



Er helserisikoen ved snus undervurdert?

KRONIKK

GUNN ELISABETH VIST

E-post: gunn.vist@fhi.no

Gunn Elisabeth Vist er ph.d. og seniorforsker ved Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet.

Hun forsker på forskningsmetoder og systematiske oversikter.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOM KRISTIAN GRIMSRUD

Tom Kristian Grimsrud er dr.med. (i epidemiologi), spesialist i arbeidsmedisin, overlege og seniorforsker ved Kreftregisteret.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HÅKON VALEN

Håkon Valen er ph.d., tannlege og seniorforsker ved Nordisk institutt for odontologiske materialer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RUNE BECHER

Rune Becher er dr.scient. og seniorforsker ved Område for smittevern, miljø og helse, Folkehelseinstituttet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BENDIK CHRISTIAN BRINCHMANN

Bendik Christian Brinchmann er ph.d., lege i spesialisering ved Statens arbeidsmiljøinstitutt og forsker ved Folkehelseinstituttet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

IDA-KRISTIN ØRJASÆTER ELVSAAS

Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa er seniorrådgiver ved Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JAN ALEXANDER

Jan Alexander er dr.med., spesialist i arbeidsmedisin, professor og tidligere fagdirektør ved Område for smittevern, miljø og helse, Folkehelseinstituttet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Bruken av snus har økt sterkt, særlig blant unge voksne som ikke tidligere har røykt. Snus øker risikoen for kreft, hjerte- og karsykdommer, diabetes type 2 og fosterskade.

Bruken av snus har økt urovekkende i Norge de siste tiårene, særlig blant ungdom og voksne under 40 år. Mange av snusbrukerne har aldri røykt. Samtidig er nikotininnholdet i

enkelte nye snustyper flere ganger høyere enn i røyketobakk og tidligere snustyper.

Høsten 2019 oppdaterte Folkehelseinstituttet på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet kunnskapsstatusen om helserisiko ved bruk av svensk snus, som er dominerende på det norske markedet (1, 2). Oppdateringen og våre konklusjoner bygger på systematiske litteratursøk. Vi har gjennomgått vurderinger av risiko blant snusbrukere sammenlignet med dem som ikke bruker snus, kunnskap om virkningsmekanismer fra celle- og dyreeksperimentelle studier av nikotin, kunnskap om tobakksspesifikke nitrosaminer og snus samt kunnskap om helseskader ved bruk av andre tobakksprodukter. Sammenlignet med tidligere utredninger er det nå et styrket kunnskapsgrunnlag for at det foreligger økt risiko for flere alvorlige sykdommer ved bruk av snus. Resultatene gir grunn til bekymring.

Snusbruk versus ikke-røyking

Vi la mest vekt på studier der risiko for sykdom og død blant ikke-røykende personer som brukte snus, ble sammenlignet med risiko blant personer som ikke brukte noen form for tobakk. Grunnen er at «justering» for røykevaner uten informasjon om røykemengde eller varighet blir grov og ufullstendig. Dersom røykere som også bruker snus, har et lavere røykeforbruk enn de som bare røyker, kan dette føre til at røykekomponenten «overjusteres» og at effekten av snus derved undervurderes.

I en del studier var risikoestimatene for de snuseksponerte gruppene ikke signifikant forskjellig fra kontrollgruppene, og estimatene hadde brede og asymmetriske konfidensintervaller. Slike resultater gir ikke grunnlag for entydige konklusjoner, men de blir ofte feiltolket som fravær av risiko.

Sykdomsrisiko

Vi fant at bruk av snus gir økt risiko for kreft i spiserør, magesekk, bukspyttkjertel og endetarm. Snusbruk øker også risikoen for høyt blodtrykk, gir økt dødelighet etter kreft, hjerteinfarkt og hjerneslag samt øker risikoen for ikke-affektiv psykose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, vektøkning og fedme. I tillegg fant vi holdepunkter for at snusbruk reduserer risikoen for Parkinsons sykdom (tabell 1).

Tabell 1

Risikoendring per 100 000 personer som bruker snus, beregnet fra kontrollgruppene (personer som ikke brukte tobakksprodukter) i studiene inkludert i kunnskapsrapporten om helserisiko ved snusbruk fra Folkehelseinstituttet (1). De ulike studiepopulasjonene har ulik alderssammensetning og ulik oppfølgingstid og er ikke direkte sammenlignbare. RR = relativ risiko, HR = hasardratio, OR = oddsratio, MD = gjennomsnittlig forskjell

Tilstand	Antall per 100 000 personer som bruker snus	Tid etter registrering av tobakksvaner (for siste observasjonsår)	Risikoestimat (95 % konfidensintervall)
Kreft i spiserør	39 flere	34	RR 3,5 (1,6–7,6)
Kreft i magesekk	95 flere	34	RR 1,4 (1,1–1,9)
Kreft i bukspyttkjertel	79 flere	27	RR 2,1 (1,2–3,6)
Kreft i endetarm	8 flere	5–36	HR 1,38 (1,07–1,77)
Høyt blodtrykk	440 flere	-	RR 1,39 (1,08–1,79)
Ikke-affektiv psykose	72 flere	8	HR 1,38 (1,09–1,75)
Type 2-diabetes	70 flere (ca. 4 bokser snus per uke)	5–16	HR 1,15 (1,00–1,32)

Tilstand	Antall per 100 000 personer som bruker snus	Tid etter registrering av tobakksvaner (for siste observasjonsår)	Risikoestimat (95 % konfidensintervall)
Metabolsk syndrom	5 963 flere (> 4 bokser snus per uke)	10	OR 1,6 (1,26–2,15)
Vektøkning	4 731 flere	5	OR 1,31 (1,04–1,65)
Fedme	2 559 flere	5	OR 1,93 (1,13–1,30)
Parkinsons sykdom	199 færre	20	HR 0,38 (0,23–0,63)
Dødfødsler	108 flere	-	OR 1,43 (1,02–1,99)
Ekstremt fortidligfødt, < 28 uker	101 flere	-	OR 1,69 (1,17–2,45)
Moderat fortidligfødt, 32–36 uker	841 flere	-	OR 1,26 (1,15–1,38)
Liten for svangerskapsalderen	543 flere	-	OR 1,38 (1,01–1,88)
Fødselsvekt	39 g lavere ¹	-	MD -39 (-79--6)
Keisersnitt	2 405 flere	-	OR 1,19 (1,02–1,40)
Hjerterytmeforstyrrelser hos nyfødt	1,16 flere ¹	-	MD 1,16 (0,55–1,77)
Leppe-gane-defekter	85 flere	-	OR 1,48 (1,00–2,21)
Kortvarig pustestans hos spedbarnet	147 flere	-	OR 1,96 (1,30–2,96)

¹Gjennomsnittlig forskjell

Mangelfull informasjon om eksponering

Manglende kunnskap om mulige endringer i deltageres tobakksvaner under oppfølgingen var en vanlig svakhet ved de befolkningsstudiene som hadde lang oppfølgingstid. God informasjon om eksponering og helseutfall er avgjørende for at befolkningsstudier skal avdekke «sanne» effekter av eksponeringen. Flere av befolkningsstudiene vi vurderte, var i utgangspunktet ikke planlagt for å studere effekter av snus. I kohorten med størst antall deltagere ble snusbruk registrert sammen med en rekke andre livsstilsfaktorer, og analysene ble oftest basert utelukkende på første registrering (3). Mange deltagere kan ha sluttet med snus i løpet av oppfølgingsperioden, slik det er vist i studier med gjentatte registreringer av snusbruk. Endring av snusvaner vil føre til feilklassifisering av eksponeringen, med den mulige følgen at sammenheng mellom snusbruk og helseutfall blir svekket og ikke lenger lar seg påvise.

Påvirkning på kvinner og fostre

Blant kvinner som brukte snus gjennom graviditeten, fant vi en økt risiko for dødfødsel, for tidlig fødsel og for lav fødselsvekt i forhold til svangerskapsalder, lav fødselsvekt, keisersnitt, hjerterytmeforstyrrelser hos den nyfødte, leppe-gane-defekter og kortvarig pustestans hos den nyfødte. Et høyere nivå av nikotinmetabolitten kotinin i urinen hos de nyfødte dokumenterte nikotineksposering når mor hadde brukt snus. Det er også funnet langtidsvirkninger etter bruk av snus i svangerskapet: Barn av mødre som brukte snus i svangerskapet, hadde ved 5–6 års alder høyere blodtrykk, oftere hjerterytmeforstyrrelser og stivere arterievegger enn barn av mødre som ikke hadde brukt tobakksprodukter.

Snusbruk øker også risikoen for høyt blodtrykk, gir økt dødelighet etter kreft, hjerteinfarkt og hjerneslag samt øker risikoen for ikke-afektiv psykose, diabetes type 2, metabolsk syndrom, vektøkning og fedme

Det er anslått at over 600 000 personer i Norge bruker svensk snus regelmessig, hovedsakelig i yngre aldersgrupper (1). Kvinner som snuser, finnes først og fremst i

aldersgruppen under 35 år. Dette er unikt for Norge og særlig bekymringsfullt med tanke på helserisiko i svangerskapet.

Ved flere sykdommer, blant annet hjerte- og karsykdom, er både sykdomsutvikling, symptomer og prognose forskjellig hos kvinner og menn. Med unntak av svangerskapsutfall, var det ofte for få kvinner med i studiene til å gi pålitelige resultater. Vi vet derfor svært lite om hvilke helsekonsekvenser snusbruk har for kvinners helse.

Tolkning av resultater

I litteraturen blir ofte risikoen for helseutfall oppgitt som relative risikoestimer. Det sier lite om hvilken betydning risikoen har for folkehelsen, dvs. hvor mange som rammes. Vi valgte derfor å beregne absolutt risikoøkning per 100 000 snusbrukere basert på absolutt risiko i kontrollgruppen (tabell 1). Der snusbruk kunne forverre et sykdomsforløp, beregnet vi absolutt risikoøkning per 1 000 pasienter som brukte snus.

I samleanalysene av risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag fant vi at 95 % konfidensintervall for hjerteinfarkt omfattet fra 214 færre til 518 flere hjerteinfarkt per 100 000 personer som bruker svensk snus, og at konfidensintervallet (KI) for hjerneslag omfattet fra 212 færre til 449 flere per 100 000 som bruker svensk snus. Vi konkluderte med at dette er upresise resultater, fordi konfidensintervallene omfatter mye mer enn det vi vil kalle liten eller ingen forskjell. I en relativt ny oversikt oppsummerer Rostron og medarbeidere snusbruk i Norden og USA basert på de samme studiene som oss (4). Forfatterne konkluderer med at amerikanere som bruker røykfri tobakk, har økt risiko for slag og hjerteinfarkt, mens en tilsvarende økning i risiko ikke ble observert ved bruk av svensk snus i Norden.

Forverring av sykdomsforløp

Våre beregninger viser at snusbruk medfører 44 flere dødsfall per 1 000 pasienter etter en kreftdiagnose, 51 flere dødsfall etter hjerteinfarkt, 35 flere dødsfall etter hjerneslag, og 73 flere dødsfall ved langtidsoppfølging (17 år) etter hjerneslag. Pasienter som slutter å bruke snus etter et hjerteinfarkt, halverer risikoen for å dø de neste to årene (5).

Risikoestimatene for død de første 28 dager etter hjerteinfarkt eller etter hjerneslag hadde begge konfidensintervaller som var brede og som med knapp margin omfattet 1. Resultatene er altså på grensen av statistisk signifikant, men indikerer at risikoen for død i løpet av de første fire ukene etter hjerteinfarkt og hjerneslag økte med henholdsvis 28 % og 42 %. Disse resultatene underbygges av en betydelig redusert risiko for død etter hjerteinfarkt ved opphør av snusbruk og en statistisk signifikant økt dødelighet ved bruk av snus i en studie med langtidsoppfølging etter hjerneslag. Kunnskap om nikotinets karkontraherende effekt og snusens evne til å øke blodtrykket og påvirke blodårenes endotelceller negativt, gir også støtte til vår konklusjon om at snus øker dødeligheten etter hjerteinfarkt og hjerneslag.

Ulike konklusjoner om bukspyttkjertelkreft og hjerte- og karsykdommer

I noen tilfeller er vår vurdering ulik den som forfatterne av originalstudien presenterer. Et eksempel gjelder kreft i bukspyttkjertelen. I en studie fra 2007 undersøkte Luo og medarbeidere en svensk bygningsarbeiderkohort som ble fulgt i opptil 27 år (3). Med nesten 280 000 deltagende menn er dette den største tilgjengelige svenske kohorten med registrerte snusvaner. Luo og medarbeidere fant at bruk av snus ga en dobling av risiko for kreft i bukspyttkjertelen. Ni år senere ble de samme bygningsarbeiderne inkludert i en samleanalyse sammen med menn fra åtte andre kohorter i Sverige. Araghi og medarbeidere, som sto bak samleanalysen, fant en risiko på HR 1,07 (95 % KI 0,77–1,50) for kreft i bukspyttkjertelen for menn som kun brukte svensk snus, sammenlignet med menn som hverken brukte snus eller røykte (6). Konfidensintervallet antydte både en mulig risikoreduksjon på opptil 23 % og en mulig risikoøkning opptil 50 %.

Snusbrukere som slutter etter hjerteinfarkt, halverer risikoen for å dø i tiden etter infarkt

Vi vurderer dette resultatet av samleanalysen som upresist. I sin artikkel la Araghi og medforfattere mest vekt på en analyse blant menn som brukte snus, uansett røykevaner, sammenlignet med menn som ikke brukte snus, fremdeles uansett røykevaner (6). Forfatterne justerte (i samleanalysen) for røyking, men hadde ikke data for forbruksmengde eller varighet, og de fant da en hasardratio på 0,96 (95 % KI 0,83–1,11). Dette tolket de som et tegn på at snus ikke forårsaker bukspyttkjertelkreft blant menn. Som tidligere omtalt, kan denne fremgangsmåten medføre «feiljustering» for røyking og en undervurdering av effekten av snusbruk. Videre kan den lange oppfølgingstiden medføre økt risiko for feilklassifisering, idet mange kan ha sluttet med snus i oppfølgingstiden. Det er dermed flere forhold som kan føre til at en sammenheng-ikke lar seg påvise.

Vi festet derfor størst lit til studien av Luo og medarbeidere (3), som viser en dobling av risiko, dvs. en såpass sterk effekt at det etter GRADE-metoden kvalifiserte til oppgradering av tilliten (7). Vi vet i tillegg at det tobakksspesifikke nitrosaminet NNK (nicotine-derived nitrosamine ketone) gir bukspyttkjertelkreft i dyreforsøk, og at eksponering for andre tobakksprodukter som sigarettøyking også fører til en tilsvarende økt risiko for bukspyttkjertelkreft. Risikoen for denne kreftformen er vist å synke til et normalnivå etter røykeslutt. Det er rimelig å anta at det samme skjer ved opphør av snusbruk.

Konklusjonene i studiene om hjerte- og karsykdom og kreft har feilaktig blitt tatt til inntekt for at snus ikke har noen effekt på helserisiko (4, 6). Mangel på statistisk signifikant forskjell er imidlertid ikke ensbetydende med fravær av effekt i eksponeringsgruppen.

Hovedbudskap til helsepersonell

Bruk av svensk snus er forbundet med økt risiko for kreft, høyt blodtrykk, økt dødelighet etter kreft og hjerte- og karsykdommer, økt risiko for psykose, overvekt, metabolsk syndrom – og (ved høyt forbruk) økt risiko for diabetes type 2. Snusbrukere som slutter etter hjerteinfarkt, halverer risikoen for å dø i tiden etter infarkt. Bruk av snus under svangerskapet er skadelig for barnet. Den høye bruken av snus er derfor bekymringsfull.

LITTERATUR:

1. Helserisiko ved snusbruk. Rapport. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019. <https://www.fhi.no/publ/2019/helserisiko-ved-snusbruk2/> Lest 15.1.2020.
2. Helserisiko ved bruk av snus. Rapport. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2014. <https://www.fhi.no/publ/2014/helserisiko-ved-bruk-av-snus/>. Lest 15.1.2020.
3. Luo J, Ye W, Zendehele K et al. Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 2015–20. [PubMed][CrossRef]
4. Rostron BL, Chang JT, Anic GM et al. Smokeless tobacco use and circulatory disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2018; 5: e000846. [PubMed][CrossRef]
5. Arefalk G, Hambræus K, Lind L et al. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation* 2014; 130: 325–32. [PubMed][CrossRef]
6. Araghi M, Rosaria Galanti M, Lundberg M et al. Use of moist oral snuff (snus) and pancreatic cancer: Pooled analysis of nine prospective observational studies. *Int J Cancer* 2017; 141: 687–93. [PubMed][CrossRef]
7. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1311–6. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 4. juni 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0746

Mottatt 15.11.2019, første revisjon innsendt 2.3.2020, godkjent 21.4.2020.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no