Sederholm C. The snuff-induced lesion. A clinical and morphological study of a Swedish material. *Acta Odontol Scand* 1983;41(1):53-64.
4. Andersson G, Axell T, Larsson A. Clinical classification of Swedish snuff dippers' lesions supported by histology. *J Oral Pathol Med* 1991;20(6):253-7.
5. WHO. Definition of Leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
6. Kabani S, Dhingra JK. Early detection is critical for oral cancer patients. *J Mass Dent Soc* 1997;46(1):41-3, 6-8.
7. Robertson PB, Walsh MM, Greene JC. Oral effects of smokeless tobacco use by professional baseball players. *Adv Dent Res* 1997;11(3):307-12.
8. Martin C, Brown J, Eifler C, Houston G. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. *J Am Dent Assoc* 1999;(130):945-54.
9. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46(4):518-39.
10. Wedenberg C, Jonsson A, Hirsch JM. Assessment of p53 and Ki-67 expression in snuff-induced lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34(5):409-13.
11. Andersson G, Warfvinge G. The influence of pH and nicotine concentration in oral moist snuff on mucosal changes and salivary pH in Swedish snuff users. *Swed Dent J* 2003;27(2):67-75.
12. 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.

13. Mörnstad H, Axell T, Sundström B. Clinical picture of snuff dipper's lesion in Swedes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989;17:97-101.
14. Larsson A, Axell T, Andersson G. Reversibility of snuff dippers' lesion in Swedish moist snuff users: a clinical and histologic follow-up study. *J Oral Pathol Med* 1991;20(6):258-64.
15. Andersson G, Axell T. Clinical appearance of lesions associated with the use of loose and portion-bag packed Swedish moist snuff: a comparative study. *J Oral Pathol Med* 1989;18(1):2-7.
16. Andersson G, Bjornberg G, Curvall M. Oral mucosal changes and nicotine disposition in users of Swedish smokeless tobacco products: a comparative study. *J Oral Pathol Med* 1994;23(4):161-7.
17. Wickholm S, Soder PO, Galanti MR, Soder B, Klinge B. Periodontal disease in a group of Swedish adult snuff and cigarette users. *Acta Odontol Scand* 2004;62(6):333-8.
18. Modeer T, Lavstedt S, Ahlund C. Relation between tobacco consumption and oral health in Swedish schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 1980;38(4):223-7.
19. 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. *Eur J Public Health* 2001;11(3):340-5.

## Cancer

### *Djurstudier*

Detta avsnitt berör enbart djurstudier med morfologiskt verifierbar neoplasieutveckling som primärt utfall. Således kommenteras inte studier som enbart har intermediära utfall, till exempel genetiska eller andra cellulära förändringar liksom rubbningar i immunologiska eller fysiologiska funktioner. Likaså begränsas framställningen huvudsakligen till studier med helt snus (torrt eller fuktigt) som exponering. Det finns förvånansvärt få undersökningar av snusassocierad carcinogenes i djurmodeller. Flertalet av dessa studier är gamla och resultaten är inte helt lättolkade (1). Det flesta studier är gjorda på gnagare. Den exakta typen av snus som använts är sällan redovisad.

### *Tillförsel via födan*

DiPaolo (2) undersökte cancerutfall hos råttor och mus efter kroniskt (18 månader) dietärt intag av *torrt snus*; ett njursarkom noterades bland 40 exponerade råttor och leukemi sågs hos 3 av 50 exponerade möss, alltmedan kontrollgrupperna förblev cancerfria. Skillnaderna i incidens av neoplasier var icke statistiskt signifikanta. I en annan äldre studie fick 4 hamstrar föda tillblandad med 2,5 % snus i 16 månader (3). Ytterligare 4 hamstrar erhöll dietärt tillägg med snus och kalciumhydroxid i lika delar. Kontrollgruppen bestod av 5 hamstrar som enbart fick kalciumhydroxid. I gruppen som matats med snus och kalciumhydroxid fick ett djur en pancreascarcinoid 4,5 månader efter att försöket avslutats, medan ett djur i kontrollgruppen också fick en carcinoid (denna gång i körtelmagen), 7,5 månader efter fullbordat försök. Författarna påpekade att de, baserat på en erfarenhet på över 700 hamsterobduktioner, aldrig tidigare hade sett några carcinoider (3). En betydligt större studie publicerades kort därefter där 100 hamstrar utsattes för en diet innehållande 20 % fuktigt amerikanskt snus under 2 år (hälften av dem med samtidig tillförsel av en låg dos (0,5 mg x 50) av det potenta carcinogenet metylcholantren [MCA]) (4). Man noterade en malign och 7 benigna tumörer i den skivepitelbeklädda förmagen samt en koloncancer. Detta utfall var helt i nivå med kontrollgruppens, som i stället för snus hade fått 20 % av sin föda ersatt med enbart cellulosa. Det fanns heller inga tecken på en potentiell effekt av samtidig tillförsel av MCA. Sammantaget ger alltså experimentella djurdata inga starka evidens för carcinogenicitet av nedsvält snus.

### *Lokal applikation i munhålan*

Större ansträngningar har gjorts för att i djurmodeller simulera human snus användning, med intermittent deponering av snus i munhålan. Problemet har varit att retinera snuset i djurens munhåla. I en studie applicerades *amerikanskt handelsnäs*, fuktat med destillerat vatten, med hjälp av bomullstussar direkt på slemhinnan på 15 råttor en gång i veckan i ett år (5). Som kontrollgrupp tjänade 15 råttor som fick sham-behandling med bomullstussar och destillerat vatten. Inga neoplasier noterades i någon av grupperna,



men den tid som snuset fanns kvar på plats efter varje applikation var rimligen begränsad.

#### *Kindpåsar hos hamster*

Eftersom hamster har naturliga kindpåsar som används för att lagra halvtuggad föda i flera timmar är det inbjudande att använda dessa som modell. Vi har identifierat 5 sådana experiment med en duration på mer än ett år (och upp till 2,5 år) (1, 6-10). Sammanlagt 186 djur blev exponerade för snus (*troligen amerikanskt*). På 95 av dem skedde tillförseln som en långtidsdepå genom att naturligt snus, eller snus inkorporerat i en pellet av bivax, deponerades i avsnörda kindpåsar. Resten av djuren fick sitt snus genom daglig tillförsel i öppna kindpåsar. Medan kontrollexperiment med tillförsel av de kända carcinogenerna 7,12-dimetylbenz(a)antracene (DMBA) resulterade i carcinom- eller sarkombildning hos en överväldigande majoritet av de exponerade djuren noterades inga maligna tumörer hos någon av de snusexponerade hamstrarna. I ett fall noterades ett benigt papillom, men en motsvarande papillombildning sågs också hos ett kontroldjur som bara exponerats för bomullstussar utan kemikalier.

#### *Kirurgiskt tillskapad slemhinnekanal i underläppen hos råtta*

För att bättre simulera snusning i verkligheten, där snus blandas med saliv, utvecklade Hirsch och Thilander (11) en råttmodell med en mikrokirurgiskt tillskapad kanal i underläppen. I en studie fick 52 råttor 0,2 gram *fuktigt svenskt snus* (Röda Lacket) insprutat i kanalen 2 gånger per dag i mellan 9 och 22 månader (12). En råtta utvecklade skivepitelcancer i munhålan, medan 15 kontrollråttor med läppkanal, men utan administration av någon kontrollsubstans, förblev tumörfria. Hos råttor som fått snus i 18-22 månader sågs hyperplastiska och atrofiska förändringar i kanalens epitel, och några hade uttalad dysplasi. Man fann få extraorala förändringar, men råttor som exponerats i mer än 18 månader hade skivepitelhyperplasi i förmagen. Senare studerades 30 råttor som på samma sätt fick svenskt handelssnus i 13 månader och sedan avlivades efter ytterligare 0-4 månader (13). Hos dem som avlivades direkt efter snusexponeringsperioden var epitelet i kanalen hyperplastiskt och hyperkeratotiskt med fokal mild atypi, fokala ulcerationer och markerad subepitelial fibros. Dessa förändringar var betydligt mindre uttalade efter 1-4 månaders snusfrihet. Inga tumörer rapporterades (13).

Hecht och medarbetare (14) exponerade 32 råttor med läppkanal för vanligt fuktigt *amerikanskt handelssnus* 5 gånger per vecka, 21 för snus som urlakats genom vattenextraktion, och 32 för snus som berikats med ett koncentrat av vattenextraktet. Experimentet pågick i upp till 116 veckor. Hos 10 kontrollråttor sågs inga munhåletumörer men däremot ett benigt papillom i magsäcken. Bland råttorna som exponerats för omanipulerat snus registrerades en malign skivepitelcancer och ett benigt papillom i läppkanalen samt ett benigt papillom i hårda gommen och ett i magsäcken. Bland 21 djur som fick urlakat snus noterades ett benigt papillom på tungan, ett i hårda gommen och ett i magsäcken. Av 32 råttor som utsattes för berikat snus fick 1 en malign tumör i näshålan, 1 ett benigt papillom i munbotten, och 2 benigna papillom i magsäcken. Det lilla överskottet av tumörer i de snusexponerade grupperna var inte statistiskt signifikant. Råttmodellen med en kirurgiskt tillskapad kanal i underläppen har dessutom kritiserats (1); det kirurgiska ingreppet resulterar i en uttalad inflammation,

som visserligen klingar av på några veckor, men det efterlämnar en måttlig epitelhyperplasi och ärrbildning. Det mekaniska trauma som varje ny snustillförsel sedan medför kan reaktivera inflammationen, vilket leder till kraftig epitelhyperplasi och progressiv ärrbildning (1, 12). Det är väl känt att sådana proliferativa reaktioner kan leda till cancerinduktion hos laboratoriedjur även om inga carcinogener tillförs (15-18). I de aktuella studierna deponerades inga kontrollsubstanter i de konstgjorda läppkanalerna, så en överrisk hos de snusexponerade djuren kan ha berott enbart på det itererade mekaniska traumat vid införandet av snuset.

För att undersöka om snus kan ha en promotoreffekt (så att tumörer uppstår först sedan processen initierats av en låg dos med ett känt carcinogen) exponerades 30 råttor med artificiell läppkanal för det kända carcinogenet nitroquinolin-N-oxid (NQO) i 0,5 % lösning penslad på gommen 3 gånger per dag i 4 veckor följt av snustillförsel (*amerikanskt fuktigt handelssnus*) i läppkanalen 2 gånger per dag 5 gånger per vecka i upp till 104 veckor (19). Jämförelsegrupperna utgjordes av 30 råttor som bara fick snus i upp till 104 veckor, 29 som bara fick propylenglykol (lösningsmedlet för NQO) penslat 3 gånger per dag i 4 veckor, 29 som fick NQO utan snus, penslat på samma sätt, och 29 som fick bomullstussar med koksalt införda i läppkanalen 2 gånger per dag, 5 dagar i veckan i 104 veckor (alltså en kontrollgrupp med itererad traumatisering jämförbar med den som snusexponerade djur utsätts för). Detta välkontrollerade experiment visade en förhöjd incidens av neoplasier (maligna och benigna) efter tillförsel av NQO enbart, medan tillskott av snusexponeringen ökade antalet bara marginellt, och statistiskt icke-signifikant. Överraskande fann man emellertid att exponering för enbart snus var associerat med en högsignifikant ökning av totalantalet maligna (samt totalantalet maligna och benigna) tumörer. Likaså var antalet maligna orala tumörer statistiskt förhöjt om man slog ihop grupperna som exponerats för snus enbart och NQO + snus, och sedan jämförde den kombinerade gruppen med kontrollgruppen som enbart fick bomullstussar med koksaltlösning i läppkanalen (19).

I en senare studie administrerade Johansson och medarbetare (20) *fuktigt amerikanskt handelssnus* 2 gånger per dag, 5 gånger per vecka, i läppkanalen på 40 råttor i upp till 104 veckor. Tio av djuren (26 %) utvecklade sarkom och 2 benigna papillom i läppkanalen, medan 3 fick skivepitelcancer i gommen. Hos 30 råttor som fick en bomullstuss dränkt i koksalt instoppad i läppkanalen en gång per dag, 5 dagar per vecka i lika lång tid sågs inget annat än ett sarkom i läppkanalen. I samma undersökning studerades också cancerutfall efter snusadministration som föregåtts av initiering med 7,12-dimetylbenz(a)antracen (DMBA), jämfört med samma initiering men med bomullstuss i stället för snus under de följande 104 veckorna. I den av de sistnämnda grupperna som fick snus var sarkom ett vanligt fynd i läppkanalen; 23 % befanns ha denna neoplasie. Vidare noterades en skivepitelcancer i läppkanalen, 2 i gommen, och 2 i förmagen. Bland djuren som fick DMBA + bomullstuss sågs inget annat än en skivepitelcancer i näshålan och inga sarkom. Ett motsvarande initieringsförsök gjordes också med NQO (i förhållandevis hög dos) som initiator. Medan ett djur som fått NQO + bomullstuss utvecklade ett sarkom i läppkanalen, och ett annat fick ett sarkom i gommen, fick 25 (66 %) av dem som exponerats för NQO + snus sarkom i läppkanalen. Dessutom uppstod 7 skivepitelcancer; en i läppkanalen, 5 i gommen och en i förmagen. Antalet skivepitelcancer (n=9) bland dem som fått NQO + bomullstuss var i samma storleksordning (20). Till skillnad från tidigare studier fann man alltså att snusexponerade i allmänhet, och snusexponerade som initierats med NQO i synnerhet,

hade en mycket hög incidens av sarkom. Det syntes som om snus och NQO kraftigt potentierte varandra i bildningen av sarkom. Enstaka sarkom i läppkanalen uppträdde emellertid i de flesta av grupperna. När det gäller orala skivepitelcancer så tenderade ( $p=0.25$ ) snusexponerade djur att ha en högre risk än kontroller med bomullstuss, men någon effektmodifiering genom förbehandling med kända carcinogener, motsvarande den vid sarkombildning, sågs ej. Orsakerna till den ovanligt höga sarkomincidensen i denna studie är oklara. De flesta sarkomen inträffade i anslutning till läppkanalen. Fibrosen efter det kirurgiska traumat, underhållen av det itererade införandet av snus, kan ha haft betydelse (1). Förbehandlingen med NQO kan ha ytterligare ökat fibroblastproliferationen, som predisponerar för sarkombildning (21). Det har hävdats att itererade smärre traumata, som till exempel skrapning med en spatel, skulle kunna leda till sarkom i den frekvens som rapporterades (1). Även om den histologiska evalueringen inte var blindad bör det dock noteras att sarkomincidensen var mångfaldigt högre i betingelsen NQO + snus än vid NQO enbart eller vid administration av enkla bomullstussar med koksalt (20).

I en annan, mindre studie fick 15 råttor med läppkanal *svenskt handelssnus* 2 gånger per dag, 5 dagar i veckan i upp till 30 månader (22). Kontrollgruppen om 10 djur med läppkanal lämnades ifred. En tredje grupp om 15 fick snus efter initiering med NQO, och en fjärde grupp fick initiering enbart. I gruppen som fick enbart snus registrerades en oral skivepitelcancer och 2 fall med extraorala maligna tumörer, jämfört med 1 malignitet (extraoral) i den obehandlade kontrollgruppen ( $p=0,62$ ). Bland råttorna som fick NQO enbart inträffade maligna tumörer hos 5 (1 i munhålan) jämfört med 7 (2 i munhålan) bland dem som fått NQO + snus ( $p=0,68$ ) (22). Det fanns alltså inga statistiska evidens för en ökad malignitetsrisk hos djur som exponerats för snus, och heller inga evidens för någon interaktion mellan NQO och snus, men antalet djur var litet.

#### *Effektmodifiering av herpes simplex?*

I den sistnämnda studien ingick också 2 försöksarmar där djuren utsattes för Herpes simplex-virus typ 1 (HSV-1); en med enbart HSV-1-exponering, en annan med virusexponering i kombination med snusexponering (*svenskt snus*) enligt ovan (22). Hypotesen var att HSV-1 kan potentiella den eventuella snuscarcinogeniciteten. I gruppen som fick HSV-1 enbart befanns 2/12 djur ha maligna tumörer (1 i munhålan/läppen) efter 16-30 månader, medan 7 maligna tumörer noterades bland de 15 som fått HSV-1 + snus ( $p=0,21$ ). Ett liknande experiment genomfördes av Hirsch och medarbetare (23); 10 råttor med läppkanal exponerades för enbart HSV-1 medan 10 andra fick HSV-1 + svenskt snus (Röda Lacket). Ytterligare en kontrollgrupp om 10 råttor med läppkanal fick enbart snus (utan virus) medan 10 råttor, likaledes med läppkanal, lämnades ifred. Studien pågick i upp till 18 månader. I gruppen med HSV-1 + snus inträffade 2 skivepitelcancer, medan inga motsvarande tumörer inträffade i de andra grupperna. Skillnaden var inte statistiskt signifikant (23). Kombinationen herpes simplex och snus har också testats på hamster (24); 125 djur delades upp i 7 grupper, varav en fick snus i 6 månader i kombination med inokulering med HSV-1, en fick snus i kombination med HSV-2, en fick enbart HSV-1, en fick enbart HSV-2, en lämnades ifred som obehandlad kontrollgrupp, en fick sham-inokulation enbart, och en fick sham-inokulation tillsammans med simulerad snustillförsel. I gruppen som fick HSV-1 + snus noterades skivepitelcancer eller grav dysplasi i kindpåsarna hos 10/20 djur. Motsvarande

proportion i gruppen som fick HSV-2 och snus var 11/20. Inga tumörer uppträdde i någon av de andra grupperna. Skillnaderna gentemot kontrollgrupperna var högsignifikanta. Det bör dock beaktas att virusinokuleringen innebar att slemhinnan skars upp, vilket leder till en markerad inflammation med ödem och skivepitelhyperplasi (1). Då inokuleringen upprepades var fjärde vecka underhölls hela tiden inflammationen. Tillförseln av snus, 2 gånger per dag, på den redan inflammerade slemhinnan måste ha kraftigt förvärrat ödemet och slemhinnehyperplasin, en reaktion som man vet predisponerar för tumörbildning hos gnagare (1).

#### *Carcinogena effekter av tobaksspecifika nitrosaminer*

Även om denna sammanställning av djurdata fokuserar på experiment med snus som hjälpprodukt finns det anledning att kort beröra den omfattande litteraturen om in vivo-effekter av exponering för renframställda tobaksspecifika nitrosaminer (TSNA). Redan 1964 kunde Boyland och medarbetare rapportera att N'-nitrosornicotin (NNN) orsakade lungtumörer hos möss och att exponering av råttor för N'-nitrosoanabasin (NAB) följdes av esofagustumörutveckling (25, 26). Sedan dess har sambanden kartlagts i relativt stor detalj, utvecklat i en omfattande översiktsartikel från 1998 (27). NNN, 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) och dess metabolit 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) är utan jämförelse de mest carcinogena TSNA:er. De två sistnämnda carcinogena effekter på råttor är mycket organspecifika och lungorna är det främsta målorganet, oavsett hur substanserna administreras (27-31). Den histologiska typen är framförallt adenom, som senare utvecklas till adenocarcinom. Det finns ett klart dos-responsförhållande; den lägsta totaldos som behövs är knappt 9 µmol/kg, TD50 är cirka 0,3 mmol/kg, och vid totaldoser över 1 mmol/kg får ungefär 80 % av djuren lungtumörer, oberoende av administreringssätt (27). En av orsakerna bakom organspecificiteten kan vara att α-hydroxylering är den viktigaste mekanismen för den metabola aktivering som krävs för NNKs och NNALs carcinogena verkan, och α-hydroxyleringsaktiviteten är högst i råttans lunga. NNK-inducerad lungtumör på råttor har genom sin reproducerbarhet och robusthet blivit en etablerad modell för lungcarcinogenicitet. Näshåletumörer är den näst vanligaste tumörformen hos råttor som exponerats för NNK, men dosen som erfordras är högre, och administrationssättet har betydelse (NNK via dricksvatten ger få tumörer) (27, 29, 30). Därutöver ses levertumörer, men totaldosen som erfordras är ännu högre (≥3 mmol/kg) och substansen måste ges parenteralt. Pancreastumörer uppstår å andra sidan efter tillförsel via dricksvattnet, om än i lägre frekvens än vad som gäller för de ovan nämnda tumörformerna (27, 29). NNAL är mer pancreascarcinogent än NNK (29). Pancreastumörerna blir större om råttorna får en fettrik diet (32). De histologiska typer som dominerar är acinära adenom och adenocarcinom.

Även hos möss ger NNK företrädesvis lungtumörer. Den extra känsliga A/J-musen används extensivt som lungcancermodell, bland annat för att testa kemopreventiva substanser (27). I den vanligaste modellen ges 10 µmol NNK intraperitonealt som en engångsdos (33). Efter 16 veckor har varje mus 7-12 lungtumörer, till att börja med adenom, som så småningom övergår i adenocarcinom. Det förekommer även tumörer i lever och förmage, men i mycket lägre frekvens. NNK är också ett svagt transplacentalt carcinogen hos mus; lung- och levertumörer ses hos avkomman (27).

Hos hamster är lunga, luftstrupe och näshåla främsta målorgan för tumörbildning efter NNK-tillförsel, men carcinogena effekter ses bara efter exponering subcutant eller via kindpåsarna. Administrering via dricksvatten verkar inte ge några tumörer (27).

Hos råtta ger NNN i stort sett enbart esofagus- och näshåletumörer. Det verkar krävas att substansen passerar genom matstrupen för att tumörer skall uppstå där, med andra administreringssätt dominerar näshåletumörerna stort. Med den förhållandevis måttliga dosen 5 ppm NNN i dricksvattnet fick hela 71 % av 14 råttor esofagustumörer i en studie (34). I rättans matstrupe aktiveras NNN huvudsakligen via 2'-hydroxylering, som företrädesvis processar den enantiomeriska (S)-formen av NNN (35). Det är (S)-formen som är den dominerande NNN-enantiomeren i snus (36). När NNN penslades tillsammans med NNK i munhålan på råtta uppstod munhåletumörer, trots att vare sig NNN eller NNK ensamt inducerar denna tumörform (14).

Hos möss inducerar NNN lungtumörer, men effekten är avsevärt svagare än med NNK (27). Oavsett administreringssätt får hamstrar tumörer i näshåla och luftstrupe (27). Mink är en av få icke-gnagararter som studerats; näshålan är här ett specifikt målorgan för NNN (37). Oavsett djurart är övriga TSNA betydligt svagare carcinogener än NNK, NNAL och NNN (27).

#### *Kombination av snus och tobaksspecifika nitrosaminer*

I en amerikansk studie penslades en grupp med 30 råttor (grupp 1) med vattenextrakt av amerikanskt handelssnus 1-2 gånger om dagen i 23 veckor och därefter 2 gånger dagligen i ytterligare 107 veckor (14). En annan grupp om 30 råttor (grupp 2) penslades enligt samma schema med vattenextrakt av snus som berikats med de tobaksspecifika nitrosaminerna NNN och NNK i en koncentration som var 10-faldigt högre än i det vanliga snuset. En tredje grupp (grupp 3, n=30) penslades med en vattenlösning med NNN och NNK (utan snusextrakt) men i koncentrationer som var exakt desamma som i grupp 2, alltså motsvarande koncentrationen i vanligt snus + 10-faldig berikning. En kontrollgrupp (n=21) penslades med enbart vatten. Inga orala neoplasier observerades i grupp 1, som exponerades för enbart vattenextrakt av snus, och inte heller i kontrollgruppen. Papillom i kinden, hårda gommen eller tungan noterades hos 8/30 råttor i grupp 3 (statistiskt signifikant fler än i kontrollgruppen), men tenderade att förekomma i en lägre frekvens (3/30) i grupp 2 ( $p=0,18$ , Fisher's exact test), som fick samma koncentration av NNN och NNK som rättorna i grupp 3 men där snusextrakt ingick (14). Den skyddande effekt som antydde av snusextraktet mot NNN/NNK-medierad carcinogenes skulle kunna förklaras av att nikotin kompetitivt hämmar NNK-aktiveringen via alfa-kol-hydroxylering och pyridin-N-oxidering, och att nikotin hämmar NNK-beroende signalförmedling via cellernas kolinerga nikotinreceptorer (38).

### *Epidemiologiska data*

I det följande behandlas studier som bedöms vara relevanta för värderingen av carcinogeniciteten i svenskt snus. Således berörs studier där olika varianter av snus är exponering, liksom studier av kombinerad exponering för snus och annan rökfri tobak (t.ex. olika former av tuggtobak) om det kan antas att snusningen har varit dominerande. Däremot diskuteras inte studier där annan rökfri tobak varit enda eller helt dominerande exponering. Likaså begränsas framställningen till studier med cancer som utfall, medan studier av precancerösa tillstånd inte beaktas. Alla relevanta studier finns listade och kommenterade i tabeller som medföljer som appendix. I tabellerna har, försåvitt möjligt, alla effektmått omvandlats till relativa riskmått (oddskvoter – OR – i fallkontrollstudier) med 95 % konfidensintervall.

### *Munhålecancer*

Snus och övrig rökfri tobak har framförallt satts i samband med risk för munhålecancer. Efter några decennier av sjunkande incidens av denna cancerform i många europeiska länder ökar åter mortaliteten bland män i yngre födelsekohorter, inte minst i Central- och Östeuropa (39). Sverige, Finland, USA och Japan utgör dock undantag; i Sverige är incidensen av munhålecancer låg och antalet läppcancerfall är långsamt på väg ned (40).

Skandinaviska analytiska epidemiologiska studier av sambandet mellan snusning och munhålecancer finns listade i Tabell 1a (41-47). Man får anta att skandinaviskt fuktigt snus av det slag som idag marknadsförs i Sverige varit huvudsaklig exponering i dessa studier. Underlaget består av 2 sjukhusbaserade fallkontrollstudier, 3 populationsbaserade dito, samt 2 kohortstudier. En av de sistnämnda (42) finns bara publicerad i abstractform. Den bör ändå redovisas här eftersom den ingick i underlaget för rapporten från en arbetsgrupp vid International Agency for Research on Cancer (IARC), som grundligt utvärderade tillgängliga data om snus och cancer (48). Kohorten bestod av 12 945 norska män som besvarat ett frågeformulär om bland annat tobaksbruk och som följts i 10 år eller mer. Utfallet (munhåle- och farynxcancer) har säkerställts genom samkörning med det norska cancerregistret, och man får anta att incidens är utfallsmåttet (och att ”relative rate ratio” utgör mått på den relativa risken). Punkttestimatet för den relativa risken anges till 2,8. Inga variabilitetsmått anges, och heller inte hur många exponerade fall som registrerats, men riskökningen bland snusare uppges vara statistiskt signifikant. Det är oklart vad som utgjorde referenskategori och om man kunnat kontrollera för rökning.

Den andra kohortstudien (46) rör möjligen samma kohort av normän, som dock följts upp betydligt längre. Kohorten består dels av ett systematiskt urval från den vuxna befolkningen, draget i samband med 1960 års folkräkning, dels av släktingar till normän som utvandrat till USA. Kohortmedlemmarna besvarade frågeformulär om bland annat tobaksbruk år 1964 och 1967. I den aktuella analysen inkluderades 12 431 män som var i livet 1/1 1966. Vid uppföljningsstarten hade 1999 män pågående och 1216 tidigare regelbundet snusbruk. Uppgift om snusanvändning saknades för ytterligare 2,295 individer. Uppföljning via nationstäckande befolknings-, mortalitets-, och cancerregister identifierade alla incidenta fall av cancer i munhåla och farynx fram till 31/12 2001. Man räknade inte cancerfall som enbart grundades på enkel klinisk

undersökning eller på överifierade uppgifter i dödsbevis. Totalt noterades 34 munhåle-/farynx-cancrar. Relativ risk för dessa cancrar modellerades med Cox-regression som inkluderade termer för allt annat tobaksbruk samt för kroppsmasseindex. Relativ risk bland någonsin-användare, relativt till aldrig-användare av snus, med justering för ålder och all typ av tobaksrökning, var 1,10 (95 % konfidensintervall 0,50-2,41). Motsvarande siffra för personer med pågående snusbruk vid uppföljningsstart var 1,13 (0,45-2,83). Någon justering gjordes ej för alkoholbruk, men negativ confounding av denna faktor förefaller osannolik. Däremot noterades en 20 %-ig riskminskning för lungcancer bland snusarna. I stratifierade analyser var denna riskminskning begränsad till nuvarande och före detta rökare. Detta fynd talar för kvarvarande negativ confounding av rökning, så att snusanvändare förmodligen rökte mindre mängder jämfört med dem som inte använde snus, och att snusarna sannolikt i större utsträckning slutade röka under uppföljningstiden. Denna misstänkt kvarvarande confounding kan ha lett till viss underskattning av den relativa risken för munhålecancer.

Av de två sjukhusbaserade fallkontrollstudierna är den ena snart 50 år gammal och gjord med den tidens osofistikerade metodik (49). Fallen utgjordes av en fallserie vid Radiumhemmet, Stockholm, och kontrollerna av patienter med hudcancer, head- and neck-cancer av annan histologisk typ än skivepitelcancer, spottkörteltumörer, ventrikelcancer, colorektal cancer, kvinnlig genital cancer, sarkom, lymfom och leukemi. Flera av dessa cancerformer har senare knutits till rökning. Någon kontroll för confounding förekom inte, inte ens för ålder. Association analyserades med riditmetodik, och då grunddata inte redovisas kan resultaten inte översättas till relativa risktal med konfidensintervall. Enligt rapporten sågs en icke-signifikant trend mot högre risk för buccal och gingival cancer bland snusarna (49). Den andra sjukhusbaserade fallkontrollstudien är liten och begränsad till läppcancer (43). Kontrollurvalet är mycket kortfattat beskrivet. Inga försök gjordes för att kontrollera för confounding av rökning, men med bara 2 exponerade fall och 2 kontroller torde sådan kontroll inte vara meningsfull. Den relativa risken bland snusanvändare, relativt till icke-snusare, var 1,0 med brett konfidensintervall. Bevisvärdet av de två sjukhusbaserade studierna får betecknas som lågt.

De tre populationsbaserade fall-kontrollstudierna är av senare datum och metodologiskt starkare. En utgår från en väldefinierad studiebas i Stockholms län och södra sjukvårdsregionen (44). Fallen representerade så gott som alla incidenta head- and neck-cancrar i studiebasen och det stratifierade slumpmässiga kontrollurvalet speglade korrekt de personår som ackumulerades i samma studiebas. Exponeringsinformationen inhämtades via personliga intervjuer. Svarefrekvensen var hög hos såväl fall som kontroller. Man inkluderade 128 fall med munhålecancer och 138 med farynxcancer varav 25 respektive 15 var någonsin-användare av snus. Vid analysen justerades för ålder, region, alkoholintag och rökning. Den sistnämnda variabeln var emellertid indelad bara efter rökstatus (aldrig-rökare, ex-rökare, nuvarande rökare) och inte efter rökmängd eller duration. Det finns därför möjlighet för viss kvarvarande confounding av rökmängd (se ovan). I jämförelse med aldrig-användare av snus var oddskvoten för munhålecancer bland någonsin-användare 1,4 (95 % konfidensintervall 0,8-2,4). Motsvarande oddskvot bland personer med pågående snusbruk var 1,0 (95 % konfidensintervall 0,5-2,2). En något högre oddskvot bland ex-snusare (1,8; 95 % konfidensintervall 0,9-3,7) kan tyda på att en del av cancerpatienterna möjligen slutat använda snus på grund av sin incipienta cancer. Den relativa risken för farynxcancer bland snusarna var inte förhöjd (OR=0,7; 95% konfidensintervall 0,4-1,3 bland någonsin-användare). För att bemöta

den ovan anförda oron för kvarvarande confounding av rökdos gjordes ytterligare justering för rökduration utan att estimaten påverkades nämnvärt. För att ytterligare avlägsna confounding av rökning gjordes en analys som begränsades till aldrig-rökande fall och kontroller. I denna lilla undergrupp kunde man inte differentiera mellan de olika head- and neck-cancrarna utan analyserade dem i klump (munhåla, farynx, larynx, och esofagus). Trots det fanns det bara 9 exponerade fall. I denna analys var emellertid snus användning en stark och statistiskt signifikant riskfaktor för head- and neck-cancer. Bland någonsin-användare, relativt till aldrig-användare, var OR=4,7 (95 % konfidensintervall 1,6-13,8) och bland personer med pågående snusbruk var OR=3,3 (95 % konfidensintervall 0,8-12,0). Motsvarande OR bland ex-snusare var 10,5 (95 % konfidensintervall 1,4-117,8) (44). Resultaten talar för en betydande negativ confounding från rökning.

Den andra populationsbaserade skandinaviska studien (45) hade också en väldefinierad studiebas (persontid som inträffat i Norrbotten, Västerbotten, Jämtland och Västernorrland under 1980-1989), men fallrekryteringsperioden var retrospektiv, baserad på existerande cancerregistrering. Inte mindre är 235 av de 410 fallen med munhålecancer var därför döda när fall och kontroller skulle tillfrågas och exponeringsinformationen inhämtas. Kontrollpersonerna var matchade med fallen avseende vitalstatus. De levande kontrollerna samplades alltså från personer som levde vid en tidpunkt som inte innefattades i studiebasens kalenderperiod (men den stora majoriteten hade förmodligen tillhört källpopulationen vid den kalendertid som motsvarar studiebasen). De som flyttat ut ur källpopulationen måste dock sannolikt ha missats. De levande kontrollerna var individuellt matchade med fallen avseende födelsedag, kön och län. Till de döda fallen selekterades döda kontrollpersoner, individuellt matchade med de döda fallen avseende ålder, kön, län och dödsår (som får förmodas ha inträffat utanför den egentliga studieperioden i en betydande andel, varför in- och utflyttning efter studieperioden kan ha stört samplingen på motsvarande sätt som bland de levande kontrollerna). Levande fall och kontroller, liksom närmsta levande släkting till döda fall och kontroller, fick ett frågeformulär med posten. Svarsfrekvensen var ovanligt hög, 96 % bland fallen/fallsläktingar och 91 % bland kontroll/kontrollsläktingar. Exponeringsprevalensen var också hög sett ur ett internationellt perspektiv, 20% totalt bland alla deltagare. Den registrerade dosen var inte heller måttlig – medianvärdet för den kumulativa livstidsdosen bland kontrollerna anges till 156 kg, vilket motsvarar två 100-gramsförpackningar per dag (!) i 30 år. Det finns visst fog för att fråga sig om exponeringsinformationen verkligen varit helt tillförlitlig. Relativt till aldrig-användare av snus hade någonsin-användare en oddskvot på 0,9 (95 % konfidensintervall 0,6-1,4). Liksom i Stockholmsstudien var det ojusterade relativa riskestimatet högre bland ex-användare (OR=1,5; 95 % konfidensintervall 0,8-2,9) än bland personer med pågående snusbruk (OR=0,7; 95 % konfidensintervall 0,4-1,1). I en analys med aldrig-rökande aldrig-snusare som referens var OR hos aldrig-rökande aktiva snusare 0,7 (95 % konfidensintervall 0,4-1,2) och hos aldrig-rökande ex-snusare 1,8 (95 % konfidensintervall 0,9-3,5). Den stora andelen proxy respondents väcker viss misstanke om oberoende felklassificering av exponeringen. Sådan felklassificering tenderar att driva relativa riskestimat mot 1. Effekterna av den förmodligen betydligt mera carcinogena cigarettökningen var påfallande måttliga (ojusterat OR=1,8, 95 % konfidensintervall 1,1-2,7; multivariat justerat för snusning och alkoholbruk 1,1, 95 % konfidensintervall 0,7-1,6), vilket reser frågor om studiens förmåga att säkerställa svaga snuseffekter.



Den tredje populationsbaserade fall-kontrollstudien från Sverige är av senare datum och härrör från södra sjukvårdsregionen (47). Fallen identifierades i samband med tumörkonferenser, som regelbundet hölls vid de två akademiska öron-näsahalsklinikerna i regionen. Författarna utgår ifrån att samtliga fall passerat dessa konferenser, men någon verifikation på detta presenteras inte. Totalt inkluderades 132 av 165 identifierade incidenta fall med orofaryngeal cancer. Det förefaller inte ha varit någon begränsning av åldersintervallet i studiebasen. Viss risk finns för att de allra äldsta och/eller sjukaste patienterna aldrig identifierades. Kontrollpersonerna (cirka 3 gånger så många som fall-patienterna) utgjorde ett slumpmässigt urval ur den befolkning som genererade fallen, frekvensmatchade avseende kön, ålder och hemlän. Deltagarfrekvensen bland kontrollpersonerna var 81 %. Samtliga fall och kontroller genomgick personlig intervju av rapportens förstaförfattare. De relativa risk-estimaterna justerades med hjälp av multivariabel logistisk regression för rökning och total alkoholkonsumtion, men inte för designvariablerna ålder, kön och län. Jämfört med aldrig-snusare var den justerade oddskvoten bland någonsin-användare av snus 0,7 (95 % konfidensintervall 0,3-1,3, baserat på 20 exponerade fall). Tvärtom de andra populationsbaserade fall-kontrollstudierna hade ex-snusarna en markant och statistiskt signifikant underrisk för orofaryngeal cancer (OR=0,3; 95 % konfidensintervall 0,1-0,9, baserat på 7 exponerade fall). Av användare med pågående snusbruk (OR=1,1; 95 % konfidensintervall 0,3-1,3, baserat på 13 exponerade fall) hade de med en konsumtion på mer än 14 gram per dag ett OR på 1,7 (95 % konfidensintervall 0,5-5,7, baserat på 5 exponerade fall). Författarna tolkar de generellt låga relativa riskerna bland snus-användare, och underrisken bland ex-användarna, som ett uttryck för de låga nitrosaminhalterna i svenskt snus. Det framgår emellertid inte helt klart om man på ett tillräckligt effektivt sätt justerat för rökintensitet, och det är tänkbart att det kan finnas kvarvarande negativ confounding på samma sätt som kan misstänkas i flera av de andra studierna (44, 46). En annan möjlig förklaring är informationsbias; patienter med cancer kan måhända ha haft svårt att tillstå ett tidigare snusbruk inför den intervjuande läkaren. På grund av det låga antalet exponerade fall kan dessutom slumpvariationer ha spelat roll.

Tabell 1b visar och kommenterar de internationella studier som undersökt sambandet mellan/mestadels odefinierat/ snus eller snus + rökfri tobak och risk för munhålecancer eller cancer i munhåla och näraliggande organ (7, 49-71). Av 21 identifierade studier (13 sjukhusbaserade och 2 populationsbaserade fall-kontrollstudier, 2 kohortstudier, och 4 studier med annan design) visar 15 riskskattningar bland alla snusare eller subgrupper därav, relativt till icke-snusare, på  $\geq 2$  (12 med statistisk signifikans på 5 %-nivån). Spridningen är emellertid mycket stor; de relativa riskestimaten varierar mellan 0,6 (95 % konfidensintervall 0,3-1,2) (54) och 540 (95 % konfidensintervall 61-4783) (55). Resultaten är svårtolkade av flera skäl:

- *Fall-definitioner:* Definitionen av munhålecancer varierar mellan studierna – ibland inkluderas farynxcancer, ibland inte. I vissa studier inkluderas även larynxcancer.
- *Upplösning i exponeringsinformationen:* Exponeringsprevalensen för de enskilda typerna av rökfri tobak har i många studier varit alltför låg för att tillåta meningsfulla separata analyser. Därför har undersökarna ofta slagit samman alla former av rökfri tobak (snus och olika typer av tuggtobak) och analyserat effekterna av dessa ”i

klump”.

- *Låg statistisk precision:* I den mån det funnits underlag för beräkning av snus-specifika riskestimater (uppgivna i publikationen eller beräknade i efterhand på tillgängliga rådata) har dessa angivits i tabellen, men på grund av den låga exponeringsprevalensen i de flesta amerikanska studierna baserar sig dessa estimater inte sällan på exponerade fall och kontroller som räknas i ensiffriga tal.
- *Confounding:* Då snusbruk ofta är kopplat till annat tobaksbruk, enkannerligen cigarettrökning, och då rökning är en etablerad riskfaktor för munhåle cancer, finns förutsättningar för betydelsefull confounding. Det noterades i flertalet av de äldre studierna att den överväldigande majoriteten av snusanvändarna också var, eller hade varit, rökare och att andelen rökare bland snusarna var större i fallgruppen än i kontrollgruppen. I sådana fall kan man förvänta positiv confounding av tobaksrökning, det vill säga en förskjutning av de snus-associerade relativa riskestimaten mot högre värden. Försök till kontroll för sådan confounding rapporteras i några studier, med stratifiering (54, 56), restriktion (61, 71), eller multivariat modellering (53, 63, 68, 70). I många studier har emellertid meningsfulla analyser i substrata eller i finindelade multivariata modeller inte varit möjliga. Man måste därför utgå ifrån att de eventuella effekterna av snus blandats med rökningseffekter i dessa studier. Av de studier som på ett eller annat sätt kontrollerat för rökning kan 4 betecknas som negativa vad gäller munhåle carcinogena effekter av snus, med punkttestimat av relativ risk på som högst 1,4 (54, 63, 68, 70), en som positiv med relativ risk på 4,2 (56), och två som oklara; i den ena (61) (fall-kontrollstudie) var det övergripande, ojusterade estimatet bland alla användare av rökfri tobak 1,0 men bland snusanvändande, icke-rökande kvinnor var den relativa risken 6,2. I den andra (analys av två kohorter) var de justerade relativa risktalen 2,0 (95 % konfidensintervall 0,5-7,7) och 0,9 (0,1-6,7) i de respektive kohorterna. Negativ confounding av rökning kan uppstå eftersom snusande rökare kan förmodas röka mindre intensivt jämfört med icke-snusande rökare (eller kanske till och med kan vara på väg att sluta). Detta leder i så fall till felaktigt för låga risker hos snusare.
- *Selektionsbias:* Fall-kontrollstudierna har, med få undantag (61, 67), varit sjukhusbaserade, vilket alltid innebär en risk för selektionsbias genom att kontrollpersonerna inte är representativa för de befolkningsgrupper där cancerfallen uppstått. Flera tidiga studier använde cancerfall som kontrollpersoner (49, 53, 54, 58-60, 62), i någon studie var det till och med head- and neck-cancerfall (60). I några studier vann man sig om att begränsa kontrollurvalet till sjukdomar som med den tidens kunskap inte troddes vara rökrelaterade, men flera av dessa diagnoskategorier har senare visat sig ha samband med rökning. Därför kan den selektionsbias, som lätt drabbar sjukhusbaserade studier, i det här fallet leda till en underskattning av eventuella samband (se negativ confounding). Av de två populationsbaserade fall-kontrollstudierna visade en ett positivt samband mellan användning av rökfri tobak och risken för munhåle cancer (67) och en erhöill inkonsistenta fynd (61).
- *Informationsbias:* Det finns därutöver en uppenbar risk för beroende felklassificering av snusanvändning i fall-kontrollstudier (informationsbias) – personer som utvecklar munhåle cancer kanske lättare drar sig tillfälligt bruk till minnes och kan tendera att överskatta sin totala konsumtion, men förträgningsmekanismer är också tänkbara

och kan leda till en underskattning. Eftersom dokumentationen av tobaksvanor i rutinjournaler överlag är bristfällig, och korrekta noteringar kanske bara införs i selekterade fall där exponeringen uppfattas som särskilt relevant, kan detta problem bli betydande när exponeringsinformationen hämtas från sjukhusjournaler (55, 59). Osäkerhet uppstår också när informationen härrör från anhöriga (56, 61, 68). Om uppgifterna till stor del baseras på gissningar kan oberoende felklassificering leda till en viss utspädning av den relativa risken, men på grund av anhörigas fördomar mot snusning kan säkert också beroende felklassificering förekomma. Slutligen har man endast i ett fåtal studier kontrollerat för alkoholkonsumtion, en riskfaktor för munhålecancer med möjlig association också till snus användning.

Den epidemiologiska studie som kanske vägde tyngst i den samlade bedömningen i 1985 års IARC-monografi (48) genomfördes bland kvinnor i North Carolina, bland vilka mortaliteten i munhålecancer är exceptionellt hög och bruket av torrt snus (men inte cigaretter) är utbrett (56). I studien ingick 255 fall av munhåle- eller farynxcancer identifierade från sjukhusliggare eller dödsbevis och 510 matchade sjukhus- eller dödsfallskontroller. Information om bland annat användning av snus, tuggtobak, cigaretter och alkohol erhöles för 91 % av fallen och 82 % av kontrollerna, men intervjuerna fick göras med anhöriga i 51 % respektive 21 %. Bland icke-rökande kvinnor var riskökningen bland snusare 3,6-faldig (95 % konfidensintervall 2,2-5,7). Sambandet var i stort sett begränsat till kvinnor med vit hudfärg. När cancer utgängen från kindmukosa eller tandkött (där dessa kvinnor brukade placera snuset) analyserades separat var risken bland icke-rökande kvinnor som använt snus i 50 år eller mer nästan 50-faldigt förhöjd jämfört med icke-snusare. Justering för alkoholbruk och för informationskälla (fallet/kontrollpersonen själv eller anhörig) påverkade inte sambandsmåttens nämnvärt.

Eftersom såväl snusning som munhålecancer trots allt är ovanliga företeelser i de flesta populationer fordras mycket stora kohorter för att sambandet skall kunna studeras prospektivt med acceptabel precision. I tabell 1a redovisas två kohortstudier med data om denna cancerform; i en rapporterades en trefaldig riskökning bland frekventa användare av rökfri tobak (69), i en annan noterades inkonsistenta fynd mellan två delstudier (RR=2,0 och 0,9, båda estimaten icke-signifikanta) (71). Båda dessa studier hade dödsfall i munhålecancer som utfall. Gemensamt för kohortstudierna är ett lågt antal exponerade cancerfall, vilket resulterat i dålig statistisk precision.

Trots stor variation i resultaten är det fler studier som visar positiva samband än det är som visar negativa. Proportionen med positiva samband synes vara lägre när studierna rör nordiskt fuktigt snus. Underlaget för att konkludera att nordiskt snus har fundamentalt andra carcinogena egenskaper än övriga västerländska snussorter är emellertid svagt.

### *Pancreascancer*

Förutom munhålecancer är pancreascancer den cancerform där de epidemiologiska indicierna för ett samband med rökfri tobak är starkast. Det finns också mekanistiska data som ger starkt stöd för misstanken att pancreas kan vara ett specifikt målorgan för tobaksspecifika nitrosaminer: Såväl N'-nitrosornikotin (NNN) som 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) och dess metabolit 4-

(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) kan i hög frekvens och i kliniskt relevanta doser detekteras i pancreassaft hos rökare (72). Som tidigare nämnts kan NNK orsaka pancreas-adenocarcinom hos råttor (29). Det är välkänt att NNK-metaboliter binder till DNA och inducerar aktiverande punktmutationer i RAS-genen – mutationer som förekommer i 50-90 % av alla pancreas-adenocarcinom (73). NNK har därutöver epigenetiska effekter på pancreasceller genom att verka som en agonist för  $\beta$ -adrenerga receptorer och därigenom aktivera olika signal-transduktionsvägar, som i sin tur orsakar frisättning av arachidonsyra och mitogena arachidonsyrametaboliter (73). Tabell 2a listar och kommenterar de tre publicerade rapporterna om studerat sambandet mellan användning av fuktigt skandinaviskt snus och risken för pancreascancer (42, 46, 57, 74). Alla har prospektiv design och utgår, såvitt känt, från en och samma norska kohort, som följts upp under successivt allt längre tid. Viss reservation måste dock lämnas vad gäller den första rapporten (42, 57), som bara finns publicerad i abstractform. Kohortstudien har kommenterats under ”Munhålecancer” ovan. Det relativa riskestimatet varierar mellan 1,7 och 2,9 och anges vara statistiskt signifikant på 5 %-nivån i två rapporter (42, 46, 57), och nära statistisk signifikans i den tredje (den med det högsta punkttestimatet) (74). I den sistnämnda rapporten justeras för både cigarrettrökning och alkohol-konsumtion, medan man i den senast publicerade rapporten bara justerar för tobaksbruk. I en efterföljande korrespondens (75), som svar på framförd kritik (76), redovisas ett väsentligen oförändrat estimat (RR=1,7, 95 % konfidensintervall 1,1-2,5) efter ytterligare justering även för alkoholanvändning. Den ”skyddande” effekten av snus mot lungcancer tyder dock på, som diskuterats ovan, att kvarvarande negativ confounding av rökintensitet kan ha lett till en underskattning av den relativa risken för cancer som också har rökning som riskfaktor. En annan kritik som framförs är att exponeringen i kohorten inte bara är fuktigt snus utan också en sorts lokal tuggtobak (”skrå”), som tidigare var populär i Norge (76). Då koncentrationerna av carcinogena substanser i skrå och fuktigt snus synes vara ungefär ekvivalenta menar emellertid författarna att det finns fog för att slå samman fuktigt snus och skrå i analysen (75). Sammantaget finns det inga starka skäl att starkt ifrågasätta den observerade riskökningen hos snusare. Om något förefaller det mest plausibelt att sambandet är något underskattat.

Tabell 2b listar identifierade epidemiologiska studier av ospecificerat icke-nordiskt snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för pancreascancer. Två är prospektiva kohorter (42, 57, 77), två är populationsbaserade fall-kontrollstudier (78, 79), en är en sjukhusbaserad fall-kontrollstudie (80), och en är fall-kontrollstudie inom en cancer-survey där enbart cancerpatienter ingår (53). I åtminstone 3 studier kontrolleras för rökning. Fyra studier finner signifikanta eller nästan signifikanta riskökningar bland alla snusare eller i vissa substrata, medan 2 (53, 78) måste betraktas som negativa (en studie med cancerkontroller, en annan med exponeringsinformation uteslutande inhämtad genom telefonintervju med indexmännens hustrur, båda studierna utan angivande av variansmått). Ingen av studierna är påfallande metodologisk stark, och den statistiska precisionen är genomgående dålig på grund av låg exponeringsprevalens.

Sammantaget ger alltså flertalet studier indikationer på att snus kan vara en riskfaktor för pancreascancer men underlaget vad gäller skandinaviskt snus är begränsat och bygger på upprepade analyser från en och samma kohort. Det finns inga belägg för att snusets carcinogena effekter modifieras av ursprungsland.

*Övriga cancerformer**Näshåla och bihålor*

Tabell 3 visar de två epidemiologiska studier som kartlagt sambandet mellan snusbruk (eller bruk av snus + annan rökfri tobak) och risk för cancer i näshålan eller näsans bihålor (59, 81). En sjukhusbaserad fall-kontrollstudie visade en oddskvot på 1,5 (95 % konfidensintervall 0,8-2,8) bland snusexponerade (81), medan en fall-kontrollstudie inom ett cancerregister, med stor potential för informationsbias (se ovan), erhöll en oddskvot på 3,3 (95 % konfidensintervall 0,4-25,9) (59). Ingen av studierna kontrollerade för rökning och ingen ger någon övertygande indikation på ett betydelsefullt positivt samband mellan snusanvändning och risk för cancer i näshålan eller näsans bihålor.

*Larynxcancer*

Tabell 4 visar studier av sambandet mellan snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för larynxcancer (41, 44, 53, 54, 59). Två av studierna är svenska och har redan kommenterats (41, 44). Ingen av dem visade någon överrisk bland snusare, men negativ confounding av rökning kan inte uteslutas i den annars metodologiskt starkaste studien (44). En av de amerikanska studierna visar ett starkt samband, med en mer än 7-faldig riskökning bland snusare och användare av annan rökfri tobak (59), men exponeringsinformationen var hämtad från journalanteckningar i rutinsjukvården. Det är troligt att behandlande läkare nämner snusbruk i patientjournalen enbart i de fall där snusbruket uppfattas som etiologiskt eller kliniskt relevant. Det finns alltså stor anledning att misstänka informationsbias. En annan studie visade en 28-faldig, men statistiskt icke-signifikant, riskökning bara bland kvinnor (53). Estimatet var emellertid baserat på bara ett exponerat larynxcancerfall.

*Lungcancer*

Tabell 5 kommenterar 4 studier av det eventuella sambandet mellan bruk av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risk för lungcancer. I en norsk kohortstudie utgjorde fuktigt skandinaviskt snus och ”skrå” huvudsaklig exponering (46). Övriga studier är amerikanska, varav en har kohortdesign (71) och de övriga två är av retrospektiv karaktär (53, 54). I samtliga studier kontrollerades för rökning, men i den norska kohortstudien finns viss misstanke om kvarvarande confounding av rökintensitet, möjligen ledande till underskattning av de relativa riskerna för rökrelaterade cancrar (se ovan) (46). Sammantaget ger emellertid resultaten inget intryck av någon påtaglig underliggande association – vare sig positiv eller negativ – mellan snusning och lungcancer, men i en amerikansk kohortstudie var det relativa risk-estimatet 2,1 (95 % konfidensintervall 0,5-8,5) (71).

*Esofagus cancer*

Tabell 6a listar 5 studier som adresserat det eventuella sambandet mellan användning av fuktigt skandinaviskt snus och risk för esofagus cancer (41, 42, 44, 46, 57, 82). Flertalet av studierna har kommenterats i det föregående. Samtliga studier utom en (42, 57) visade små och statistiskt icke-signifikanta riskökningar på maximalt 40 %. Den enda avvikelserna är de tidiga analyser som genomfördes i den tidigare nämnda norska kohorten, och där publikationen bara består av ett abstract (42, 57). Enligt detsamma var

den relativa risken bland snusare/användare av skrå 3,1 ("statistiskt signifikant"), relativt till icke-användare.

Tabell 6b visar 6 amerikanska studier av sambandet mellan ospecificerat snus (eller snus + annan rökfri tobak) och esofaguscancer. En har kohortdesign (42, 57), en är en populationsbaserad fall-kontrollstudie (83), 2 är sjukhusbaserade fall-kontrollstudier (54, 84), och 2 har fall-kontrolldesign av annat slag (53, 85). Endast den äldsta studien (84), med flera metodologiska frågetecken, visade en statistiskt säkerställd riskökning bland snusare. Icke-signifikanta trender sågs i ytterligare 2 äldre studier (42, 54, 57), medan övriga undersökningar (53, 83, 85) inte fann några tecken på ett positivt samband. Antalet exponerade fall var dock litet i flertalet studier.

Flertalet studier talar för en liten riskökning för esofaguscancer hos snusare. Data ger inga hållpunkter för att snusets eventuella carcinogena effekter modifieras av ursprungsland.

#### *Magsäckscancer*

Tabell 7 uppvisar 5 studier av sambandet mellan snusning (eller snusning + bruk av annan rökfri tobak) och ventrikelcancer. Två av studierna, en populationsbaserad fall-kontrollstudie (86) och en kohortstudie (46), är skandinaviska med fuktigt skandinaviskt snus som främsta exponering och visar ingen riskökning. I en stratifierad analys begränsad till icke-rökare i en amerikansk kohortstudie noterades en förhöjd risk bland snusare (RR=3,8, 95 % konfidensintervall 1,0-14,3), men estimatet baserades på enbart 3 exponerade fall (87). En annan amerikansk kohortstudie redovisar en relativ risk på 1,6 (95% konfidensintervall 0,8-3,3) för död i ventrikelcancer bland män med aktivt bruk av rökfri tobak (men inte rökt) vid inträde i kohorten 1982, relativt till dem som aldrig använt någon form av tobak (88). Även detta estimat var oprecist då det baserades på bara 8 exponerade fall. Övriga studier gav ingen antydning om någon association (46, 53, 86).

#### *Coloncancer*

Tabell 8 redovisar de två epidemiologiska undersökningar som studerat sambandet mellan bruk av rökfri tobak och risk för colorektal cancer. En studie har kohortdesign (89), och den andra är retrospektiv (53). I kohortstudien noterades en statistiskt signifikant 90%-ig ökning av mortaliteten i rektalcancer bland dem som använde rökfri tobak, däremot sågs ingen riskökning för coloncancer (89). Resultaten i den retrospektiva studien (53) konfirmerar inte den förhöjda risken för rektalcancer, däremot sågs en oddskvot på 2,0 (icke signifikant, baserat på 7 exponerade fall) för coloncancer bland kvinnor med högst snuskonsumtion.

#### *Cancer i urinvägarna*

Tabell 9 visar 7 studier som utrett sambandet mellan snusanvändning eller bruk av annan rökfri tobak och njurcancer (46, 53, 90-94), 7 som studerat sambandet med blåscancer (46, 54, 95-99), 3 som relaterat snus/rökfri tobak till prostatacancer (53, 100, 101), och en som undersökt rökfri tobak och risk för död i urogenital cancer (71). Alltmedan huvuddelen av undersökningarna av rökfri tobak och njurcancer, inklusive

den starkaste studien, som också är prospektiv till sin design (46), inte kunde påvisa någon påtaglig riskökning bland de exponerade (46, 53, 90, 92, 94) (eller en isolerad icke-signifikant riskökning i en enstaka underkategori, baserad på bara ett exponerat fall (53) redovisar två amerikanska sjukhusbaserade fall-kontrollstudier signifikant förhöjda relativa riskestimater på upp till 6,0 (95 % konfidensintervall 1,9-18,7) (91, 93). Gemensamt för de två sistnämnda studierna är bland annat att de inte justerat för rökning. Även om positiv confounding av rökning, selektions- och informationsbias teoretiskt kan ha bidragit till att systematiskt ha förskjutit riskestimaterna uppåt i dessa studier är det svårt att helt avfärda resultaten. Som ovan diskuterats finns det empiriskt fog för att misstänka negativ confounding av rökintensitet i åtminstone en av de negativa studierna (46).

Bland de studier som belyst sambandet mellan snus/rökfri tobak och blåscancer (46, 54, 95-99) är övervikten för negativa studier påtaglig (46, 54, 95-97) (Tabell 9). En studie sticker emellertid ut markant med en oddskvot bland kvinnliga snusare på 10,4 (95 % konfidensintervall 1,1-101,5), men detta estimat grundar sig på bara 3 exponerade fall (98). Genom restriktion till fall och kontroller som aldrig rökt kunde man eliminera så gott som all confounding av rökning i denna studie. I en annan studie, som också analyserats i strata av icke-rökare, erhöles en oddskvot bland snusande män på 2,7 (95 % konfidensintervall 0,5-15,6), baserat på 2 exponerade fall (99). Flera förhållandevis starka negativa studier, varav en med kohortdesign (46), ger å andra sidan stöd för slutsatsen att rökfri tobak har begränsad carcinogen effekt på urinblåsan hos människa. Då endast en studie kom från Skandinavien (46), och resten kom från USA, går det inte att säga om riskerna för urinblåsecancer med skandinaviskt fuktigt snus systematiskt skiljer sig från riskerna associerade med bruk av amerikanskt snus.

Resultaten avseende snus/rökfri tobak och dess relation till prostatacancer är likaledes motsägelsefulla. Samtliga studier är amerikanska (Tabell 9). En populationsbaserad fallkontrollstudie rapporterade en oddskvot på 5,5 (95 % konfidensintervall 1,2-26,2, baserat på 10 exponerade fall) bland individer med pågående snusbruk, relativt till icke-användare, dock utan justering för rökning (101). Två andra studier, en med kohortdesign (100) och en med fall-kontrollupplägg (53), talar emot en överrisk för prostatacancer hos snusare.

### *Sarkom*

Två studier från en och samma amerikanska forskargrupp (69, 102) har undersökt sambandet mellan rökfritt tobaksbruk och risk för mjukdelssarkom (Tabell 10). En första populationsbaserad fall-kontrollstudie (102) fann en måttlig men statistiskt signifikant riskökning bland de exponerade (OR=1,8; 95 % konfidensintervall 1,1-2,9), men i en efterföljande kohortstudie bland amerikanska krigsveteraner (69) var den relativa risken för död i mjukdelssarkom bland någonsin-användare 1,4 (95 % konfidensintervall 0,8-2,6) och bland personer med pågående rökfritt tobaksbruk vid ingång i kohorten var RR=0,9 (95 % konfidensintervall 0,3-3,1). I ingen av dessa studier justerades för rökning. Författarna drog själva slutsatsen att rökfri tobak sannolikt inte är en riskfaktor för mjukdelssarkom.

*Lymfatisk och hematopoetisk cancer*

Risken för non-Hodgkinlymfom (eller ”other lymphoma” ) har studerats i en svensk kohortstudie samt i två amerikanska undersökningar (53, 103, 104), båda med fall-kontrollansats, varav en populationsbaserad (103) (Tabell 10). I en analys begränsad till icke-rökare i den sistnämnda studien var oddskvoten bland någonsin-användare av rökfri tobak 1,3 (95 % konfidensintervall 0,7-2,5). Denna studie reanalyserades 2002 efter subklassificering av fallen vad avser förekomst eller ej av t(14;18) translokation (105). Tyvärr lyckades man bara komma åt gamla preparat från ungefär 30 % av fallen men använde ändå data från hela studien efter statistisk estimering av ”missing data”. I denna analys uppskattades effekterna av snus- och tuggtobaksbruk separat, men justerades inte för rökning. Oddskvoten bland snusare, relativt till icke-snusare, var 1,0 och 0,9 i de två t(14;18)-translokations-strata (105). I den andra amerikanska fall-kontrollstudien (53) fanns bara ett exponerat fall på vardera exponeringsnivån varför de relativa riskestimaten var instabila och svårtolkade. Den svenska kohortstudien redovisade inte data för non-Hodgkinlymfom, men författarna konstaterade att något samband med snusanvändning inte förelåg (104).

Vi har identifierat fyra studier om rökfri tobak och risk för multipelt myelom (53, 103, 104, 106), tre amerikanska och en svensk (Tabell 10). I den svenska studien, som var av kohortdesign, rapporterades avsaknad av samband med snusning, men några estimats gavs inte (104). I en stratifierad analys begränsad till icke-rökare i en populationsbaserad fall-kontrollstudie (103) noterades en måttlig och icke-signifikant riskökning bland någonsin-användare av rökfri tobak (OR=1,9; 95 % konfidensintervall 0,5-6,6). En annan studie (med kohortdesign) var negativ med OR=1,0 (95 % konfidensintervall 0,4-2,3) (106). En tredje fall-kontrollstudie bland enbart cancerpatienter hade alltför få exponerade fall för att kunna dra säkra slutsatser om ett eventuellt samband (53).

Den svenska kohortstudien (104) och en amerikansk populationsbaserad fall-kontrollstudie har utforskat det eventuella sambandet mellan användning av rökfri tobak och risk för leukemier (107) (Tabell 10). Svenska data talade emot ett samband; den relativa risken var 0,9 (95 % konfidensintervall 0,7-1,2), baserat på 79 exponerade fall (104). Även om inga statistiskt signifikanta riskökningar framkom i den amerikanska fall-kontrollstudien var de relativa riskestimaten bland exponerade individer genomgående över 1; i en analys med restriktion till fall och kontroller som inte nyttjade andra tobaksprodukter var oddskvoten bland någonsin-användare av rökfri tobak 1,8 (95 % konfidensintervall 0,9-3,3) för alla leukemier sammantaget och 1,9 (95 % konfidensintervall 0,8-4,3) för kronisk lymfatisk leukemi. Antalet exponerade fall i de övriga leukemi-kategorierna var för litet för att erhålla stabila estimat (103). I en nyligen publicerad analys av en stor amerikansk kohortstudie utvärderades den relativa risken för död i någon hematopoetisk cancer bland icke-rökande användare av rökfri tobak, relativt till icke-rökande icke-användare (71). Bland individer med pågående bruk av rökfri tobak vid inträde i kohorten var den relativa risken 1,0 (95 % konfidensintervall 0,6-1,5).



## *Sammanfattning*

### *Djurdata*

Dokumentationen rörande de carcinogena effekterna av de tobaksspecifika nitrosaminerna NNK, NNAL och NNN i djurförsök är övertygande, och visar starka riskökningar för ett flertal tumörformer. I djurstudierna av snus som helprodukt har experimentgrupperna regelmässigt varit små och djurmodellerna förhållandevis invasiva med risk för egeneffekter av vävnadstraumat. Vissa experiment har resulterat i starka, statistiskt signifikanta effekter men det finns anledning att överväga alternativa förklaringar till de observerade överriskerna. Inte desto mindre har de trender som observerats hela tiden gått i en riktning, nämligen mot en ökad cancerrisk hos snusexponerade, och mot en potentiering av såväl laboratoriecarcinogener som herpesvirus. Även om djurstudierna således inte är helt entydiga har de ändå givit indikationer på att snus kan vara carcinogent. Effekterna i amerikanska studier tenderar att vara starkare än i svenska. Man kan spekulera i om de högre halterna av tobaksspecifika nitrosaminer i den tidens amerikanskt snus kan spela någon roll.

### *Epidemiologiska data*

Sammantaget visar de epidemiologiska studierna en bild där snusare tenderar att ha en ökad risk för vissa typer av cancer. Det starkaste underlaget föreligger för cancer i bukspottkörteln. Även om många studier uppvisar metodologiska brister och hot mot den interna validiteten så tenderar felen snarare att leda till en underskattning än en överskattning av eventuella faktiska effekter av den studerade exponeringen. Den selektionsbias som man kan förvänta i sjukhusbaserade fall-kontrollstudier leder till att fall och kontroller artificiellt blir alltför lika, med större risk för underskattning än för överskattning av studerade effekter. Informationsbias kan förvisso förskjuta effektestimater i vilken riktning som helst, men oberoende felklassificering av exponeringen tenderar att förskjuta den relativa risken mot 1. Intuitivt kan det tyckas att confounding av rökning mestadels borde leda förskjutning uppåt av de relativa riskerna för rökrelaterade cancarer. Eftersom snusning och rökning samvarierar inom grupper av rökare kan dock mycket väl negativ confounding av rökning förekomma om rökande icke-snusare röker mer än rökande snusare samt att snusare oftare slutar röka under uppföljningen än rökare som inte snusar. Faktum är att de två tydligaste empiriska exemplen på misstänkt confounding av rökning i den ovan granskade litteraturen ledde till att de ojusterade estimaten underskattade de förmodade faktiska snuseffekterna.

Frågan är då om det finns tillräckligt vetenskaplig evidens för att effekterna av modernt skandinaviskt fuktigt snus är så annorlunda jämfört med effekterna av annan rökfri tobak som används i andra västländer att man av det skälet kan bortse från epidemiologiska data om icke-skandinaviskt, ospecificerat snus. Enligt vår bedömning finns inte tillräcklig grund för att se modernt skandinaviskt snus som en helt ny och egen entitet. Visserligen har nivåerna av tobaksspecifika nitrosaminer successivt reducerats under den senaste 10-20-årsperioden till följd av nya och förbättrade tillverkningsprocesser, men snusets sammansättning har i övrigt påtagliga likheter med innehållet i annat västerländskt snus. De epidemiologiska studierna talar för att såväl skandinaviskt som icke skandinaviskt snus är cancerframkallande.

*Referenser*

1. Grasso P, Mann AH. Smokeless tobacco and oral cancer: an assessment of evidence derived from laboratory animals. *Food Chem Toxicol* 1998;36(11):1015-29.
2. Dipaolo JA. Effect of tobacco diets on rodents. *Nature* 1962;195:1316.
3. Dunham LJ, Snell KC, Stewart HL. Argyrophilic carcinoids in two Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Natl Cancer Inst* 1975;54(2):507-13.
4. Homburger F, Hsueh SS, Russfield AB, Laird CW, Van Dongen CG. Absence of carcinogenic effects of chronic feeding of snuff in inbred syrian hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;35(3):515-21.
5. Chen SY. Effects of smokeless tobacco on the buccal mucosa of HMT rats. *J Oral Pathol Med* 1989;18(2):108-12.
6. Peacock EE, Jr., Brawley BW. An evaluation of snuff and tobacco in the production of mouth cancer. *Plast Reconstr Surg* 1959;23(6):628-35.
7. Peacock EE, Jr., Greenberg BG, Brawley BW. The effect of snuff and tobacco on the production of oral carcinoma: an experimental and epidemiological study. *Ann Surg* 1960;151:542-50.
8. Dunham LJ, Muir CS, Hamner JE, 3rd. Epithelial atypia in hamster cheek pouches treated repeatedly with calcium hydroxide. *Br J Cancer* 1966;20(3):588-93.
9. Homburger F. Mechanical irritation, polycyclic hydrocarbons, and snuff. Effects on facial skin, cheek pouch, and oral mucosa in Syrian hamsters. *Arch Pathol* 1971;91(5):411-7.
10. Ashrafi SH, Das A, Worowongvasu R, Mehdinejad B, Waterhouse JP. A light, transmission and scanning electron microscope study of snuff-treated hamster cheek pouch epithelium. *Scanning Microsc* 1992;6(1):183-93; discussion 93-4.
11. Hirsch JM, Thilander H. Snuff-induced lesions of the oral mucosa - an experimental model in the rat. *J Oral Pathol* 1981;10(5):342-53.
12. Hirsch JM, Johansson SL. Effect of long-term application of snuff on the oral mucosa: an experimental study in the rat. *J Oral Pathol* 1983;12(3):187-98.
13. Hirsch JM, Larsson PA, Johansson SL. The reversibility of the snuff-induced lesion: an experimental study in the rat. *J Oral Pathol* 1986;15(10):540-3.
14. Hecht SS, Rivenson A, Braley J, DiBello J, Adams JD, Hoffmann D. Induction of oral cavity tumors in F344 rats by tobacco-specific nitrosamines and snuff. *Cancer Res* 1986;46(8):4162-6.

15. Anderson RL. Early indicators of bladder carcinogenesis produced by non-genotoxic agents. *Mutat Res* 1991;248(2):261-70.
16. Clayson DB, Iverson F, Nera EA, Lok E. Early indicators of potential neoplasia produced in the rat forestomach by non-genotoxic agents: the importance of induced cellular proliferation. *Mutat Res* 1991;248(2):321-31.
17. Ingram AJ, Grasso P. Evidence for and possible mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis in mouse skin. *Mutat Res* 1991;248(2):333-40.
18. Poynter D, Selway SA. Neuroendocrine cell hyperplasia and neuroendocrine carcinoma of the rodent fundic stomach. *Mutat Res* 1991;248(2):303-19.
19. 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(11):3063-9.
20. 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(16):4388-94.
21. Grasso P, Sharratt M, Cohen AJ. Role of persistent, non-genotoxic tissue damage in rodent cancer and relevance to humans. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991;31:253-87.
22. Larsson PA, Johansson SL, Vahlne A, Hirsch JM. Snuff tumorigenesis: effects of long-term snuff administration after initiation with 4-nitroquinoline-N-oxide and herpes simplex virus type 1. *J Oral Pathol Med* 1989;18(4):187-92.
23. Hirsch JM, Johansson SL, Vahlne A. Effect of snuff and herpes simplex virus-1 on rat oral mucosa: possible associations with the development of squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol* 1984;13(1):52-62.
24. Park NH, Sapp JP, Herbosa EG. Oral cancer induced in hamsters with herpes simplex infection and simulated snuff dipping. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(2):164-8.
25. Boyland E, Roe FJ, Gorrod JW. Induction of Pulmonary Tumours in Mice by Mitrosonornicotine, a Possible Constituent of Tobacco Smoke. *Nature* 1964;202:1126.
26. Boyland E, Roe FJ, Gorrod JW, Mitchley BC. The Carcinogenicity of Nitrosoanabasine, a Possible Constituent of Tobacco Smoke. *Br J Cancer* 1964;18:265-70.
27. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 1998;11(6):559-603.
28. Hecht SS, Chen CB, Ohmori T, Hoffmann D. Comparative carcinogenicity in F344 rats of the tobacco-specific nitrosamines, N'-nitrosonornicotine and 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res* 1980;40(2):298-302.

29. Rivenson A, Hoffmann D, Prokopczyk B, Amin S, Hecht SS. Induction of lung and exocrine pancreas tumors in F344 rats by tobacco-specific and Areca-derived N-nitrosamines. *Cancer Res* 1988;48(23):6912-7.
30. Belinsky SA, Foley JF, White CM, Anderson MW, Maronpot RR. Dose-response relationship between O6-methylguanine formation in Clara cells and induction of pulmonary neoplasia in the rat by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res* 1990;50(12):3772-80.
31. Prokopczyk B, Rivenson A, Hoffmann D. A study of betel quid carcinogenesis. IX. Comparative carcinogenicity of 3-(methylnitrosamino)propionitrile and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone upon local application to mouse skin and rat oral mucosa. *Cancer Lett* 1991;60(2):153-7.
32. Hoffmann D, Rivenson A, Abbi R, Wynder EL. A study of tobacco carcinogenesis: effect of the fat content of the diet on the carcinogenic activity of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in F344 rats. *Cancer Res* 1993;53(12):2758-61.
33. Hecht SS, Morse MA, Amin S, Stoner GD, Jordan KG, Choi CI, et al. Rapid single-dose model for lung tumor induction in A/J mice by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and the effect of diet. *Carcinogenesis* 1989;10(10):1901-4.
34. Stoner GD, Adams C, Kresty LA, Amin SG, Desai D, Hecht SS, et al. Inhibition of N'-nitrosornicotine-induced esophageal tumorigenesis by 3-phenylpropyl isothiocyanate. *Carcinogenesis* 1998;19(12):2139-43.
35. McIntee EJ, Hecht SS. Metabolism of N'-nitrosornicotine enantiomers by cultured rat esophagus and in vivo in rats. *Chem Res Toxicol* 2000;13(3):192-9.
36. Carmella SG, McIntee EJ, Chen M, Hecht SS. Enantiomeric composition of N'-nitrosornicotine and N'-nitrosoanatabine in tobacco. *Carcinogenesis* 2000;21(4):839-43.
37. Koppang N, Rivenson A, Reith A, Dahle HK, Evensen O, Hoffmann D. A study of tobacco carcinogenesis XLVIII. Carcinogenicity of N'-nitrosornicotine in mink (*Mustela vison*). *Carcinogenesis* 1992;13(11):1957-60.
38. Schuller HM, Castonguay A, Orloff M, Rossignol G. Modulation of the uptake and metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by nicotine in hamster lung. *Cancer Res* 1991;51(8):2009-14.
39. Macfarlane GJ, Boyle P, Evstifeeva TV, Robertson C, Scully C. Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem. *Cancer Causes Control* 1994;5(3):259-65.
40. Cancer Incidence in Sweden 2003. Stockholm: National Board of Health and Welfare; 2004.

41. Wynder EL, Hultberg S, Jacobsson F, Bross IJ. Environmental factors in cancer of the upper alimentary tract; a Swedish study with special reference to Plummer-Vinson (Paterson-Kelly) syndrome. *Cancer* 1957;10(3):470-87.
42. Bjelke E, Schuman LM, red. Chewing of tobacco and use of snuff. Relationship to cancer of pancreas and other sites in two prospective studies. *Proceedings of the 13th International Cancer Congress*; Seattle; 1982.
43. Blomqvist G, Hirsch JM, Alberius P. Association between development of lower lip cancer and tobacco habits. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49(10):1044-7; discussion 8-9.
44. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorlund A, 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(7):1367-75.
45. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *Int J Cancer* 1998;77(3):341-6.
46. Boffetta P, Aagnes B, Weiderpass E, Andersen A. Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs. *Int J Cancer* 2005;114(6):992-5.
47. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladström A, Hansson BG, Andersson G. Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005;125(9):991-8.
48. Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines. IARC Working Group. Lyon, 23-30 October 1984. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1985;37:1-268.
49. Wynder EL, Bross IJ, Feldman RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* 1957;10(6):1300-23.
50. Moore GE, Bissinger LL, Proehl EC. Tobacco and intra-oral cancer. *Surg Forum* 1952;98(38th Congress):685-8.
51. Vogler WR, Lloyd JW, Milmore BK. A retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Cancer* 1962;15:246-58.
52. Vincent RG, Marchetta F. The Relationship of the Use of Tobacco and Alcohol to Cancer of the Oral Cavity, Pharynx or Larynx. *Am J Surg* 1963;106:501-5.
53. Williams RR, Horn JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(3):525-47.

54. Wynder EL, Stellman SD. Comparative epidemiology of tobacco-related cancers. *Cancer Res* 1977;37(12):4608-22.
55. Westbrook K, Suen J, Hawkins J, McKinney D. Snuff dipper's carcinoma: Fact or fiction? I: Nieburgg H, red. *Prevention and Detection of Cancer, Part II Cancer Detection in Specifiv sites*. New York: Marcel Dekker; 1980. s. 1367-71.
56. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF, Jr. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. *N Engl J Med* 1981;304(13):745-9.
57. Schuman LM, Bjelke E, Giibson R, Watt G, red. *Cancers among chewers of snuff/tobacco: International cohort comparisons of Norway and the United States*. Proceedings of the XIIIth International Cancer Congress; Seattle, Washington; 1982.
58. Wynder EL, Kabat G, Rosenberg S, Levenstein M. Oral cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(2):255-60.
59. Stockwell HG, Lyman GH. Impact of smoking and smokeless tobacco on the risk of cancer of the head and neck. *Head Neck Surg* 1986;9(2):104-10.
60. Young TB, Ford CN, Brandenburg JH. An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network. *Am J Otolaryngol* 1986;7(3):200-8.
61. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48(11):3282-7.
62. Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Hong WK, Newell GR. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. *Cancer* 1988;61(1):203-8.
63. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989;43(6):992-1000.
64. Sankaranarayanan R, Duffy SW, Day NE, Nair MK, Padmakumary G. A case-control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. *Int J Cancer* 1989;44(4):617-21.
65. Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Padmanabhan TK. Tobacco chewing, alcohol and nasal snuff in cancer of the gingiva in Kerala, India. *Br J Cancer* 1989;60(4):638-43.
66. Sankaranarayanan R, Duffy SW, Padmakumary G, Day NE, Krishan Nair M. Risk factors for cancer of the buccal and labial mucosa in Kerala, southern India. *J Epidemiol Community Health* 1990;44(4):286-92.

67. Maden C, Beckmann AM, Thomas DB, McKnight B, Sherman KJ, Ashley RL, et al. Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. *Am J Epidemiol* 1992;135(10):1093-102.
68. Sterling TD, Rosenbaum WL, Weinkam JJ. Analysis of the relationship between smokeless tobacco and cancer based on data from the National Mortality Followback Survey. *J Clin Epidemiol* 1992;45(3):223-31.
69. Zahm SH, Heineman EF, Vaught JB. Soft tissue sarcoma and tobacco use: data from a prospective cohort study of United States veterans. *Cancer Causes Control* 1992;3(4):371-6.
70. Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 1993;72(4):1369-75.
71. Henley SJ, Thun MJ, Connell C, Calle EE. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16(4):347-58.
72. Prokopczyk B, Hoffmann D, Bologna M, Cunningham AJ, Trushin N, Akerkar S, et al. Identification of tobacco-derived compounds in human pancreatic juice. *Chem Res Toxicol* 2002;15(5):677-85.
73. Schuller HM. Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Rev Cancer* 2002;2(6):455-63.
74. Heuch I, Kvale G, Jacobsen BK, Bjelke E. Use of alcohol, tobacco and coffee, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1983;48(5):637-43.
75. Boffetta P, Aagnes B, Weiderpass E, Andersen A. Response to comments by Drs. Rutqvist, Lewin, Nilsson, Ramstrom, Rodu and Cole further to the publication of the manuscript "smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs". *Int J Cancer* 2005.
76. Rutqvist LE, Lewin F. Flawed methods. *Int J Cancer* 2005.
77. Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993;4(5):477-82.
78. Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer* 1990;45(5):816-20.
79. Alguacil J, Silverman DT. Smokeless and other noncigarette tobacco use and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(1):55-8.
80. Muscat JE, Stellman SD, Hoffmann D, Wynder EL. Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(1):15-9.

81. Brinton LA, Blot WJ, Becker JA, Winn DM, Browder JP, Farmer JC, Jr., et al. A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Epidemiol* 1984;119(6):896-906.
82. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85(3):340-6.
83. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(17):1277-84.
84. Wynder EL, Bross IJ. A study of etiological factors in cancer of the esophagus. *Cancer* 1961;14:389-413.
85. Pottern LM, Morris LE, Blot WJ, Ziegler RG, Fraumeni JF, Jr. Esophageal cancer among black men in Washington, D.C. I. Alcohol, tobacco, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1981;67(4):777-83.
86. Ye W, Ekström AM, Hansson LE, Bergström R, Nyren O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer* 1999;83(2):223-9.
87. Kneller RW, McLaughlin JK, Bjelke E, Schuman LM, Blot WJ, Wacholder S, et al. A cohort study of stomach cancer in a high-risk American population. *Cancer* 1991;68(3):672-8.
88. 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. *Int J Cancer* 2002;101(4):380-9.
89. Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB. Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *Int J Cancer* 1994;59(6):728-38.
90. Bennington JL, Laubscher FA. Epidemiologic studies on carcinoma of the kidney. I. Association of renal adenocarcinoma with smoking. *Cancer* 1968;21(6):1069-71.
91. Asal NR, Risser DR, Kadamani S, Geyer JR, Lee ET, Cherng N. Risk factors in renal cell carcinoma: I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use, and obesity. *Cancer Detect Prev* 1988;11(3-6):359-77.
92. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995;60(2):194-8.
93. Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer* 1995;75(10):2552-7.



94. Yuan JM, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(5):429-33.
95. Wynder EL, Onderdonk J, Mantel N. An Epidemiological Investigation of Cancer of the Bladder. *Cancer* 1963;16:1388-407.
96. Dunham LJ, Rabson AS, Stewart HL, Frank AS, Young JL. Rates, interview, and pathology study of cancer of the urinary bladder in New Orleans, Louisiana. *J Natl Cancer Inst* 1968;41(3):683-709.
97. Cole P, Monson RR, Haning H, Friedell GH. Smoking and cancer of the lower urinary tract. *N Engl J Med* 1971;284(3):129-34.
98. Kabat GC, Dieck GS, Wynder EL. Bladder cancer in nonsmokers. *Cancer* 1986;57(2):362-7.
99. Slattery ML, Schumacher MC, West DW, Robison LM. Smoking and bladder cancer. The modifying effect of cigarettes on other factors. *Cancer* 1988;61(2):402-8.
100. Hsing AW, McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. *Am J Epidemiol* 1991;133(5):437-41.
101. Hayes RB, Pottern 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;5(3):221-6.
102. Zahm SH, Blair A, Holmes FF, Boysen CD, Robel RJ, Fraumeni JF, Jr. A case-control study of soft-tissue sarcoma. *Am J Epidemiol* 1989;130(4):665-74.
103. Brown LM, Everett GD, Gibson R, Burmeister LF, Schuman LM, Blair A. Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Cancer Causes Control* 1992;3(1):49-55.
104. Adami J, Nyren O, Bergström R, Ekblom A, Engholm G, Englund A, et al. Smoking and the risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998;9(1):49-56.
105. 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):159-68.
106. Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB, Hrubec Z. A prospective study of tobacco use and multiple myeloma: evidence against an association. *Cancer Causes Control* 1992;3(1):31-6.
107. Brown LM, Gibson R, Blair A, Burmeister LF, Schuman LM, Cantor KP, et al. Smoking and risk of leukemia. *Am J Epidemiol* 1992;135(7):763-8.

## Tabeller cancer

Tabell 1a: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av fuktigt skandinaviskt snus och risken för cancer i munhåla (eller munhåla och näraliggande organ).

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Cancerutfall	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Wynder m fl. 1957 Sverige (41)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus?	munhåla	124	Personliga intervjuer	Nej	Icke-signifikant trend vid ridit-analys. Inga grunddata.	Cancerkontroller, några med cancerformer som idag är känt rökrelaterade.
Bjelke & Schuman, 1982 Norge (42, 57)	Kohortstudie	Fuktigt snus (?)	Munhåla farynx	?	Frågeformulär	?	RR=2,8 ("statistiskt signifikant")	Rapporten ej publicerad på annat sätt än i abstractform, citerad i IARC-monografien från 1985. 12 945 norska män följda i mer än 10 år. Utfall: incidenta fall (?) av oral/pharynx-cancer
Blomqvist m fl. 1991 Sverige (43)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus	Underläpp	61	Frågeformulär	Nej	OR <sup>†</sup> =1,0 (0,1-7,6)	Sjukhuskontroller utan cancer, matchade m h t ålder och kön.
Lewin m fl. 1998 Sverige (44)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus	Munhåla farynx	128 mun, 138 farynx	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	"Ever used" Mun: OR=1,4 (0,8-2,4) Farynx: OR=0,7 (0,4-1,3)	Väldegnad studie. Enbart män studerades. Kontroller frekvensmatchade m h t ålder och region. I en tilläggs-analys begränsad till ickerökare var OR för Head & Neck-cancer (munhåla, farynx, larynx, esofagus) 4,7 (1,6-13,8), baserat på 9 respektive 10 exponerade fall och kontroller. Kvarvarande negativ confounding av rökning i det övergripande effekttestimatet?
Schildt m fl. 1998 Sverige (45)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus	Munhåla	410	Själv-administrerade frågeformulär	Ja, multivariat modellering	OR=0,8 (0,5-1,3)	Väldegnad studie. 58% av fallen var döda när exponeringsinformationen insamlades. Kontroller från källpopulationen individuellt matchade m h t ålder, kön, län och dödsdatum (till avlidna fall valdes alltså avlidna kontroller). Information från proxy responders i en majoritet av fall och kontroller. Påtagligt svaga effekter av rökning och alkohol. Generellt problem med oberoende felklassificering på grund av den stora andelen proxy responders, och därmed risk för missade effekter av snusanvändning?

Rosenquist m fl. 2005 Sverige (47)	Populations- baserad fall- kontrollstudie	Fuktigt snus	Munhåla farynx	132	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	OR=0,7 (0,3-1,3)	Fallen identifierade vid öron-näsa-halsklinikerna vid de två akademiska sjukhusen i regionen. Populationsbaserade kontroller, frekvensmatchade m h t kön, ålder, hemlän. Justering för rökning (oklart hur intensitet hanterades) och alkoholkonsumtion, men ej för designvariablerna. Ex-användare hade överraskande en signifikant underrisk (OR=0,3). Kvarvarande negativ confounding av rökintensitet? Låg precision i estimaten på grund av få exponerade fall.
Boffetta m fl. 2005 Norge (46)	Kohortstudie	Fuktigt snus	Munhåla farynx (incidenta fall)	34	Själ- administrerade frågeformulär vid start 1960 och 1967	Ja, multivariat modellering	"Ever used" RR=1,1 (0,5-2,4)	En oväntad riskminskning för lungcancer (RR=0,8) bland snusare väcker misstanken om negativ confounding av rökningensintensitet. Det är tänkbart att /icke dokumenterade/ rökstopp under uppföljnings-perioden var vanligare bland snusare än bland icke-snusare.

†) OR = odds ratio

**Tabell 1b: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av ospecificerat, icke-nordiskt snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för cancer i munhåla (eller munhåla och näraliggande organ).**

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Cancerutfall	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Moore m fl. 1952 USA (49)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS*	Ansikte, läpp, mun + leukoplaki	112	Personliga intervjuer	Nej	OR <sup>†</sup> =3,0 (1,4-6,5)	Man analyserade bara data för män ≥50 år.
Wynder m fl. 1957 USA (50)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	munhåla	543	Personliga intervjuer	Nej	OR=2,4 (1,4-6,5)	Kontroller med och utan cancer. Matchning för ålder och religion. Bara data för vita män tillgängliga.
Peacock m fl. 1960 USA (7)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	munhåla	56	Personliga intervjuer	Nej	OR=2,1 (0,9-5,0)	Matchning för kön, ras, och SES, stratifiering för ålder.
Vogler m fl. 1962 USA (51)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Munhåla farynx larynx	93	Personliga intervjuer eller själv-administrerade frågeformulär	Nej	OR=20,3 (7,7-76)	Både incidenta och prevalentia fall. Totalt 333 fall, men tillräckliga grunddata för beräkning av OR ges bara för kvinnor (n=93). I denna tabell har Mantel-Haenszels summations-OR över åldersstrata beräknats för jämförelsen med icke-cancer-kontroller som ej genomgått oral undersökning.
Vincent m fl. 1963 USA (52)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Munhåla farynx larynx	106	Personliga intervjuer ?	Nej	OR=4,2 (1,4-12,6)	
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontroll-studie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS	Munhåla	53	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: OR=1 → 3,9 → 6,7 ("signifikant") ♀: 1 → 4,9 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln.
Wynder & Stellman, 1977 USA (54)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Munhåla	591	Personliga intervjuer	Ja, stratifiering (data visas ej)	OR=0,6 (0,3-1,2) (ojusterat)	Sjukhuskontroller med och utan cancer, några med sjukdomar som idag är känt rökrelaterade. Man ger bara ojusterat effektestimater men anger att snusare och icke-snusare inte skilde sig vad gäller rökvanor.
Westbrook m fl. 1980 USA (55)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Gingiva och kindmukosa	55	Journal-Genomgång	Nej	OR=540 (61-4783)	Enbart kvinnor, huvudsakligen icke-rökande. Sjukhus-kontroller frekvensmatchade m h t ålder. Adekvata kontroller? (urvalet ej närmare beskrivet). Överhängande risk för informationsbias.

Winn m fl. 1981 USA (56)	Sjukhus- och dödsattest-baserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Munhåla farynx	232	Personliga intervjuer	Ja, Stratifiering	OR=4,2 (2,6-6,7) och 1,5 (0,5-4,8) bland vita resp. svarta icke-rökande kvinnor	Studien begränsad till kvinnor. Fallen identifierade via utskrivningsdiagnoser från 5 sjukhus, samt från dödsattester. Kontroller matchade m h t ålder, ras, identifieringssätt (sjukhus eller dödsattest), county. Exponeringsinformation från proxy-responders i 51% av fallen och 21% av kontrollerna. OR för cancer i gingiva eller kind bland långtids-snusare var 47,5.
Wynder m fl. 1983 USA (58)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	Munhåla farynx	6047	Personliga intervjuer	Nej	OR=1,0 (0,9-1,2) (ojusterat)	Sjukhuskontroller med sjukdomar, inklusive maligniteter, som uppfattas som icke tobaksrelaterade. Matchning m h t ålder, kön, ras, sjukhus och vårdstatus (privatavdelning, halv-privat, och allmän – som indirekt mått på socioekonomisk status).
Stockwell & Lyman, 1986 USA (59)	Fall-kontroll-studie inom ett cancerregister	Rökfri tobak UNS	Munhåla	755	Journal-genomgång	Nej	Tunga: OR=2,3 (0,2-12,9) Mun och gingiva: OR=11,2 (4,1-30,7)	Cancerkontroller. Stor risk för informationsbias. Man anger att estimaten justerats för rökning, men vid dataextraktionen noterades aldrig om snusanvändning var kombinerad med rökning.
Young m fl. 1986 USA (60)	Fall-kontroll-studie bland patienter registrerade i ett nätverk för Head & Neck-cancer	Rökfri tobak UNS	Munhåla farynx	202	Personliga intervjuer och själv-administrerat frågeformulär	Nej	”no association” (numeriska data redovisas ej)	Kontrollerna bestod av Head & Neck-cancerpatienter med tumörer som inte uppfattades vara tobaksrelaterade (spottkörtlar, nasofarynx, paranasalsinus, larynx).
Blot m fl. 1988 USA (61)	Populations-baserad fall-kontrollstudie	Män huvudsakl. tuggtobak, kvinnor huvudsakl. snus UNS	Munhåla farynx	1114	Personliga intervjuer	Ja, genom restriktion till icke-rökande kvinnor	Totalt (♂ och ♀) ojusterat OR=1,0 (0,7-1,5) Bland icke-rökande kvinnor: OR=6,2 (1,9-19,8)	Kontrollurval: <65 år – random digit dialing; ≥65 år från Health Care Financing Administration. Frekvens-matchning m h t ålder, kön, ras, område. Proxy respondents bland fallen: 22%; bland kontrollerna: 2%. Det förhöjda estimatet bland icke-rökande kvinnor var baserat på endast 6 exponerade fall.
Spitz m fl. 1988 USA (62)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Munhåla farynx larynx	131	Personliga intervjuer	Nej	OR=2,3 (0,7-7,8) (män)	Cancerkontroller med vilken cancer som helst utom skivepitelcancer. Frekvensmatchning m h t ålder och kön. Relativa risktal anges enbart för män. Alla snusande fall var också rökare.
Franco m fl. 1989 Brasilien (63)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	Munhåla	232	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	OR=1,4 (0,6-3,3) (ojusterat)	Sjukhuskontroller utan cancer, matchade m h t ålder, kön, och datum för inläggning. Det justerade estimatet redovisas ej i detalj, men anges ligga nära 1.
Sankaranarayanan	Sjukhusbaserad	Snus UNS	Munhåla	Kind-/	Personliga	Ja,	Kind/läpp: OR=2,9	Sjukhuskontroller utan cancer, matchade m h t

m fl. 1989-1990 Indien (64, 65, 66)	fall-kontroll- studie	(nasalt inhalerat)		läpp 244, tand- kött 105, tunga/ mun- botten 150	intervjuer	multivariat modellering	(1,0-8,8) Gingiva: OR=3,0 (0,7-12,7) Tunga/munbotten: OR=3,0 (0,9-9,6) (det sistnämnda estimatet ojusterat; föll bort i stepwise multivariat modell)	ålder, kön och religion med tung- /munbottenfallen. Kontrollerna för de övriga lokalerna omatchade. Snusanalyserna gäller enbart män eftersom andelen exponerade kvinnor var litet. Exponeringsprevalensen var även låg hos männen; antalet exponerade fall/kontroller var 6/7 för kind/läpp, 5/7 för gingiva, och 8/6 för tunga/munbotten.
Maden m fl. 1992 USA (67)	Populations- baserad fall- kontrollstudie	Rökfri tobak UNS	Munhåla	131	Personliga intervjuer	Nej	OR=4,4 (1,6-12,2)	Enbart män. Kontrollsektion genom random digit dialing, matchning m h t ålder och kalenderår. Relativa riskestimater för rökfri tobak baseras på 5 exponerade fall.
Sterling m fl. 1992 USA (68)	Populations- baserad tvär- snittsstudie	Rökfri tobak UNS	Död i munhåle- cancer	C:a 60	Själv- administrerade frågeformulär	Ja, multivariat modellering	RR=1,2 (0,3-4,6)	Fallen från National Mortality Follow-back Survey. Förväntad exponeringsprevalens från samtida National Health Interview Survey. Viss risk för selektionsbias pga av de olika källorna för cancerfall och kontrolldata, men detaljerade stratifierade urval talar för god överensstämmelse. Risk också för informationsbias (proxy responders för cancerfallen och egna svar från kontrollerna). Data om rökfri tobak saknades för 12% av fallen med oral cancer, men dessas exponeringsstatus presumerades enligt "worst case scenario". Antalet oralcancerfall finns inte angivet; uppgivet antal fall i denna tabell estimerades baserat på dessa falls relativa andel av alla dödsfall i USA .
Zahm m fl. 1992 USA (69)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	Död i cancer i munhåla eller farynx	74 mun, 55 farynx	Själv- administrerade frågeformulär vid start 1954- 1957	Nej	"Frequent users" Mun: RR=3,0 (2,0-4,5) Farynx: RR=11,2 (5,0-25)	Kohort av amerikanska "veterans". Kontroll genom multivariat modellering för ålder och kalendertid, men inte för rökning eller alkohol. 90% av dem som använde rökfri tobak rökte också, och i ytterligare 5% var rökstatus okänt. Man fann ett dos-respons-förhållande vad avser frekvensen av snus/tuggtobak-användning.
Mashberg m fl. 1993 USA (70)	Sjukhusbaserad fall-kontroll- studie	Snus UNS	Munhåla farynx (inklusive carcinoma in situ)	359	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	OR=0,8 (0,4-1,9)	Sjukhuskontroller utan cancer, närmare detaljer okända. Analyserna begränsade till män.

Henley m fl. 2005 USA (71)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	Munhåla farynx (dödsfall)	59	Själv- administrerade frågeformulär	Ja, restriktion till icke- rökare	Current users: Kohort I: 2,0 (0,5-7,7) Kohort II: 0,9 (0,1-6,7)	Amercian Cancer Societys Cancer Prevention Study (CPS) I (1 miljon frivilliga inkluderade 1959 och följda i 12 år) och II (1,2 milj frivilliga inkluderade 1982 och följda i 18 år). Enbart icke- rökande män analyserades i denna rapport. Multivariat justering för flertal relevanta co- variater, inkl alkohol, frukt/grönsaksintag, aspirinintag. Antal dödsfall bland exponerade (current users) var 4 i kohort I och 1 i kohort II.
-------------------------------	--------------	---------------------	---------------------------------	----	---	--	---	--

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

Tabell 2a: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av fuktigt skandinaviskt snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för pancreascancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Bjelke & Schuman, 1982 Norge (42, 57)	Kohortstudie	Fuktigt snus (?)	?	Frågeformulär	?	RR=2,2 ("statistiskt signifikant")	Rapporten ej publicerad på annat sätt än i abstractform, citerad i IARC-monografin från 1985. 12 945 norska män följda i mer än 10 år. Utfall: incidenta fall av pancercancer (?)
Heuch m fl. 1983 Norge (74)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS*	63	Frågeformulär	Ja, multivariat modellering	OR <sup>†</sup> =2,9 (p=0,06)	Ett urval (n=16 713) av alla män i den norska folkräkningen 1960, följda via registermatchningar. Utfall: incident pancreascancer, registrerad i Cancer- och dödsorsaksregistren
Boffetta m fl. 2005 Norge (46)	Kohortstudie	Fuktigt snus	34	Själv-administrerade frågeformulär vid start 1960 och 1967	Ja, multivariat modellering	"Ever used" RR=1,7 (1,1-2,5)	En oväntad riskminskning för lungcancer (RR=0,8) bland snusare väcker misstanken om negativ confounding av rökningens intensitet. Det är tänkbart att /icke dokumenterade/ rökstopp under uppföljningsperioden var vanligare bland snusare än bland icke-snusare. Samma kohort som i ref 74 (Heuch m fl. 1983).

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio



Tabell 2b: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av ospecificerat icke-nordiskt snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för pancreascancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Bjelke & Schuman 1982 USA (42, 57)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS*	33	Frågeformulär	Nej	Former users: RR=3,3 (”signifikant”) Regular users: RR=2,1 (n.s.)	Rapporten ej publicerad på annat sätt än i abstractform, citerad i IARC-monografin från 1985. 16 930 amerikanska män försäkrade i ett försäkringsbolag, följda i minst 10 år. Utfall: Död i pancreascancer. Kontroll för ålder och boendemiljö (stad/landsbygd), men ej för rökning. 5 dödsfall bland ”regular users” och 7 bland ”former users”.
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontrollstudie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS	176	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: OR <sup>†</sup> =1 → 0,3 → 0,3 (n.s.) ♀: inga data	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln.
Farrow m fl. 1990 USA (78)	Populations-baserad fall-kontrollstudie	Rökfri tobak UNS	148	Telefon-intervju med hustrun	Nej	OR=0,8 (konfidensintervall ej angivet)	Studien begränsad till gifta män. Kontroller, frekvensmatchade m h t ålder, identifierades med random digit dialing. Samtliga intervjuer genomfördes med proxy-responders (de utvalda männens hustrur).
Zheng m fl. 1993 USA (77)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	57	Frågeformulär vid start 1966	Oklart	RR=1,7 (0,9-3,1)	17 818 vita, manliga försäkringstagare i Lutheran Brotherhood Insurance Society följda i 20 år. Utfall: Död i pancreascancer.
Muscat m fl. 1997 USA (80)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Tuggtobak	484	Personliga intervjuer	Ja, analys bland icke-rökare	Icke-rökande män: OR=3,6 (1,0-12,8) (6 fall, 5 kontroller)	Sjukhuskontroller med maligna och icke-maligna sjukdomar som inte antogs vara rökrelaterade. Matchning m h t ålder, kön, ras, sjukhus och diagnosår. Bara 2 manliga fall och 3 dito kontroller använde snus.
Alguacil m fl. 2004 USA (79)	Populations-baserad fall-kontrollstudie	Rökfri tobak UNS	526	Personliga (?) intervjuer	Ja, multivariat modellering	Ever users: OR=1,4 (0,5-3,6) >2,4 ounces/vecka: OR=3,5 (1,1-10,5)	Populationskontroller, frekvensmatchade m h t ålder, ras, kön och område, valdes ut med random digit dialing (30-64 år) eller från Medicare and Medicaid Services (≥65 år). Bara 46% av alla incidenta pancreascancerfall i populationen kunde intervjuas (inga proxy respondents).

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

*Tabell 3: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för cancer i näshåla och näsans bihålor.*

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Brinton m fl. 1984 USA (81)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS*	160	Telefon-intervjuer	Nej	OR <sup>†</sup> =1,5 (0,8-2,8)	Sjukhuskontroller utan cancer eller andra sjukdomar i öron-näsa-hals-regionen (men kunde ha cancer i andra organ), matchade för ålder, kön, ras, sjukhus, år för inläggning, och ekonomiskt välstånd på hemorten. Avlidna kontroller (n=140) till avlidna patienter. Proxy-responders för 67% av fallen och 61% av kontrollerna.
Stockwell & Lyman, 1986 USA (59)	Fall-kontroll-studie inom ett cancerregister	Rökfri tobak UNS	92	Journal-genomgång	Nej	OR=3,3 (0,4-25,9)	Cancerkontroller. Stor risk för informationsbias. Man anger att estimaten justerats för rökning, men vid dataextraktionen noterades aldrig om snusanvändning var kombinerad med rökning.

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

Tabell 4: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för cancer i larynx.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Wynder m fl. 1957 Sverige (41)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Fuktigt snus?	63	Personliga intervjuer	Nej	Ingen association vid ridit-analys. Inga grunddata.	Cancerkontroller, några med cancerformer som idag är känt rökrelaterade.
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontroll-studie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS*	53	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: OR <sup>†</sup> =1 → 2,0 → 1,7 (n.s.) ♀: 1 → 28,2 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln.
Wynder & Stellman, 1977 USA (54)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	467	Personliga intervjuer	Ja, stratifiering (data visas ej)	OR=1,5 (0,8-2,6) (ojusterat)	Sjukhuskontroller med och utan cancer, några med sjukdomar som idag är känt rökrelaterade. Man ger bara ojusterat effektestimat men anger att snusare och icke-snusare inte skilde sig vad gäller rökvanor.
Stockwell & Lyman, 1986 USA (59)	Fall-kontroll-studie inom ett cancerregister	Rökfri tobak UNS	797	Journalgenomgång	Nej	OR=7,3 (2,9-18,3)	Cancerkontroller. Stor risk för informationsbias. Man anger att estimaten justerats för rökning, men vid dataextraktionen noterades aldrig om snusanvändning var kombinerad med rökning.
Lewin m fl. 1998 Sverige (44)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus	157	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	"Ever used" OR=0,9 (0,5-1,5)	Väldegnad studie. Enbart män studerades. Kontroller frekvensmatchade m h t ålder och region. I en tilläggsanalys begränsad till ickerökare var OR för Head & Neck-cancer (munhåla, farynx, larynx, esofagus) 4,7 (1,6-13,8), baserat på 9 respektive 10 exponerade fall och kontroller. Kvarvarande negativ confounding av rökning i det övergripande effektestimatet?

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

Tabell 5: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för lungcancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponeringsinformation	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontrollstudie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS*	931	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: OR <sup>†</sup> =1 → 0,7 → 0,5 (n.s.) ♀: 1 → 1,5 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln.
Wynder & Stellman, 1977 USA (54)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Snus UNS	1047	Personliga intervjuer	Ja, stratifiering (data visas ej)	Kreyberg typ 1: OR=1,5 (0,9-2,4) Kreyberg typ 2: OR=0,7 (0,3-1,7) (båda estimerade ojusterade)	Sjukhuskontroller med och utan cancer, några med sjukdomar som idag är känt rökrelaterade. Man ger bara ojusterat effektestimater men anger att snusare och icke-snusare inte skilde sig vad gäller rökvanor.
Boffetta m fl. 2005 Norge (46)	Kohortstudie	Fuktigt snus	271	Själv-administrerade frågeformulär vid start 1960 och 1967	Ja, multivariat modellering	"Ever used" RR=0,8 (0,6-1,1)	Misstanke om kvarvarande negativ confounding av rökningens intensitet. Riskminskningen sågs enbart hos "nuvarande" och "f.d." rökare, inte alls hos aldrig-rökare. Det är tänkbart att /icke dokumenterade/rökstopp under uppföljningsperioden var vanligare bland snusare än bland icke-snusare.
Henley m fl. 2005 USA (71)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	534	Själv-administrerade frågeformulär	Ja, restriktion till icke-rökare	Current users: Kohort I: 1,1 (0,6-1,8) Kohort II (bland snusare som inte använde tuggtobak): 2,1 (0,5-8,5)	Amercian Cancer Societys Cancer Prevention Study (CPS) I (1 miljon frivilliga inkluderade 1959 och följda i 12 år) och II (1,2 milj frivilliga inkluderade 1982 och följda i 18 år). Enbart icke-rökande män analyserades i denna rapport. Multivariat justering för flertalet relevanta co-variater, inkl alkohol, frukt/grönsaksintag, aspirinintag. Estimatet i kohort II baseras på 2 exponerade dödsfall i lungcancer.

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

Tabell 6a: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av fuktigt skandinaviskt snus och risken för esofaguscancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Wynder m fl. 1957 Sverige (41)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus?	74	Personliga intervjuer	Nej	Ingen association vid ridit-analys. Inga grunddata.	Cancerkontroller, några med cancerformer som idag är känt rökrelaterade.
Bjelke & Schuman, 1982 Norge (42, 57)	Kohortstudie	Fuktigt snus (?)	?	Frågeformulär	?	RR=3,1 ("statistiskt signifikant")	Rapporten ej publicerad på annat sätt än i abstractform, citerad i IARC-monografien från 1985. 12 945 norska män följda i mer än 10 år. Utfall: incidenta fall av esofaguscancer (?)
Lewin m fl. 1998 Sverige (44)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus	122	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	"Ever used" OR <sup>†</sup> =1,2 (0,7-2,2)	Väldegnad studie. Enbart män studerades. Kontroller frekvensmatchade m h t ålder och region. I en tilläggsanalys begränsad till ickerökare var OR för Head & Neck-cancer (munhåla, farynx, larynx, esofagus) 4,7 (1,6-13,8), baserat på 9 respektive 10 exponerade fall och kontroller. Kvarvarande negativ confounding av rökning i det övergripande effektestimatet?
Lagergren m fl. 2000 Sverige (82)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Fuktigt snus	618	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	Adenocarcinom: OR=1,2 (0,7-2,0) Skivepitelcancer: OR=1,4 (0,9-2,3) Kardiacancer: OR=1,2 (0,8-1,8)	216 esofagusadenocarcinom-, 228 skivepitelcancer- och 313 kardiacancerfall, av vilka 73-87% intervjuades. Kontroller slumpvis dragna ur studiebasen, frekvensmatchade m h t ålder och kön.
Boffetta m fl. 2005 Norge (46)	Kohortstudie	Fuktigt snus	34	Själv-administrerade frågeformulär vid start 1960 och 1967	Ja, multivariat modellering	"Ever used" RR=1,4 (0,6-3,2)	En oväntad riskminskning för lungcancer (RR=0,8) bland snusare väcker misstanken om negativ confounding av rökningensintensitet. Det är tänkbart att /icke dokumenterade/ rökstopp under uppföljningsperioden var vanligare bland snusare än bland icke-snusare. Samma kohort som i ref 74 (Heuch m fl. 1983).

†) OR = odds ratio

Tabell 6b: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av ospecificerat icke-nordiskt snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för esofaguscancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Wynder & Bross, 1961 USA (84)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Rökfri tobak UNS*	150	Personlig intervju	Nej	Ever users: OR <sup>†</sup> =2,4 (1,2-4,6)	Sjukhuskontroller med och utan cancer. Oklart hur kontrollpatienterna utvaldes, om det skedde någon matchning eller annat försök till kontroll för kontroll av confounding av kön och ålder. Ingen kontroll för tobak eller alkohol. Elva av 150 fall hade adenocarcinom, resten skivepitelcancer.
Williams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontrollstudie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS	49	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: OR=1 → 0,8 → 0,7 (n.s.) ♀: inga data	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln.
Wynder & Stellman, 1977 USA (54)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Snus UNS	183	Personliga intervjuer	Ja, stratifiering (data visas ej)	OR=1,7 (0,8-3,5) (ojusterat)	Sjukhuskontroller med och utan cancer, några med sjukdomar som idag är känt rökrelaterade. Man ger bara ojusterat effektestimater men anger att snusare och icke-snusare inte skilde sig vad gäller rökvanor.
Pottern m fl. 1981 USA (85)	Fall-kontrollstudie inom ett dödsfallsregister	Snus UNS	120	Intervjuer med nära släkting eller vän	Ja, stratifiering (oklart vad gäller rökfri tobak)	Relativa risk-estimat visas ej. Antalet snus-användare bland fallen översteg inte antalet bland kontrollerna.	Enbart svarta män. Kontrollerna slumpvis dragna bland svarta män med andra dödsorsaker, registrerade i dödsfallsregistret. Frekvensmatchning avseende ålder och dödsår. Alla intervjuer med proxy responders. Låg exponeringsprevalens för snus (1,7% bland fallen).
Bjelke & Schuman 1982 USA (42, 57)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	?	Frågeformulär	Nej	RR=2,6 (n.s.)	Rapporten ej publicerad på annat sätt än i abstractform, citerad i IARC-monografin från 1985. 16 930 amerikanska män försäkrade i ett försäkringsbolag, följda i minst 10 år. Utfall: Död i esofaguscancer. Kontroll för ålder och boendemiljö (stad/landsbygd), men ej för rökning.
Gammon m fl. 1997 USA (83)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Rökfri tobak UNS	554	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	Relativa risk-estimat visas ej. Antalet snus-användare bland fallen översteg inte antalet bland kontrollerna	293 esofagusadenocarcinom, 221 esofagus-skivepitelcancer och 261 kardiocarcinomer, c:a 80% intervjuades. Kontrollurval: <65 år – random digit dialing; ≥65 år från Health Care Financing Administration. Frekvensmatchning m h t ålder, kön, ras, område. Proxy responders bland fallen: C:a 30%; bland kontrollerna: 3%.

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

Tabell 7: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för magsäckscancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Willams & Horn, 1977 USA (53)	Fall-kontroll-studie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS*	266	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: OR <sup>†</sup> =1 → 1,1 → 1,4 (n.s.) ♀: 1 → 1,1 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln.
Kneller m fl. 1991 USA (87)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	75	Frågeformulär	Ja, Poisson-regression	Current or former users: RR=1,6 (0,6-4,5) Bland icke-rökande snusare: RR=3,8 (1,0-14,3)	17 633 amerikanska män av nordiskt ursprung försäkrade i ett försäkringsbolag, följda i 20 år. Utfall: Död i magsäckscancer. Estimatet bland "current or former users" baserat på 18 exponerade fall, och bland icke-rökande snusare på 3 exponerade fall.
Ye m fl. 1999 Sverige (86)	Populations-baserad fall-kontroll-studie	Fuktigt snus	375	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	Ever users: OR=0,9 (0,7-1,2)	Estimat för cardiacancer och distal ventrikelcancer kombinerat, baserat på 78 exponerade fall
Chao m fl. 2002 USA (88)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	996 dödsf.	Frågeformulär vid start 1982	Ja, restriktion till icke-rökare	Pågående bruk endast av rökfri tobak RR=1,6 (0,8-3,3) Ex-bruk (enbart rökfri tobak) RR=1,1 (0,3-4,5)	Cancer Prevention Study II (American Cancer Society): 508 351 frivilliga män inkluderades 1982, uppföljda i 14 år. Fram till 1988 uppföljda via upprepade aktiva kontroller av vitalstatus och verifikation av dödfall via dödsbevis. Efter 1988 uppföljning via dödsregister. Justering för ålder, ras, utbildning, hereditet, kostintag av fibrer, grönsaker, vitaminsupplement och aspirin, men inte rökning. RR-estimatet baserat på 8 respektive 2 exponerade fall.
Boffetta m fl. 2005 Norge (46)	Kohortstudie	Fuktigt snus	143	Själv-administrerade frågeformulär vid start 1960 och 1967	Ja, multivariat modellering	"Ever used" RR=1,1 (0,8-1,5)	En oväntad riskminskning för lungcancer (RR=0,8) bland snusare väcker misstanken om negativ confounding av rökningensintensitet. Det är tänkbart att /icke dokumenterade/ rökstopp under uppföljningsperioden var vanligare bland snusare än bland icke-snusare.

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

Tabell 8: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för colorektal cancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Obs fall	Exponeringsinformation	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontroll-studie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS*	722	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: Colon: OR <sup>†</sup> =1 → 0,9 → 1,5 (n.s.) Rektum: OR=1 → 1,0 → 0,7 (n.s.) ♀: Colon: OR=1 → 0,4 → 2,0 (n.s.) Rektum: OR=1 → 1,0 → 0,8 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln. Estimaten avseende colon baserade på 15 + 15 exponerade män och 1 + 7 exponerade kvinnor. Motsvarande estimat avseende rektum baseras på 9 + 5 exponerade män och 1 + 1 exponerade kvinnor.
Heineman m fl. 1994 USA (89)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	3 812 dödsfall i coloncancer och 1 100 dödsfall i rektalcancer	Frågeformulär	Ja, restriktion och Poisson-regression	Aldrig-rökande snusare: Colon: RR=1,2 (0,9-1,7) Rektum:: RR=1,9 (1,2-3,1)	248 046 amerikanska veteraner, följda under i genomsnitt 26 år. Utfall: Död i colorektal cancer. Estimater för coloncancer baserat på 39 exponerade dödsfall och för rektum på 17. Ingen dos-respons – höganvändare hade lägre risk än sporadiska användare

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio



Tabell 9: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för cancer i urinvägarna.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Cancerutfall	Obs fall	Exponerings-information	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Bennington & Laubscher, 1968 USA (90)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Rökfri tobak UNS*	Njurcancer (adeno-carcinom)	100	Från patient-journaler	Nej	OR <sup>†</sup> =1,0 (0,3-3,4) (män)	Fall och kontroller utvalda från kirurg- och patologarkiv (obduktionsarkiv) vid sjukhus anslutna till University of Washington, matchade m h t kön, ålder, ras, kalenderår, och sjukhus. Som kontroller inkluderades enbart de där det fanns journaluppgifter om tobaksbruk – c:a 1/3 av potentiella kontroller ratades. Stor risk för selektions- och informationsbias. Grunddata ges bara för män. OR-estimatet baseras på 5 exponerade manliga fall.
Asal m fl. 1988 USA (91)	Sjukhus- och populationsbaserad fall-kontrollstudie	Snus UNS	Njurcancer	315	Personliga intervjuer	Nej?	OR=3,6 (1,2-13,3)	Incident fall från 29 sjukhus i Oklahoma. En sjukhusbaserad kontrollgrupp, individuellt matchad m h t ålder, kön, ras, sjukhus, och kalendertid. Kontrollerna utgjordes till ¼ av patienter med hjärt-kärlsjukdom, där tobaksbruk sannolikt var överrepresenterat. Tolv procent hade andra cancrar. En andra, populationsbaserad kontrollgrupp ingick också. Det relativa risk-estimatet som anges gäller enbart män och baseras på jämförelsen med sjukhuskontroller. Antalet exponerade fall anges ej, likaså om meningsfull justering skett för rökning.
McLaughlin m fl. 1995 Sverige, Danmark, Tyskland, Australien, USA (92)	Internationell, populationsbaserad fall-kontrollstudie	Rökfri tobak UNS	Njurcancer (adeno-carcinom)	1 732	Personliga intervjuer (Sverige), själv-administrerade frågeformulär (övriga länder)	Nej	OR=1,3 (0,6-3,1)	Kontroller, frekvensmatchade till ålder och kön selekterades från studiebasen via befintliga befolkningsregister el motsv, men genom "random digit dialing" i en amerikansk komponent. Effektestimatet baserat på 11 exponerade fall och är begränsat till män (ingen exponering hos kvinnor). Justering för ålder kön, center och BMI, men ej för rökning
Muscat m fl. 1995 USA (93)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	Njurcancer	788	Personliga intervjuer	Nej	OR=1 → 2,5 (1,0-6,1) → 6,0 (1,9-18,7)	Sjukhuskontroller med eller utan cancer, vårdade för diagnoser som ej ansågs rökrelaterade. Frekvensmatchning m h t ålder, ras och diagnosår. Analyser stratifierade för kön. Analys av rökfri tobak bara hos män. Justering för ålder och utbildning men ej för rökning

Yuan m fl. 1998 USA (94)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Rökfri tobak UNS	Njurcancer	1204	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	Ever used: OR=1,0 (0,6-1,9)	Fallen identifierade SEER-registret för Los Angeles County. Neighborhood controls, individuellt matchade för kön, födelseår, ras, och bostadsområde. Viss risk för övermatchning, som kan ha lett till en underskattning av eventuella samband. Justering för utbildning, antal rökta cigaretter per dag och nuvarande rökstatus. Relativa risk-estimatet baserat på 32 exponerade fall.
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontroll-studie inom en cancer- survey	Rökfri tobak UNS	Njurcancer, Prostata Manliga genitalia	126 njure, 531 prost., 53 manl. genit.	Personliga intervjuer	Ja, multivariat modellering	♂: Njure: OR=1 → 0,9 (n.s.) Prostata: 1 → 1,5 → 1,2 (n.s.) Manl. genitalia: OR= 1 → 2,3 (n.s.) ♀: Njure: OR=1 → 3,0 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln. Njurcancerestimaten baserade på 3 exponerade fall bland män och 1 exponerat fall bland kvinnor.
Boffetta m fl. 2005 Norge (46)	Kohortstudie	Fuktigt snus	Njurcancer, blåscancer	66 njure, 169 blåsa	Själv- administrerade frågeformulär vid start 1960 och 1967	Ja, multivariat modellering	”Ever used” Njure: RR=0,7 (0,4- 1,2) Blåsa: RR=0,8 (0,6- 1,1)	En oväntad riskminskning för lungcancer (RR=0,8) bland snusare väcker misstanken om negativ confounding av rökningens intensitet. Det är tänkbart att /icke dokumenterade/ rökstopp under uppföljnings-perioden var vanligare bland snusare än bland icke-snusare.
Wynder & Stellman, 1977 USA (54)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Blåscancer	747	Personliga intervjuer	Ja, stratifie- ring (data visas ej)	OR=0,7 (0,3-1,3) (ojusterat)	Sjukhuskontroller med och utan cancer, några med sjukdomar som idag är känt rökrelaterade. Man ger bara ojusterat effektestimater men anger att snusare och icke-snusare inte skilde sig vad gäller rökvanor. Estimatet baserat på 11 exponerade fall.
Wynder m fl. 1963 USA (95)	Sjukhusbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Blåscancer	370	Personliga intervjuer	Nej	OR=0,6 (0,2-1,6) (ojusterat)	Sjukhuskontroller med blandade diagnoser utom luftvägs- eller övre gastrointestinal cancer, eller hjärtinfarkt. 106 hade annan cancer. Matchning m h t ålder och kön. Cirka 7 exponerade fall.

Dunham m fl. 1968 USA (96)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Snus UNS	Blåscancer (alla histologiska typer)	493	Personliga intervjuer	Nej	Totalt: OR=0,3 (0,0-2,5) Vita kvinnor: OR=0,4 (0,0-3,5)	Sjukhuskontroller som inte helt motsvarade den källpopulation som genererat fallen. Flertalet kontroller med icke-maligna sjukdomar, men många med rökrelaterade sjukdomar. Frekvensmatchning m h t ålder, kön, ras, typ av avdelning. Snusbruk så gott som enbart bland vita kvinnor. Estimatet baserat på 1 exponerat fall och 3 exponerade kontroller
Cole m fl. 1971 USA (97)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Snus UNS	Blåscancer	470	Personliga intervjuer	Ja ”Corrected for cigarette intensity”, oklart hur	OR=1,1 (0,5-2,9)	Noggrann case ascertainment (incidenta fall) i Boston, kontroller från ”Resident list”. Oklart om någon matchning 30% av fall-intervjuerna med ”proxy responder”, bland kontrollerna var andelen 16%. Analys av snuseffekter begränsad till män.
Kabat m fl. 1986 USA (98)	Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie	Sus UNS	Blåscancer	152	Personliga intervjuer	Ja, genom restriktion till aldrig-rökare	OR=10,4 (1,1-101,5) för kvinnor	Analys begränsad till fall och kontroller som aldrig rök. Sjukhuskontrollerna matchade m h t ålder, kön, ras, sjukhus, intervjuår och aldrig-rökarsstatus. 67% av kontrollerna hade cancer, men dessa cancer bedömdes vara icke rökrelaterade. Överrisk vid snus användning redovisas bara för kvinnor (baserat på 3 exponerade fall), data för män ges inte.
Slattery m fl. 1988 USA (99)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Snus UNS	Blåscancer	332	Personliga intervjuer	Ja, genom stratifiering och multivariat logistisk regression	OR=1,0 (0,5-1,8) (crude) OR=0,9 (0,5-1,8) (multivariat justerat för rökstatus) OR=2,7 (0,5-15,6) (crude i aldrig-rökarsstratum)	Kontroller under 65 år utvaldes med hjälp av ”random digit dialing”, äldre genom Health Care Financing Administration. Matchning m h t ålder och kön. Analys av tobaksdata bara gällande män. I ojusterad analys baseras estimaten på 16 exponerade fall, i stratum av aldrigrökare var antalet exponerade fall 2.
Hsing m fl. 1991 USA (100)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	Prostatacancer	4607 dödsfall	Frågeformulär	Ja, genom analys i strata av icke-rökare	RR=1,2 (0,9-1,6) bland icke-rökande användare av rökfri tobak	293 916 amerikanska veteraner, följda under i genomsnitt 26 år. Utfall: Död i prostatacancer. Analys med Poissonregression för åldersjustering. RR-estimatet baserat på 48 exponerade dödsfall.
Hayes m fl. 1994 USA (101)	Populationsbaserad fall-kontrollstudie	Snus UNS	Prostatacancer	981	Personliga intervjuer	Nej	OR=5,5 (1,2-26,2) (current users)	Kontroller under 65 år utvaldes med hjälp av ”random digit dialing”, äldre genom Health Care Financing Administration. frekvensmatchning m h t ålder och kön (bland 4 fallserier med cancer i prostata, esofagus, pancreas och multipelt myelom). OR-estimatet baserat på 10 exponerade fall (svarta och vita)

Henley m fl. 2005 USA (71)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	”Genito- urinary” (dödsfall)	2268 döds- fall	Själv- administrerade frågeformulär	Ja, restriktion till icke- rökare	Current users: Kohort I: RR=1,0 (0,8-1,2) Kohort II: RR=1,2 (0,9-1,6)	Amercian Cancer Societys Cancer Prevention Study (CPS) I (1 miljon frivilliga inkluderade 1959 och följda i 12 år) och II (1,2 milj frivilliga inkluderade 1982 och följda i 18 år). Enbart icke-rökande män analyserades i denna rapport. Multivariat justering för flertalset relevanta co-variater, inkl alkohol, frukt/grönsaksintag, aspirinintag. Antal dödsfall bland exponerade (current users) var 98 i kohort I och 44 i kohort II.
-------------------------------	--------------	---------------------	------------------------------------	-----------------------	---	--	---	--

\*) UNS = utan närmare specifikation

†) OR = odds ratio

Tabell 10: Epidemiologiska studier av sambandet mellan användning av snus (eller snus + annan rökfri tobak) och risken för sarkom och lymfatisk/hematopoetisk cancer.

Författare, år, land, (ref)	Studiedesign	Exponering	Cancerutfall	Obs fall	Exponeringsinformation	Kontroll för rökning?	Relativ risk (95% konfidensintervall)	Kommentar
Zahm oa, 1989 USA (102)	Populationsbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS*	Mjukdels-sarkom	133	Telefonintervjuer	Nej	OR <sup>†</sup> =1,8 (1,1-2,9) (ever use, alla lokalisationer)	Enbart vita män i Kansas. Kontroller under 65 år utvaldes med hjälp av "random digit dialing", äldre genom Health Care Financing Administration. Avlidna kontroller utvaldes ur dödsregister. Matchning m h t ålder och vitalstatus (samt dödsdatum för avlidna kontroller). Cirka 50% av fall- och kontrollintervjuerna skedde med proxy respondents. Inga dos-responsdata. Ej justerat för rökning, men rökning ej associerat med sarkomrisk i denna undersökning. Totalt 28 exponerade fall.
Zahm oa, 1992 USA (69)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	Mjukdels-sarkom	119 dödsfall i mjukdels-sarkom	Frågeformulär	Nej	Ever use: RR=1,4 (0,8-2,6) Current use : RR=0,9 (0,3-3,1)	248 046 amerikanska veteraner, följda under i genomsnitt 18,2 år. Utfall: Död i mjukdelssarkom. RR-estimatet baserat på 21 exponerade dödsfall (varav 20 var rökare). Rökning utföll som riskfaktor i denna studie. Inget observerat dödsfall bland 2308 icke-rökande användare av rökfri tobak
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontroll-studie inom en cancer-survey	Rökfri tobak UNS	"Other lymphomas"	17	Personliga intervjuer	För få exponerade fall och kontroller för meningsfull justering	♂: OR=1 → 0,7 → 3,6 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln. Data enbart för män eftersom det inte fanns några exponerade kvinnor. Estimaten baserade på ett exponerat fall på varje exponeringsnivå.

Brown oa, 1992 USA (103)	Populationsbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	Non- Hodgkin- lymfom	622	Personliga intervjuer	Ja, genom stratifiering	OR=1,3 (0,7-2,5) (ever use, bland individer som inte nyttjade andra tobaksprodukter ) OR=2,9 (1,4-6,1) (ever-use av rökfri tobak OCH pipa/ cigarrer)	Vita män i Iowa och Minnesota. Kontroller under 65 år utvaldes med hjälp av ”random digit dialing”, äldre genom Health Care Financing Administration. Avlidna kontroller utvaldes ur dödsregister. Frekvensmatchning m h t stat, ålder och vitalstatus (samt dödsdatum för avlidna kontroller). Oklart hur många som var proxy respondents. Inga dos-responsdata. Totalt 19 exponerade fall.
Schroeder oa, 2002 USA (104)	Populationsbaserad fall-kontroll-studie	Snus UNS	Non- Hodgkin- lymfom	622	Personliga intervjuer	Nej	Snusanvändare versus ickeanvändare av snus: t(14;18)-positiva: OR=1,0 (0,5-2,0) t(14;18)-negativa OR=0,9 (0,6-1,6)	Re-analys av ovanstående studie (Brown oa, 1992), efter subtypering vad gäller förekomst eller av t(14;18)- translokation. Av de 622 fallen kunde emellertid bara 248 klassificeras. Man använde ändå data från alla 622 med en statistisk ”missing-data”-teknik kallad ”expectation-maximization (EM) algorithm”. Data rörande snusanvändning analyserade separat från tuggtobak. Ingen justering för rökning. Antalet exponerade fall var 7 respektive 12 i de två t(14;18)- kategorierna.
Willams & Horm, 1977 USA (53)	Fall-kontroll-studie inom en cancer- survey	Rökfri tobak UNS	Multipelt myelom	71	Personliga intervjuer	För få exponerade fall och kontroller för meningsfull justering	♂: OR=1 → 0,3 → 1,8 (n.s.) ♀: OR=1 → 2,2 (n.s.)	Cancerkontroller med cancerformer utan känd relation till rökning. Variansestimater ges inte i artikeln. Estimatet baserat på 3 exponerade manliga fall och ett exponerat kvinnligt fall.
Brown oa, 1992 USA (103)	Populationsbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	Multipelt myelom	173	Personliga intervjuer	Ja, genom stratifiering	OR=1,9 (0,5-6,6) (ever use, bland individer som inte nyttjade andra tobaksprodukter )	Enbart vita män i Iowa och Minnesota. Kontroller under 65 år utvaldes med hjälp av ”random digit dialing”, äldre genom Health Care Financing Administration. Avlidna kontroller utvaldes ur dödsregister. Frekvensmatchning m h t stat, ålder och vitalstatus (samt dödsdatum för avlidna kontroller). Oklart hur många som var proxy respondents. Inga dos-responsdata. Totalt 5 exponerade fall.
Heineman oa,	Kohortstudie	Rökfri tobak	Multipelt	582	Frågeformulär	Ja,	RR=1,0 (0,4-2,3)	293 958 amerikanska veteraner, följda

1992 USA (106)		UNS	myelom	dödsfall i mult. myelom		genom stratifiering	(ever use, bland individer som aldrig rökt)	under 26 år. Utfall: Död i multipelt myelom. RR-estimatet baserat på 6 exponerade dödsfall.
Brown oa, 1992 USA (107)	Populationsbaserad fall-kontroll-studie	Rökfri tobak UNS	Leukemi	578	Personliga intervjuer	Ja, genom stratifiering	Ever use, bland individer som inte nyttjade andra tobaksprodukter: OR=1,8 (0,9-3,3) (alla leukemier); OR=0,9 (0,2-3,1) (akut nonlymfatisk) OR=2,1 (0,4-10,7) (kronisk myeloidisk); OR= 1,9 (0,8-4,3) (kronisk lymfatisk); OR=0 (akut lymfatisk); OR=2,7 (0,8-9,4) (myelodysplasi); OR=3,0 (0,9-9,2) (andra leukemier)	Vita män i Iowa och Minnesota. Kontroller under 65 år utvaldes med hjälp av "random digit dialing", äldre genom Health Care Financing Administration. Avlidna kontroller utvaldes ur dödsregister. Frekvensmatchning m h t stat, ålder och vitalstatus (samt dödsdatum för avlidna kontroller). Oklart hur många som var proxy respondents. Inga dos-responsdata. Totalt 23 exponerade fall (10 med kronisk lymfatisk leukemi, och <5 i övriga kategorier).
Adami oa, 1998 Sverige (105)	Kohortstudie	Fuktigt snus	Leukemier, non-Hodgkin- lymfom, Hodgkin- lymfom, multipelt myelom	400 leukemier 719 NHL 136 Hodgkin- lymfom 236 mutipelt myelom (incidenta fall)	Frågeformulär + komplette- rande intervjuer	Nej, men rökning utan effekt på risken för de studerade sjukdomarna	Någonsin användning av snus mot aldrig- användning av tobak: OR=0,9 (0,7-1,2) (alla leukemier) För övriga cancerformer visas inga estimat men det konstateras att inga av dem var associerade med snusning	En kohort av 334 957 manliga byggnadsarbetare som inkluderades mellan 1971 och 1991. Hög snusanvändarprevalens. Uppföljning via samkörning mot väsentligen kompletta register i upp till 21 år, genomsnittlig uppföljningstid 11,7 år. Kontroll för ålder enbart. Estimatet för leukemier baserat på 79 exponerade fall.
Henley oa, 2005 USA (71)	Kohortstudie	Rökfri tobak UNS	Hemato- poetiska cancrar (dödsfall)	400 döds- fall	Själv- administrerade frågeformulär	Ja, restriktion till icke- rökare	"Current use": RR=1,0 (0,6-1,5)	American Cancer Societys Cancer Prevention Study (CPS) II (1,2 milj frivilliga inkluderade 1982 och följda i 18 år). Enbart icke-rökande män analyserades i denna rapport. Multivariat justering för flertalet relevanta co-variater, inkl alkohol, frukt/grönsaksintag, aspirinintag. Antal dödsfall bland exponerade var 19.

\*) UNS = utan närmare specifikation    †) OR = odds ratio

## Hjärt-kärleffekter

Rökning är en välkänd riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och flera ämnen i tobaksröken påverkar hjärt-kärlsystemet, bland annat nikotin och kolmonoxid (1). Många av de skadliga ämnen som uppstår vid förbränning av tobak finns inte vid bruk av snus. Nikotinnivåerna i blodet är dock likartade vid rökning och snusning. Vid administration via munhålans slemhinnor kan man se en nikotinstegring i blodet redan efter 10 minuter (2-4). Av de epidemiologiska studier som presenteras i följande avsnitt läggs störst tonvikt på de studier som avser svenskt snus. Studier gjorda på amerikanskt snus tas dock upp för att ge en kompletterande bild eftersom det endast finns ett fåtal svenska studier.

### *Djurexperimentella studier*

#### *Nikotin*

Ett flertal djurexperimentella studier har undersökt nikotin, administrerat på olika sätt, och dess effekt på hjärt-kärlsystemet. I dessa studier har man observerat blodtryckshöjningar och pulsstegringar, både som en direkt effekt efter intravenös injektion (5-7) och efter två veckors exponering av nikotin från ”pellets” som placerats under huden (8).

Nikotinetts roll för arytmier och ventrikelflimmer hos hundar med eller utan en läkt hjärtinfarkt har undersökts i några studier. En injektion av nikotin (50 µg/kg) framkallade arytmier, medan lägre doser inte orsakade arytmier (9). Dessutom har nikotin visats öka känsligheten för arrytmier och orsaka ventrikelflimmer efter en läkt hjärtinfarkt (10). Vidare visar en studie på en ökad och mer oregelbunden rytm vid hjärtflimmer hos hundar med läkt hjärtinfarkt vid en relativt hög serumkoncentration av nikotin (11).

Två djurstudier har undersökt hur exponering av nikotin innan en hjärtinfarkt påverkar storleken på infarkten (12, 13). Den ena visade att volymen av skadad vävnad i hjärtmuskeln efter infarkt var större hos de djur som exponerats för nikotin, med ett dos-respons samband (12). I den andra studien såg man en sämre myokardiell läkning en vecka efter hjärtinfarkt hos de djur som exponerats för nikotinplåster under en vecka före infarkten.

Några djurstudier har undersökt nikotinetts metabola effekter (8, 14). Råttor exponerade i 2 ½ veckor genom att nikotinpellets placerats under huden jämfördes med en placebogrupp. Man fann inga effekter på bland annat insulin och glukosintolerans (8, 14). En studie visade att långvarig exponering (2 år) av snus via fodret medförde en ökning av blodsockernivåer, kolesterol och LDL jämfört med gruppen som ej exponerats för nikotin. Detta skulle kunna leda till aterosgena förändringar (15). Möss som exponerats för nikotin oralt under 20 veckor visade en mer omfattande plackbildning i blodkärlen jämfört med placebogruppen (16).



### *Snus*

Tre studier har belyst snus (amerikanskt) och hjärt-kärleffekter i djurexperiment (17-19). Studierna gjordes på hundar under anestesi. I den första mättes bland annat blodtryck och puls innan och efter att snus placerats i munhålan (2.5 gram, 1.2% nikotin). Under exponering registrerades en stegring av diastoliskt och systoliskt blodtryck samt en pulsökning (17). I den andra studien sågs blodtryckshöjningar efter exponering för snus vid doser över 25 mg/kg, vilket motsvarade en serumkoncentration av nikotin på cirka 125-175 ng/ml (19). I den tredje studien placerades snus i munhålan (n=10) i 5 minuter och mätningar gjordes av bland annat systoliskt och diastoliskt blodtryck samt puls upp till 90 minuter efter exponering. En timme efter exponering såg man en stegring av både systoliskt och diastoliskt blodtryck med 15-45 mmHg hos sex av hundarna. Sammantaget var medelstegringen 3 respektive 2 mmHg för blodtrycket och 10 slag per minut för puls efter exponering av snus. De högsta serumkoncentrationerna av nikotin observerades 2-10 minuter efter exponering och låg mellan 0-29 µg /ml med ett genomsnitt på 0.12+0.10 µg /ml (18). Nikotinnivåerna i denna studie är mer än 100 ggr högre än dem man uppmätt hos människa efter 20 minuters exponering av samma sorts snus (cirka 7 ng/ml) (3).

Det finns flera svårigheter då det gäller tolkning av resultaten från djurstudier. Doserna är oftast höga och skiljer sig mycket mellan olika studier. Med hänsyn till biologiska/metabola skillnader kan det vara svårt att veta vad dessa doser skulle motsvara hos människor. Dessutom skiljer sig administrationsättet ofta åt i olika studier, intravenösa injektioner, plåster som administrerar nikotin via huden samt ”pellets” som placeras subkutant förekommer. Sammantaget kan man dock från djurstudierna dra slutsatsen att nikotin och snus kortsiktigt orsakar en ökad belastning på hjärtat genom förhöjt blodtryck och en ökad puls. Dessutom kan nikotin ha betydelse för svårighetsgrad och arytmikänslighet vid hjärtinfarkt vilket skulle kunna påverka letaliteten.

### *Fysiologiska effekter*

Flera studier har inriktats på nikotin och metabola effekter som medför ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Exponering för nikotin kan medföra en frisättning av fria fettsyror som genom bildning av lipoproteiner skulle kunna ge en ökad risk för åderförkalkning (20). Flera svenska tvärsnittstudier visar dock att långvarig snusning inte förefaller påverka blodfetter, fibrinogen eller andra biokemiska faktorer som kan påverka risken för hjärt-kärlsjukdomar (21-23). I en studie jämfördes 21 snusare med 18 personer som aldrig använt tobak, medelåldern i studien var 24 år. Man fann inga skillnader i blodfetter och fibrinogen, däremot såg man skillnader i fysisk aktivitet, alkoholkonsumtion och kaffekonsumtion. Detta justerades dock inte för i analyserna (21). Två senare studier undersökte bland annat fibrinogen i blodet och blodfetter hos medelålders män, snusare och icke-snusare. I båda studierna tog man hänsyn till ålder i analyserna och i den ena tog man också hänsyn till BMI, stussmått, längd och blodtryck. Inga skillnader mellan grupperna observerades (22, 23). I en fjärde studie tittade man bland annat på blodfetter och C-reaktivt protein och man fann inga skillnader mellan snusare och icke-snusare. Endast fyra av dem som snusade var icke rökare och det angavs inte vad man justerat för i analyserna (23). Två studier har belyst förekomsten av

väggförtjockning och åderförkalkning i halspulsådern hos medelålders män, snusare jämfördes med personer som aldrig snusat. Ingen skillnad i åderförkalkning eller väggförtjockning kunde observeras mellan snusare och icke-snusare i någon av studierna (23, 24). I en nyligen publicerad svensk studie såg man en funktionsstörning av endotelcellerna i brakialartären 35 minuter efter att försökspersonerna (alla var vane-snusare) exponerats för 1 g snus. Detta observerades inte vid exponering av placebo hos samma försökspersoner. Denna funktionsstörning kan leda till aterogena förändringar och hjärt-kärlsjukdom (25).

I tre amerikanska tvärsnittsstudier har man studerat den metabola effekten av rökfri tobak (både snus och tuggtobak). Två av studierna gjordes på unga basebollspelare, och man fann ingen skillnad i kolesterolvärden mellan användare av rökfri tobak och de som inte använde tobak (26, 27). I den ena såg man dock ett omvänt samband mellan serumkolinivå och HDL (27). Den tredje baserades på 2 840 individer varav 93 använde rökfri tobak och här observerades en mer än dubblad ökad risk för hyperkolesterolemi hos snusare. Justeringar gjordes för ålder, utbildning, kondition och rökning men inte för diet (28).

### *Cirkulatoriska effekter direkt efter exponering*

I en svensk studie observerades att puls och blodtrycksvärdena var cirka 5-10 procent högre hos snusare både vid vila, under arbete och efter arbete vid exponering av snus mindre än två timmar före arbetsprovet jämfört med oexponerade (29). Ytterligare en studie visade att snusning medförde en puls- och blodtrycksökning men en minskning av slagvolymen i vila. Vid fysisk ansträngning såg man ingen skillnad i blodtryck efter exponering av snus jämfört med om man inte exponerats. Man såg dock en fortsatt pulsstegring även efter fysisk aktivitet (30).

Flera amerikanska studier har undersökt nikotinets akuta cirkulatoriska effekter. Resultaten visade bland annat en pulsökning, en höjning av det systoliska blodtrycket, ökning av hjärtats slagvolym och blodflöde, samt kärlsammandragning vid exponering för rökfri tobak (3, 4, 17, 27, 31, 32).

### *Cirkulatoriska effekter efter långtidsanvändning*

Huruvida långtidsbruk av snus medför en ökad risk för hypertoni är osäkert då resultaten från studier varit motsägelsefulla. I en större svensk tvärsnittsstudie sågs en blodtrycksförhöjning oftare hos snusare över 45 år jämfört med aldrig tobaksbrukare i samma ålder, oddskvoter för systoliskt blodtryck >160 var 1,7 (95 % KI 1,3-2,1) (33). Ytterligare en svensk studie gjord på medelålders män visade att dygnsmedelvärdet för blodtrycket var högre hos gruppen som snusade jämfört med dem som inte snusade (34). I en svensk fall-kontrollstudie av män i åldern 45-70 år fann man ett samband mellan snusbruk och hypertoni hos kontrollerna med en 80 procentig ökad risk för hypertoni hos dagligsnusare (35). Ett flertal studier har dock inte kunnat påvisa något samband mellan långvarigt snusanvändande och förhöjt blodtryck (21-23, 29). Även i amerikanska studier är resultaten motsägelsefulla, en del visade på högre prevalens av högt blodtryck hos snusare eller brukare av tuggtobak jämfört med icke tobaksanvändare (36, 37), medan andra inte observerade något samband (26, 27)

Det är oklart varför vissa studier visar på en ökad risk för hypertoni medan andra inte finner några samband. Flera av studierna byggde på få observationer vilket gör resultaten osäkra. Dessutom definierade man exponering och jämförelsegrupp efter olika kriterier, i en del studier framgick det heller inte om det fanns tobaksbrukare i jämförelsegruppen vilket i så fall skulle kunna påverka resultaten. Vissa av studierna undersökte blodtrycket på unga och vältränade individer hos vilka det är ovanligt med förhöjt blodtryck oavsett exponering. Det fanns även stora skillnader mellan studierna när det gällde val av justeringsfaktorer, en del tog hänsyn till ålder och andra riskfaktorer såsom diet och fysisk aktivitet medan man i andra har observerat stora skillnader mellan grupperna men inte justerat för detta. Alla studierna är dessutom tvärsnittsstudier vilket gör det svårt att belysa orsakssamband. Dessa svagheter i många av studierna gör att det är svårt att dra slutsatser om snus som riskfaktor för hypertoni. Sammantaget kan man inte utesluta att det finns en ökad risk för hypertoni hos snusare, dock behövs fler studier, framför allt med prospektiv design, för att kunna fastställa risken.

## *Hjärtinfarkt*

### *Fall-kontrollstudier*

Tre svenska studier har gjorts där man undersökt om snusning kan vara en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (tabell 4). Två av dem har utförts inom MONICA projektet i Norrbotten och Västerbotten. Den första, med 585 fall och 589 kontroller, alla män, visade en åldersjusterad relativ risk för hjärtinfarkt hos snusare på 0,9 (95 % KI 0,6-1,3) (38). I en senare och utökad studie som bygger på samma material med 687 fall av hjärtinfarkt och 687 kontroller, delade man upp fallen i fatala och samtliga fall av hjärtinfarkt. Efter att ha justerat för flera riskfaktorer för hjärtinfarkt var den relativa risken hos snusare 0,6 (95 % KI 0,4-0,9) och för fatala hjärtinfarkter var den relativa risken 1,5 (95 % KI 0,5-5,0) (39). Den senaste svenska fall-kontrollstudien bygger på material från Stockholm och Västernorrland åren 1992-1994. Sammanlagt inkluderades 1432 män i åldern 45-70 år som insjuknat i hjärtinfarkt för första gången och 1810 matchade kontroller (matchat på ålder och sjukhusupptagningsområde) där det fanns information om tobaksvanor. Få av fallen hade snusat men aldrig rökt. Efter att ha tagit hänsyn till ålder och sjukhusupptagningsområde var den relativa risken 0,9(95% KI 0,5-1,6) för hjärtinfarkt och 1,7 (95% KI 0,6-4,7) för fatala hjärtinfarkter hos snusare som aldrig rökt (35).

### *Kohortstudier*

Hittills har två svenska kohortstudier publicerats som studerar snus och hjärt-kärlsjukdomar (40, 41) (tabell 4). Den första bygger på 135 036 friska byggnadsarbetare. Under tolv års uppföljning studerade man bland annat dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar hos snusare jämfört med icke tobaksbrukare. Resultaten visade en 40 procentig överrisk hos snusare att dö i hjärt-kärlsjukdom efter att ha justerat för ålder och region. Hos snusande män som avled i hjärt-kärlsjukdom före 55 års ålder var riskökningen drygt tvåfaldig (40). En utökad studie av kohorten har gjorts med ytterligare cirka 200 000 byggarbetare (Hergens med fler, ej publicerad). Män som registrerades efter 1978 i den så kallade bygghälsokohorten följdes upp till och med 2001 med avseende på morbiditet och mortalitet i hjärtinfarkt. Efter att exkluderat dem som rökt (cigaretter, pipa eller cigarr) återstod 117 414 män varav 30% någon gång varit dagligsnusare. Vid justering för ålder, region och BMI såg man ingen ökad risk för hjärtinfarkt bland snusarna, (relativ risk 0,9, 95 % konfidensintervall 0,8-1,0). Däremot var den relativa risken att dö i hjärtinfarkt 1,3 (95 % konfidensintervall 1,1-1,6) hos snusare. Den andra publicerade studien grundar sig på 3 120 slumpmässigt utvalda friska män i åldern 30-74 under åren 1988-1989 som följdes upp under 12 år med avseende på sjuklighet och dödlighet i hjärtsjukdomar. Efter att ha justerat för ålder, fysisk aktivitet, BMI, diabetes och högt blodtryck observerades en relativ risk på 1,4 (95 % konfidensintervall 0,6-3,3) att dö eller insjukna i hjärtsjukdom hos snusare jämfört med dem som aldrig snusat (41).

I en amerikansk kohortstudie med 6 805 kvinnor och män mellan 45-75 år fann man ingen ökad risk för att dö i hjärt-kärlsjukdom i gruppen som använde rökfri tobak (snus eller tuggtobak) jämfört med dem som aldrig använt tobak när man justerat för ålder, etnicitet, socioekonomisk klass, alkohol, fysisk aktivitet, diet, systoliskt blodtryck, blodfetter och BMI (tabell 4). För männen var den relativa risken 0,6 (95 % KI 0,3-1,2) och hos kvinnorna 1,4 (95 % KI 0,8-2,3). I studien gjorde man inte någon skillnad på tuggtobak och snus och både gruppen med snusare och jämförelsegruppen innehåller personer som rökt pipa eller cigarr (42) (tabell 4). En nyligen publicerad amerikansk prospektiv studie undersökte snus och tuggtobak med avseende på dödlighet i ett antal sjukdomar bland annat alla kardiovaskulära sjukdomar (43). Studien baseras på två preventionsstudier (CPS-I och CPS-II) med sammanlagt 181 144 män över 30 år, varav 11 072 använde eller hade använt snus eller tuggtobak. I CPS-I såg man en knapp 20 procentig ökad risk för död i kardiovaskulär sjukdom och en dryg 10 procentig ökad risk för död i hjärtsjukdom hos användare av rökfri tobak. I CPS-II var motsvarande riskökning över 20 procent för båda utfallen. I CPS-II gjorde man också en distinktion mellan tuggtobak och snus och för personer som endast använde snus och aldrig tuggtobak var de relativa riskerna 1,4 (95 % KI 1,0-1,9) och 1,6 (95 % KI 1,1-2,4) för död i kardiovaskulär sjukdom respektive hjärtsjukdom. I alla analyserna tog man hänsyn till ålder, etnicitet, utbildning, BMI, fysisk aktivitet, alkohol, diet och användande av aspirin. I CPS-II justerade man också för yrke.

## Stroke

Två svenska studier har undersökt om snus ökar risken att dö i stroke (40, 44) (tabell 4). Den första var en kohortstudie (beskriven ovan) och där observerades en relativ risk på 1,9 (95 % KI 0,6-5,7) att dö i stroke hos snusare i åldern 35-54 år jämfört med icke snusare i samma ålder. Hos snusare i åldern 55-65 år var den relativa risken att dö i stroke 1,2 (95 % KI 0,7-1,8). Alla resultat var justerade för ålder och upptagningsområde. Den andra studien är en fall-kontrollstudie inom ramen för två hälsoundersökningar (MONICA och VIP) i Norrbotten och Västerbotten. I ett nationellt strokeregister identifierades 276 män som första gången insjuknat i stroke och inom MONICA och VIP kohorten identifierades 551 matchade kontroller. För snusare som aldrig rökt var den relativa risken 1,1 (95 % KI 0,4-2,9) för att insjukna eller dö i stroke jämfört med dem som aldrig använt tobak, efter justering för högt blodtryck, diabetes, högt kolesterol, ärftlighet och utbildning (44).

Två amerikanska kohortstudier har gjorts på snus och risken att dö i stroke (tabell 4). Den första observerade relativa risker på 0,7 (95 % KI 0,2-2,0) för män och 1,0 (95 % KI 0,3-2,9) för kvinnor, som snusar eller använder tuggtobak jämfört med icke tobaksbrukare. Resultaten justerades för ålder, etnicitet, socioekonomisk klass, alkohol, fysisk aktivitet, diet och systoliskt blodtryck (42). I den senaste kohortstudien observerades en relativ risk på 1,5 (95 % KI 1,3-1,6) för att dö stroke i gruppen av rökfritobaksbrukare. I gruppen som endast använde snus var den relativa risken 0,6 (95 % KI 0,2-1,7). I alla analyser tog man hänsyn till ålder, etnicitet, utbildning, BMI, fysisk aktivitet, alkohol, diet och användande av aspirin. I CPS-II justerade man också för yrke (43).

I den senare kohortstudien såg man ökade risker för flera rökrelaterade utfall, såsom lungcancer och kronisk obstruktiv lungsjukdom, hos snusare vilket kan tyda på att resultaten till viss del kan bero på confounding från rökning. I två av studierna (39, 42) justerades för högt blodtryck eller hypertoni i analyserna. Det är möjligt att snus orsakar högt blodtryck och således skulle kunna betraktas som en länk i orsakskedjan för hjärtinfarkt och stroke, vilket gör det tveksamt att justera för detta i analyserna.

## Insulinresistens och diabetes

I en svensk studie undersöktes 320 män i åldern 25-64 år med avseende på bland annat insulinresistens och snusning. Efter glukosbelastning var medelvärdet för seruminsulin något högre i gruppen av icke-tobaksanvändare jämfört med gruppen som snusade, 25,0 mU/l respektive 20,6 mU/l. Man såg ingen skillnad, varken i faste-insulin, faste-glukos eller glukos efter belastning, mellan de olika grupperna (22). Justeringar gjordes för ålder, BMI, stussmått, längd, blodfetter och blodtryck men inte för diet och alkohol. En association mellan långtidsanvändning av nikotinersättningsmedel, insulinresistens och hyperinsulinemi påvisades i en annan svensk studie (45). Det finns dock en del brister vad gäller grupperna som jämfördes. De som använde nikotinersättningsmedel (20 medelålders män) var alla före detta rökare eller före detta snusare och dessa jämfördes med personer som inte använde nikotinersättningsmedel och som inte rökt på mer än 20 år. Nikotingruppens förändrade tobaksvanor skulle kunna bero på tidiga symtom av tobaksrelaterade sjukdomar. Inga justeringar för andra riskfaktorer gjordes i analysen.

Två svenska epidemiologiska studier har undersökt snus och risken för typ-2 diabetes. Den första var en tvärsnittsstudie där man observerade ett samband mellan snusning och typ-2 diabetes. För snusare fann man en odds kvot på 1,5 (95 % KI 0,8-3,0) där de som snusade mer än tre dosor i veckan hade en odds kvot på 2,7 (95 % KI 1,3-5,5), jämfört med dem som inte använde tobak. Då man uteslöt de snusare som även rökte (n=371) var odds kvoten 3,9 (95 % KI 1,1-14,3). I samtliga analyser har man justerat för ålder, BMI, hereditet, fysisk aktivitet och alkoholkonsumtion (46). Det finns dock svårigheter i att tolka resultat från tvärsnittstudier då man i regel inte kan uttala sig om orsakssamband eftersom exponering och utfall mäts vid samma tillfälle. I en nyligen genomförd studie undersöktes förekomsten av typ-2 diabetes och glukosintolerans hos män i åldern 25-74 år (47). Hos snusarna hade 1,9 procent typ-2 diabetes jämfört med 2,4 procent hos icke tobaksbrukare, motsvarande andel av glukosintolerans var 5 procent respektive 8,2 procent. Medelåldern var dock signifikant lägre hos snusarna än i jämförelsegruppen. Den åldersjusterade oddskvoten för diabetes hos snusare var 1,3 (95 % KI 0,7-2,7) och 1,2 (95 % KI 0,6-2,5), vid ytterligare justering för midjemått. För glukosintolerans var oddskvoterna 1,1 (95 % KI 0,5-2,2) respektive 1,1 (95 % KI 0,5-2,2). Vidare gjordes en uppföljning 6-13 år senare med avseende på tidigare friska individer som insjuknat i typ-2 diabetes eller utvecklat glukosintolerans under uppföljningstiden. Tobaksvanor (rökning och snusning) följdes också upp. I analyserna tog man hänsyn ålder, uppföljningstid, midjemått, och viktökning under uppföljningstiden. Inga nya fall av typ-2 diabetes inträffade i gruppen av snusare (snusat vid första och andra mättillfället). Man såg heller ingen ökad risk för glukosintolerans hos snusare. Dessa resultat är dock baserade på få fall. I en svensk fall-kontrollstudie observerades en association, om än inte statistiskt signifikant, mellan snusning och diabetes hos kontrollgruppen, odds kvoten var 1,5 (95 % KI 0,8-2,9) efter justering för ålder, sjukhusupptagningsområde och rökning. Justering för blodfetter, övervikt och fysisk aktivitet ändrade inte resultaten. Ingen justering gjordes för alkohol (35).

En amerikansk kohortstudie studerade bland annat snus och risken att dö av diabetes (beskriven ovan) (43). I CPS-I var den relativa risken 0,9 (95 % KI 0,5-1,5) för död i diabetes hos användare av rökfri tobak. I CPS-II var motsvarande relativa risk 2,2 (95 % KI 1,0-4,9). I alla analyser justerade man för ålder, etnicitet, utbildning, BMI, fysisk aktivitet, alkohol, diet och användande av aspirin. I CPS-II justerade man också för yrke. Även här baseras resultaten på få fall, 20 respektive 6 fall vilket gör resultaten osäkra.

## *Sammanfattning*

Både resultat från djurstudier och epidemiologiska studier visar att snus påverkar hjärt-kärlsystemet, bland annat genom att ha en direkt effekt på blodtryck och puls. Vad gäller långtidsanvändning av snus är resultaten inte entydiga då det gäller risken för hypertoni. De epidemiologiska studier som undersökt snus och hjärtinfarkt är någorlunda samstämmiga. De visar ingen ökad risk för insjuknande i hjärtinfarkt däremot en ökad risk att dö i kardiovaskulär sjukdom eller hjärtinfarkt. Detta stämmer väl överens med resultaten från djurexperimentella studier som visar att nikotin ökar risken för arrytmier, och storleken på hjärtinfarkter. Vad gäller stroke och diabetes är underlaget för begränsat för att kunna dra säkra slutsatser om risken hos snusare.

*Referenser*

1. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1422-31.
2. Holm H, Jarvis MJ, Russell MA, Feyerabend C. Nicotine intake and dependence in Swedish snuff takers. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108(4):507-11.
3. Fant RV, Henningfield JE, Nelson RA, Pickworth WB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist snuff in humans. *Tob Control* 1999;8(4):387-92.
4. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P, 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44(1):23-8.
5. Jain AC, Mehta MC, Billie M. Combined effects of caffeine and nicotine on cardiovascular hemodynamics in canine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29(5):574-9.
6. Mehta MC, Jain AC, Billie M. Combined effects of alcohol and nicotine on cardiovascular performance in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(6):930-6.
7. Mehta MC, Jain AC, Billie MD. Combined effects of cocaine and nicotine on cardiovascular performance in a canine model. *Clin Cardiol* 2001;24(9):620-6.
8. Swislocki AL, Tsuzuki A, Tait M, Khuu D, Fann K. Smokeless nicotine administration is associated with hypertension but not with a deterioration in glucose tolerance in rats. *Metabolism* 1997;46(9):1008-12.
9. Mehta MC, Jain AC, Mehta A, Billie M. Cardiac Arrhythmias Following Intravenous Nicotine: Experimental Study in Dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997;2(4):291-8.
10. Yashima M, Ohara T, Cao JM, Kim YH, Fishbein MC, Mandel WJ, et al. Nicotine increases ventricular vulnerability to fibrillation in hearts with healed myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(6):H2124-33.
11. Ohara T, Yashima M, Hamzei A, Favelyukis M, Park A, Kim YH, et al. Nicotine Increases Spatiotemporal Complexity of Ventricular Fibrillation Wavefront on the Epicardial Border Zone of Healed Canine Infarcts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4(2):121-7.
12. Sridharan MR, Flowers NC, Hand RC, Hand JW, Horan LG. Effect of various regimens of chronic and acute nicotine exposure on myocardial infarct size in the dog. *Am J Cardiol* 1985;55(11):1407-11.
13. Villarreal FJ, Hong D, Omens J. Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol* 1999;276(3 Pt 2):H1103-6.

14. Swislocki AL. Smokeless nicotine administration does not result in hypertension or a deterioration in glucose tolerance or insulin sensitivity in juvenile rats. *Metabolism* 2003;52(1):67-72.
15. 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.
16. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med* 2001;7(7):833-9.
17. Squires WG, Jr., Brandon TA, Zinkgraf S, Bonds D, Hartung GH, Murray T, et al. Hemodynamic effects of oral smokeless tobacco in dogs and young adults. *Prev Med* 1984;13(2):195-206.
18. Herman EH, Vick JA, Strong JM, Parker RJ, Geyer HM, 3rd, Kramer ED, et al. Cardiovascular effects of buccal exposure to dermal nicotine patches in the dog: a comparative evaluation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39(2):135-42.
19. Huckabee KD, Barnes RT, Williams AG, Jr., Fan WL, Downey HF. Effects of snuff on regional blood flow to the cheek and tongue of anesthetized dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76(6):729-35.
20. Benowitz N. Acute biological effects of nicotine and its metabolites. I: Clarke P, Quik, M Adlkofer, F Thureau, K, red. *Effects of nicotine on biological systems*. Basel: Birkenhäuser verlag; 1995.
21. Eliasson M, Lundblad D, Hagg E. Cardiovascular risk factors in young snuff-users and cigarette smokers. *J Intern Med* 1991;230(1):17-22.
22. 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.
23. 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.
24. Bolinder G, Noren A, de Faire U, Wahren J. Smokeless tobacco use and atherosclerosis: an ultrasonographic investigation of carotid intima media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1997;132(1):95-103.
25. Rohani M, Agewall S. Oral snuff impairs endothelial function in healthy snuff users. *J Intern Med* 2004;255(3):379-83.



26. 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.
27. Ernster VL, Grady DG, Greene JC, Walsh M, Robertson P, Daniels TE, et al. Smokeless tobacco use and health effects among baseball players. *Jama* 1990;264(2):218-24.
28. Tucker LA. Use of smokeless tobacco, cigarette smoking, and hypercholesterolemia. *Am J Public Health* 1989;79(8):1048-50.
29. 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.
30. 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.
31. Westman EC. Does smokeless tobacco cause hypertension? *South Med J* 1995;88(7):716-20.
32. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Svatikova A, Huyber CM, Huck C, Narkiewicz K, et al. Hemodynamic and autonomic effects of smokeless tobacco in healthy young men. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(6):910-4.
33. Bolinder GM, Ahlbom 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.
34. 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.
35. Hergens MP, Ahlbom A, Andersson T, Pershagen G. Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiology* 2005;16(1):12-6.
36. Schroeder KL, Chen MS, Jr. Smokeless tobacco and blood pressure. *N Engl J Med* 1985;312(14):919.
37. Westman E, GJ. G. Liquorice, tobacco chewing and blood pressure. *N Eng J Med* 1990;(322):850.
38. Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, Stegmayr B, Wester PO. Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *Bmj* 1992;305(6864):1252-6.
39. Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, Janlert U, Asplund K. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1784-90.

40. Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994;84(3):399-404.
41. Johansson SE, Sundquist K, Qvist J, Sundquist J. Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(4):387-92.
42. Accortt NA, Waterbor JW, Beall C, Howard G. Chronic disease mortality in a cohort of smokeless tobacco users. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):730-7.
43. Henley SJ, Thun MJ, Connell C, Calle EE. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16(4):347-58.
44. 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):1754-9.
45. 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.
46. 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.
47. Eliasson M, Asplund K, Nasic S, Rodu B. Influence of smoking and snus on the prevalence and incidence of type 2 diabetes amongst men: the northern Sweden MONICA study. *J Intern Med* 2004;256(2):101-10.
48. Wennmalm A, Benthin G, Granstrom EF, Persson L, Petersson AS, Winell S. Relation between tobacco consumption and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in 756 randomly sampled young men. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1991;21B:615-8.

# Tabeller hjärtkärleffekter

Tabell 1. Effekter av snus på blodtryck efter långtidsanvändning, (SBT=systoliskt blodtryck DBT=diastoliskt blodtryck).

Referens Typ av tobak	Studiepopulation Andel exponerade	Definition av exponering och utfall.	Effekt hos vanesnusare	Kommentar
<b>Svenska studier</b>				
Eliasson m fl. 1991 Sverige Snus (21)	58 män. Medelålder 24 år 21 snusare (inkl f.d. rökare) 19 rökare (inkl f.d. snusare) och 18 män som inte använde tobak. Tvärsnittsstudie.	Snusare: minst 50 gram/veckan ”Exklusiva” snusare jämfördes med icke tobaksbrukare.	Ingen skillnad i SBT eller DBT mellan grupperna.	Det togs ingen hänsyn till snusning före eller under mätningen. Litet urval, endast 58 deltagare. Det var stora skillnader mellan de olika grupperna gällande olika livsstilsfaktorer, t.ex. fysisk aktivitet, alkohol vanor och kaffe konsumtion. Även socioekonomisk skillnad där 35 % av rökarna var arbetare. Man gjorde ingen justering för dessa skillnader.
Wennmalm m fl. 1991 Sverige Snus (48)	577 slumpmässigt utvalda män i åldern 18-19 år. 22% använde endast snus och 65% använde inte tobak. Tvärsnittstudie	Daglig konsumtion i gram och kumulerad konsumtion angavs.	Man såg ingen skillnad i SBT och DBT vid vila.	Unga män i undersökningsgruppen. Huvudsyftet med studien var inte att undersöka blodtryck. Har ej justerat för eventuella faktorer som skulle kunna påverka.
Bolinder m fl. 1992 Sverige (33)	97 586 manliga byggnadsarbetare 16-65 år. Av dessa var 5 014 snusare som aldrig rökt. Tvärsnittsstudie	Snusare: daglig användning av snus. Jämförelsegrupp: aldrig använt tobak.	Ökad förekomst av högt SBT och DBT bland snusarna jämfört med jämförelsegruppen.	Justerat för ålder och BMI.
Eliasson m fl. 1995 Sverige Snus (22)	604 män varav 92 använde snus regelbundet.	Snusare som ej rökte (före detta rökare ingick om de slutat röka mer än 1 år innan studien) jämfördes med rökare och icke-tobaksbrukare.	Ingen skillnad i medelvärde på systoliskt, diastoliskt blodtryck eller puls mellan snusare och icke-tobaksbrukare	Rökare var något äldre än snusarna. Några fakoter t.ex. ålder, BMI och kolesterol justerades för i analyserna.

Referens Typ av tobak	Studiepopulation Andel exponerade	Definition av exponering och utfall.	Effekt hos vanesnusare	Kommentar
Bolinder m fl. 1998 Sverige Snus (34)	143 brandmän i åldern 35-60 år varav 28 var vane snusare, 29 var rökare och 40 som inte använde tobak alls. Tvärsnittstudie	Självrapporterad konsumtion. Snusare (inkl. f.d. rökare) jämfördes med rökare och icke- tobaksbrukare. Blandat tobaksbruk och före detta användare ingick inte i analyserna.	Dygnsmedelvärdet på diastoliskt blodtryck var högre hos snusare jämfört med icke-tobaksbrukare.	Liten urvalsgrupp. Yrkesgrupp som kräver fysisk styrka vilket kan ge "healthy worker" effekt.
Wallenfeldt m fl. 2001 Sverige Snus (23)	391 friska män, alla 58 år. 81 av männen snusade eller hade snusat tidigare. Av dessa var det 4 personer som aldrig rökt. Tvärsnittsstudie	Daglig snusning: minst en "prilla" om dagen. Före detta snusare: slutat snusa 3 månader tidigare. Även kumulativ exponering angavs. Ingen av exponeringsgrupperna var fria från rökare.	Ingen effekt på medelvärdet av diastoliskt och systoliskt blodtryck hos snusare.	Bara två av de som snusade hade aldrig rökt. Personer med högt blodtryck eller som medicinerade exkluderades från studien.
<b>Amerikanska studier</b>				
Schroeder m fl. 1985 USA Rökfri tobak (36)	410 män i åldern 18-25 år. 9,7% använde rökfri tobak 4,9% var före detta användare. Tvärsnittstudie	Konsumtion av rökfri tobak. Ingen definition av vilken sorts tobak.	Männen som använde rökfri tobak hade genomsnittligt högre SBT och DBT än de som inte använde tobak; 143,7/80,7mmHg respektive 131,6/72,8mmHg.	Inte så utförlig information om exponering och mätning av utfall. En liten studie där BT endast mättes på ett fåtal (19) av dem som använde rökfri tobak. Man kontrollerade inte för eventuella faktorer som kan ha samvarierat.

Referens Typ av tobak	Studiepopulation Andel exponerade	Definition av exponering och utfall.	Effekt hos vanesnusare	Kommentar
Westman m fl. 1990 USA Tuggtobak och snus (37)	Män n=32 använde tuggtobak, 15 använde snus och 27 män använde inte rökfri tobak.	Konsumtion mättes i antal askar/påsar per vecka. Jämförelsegrupp: de som ej använde rökfri tobak.	Ingen skillnad på SBT eller DBT hos snusare och jämförelsegruppen (125/74 mmHg) Storbrukare av tuggtobak hade ett signifikant högre SBT (139 mmHg) än jämförelsegruppen.	Urvalsprocessen är ej beskriven. Oklart om jämförelsegruppen dvs. de som ej använde rökfri tobak, använde någon annan form av tobak. Stor åldersskillnad mellan storbrukare och jämförelsegruppen. Eventuellt fanns även andra skillnader som ej kontrollerats för.
Ernster m fl. . 1990 USA Tuggtobak och snus (27)	1109 professionella basebollspelare varav 282 fick mätt blodtryck. 77% av männen var mellan 20 och 29 år. 39% använde snus eller tuggtobak.	Konsumtion mättes i antal askar/påsar per vecka. Även duration och antal timmar per dag angavs. 79% av dem som använde snus eller tuggtobak angav vilket märke de använde.	SBT hos snusare 116 mmHg och 118mmHg hos icke snusare. DBT hos snusare var 71mmHg och 73 mmHg hos icke snusare.	Gruppen som undersöktes var ung och vältränad där förhöjt blodtryck är ovanligt oavsett exponering. Har justerat för eventuella riskfaktorer så som ålder, ras, rökning och koffeinhalt i blodet.
Siegel m fl. 1992 USA Snus och tuggtobak (26)	1061 basebollspelare. Av dessa var det 473 stycken som använde rökfri tobak .	Före detta snusare och oregelbunden användning uteslöts. Konsumtion mättes i antal askar/påsar Jämförelsegrupp: ej rökfri tobak	Man såg ingen skillnad i SBT och DBT eller puls mellan grupperna. Inte heller såg man något dosrespons samband efter hur länge eller hur mycket man hade snusat.	Rökare (n=41) exkluderades. Studien gjordes på unga vältränade män. Man justerade för ålder, ras, alkoholkonsumtion och koffein intag.

**Tabell 2. Effekt av snus på blodtryck omedelbart efter snuskonsumtion SBT=systoliskt blodtryck DBT=diastoliskt blodtryck**

Referens Typ av tobak	Studiepopulation Andel exponerade	Definition av exponering och utfall.	Direkt effekt vid exponering	Kommentar
<b>Svenska studier</b>				
Hirsch m fl. 1992 Sverige Snus (30)	10 testpersoner, 9 män och 1 kvinna som någon gång använt snus. Alla utom en var vane snusare. Medelålder 27 år. Experiment	Exponering för snusning jämförs med placebo. Mätning av blodtryck utfördes i vila och under arbete.	Omedelbar effekt på SBT och DBT vid exponering av snus jmf med placebo, i vila. Ingen skillnad vid exponering i arbete.	Liten urvalsgrupp som var unga och friska.
Bolinder m fl. 1997 Sverige Snus (29)	135 brandmän i åldern 35-60 år varav 28 var vane snusare, 29 var rökare och 40 som inte använde tobak alls. Tvärsnittstudie	Självrapporterad konsumtion. Snusare (inkl. f.d. rökare) jämfördes med rökare och icke- tobaksbrukare. Blandat tobaks bruk och före detta användare ingick inte i analyserna	Vid exponering <2 timmar innan undersökning sågs en ökning i systoliskt och diastoliskt blodtryck i gruppen av snusare.	Liten urvalsgrupp. Yrkesgrupp som kräver fysisk styrka vilket kan ge healthy worker effekt.
<b>Amerikanska studier</b>				
Fant m fl. 1999 USA Fuktigt snus (3)	10 testpersoner (män) som var dagliga snusare. Medelålder 32 år. Experiment	Duration och medelkonsumtion mättes i gram/prillor per dag. Delar också upp i olika snus märken. 3 av männen uppgav att de rökte sporadiskt. Mäter blodtrycket efter exponering för snus.	Omedelbar höjning av DBT och SBT efter att ha exponerats för snus. Även ett dos respons samband sågs.	Få personer som undersöktes i studien. Unga och friska.

Referens Typ av tobak	Studiepopulation Andel exponerade	Definition av exponering och utfall.	Direkt effekt vid exponering	Kommentar
Wolk m fl. 2005 USA Snus (32)	16 testpersoner (män) som var dagliga snusare. Medelålder 21 år. Experiment	Exponeras för snus eller placebo (dubbel blind). Plasma nikotin mättes före och 30 minuter efter exponering.	Blodtryck mättes före och 30 minuter efter exponering. SBT före:122 $\pm$ 2 mmHg, efter:134 $\pm$ 2 mmHg DBT före:57 $\pm$ 1 efter:64 $\pm$ 1	Få personer som undersöktes i studien. De var unga och friska. Försökspersonerna hade ej använt tobak inom 12 timmar innan försöken.

**Tabell 3.** Effekt av snus på hjärt-kärlsjukdomar. Epidemiologiska studier.

Referens (År)	Studie design och Studiebas	Utfall	Exponerade Fall	Exponering	Relativ Risk (95% KI)	Kommentar
<b>Svenska studier</b>						
Huhtasaari m.fl. 1992 (38)	Fall-kontroll Män, 35-64 år med förstagångs-hjärtinfarkt. Norra Sverige.	Hjärtinfarkt (alla)	59	Exklusiva snusare	0,9 (0,6-1,3)	Justerat för ålder. Före detta rökare och snusare ingår i jämförelsegruppen (icke tobaksbrukare).
Bolinder m.fl. 1994 (40)	Kohort Män, byggarbetare i hela Sverige mellan 1971-1974 Uppföljning 1974-1985.	Död, hjärt-kärlsjukdom ICD 8 (390-458)	220	Exklusiva snusare	1,4 (1,2-1,6)	Justerat för ålder och region.
		Död, ischemisk hjärtsjukdom ICD 8 (390-458)	35	Exklusiva snusare	2,0 (1,4-2,9)	35-54 år då de inkluderades i studien. Justerat för ålder och region.
		Död, ischemisk hjärtsjukdom ICD 8 (390-458)	137	Exklusiva snusare	1,2 (1,0-1,5)	55-65 år då de inkluderades i studien. Justerat för ålder och region
		Död, stroke ICD 8 (430-438)	4	Exklusiva snusare	1,9 (0,6-5,7)	35-54 år då de inkluderades i studien. Justerat för ålder och region.
Huhtasaari m fl. 1999 (39)	Fall-kontroll Män, 35-64 år med förstagångs-hjärtinfarkt. Norra Sverige.	Död, stroke ICD 8 (430-438)	26	Exklusiva snusare	1,2 (0,7-1,8)	55-65 år då de inkluderades i studien. Justerat för ålder och region
		Hjärtinfarkt	Alla Fatala	59 15	Exklusiva snusare	0,6 (0,4-0,9) 1,5 (0,5-5,0)
Asplund m fl. 2003 (44)	Nested fall-kontroll Män, 25-74 år i norra Sverige. Fall från nationellt strokeregister.	Stroke	30 Inte angivet	Snusare (inkl f.d. rökare) Exklusiva snusare	1,2 (0,6-2,2) 0,9 (0,4-1,8)	Justerat för högt blodtryck, diabetes, högt kolesterol, hereditet, utbildning, civilstånd



Referens (År)	Studie design och Studiebas	Utfall	Exponerade Fall	Exponering	Relativ Risk (95% KI)	Kommentar	
Hergens m fl. 2005 (35)	Fall-kontroll Män, 45-70 år med förstagångs-hjärtinfarkt i Stockholm och Västernorrland, åren 1992-1994	Hjärtinfarkt Alla Fatala	17 4	Exklusiva snusare Exklusiva snusare	0,9 (0,5-1,6) 1,7 (0,6-4,7)	Justerat för ålder och sjukhusupptagningsområde	
Johansson m fl. 2005 (41)	Kohort Män, 30-74 år slumpmässigt utvalda åren 1988-1989	Hjärtsjukdom (Alla) ICD 9 (410-414) ICD 10 (I20-I25)	Inte angivet	Exklusiva snusare	1,4 (0,6-3,3)	Justerat för ålder, fysisk aktivitet, BMI, diabetes och högt blodtryck.	
Hergens m fl. (ej publicerad)	Kohort 117 414 män i hela Sverige. 1978-1993 uppföljda tom 2001.	Hjärtinfarkt ICD 7 (420.10 420.17) ICD 8 (410) ICD 9 (410) ICD 10 (I21 I22)	Alla Fatala Icke fatala	340 104 236	Exklusiva snusare	0,9 (0,8-1,0) 0,9 (0,8-1,0) 1,3 (1,1-1,6)	Justerat för ålder, BMI och region. Hos före detta snusare observerades en signifikant underrisk som endast till viss del kan förklaras av negativ confounding .
<b>Amerikanska studier</b>							
Accort m fl. 2002 (42)	Nationell kohort Män och kvinnor 45-75 år utvalda åren 1971-1975	Död, hjärt-kärlsjukdom* ICD 9 (390-459) Död, hjärtsjukdom† ICD 9 (410-414) Död, stroke†† ICD 9 (430-438)	Män Kvinnor Män Kvinnor Män Kvinnor	Inte angivet	Exklusiva snusare	1,0 (0,7-1,5) 1,2 (0,7-1,9) 0,6 (0,3-1,2) 1,4 (0,8-2,2) 0,7 (0,2-2,0) 1,0 (0,3-2,9)	* Justerat för ålder, etnicitet och fattigdomsindex, † även justerat för alkohol, fysisk aktivitet, diet, blodtryck, kolesterol och BMI. †† Justerat för ålder, etnicitet, fattigdomsindex, alkohol, fysisk aktivitet, diet, blodtryck. Personer som endast rökte pipa eller cigarr kategoriserades som aldrig tobaksbrukare.

Referens (År)	Studie design och Studiebas	Utfall	Exponerade Fall	Exponering	Relativ Risk (95% KI)	Kommentar
Henley m fl. 2005 (43)	Kohort Nationell CPS-I: 77 407 män över 30 år under 1959	Död, hjärt-kärlsjukdom*	1399	Rökfri tobak (aldrig rökt)	1,2 (1,1-1,3)	*Justerat för ålder, etnicitet, utbildningsnivå, BMI, fysiskaktivitet, alkohol konsumtion, diet och användning av ASA, † även justerat för typ av arbete. Ökad risk observerades för flera rökrelaterade utfall vilket kan tala för confounding.
		ICD 7 (330-468)	799	Rökfri tobak (aldrig rökt)	1,1 (1,0-1,2)	
		Död, hjärtsjukdom* ICD 7 (420)	460	Rökfri tobak (aldrig rökt)	1,5 (1,35-1,65)	
	CPS-II: 114 809 män över 30 år under 1982	Död, stroke* ICD 7 (330-334)	36	Exklusiva snusare	1,4 (1,0-1,9)	
		Död, hjärt-kärlsjukdom† ICD 9 (390-459)	24	Exklusiva snusare	1,6 (1,1-2,4)	
		Död, hjärtsjukdom† ICD 9 (410-414)	4	Exklusiva snusare	0,6 (0,2-1,7)	
	Död, stroke† ICD 7 (430-438)					

## Graviditetsutfall

### Användning av snus hos gravida

I Sverige insamlas information om tobaksbruk (cigaretter eller snus) under graviditet numera rutinmässigt genom mödravårdscentralerna. Tillsammans med andra uppgifter från graviditet och förlossning (exempelvis födelsevikt och graviditetslängd) vidarebefordras dessa uppgifter efter förlossningen till Socialstyrelsen, där de databehandlas och ställs samman i det Svenska Medicinska Födelseregistret. Information om rökning finns sedan 1983, medan vi endast har uppgifter om snusanvändning under graviditet sedan 2000. Daglig rökning i tidig graviditet har successivt minskat: från 31 % år 1983, till 11 % år 2002. Snusanvändning under graviditet är betydligt sällsyntare, men möjligen ökar förekomsten under senare år. År 2000 rapporterade 1.1% av de gravida kvinnorna i tidig graviditet att man använde snus, medan motsvarande siffra år 2003 var 1.4%. Det finns stora regionala skillnader i snusanvändning under graviditet. Användning av snus i tidig graviditet är vanligast förekommande i vissa Norrlandslän: år 2003 var andelen snusare i Jämtland 9.0%, i Västerbotten 7.1%, och i Västernorrlands län 3.6%, medan endast 0.5% av kvinnorna i Skåne och Blekinge län använde snus i tidig graviditet.

Snusanvändning under graviditet förekommer oftare bland äldre jämfört med yngre kvinnor (Tabell 1). Det är vidare betydligt vanligare bland kvinnor födda i Sverige eller något annat Nordiskt land, jämfört med kvinnor födda utanför Norden. Snusanvändning varierar också med moderns utbildningsnivå, där andelen snusare förefaller vara något lägre bland kvinnor med hög utbildning.

*Tabell 1. Maternella karaktäristika och snusanvändning i tidig graviditet. Icke-rökande kvinnor i Sverige 2000-2001.*

<b>Moderns ålder (år)</b>	<b>Andel snusare (%)</b>
-19	0.7
20-29	1.1
≥30	1.2
<b>Paritet</b>	
1	1.1
≥2	1.2
<b>Moderns födelseland</b>	
Sverige	1.3
Andra Nordiska länder	1.3
Utanför Norden	0.3
<b>Utbildningsnivå (antal år)</b>	
≤9	1.1
10-11	1.5
12	1.1
13-14	0.9
≥15	0.8

### *Nikotinmetabolism*

Nikotinet i snus absorberas från munslemhinnan till moderns cirkulation, och den transplacentära passagen av nikotin sker troligen snabbt (1). Nikotinet passerar också över i bröstmjolk, och nikotinkoncentration i fostervatten, navelnblod och bröstmjolk är högre än nikotinkoncentrationen i samtidigt taget maternellt venöst blod (1, 2). Nikotinets halveringstid är bara 1-2 timmar, medan halveringstiden av kotinin, nikotinets huvudmetabolit, är 15-20 timmar (3). Eftersom kotininkoncentrationen i serum och andra vävnader är upptill tio gånger högre än samtidigt mätt nikotinkoncentration, anses mätning av kotinin vara en bättre indikator av nikotinxponering än mätning av nikotin (3).

### *Fysiologiska effekter*

Små doser av nikotin stimulerar binjuremärgen till att insöndra ökande mängder adrenalin och noradrenalin, som har effekter på hjärtkärlsystemet (4). Lindblad och Marsal visade i en studie 1987 att nikotintuggummi (4 mg) ökade moderns blodtryck och hjärtfrekvens, men ändrade inte fostrets hjärtfrekvens eller blodflödet i navelartären (5). I en uppföljande studie fann man att även starkare nikotintuggummin (8 mg), till skillnad från rökning, inte påverkade fostrets hjärtfrekvens (6). Andra studier på gravida har framför allt inkluderat rökare. Även om man här ofta har funnit såväl en ökning av hjärtfrekvensen hos fostret som ett försämrat flöde i navelartär och andra fosterkärl, kan man inte säkert säga om detta beror på nikotin, kolmonoxid eller andra substanser i tobaksrök (2).

Djurexperimentella studier tillåter, till skillnad från humanstudier, en direkt mätning av blodcirkulationen hos foster. Man bör dock av flera skäl, kanske främst på grund av biologiska skillnader och experimentsituationen, vara försiktig att dra slutsatser från djurstudier till människa. Om modern snusar under graviditeten är fostret exponerat för nikotin under lång tid, medan man vid djurexperiment endast administrerar nikotin vid enstaka tillfällen. Vidare är doserna av nikotin i djurexperiment betydligt högre än de doser som humana foster utsätts för. Majoriteten av djurexperimentella studier rapporterar att nikotin reducerar blodflödet i arteria uterina och därmed också blodflödet över placenta (2). Nikotin ger sannolikt också fetal hypoxi och tecken på fosteracidosis hos djur. Då moderns arteriella syrgasnivåer inte påverkats i dessa studier drar författarna slutsatsen att den observerade fetala hypoxin sannolikt beror på reducerat blodflöde över placenta (7-9). Man har vidare studerat genmodifierade möss, som saknar en viss typ av nikotinreceptorer. Dessa möss uppvisade vid fem dagars ålder samma avvikelser som möss som utsattes för nikotin under fostertiden: när de utsattes för en måttlig grad av syrebrist blev deras andning blev mycket oregelbunden. De nyfödda mössen hade också svårare att vakna upp, och hade lägre halter av stresshormon i binjurarna (10).

### *Snus som riskfaktor under graviditet*

För närvarande finns bara en studie om svenskt snus och risker för mor och barn i samband med graviditet och förlossning (11). Studien, som baserades på information från Medicinska Födelseregistret, begränsades till kvinnor som födde levande födda enkelbörder utan missbildningar under perioden 1999-2000. Information om snus och rökning baseras på självrapportering till barnmorskan vid inskrivningen till mödravårdscentralen, som i regel sker i 8-12:e graviditetsveckan. Kvinnor med blandbruk av snus och cigaretter (n=67) uteslöts från analyserna. Totalt identifierades 789 kvinnor som snusade i tidig graviditet och var icke-rökare. Graviditetsutfallet hos dessa snusare jämfördes med två slumpmässigt uttagna grupper av kvinnor som var dagligrökare (n=11 240) respektive icke-nikotinanvändare (n=11 495) i tidig graviditet.

Medelfödelsevikten var hos barn till icke-tobaksanvändare 3 635 gram, hos barn till snusare 3 529 gram och hos barn till rökare 3 410 gram. Då födelsevikten påverkas främst av fostertillväxt, graviditetstidslängd och kön, användes födelsevikt justerat för graviditetstidslängd och kön ("justerad födelsevikt") som mått på fostertillväxt. I analyserna tog man också hänsyn till potentiella confounders, som moderns ålder, paritet, body-mass index och längd. Jämfört med barn till icke-tobaksanvändare, var den justerade födelsevikten signifikant lägre hos barn till snusare (39 gram) och rökare (190 gram).

Kvinnor som använde snus under graviditet hade inte en statistiskt säkerställd ökad risk att föda barn som var små för graviditetstidens längd ("Small-for-Gestational-Age": SGA), medan motsvarande risk var betydligt högre för rökare (Tabell 2). Såväl snus som rökning ökade risken för att barnet skulle födas minst fyra veckor för tidigt (graviditetstidslängd <36 veckor). Snus ökade också risken att moderns skulle utveckla preeklampsi (blodtrycksförhöjning i regel kombinerat med äggvita i urinen) under graviditeten, samtidigt som man kunde konfirmera den tidigare skyddande effekten av rökning på utvecklingen av preeklampsi. Eftersom många kvinnor med preeklampsi föder för tidigt, kan den ökade risken för prematuritet (förtidsbörd) hos snusare bero på att risken för preeklampsi också är ökad. I en ytterligare analys uteslöt man därför kvinnor med preeklampsi, men fann att överrisken för prematuritet kvarstod hos snusare (justerad odds ratio 1.8; 95% CI 1.3-2.5).

*Tabell 2. Snus, rökning och risker under graviditet och förlossning. Sverige 1999-2000\*. (Källa: England LJ m fl. Am J Obstet Gynecol 2003;189:939-43).*

<b>Tobaksexponering</b>	<b>SGA</b> OR (95% CI)	<b>Prematuritet (≤36 veckor)</b> OR (95% CI)	<b>Preeklampsi</b> OR (95% CI)
Ej användare	1.0	1.0	1.0
Snusanvändare	1.3 (0.7-2.2)	2.0 (1.5-2.7)	1.6 (1.1-2.3)
Rökare	3.0 (2.5-3.6)	1.6 (1.4-1.8)	0.6 (0.5-0.8)

\*Analyserna har justerats för moderns ålder, paritet, body-mass index och längd. Som riskmått används odds ratio (OR) med 95%-iga konfidensintervall (CI).

Dessa resultat bör av flera skäl tolkas med stor försiktighet. Studien baseras framför allt på information om självrapporterad snus användning vid inskrivningen till mödravårdscentralen, och vi saknar till stor del information om snusvanor under senare delen av graviditeten. Vidare finns ingen information om hur mycket kvinnorna snusar, vilket innebär att vi inte kan belysa dos-responseffekter. Det finns inga valideringsstudier över självrapporterad snus användning under graviditet. Det förefaller dock mindre sannolikt att tillförlitligheten av självrapporterad snus användning skulle vara lägre än för rökning under graviditet, som i regel tillmäts hög validitet (12). Det låga antalet snusare och den låga förekomsten av utfallen i Tabell 2 (mellan 1.6% och 3.9%) bland icke tobaksanvändare innebär vidare att studien brister i statistisk styrka.

De tre fynden ovan kan dock användas som hypotesgenererande för nikotinets roll vid olika graviditetsutfall. Nikotin kan, jämfört med andra ämnen som ingår i tobaksrök, vara av mindre betydelse för fostertillväxt, vilket antyds av skillnader i risker för SGA mellan snusare och rökare. Nikotin (eller något annat ämne som förekommer i snus och tobaksrök) kan öka risken för att barnet föds för tidigt, vilket understryks av att både snusares och rökares risker för prematuritet är förhöjda. Slutligen kan, som framgår av sambandet mellan snus och ökad risk för preeklampsi, nikotin öka risken för blodtryckssjukdom under graviditet. Rökare har dock en minskad risk för preeklampsi, vilket kan bero på att rökare exponeras inte bara för nikotin, utan också för en mängd andra substanser i tobaksrök. Möjligen kan nikotinets blodtryckshöjande effekt motverkas av något ämne i tobaksrök som har motsatt effekt. Exempelvis så anses thiocyanat ha en kärllvidgande och blodtryckssänkande effekt (13).

## *Sammanfattning*

Det föreligger stora regionala skillnader i snus användning under graviditet, som är vanligast förekommande i vissa Norrlandslän. Kunskapsunderlaget om snusets skadeverkningar under graviditet är för närvarande begränsat. Resultat från en svensk studie tyder på att snus användning under graviditet kan öka risken för prematuritet och preeklampsi, och sannolikt också reducera fostertillväxten.

## *Referenser*

1. Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8(6):384-95.
2. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996;20(2):115-26.
3. Kyerematen GA, Vesell ES. Metabolism of nicotine. *Drug Metab Rev* 1991;23(1-2):3-41.
4. Ahlsten G. [Best prognosis for the development of infants is to be born to non-smoking mothers]. *Lakartidningen* 1988;85(10):849, 51-2.

5. Lindblad A, Marsal K. Influence of nicotine chewing gum on fetal blood flow. *J Perinat Med* 1987;15(1):13-9.
6. Lindblad A, Marsal K, Andersson KE. Effect of nicotine on human fetal blood flow. *Obstet Gynecol* 1988;72(3 Pt 1):371-82.
7. Suzuki K, Horiguchi T, Comas-Urrutia AC, Mueller-Heubach E, Morishima HO, Adamsons K. Pharmacologic effects of nicotine upon the fetus and mother in the rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111(8):1092-101.
8. Suzuki K, Horiguchi T, Comas-Urrutia AC, Mueller-Heubach E, Morishima HO, Adamsons K. Placental transfer and distribution of nicotine in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119(2):253-62.
9. Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(8):1009-13.
10. Cohen G, Roux JC, Grailhe R, Malcolm G, Changeux JP, Lagercrantz H. Perinatal exposure to nicotine causes deficits associated with a loss of nicotinic receptor function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(10):3817-21.
11. 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.
12. Lindqvist R, Lendahls L, Tollbom O, Aberg H, Hakansson A. Smoking during pregnancy: comparison of self-reports and cotinine levels in 496 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(3):240-4.
13. Klonoff-Cohen H, Edelstein S, Savitz D. Cigarette smoking and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993;81(4):541-4.

