



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Snus, røyking og mortalitet

En prospektiv kohortstudie av mortalitetsrisiko hos snusere i et utvalg av Forsvarets ansatte

Ingvild Jakobsen og Kristine Henriksen Kvistad

Masteroppgave Profesjonsstudiet i Medisin, UiT Juni 2019

Hovedveileder: Einar K. Borud, førsteamanuensis institutt for samfunnsmedisin UiT, overlege og registeransvarlig Forsvarets Helseregister

Biveiledere: Elin Anita Fadum, PhD i epidemiologi og forskningskoordinator i Forsvarets Sanitet, og Leif Åge Strand, PhD i epidemiologi og seniorrådgiver i Forsvarets sanitet



Forord

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke sammenhengen mellom bruk av snus og dødelighet, og sammenligne dette med dødelighet ved bruk av røyk. Arbeidet med oppgaven begynte høsten 2017. I september tok vi kontakt med vår hovedveileder Einar Borud som hadde et forslag om en oppgave som omfattet helserisiko ved bruk av snus. Vi fattet begge interesse for dette og kontaktet han separat. Da det var risiko for at vi ville ende opp med to veldig like oppgaver, valgte vi å samarbeide.

Forsvarets helseregister besitter store mengder informasjon fra årlige spørreundersøkelser av Forsvarets ansatte. Etter første møte med veiledere Einar Borud, Elin Anita Fadum og Leif Åge Strand, falt valget av problemstilling til slutt på å undersøke sammenhengen mellom bruk av snus og mortalitet. Høsten 2018 fikk vi tilgang til datamaterialet, og begynte arbeidet med oppgaven. Våren 2019 blusset det opp en debatt i media om helserisiko knyttet til snus sammenlignet med røyk, der Karl Erik Lund ved Folkehelseinstituttet argumenterte for at helsegevinsten ved å bytte fra røyk til snus er enorm, både for individet og for samfunnet. Vi syntes dette var interessant og da vi hadde informasjon om deltageres røykestatus i datasettet, valgte vi også å undersøke røykernes mortalitet og innlemme dette i problemstillingen vår.

Vi har mottatt reisestøtte fra Universitetet i Tromsø, for å delta på veiledningsmøter på kontoret til Forsvarets helseregister på Sessvollmoen. Utover dette har vi ikke mottatt midler fra andre aktører og oppgir ingen interessekonflikter.

Vi ønsker å takke våre veiledere Einar Borud, Elin Anita Fadum og Leif Åge Strand for hjelp til å sette oss inn i datasettet, valg av statistiske metoder og gjennomføring av analysen. De må også takkes for gjennomgang av oppgaveteksten, mye tålmodighet og gode innspill gjennom hele prosessen. I tillegg rettes en takk til de ansatte ved Forsvarets helseregister for bakgrunnsarbeidet som har gjort denne oppgaven mulig, fra innsamling av informasjon til ferdigstilt datasett.

Tromsø, 22/05/19



Kristine Henriksen Kvistad



Ingvild Jakobsen

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	V
Forkortelser	VI
1 Innledning	1
1.1 Tobakk globalt og i Norge	1
1.2 Røykfri tobakk	1
1.2.1 Snus	2
1.3 Røyk og snus	2
1.3.1 Konsekvenser av røyking	2
1.3.2 Snus og røykeslutt	2
1.4 Snus og mortalitet	3
1.5 Snus og kreft	3
1.5.1 Kreft i bukspyttkjertelen	3
1.5.2 Andre kreftformer	4
1.6 Hjerne- og karsykdom	4
1.6.1 Nikotin	5
1.6.2 Andre helseeffekter av snus	5
1.7 Snus i Forsvaret	6
1.8 Problemstilling	6
2 Metode	7
2.1 Studiedesign	7
2.2 Bakgrunn for datamaterialet	7
2.2.1 Forsvarets Helseregister	7
2.2.2 Tilgang til datamaterialet	7
2.2.3 Dødsårsaksregisteret	8
2.2.4 Spørreundersøkelsen	8
2.2.5 Anonymisering	8
2.3 Populasjon	9
2.3.1 Inklusjonskriterier	9
2.3.2 Eksklusjon av deltagere fra analysen	9
2.4 Oppfølgingstid	10
2.5 Utfallsvariabel	10
2.6 Uavhengige variabler	10
2.6.1 Bruk av snus	10
2.6.2 Bruk av røyk	10
2.7 Potensielle konfundere	11
2.7.1 Kjønn og alder	11
2.7.2 Ansettelsesform	11
2.7.3 Kroppsmasseindeks (KMI)	11
2.7.4 Alkoholforbruk	11
2.7.5 Pre-eksisterende sykdom	12
2.8 Statistisk analyse	12

3	Resultater	13
3.1	Oppfølgingstid og populasjonskarakteristika	13
3.2	Fordeling av dødsfall og dødsårsaker	14
3.3	Overlevelsesanalyse	15
4	Diskusjon	17
4.1	Snus og røyk	17
4.1.1	Snus og mortalitetsrisiko	17
4.1.2	Snus sammenlignet med røyk	17
4.2	Alder og oppfølgingstid	18
4.3	Healthy soldier effekt	18
4.4	Variasjon i eksponering og oppfølging av tobakksbruk	19
4.5	Eksklusjon av kvinner	20
4.6	Fordeling av sykdom kohorten ved studiestart	20
4.7	Spørreskjema	21
4.8	KMI	21
4.9	Alkohol	21
4.10	Ukjente/uspesifiserte dødsårsaker	22
4.11	Studiens styrker og svakheter	22
4.11.1	Styrker	22
4.11.2	Svakheter	22
5	Konklusjon	24
6	Referanser	25
7	Vedlegg	32
7.1	Kunnskapsevalueringer (grade-skjema)	32

Sammendrag

Bakgrunn: Bruk av snus er økende i Norge, særlig blant unge. Snus inneholder mange av de samme helseskadelige stoffene som røyk, og er av WHO klassifisert som karsinogent. Det er derfor grunnlag for å mistenke at bruk av snus kan medføre økt dødelighet, men forskningsgrunnlaget er svært mangelfullt.

Formål: Vi ønsket å undersøke dødeligheten blant mannlige ansatte i Forsvaret som bruker snus, sammenlignet med 1) de som røyker og 2) de som ikke bruker noen tobakksprodukter.

Metode: Utvalget bestod av mannlige ansatte i Forsvaret som besvarte den årlige spørreundersøkelsen utført av Forsvarets sanitet i 2003 eller 2004. Datamaterialet er utlevert av Forsvarets helseregister. 10969 menn ble fulgt opp fra 31/03 året de besvarte undersøkelsen frem til død eller endt oppfølgingstid 31/12/16. Kji-kvadrattest og uavhengig t-test ble benyttet for å sammenligne gruppene. Cox regresjonsmodell ble brukt for å beregne Hazard ratio. Tre kategoriske variabler og to kontinuerlig variabler ble inkludert i analysen: stimulantia (snus, røyk, ingen), alkoholkonsum (normalt, høyt), type ansettelse (militær, sivil), alder og kroppsmasseindeks (KMI).

Resultater: I løpet av en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 12,1 år (tilsvarende 132 765 personår) ble det registrert 228 dødsfall som følge av sykdom. Bruk av snus gav HR 0,845 (95% KI 0,333-2,143) sammenlignet med den tobakksfrie gruppen. Med røykerne som referansegruppen gav bruk av snus HR 0,465 (95% KI 0,188-1,153).

Konklusjon: Det var ingen forskjell i mortalitetsrisiko mellom snuserne og de som ikke brukte tobakk, og mellom snuserne og røykerne. Det er behov for ytterligere forskning for å klarlegge hvilken effekt snus har for mortalitet og folkehelsen.

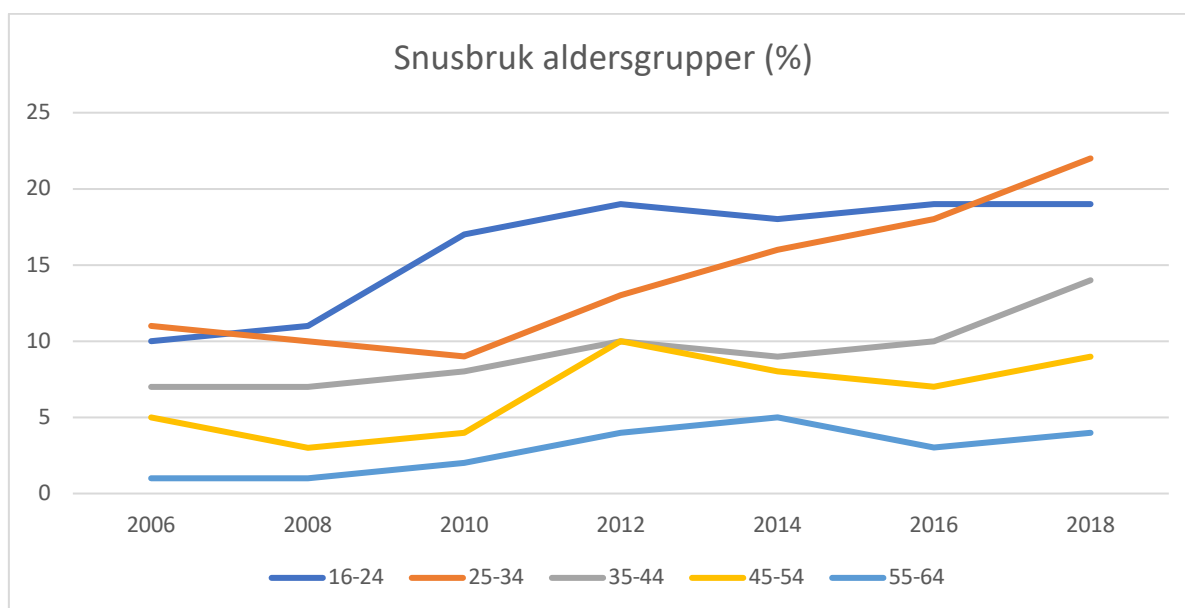
Forkortelser

FHR	Forsvarets Helseregister
HR	Hazard ratio
HSE	Healthy soldier effect
HUNT	Helseundersøkelsen I Nord-Trøndelag
HWE	Healthy worker effect
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer.
KI	Konfidensintervall
KMI	Kroppsmasseindeks
PAH	Polysykliske aromatiske hydrokarboner. Kreftfremkallende stoffer som blant annet finnes i tobakksprodukter.
TSNA	Tobakksspesifikke nitrosaminer. Kreftfremkallende stoffer som finnes i tobakksprodukter.
WHO	World Health Organization (Verdens Helseorganisasjon)

1 Innledning

1.1 Tobakk globalt og i Norge

Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at 12% av årlige av dødsfall i verden er forårsaket av tobakk. Det er estimert at 20,2% av verdensbefolkningen røyker og 6,5% bruker røykfrie tobakksprodukter (1, 2). De siste 12 årene har det vært stor nedgang i antall dagligrøykere i Norge, fra 22% i 2006 til 12% i 2018. Det har imidlertid vært en økning i antall som bruker snus. Personer som angir daglig bruk av snus har økt fra 6% i 2008 til 12% i 2018. Dermed er det nå like mange som snuser daglig som dagligrøykere i Norge. Økningen i bruk av snus er størst i aldersgruppen 25-34 år, med en økning fra 11% i 2005 til 22% i 2018. Prevalensen av daglig snusbruk i Norge de siste 12 årene er fremstilt etter aldersgrupper i figur 1. Andelen som bruker snus av og til har vært stabilt mellom 3-5% de siste 10 årene (3).



Figur 1: Prevalens av daglig snusbruk i Norge i perioden 2006-2018

1.2 Røykfri tobakk

Tobakksprodukter kan grovt inndeles i røyk og røykfri tobakk. Den sistnevnte kategorien omfatter en heterogen gruppe tobakksprodukter som ikke brennes. Disse kan tygges, sniffes eller legges under overleppen, og det er store forskjeller i innhold i de ulike produktene (4).

1.2.1 Snus

Svensk type snus er det mest brukte røykfrie tobakksproduktet i Norge (5) og består av finmalt, tørket tobakk tilsatt vann, fuktighetsbevarende stoffer, pH-regulerende stoffer, salter og smaksstoffer. I Norge selges snus i løs form eller pakket i små porsjoner i tynne poser av cellulose, som vanligvis legges under overleppen (6).

1.3 Røyk og snus

1.3.1 Konsekvenser av røyking

Den helseskadelige effekten av røyk er godt dokumentert. Røyking er den viktigste enkeltårsaken til tapte leveår på verdensbasis og røyking medfører økt risiko for flere kreftformer, hjerte- karsykdom, KOLS, diabetes samt en rekke andre tilstander som senker livskvaliteten (7). I 2009 ble det anslått at 5098 dødsfall i Norge kunne tilskrives røyking (8). En rapport fra helsedirektorat i 2010 anslår at den samfunnsøkonomiske kostnaden av røyking i Norge kan være på 8-20 milliarder årlig. Dette beløpet inkluderer ikke de samfunnsøkonomiske konsekvensene av passiv røyking (9).

1.3.2 Snus og røykeslutt

I Norge har det blitt iverksatt mange tiltak for å oppfordre til røykeslutt, deriblant røykeloven, standardiserte røykpakker, særavgiften på tobakk og flere nasjonale kampanjer (10). Likevel oppgir fremdeles 12% av befolkningen daglig bruk av røyk (3). Omtrent halvparten av dagligrøykere i Norge oppgir at de har lyst til å slutte, og 1 av 4 sier de har forsøkt å slutte å røyke i løpet av de siste 12 månedene. Røykeslutt er imidlertid vanskelig og av de som stumper røyken vil 60% begynne å røyke igjen innen en måned. Det er utviklet flere hjelpemidler for å bidra til røykeslutt, blant annet motiverende intervju, nikotinpreparater og legemidler. Det vanligste hjelpemiddelet som brukes er likevel snus (11). Forskningsgrunnlaget på effekten av snus som middel i røykavvenning er imidlertid mangelfullt. En studie har undersøkt snus som middel i røykavvenning, men fant at det hadde liten eller ingen betydning for varig abstinens sammenlignet med nikotinfri placebo (12, 13). Sammenlignet med tobakksfrie nikotinprodukter fant en studie at snus var et mer effektivt hjelpemiddel til røykeslutt (14), men en annen studie fant ingen forskjell (15). Helsedirektoratet anbefaler ikke bruk av snus som hjelpemiddel ved røykeslutt (16), dette grunnet manglende dokumentasjon om egnethet og fordi nikotinavhengigheten sannsynligvis opprettholdes.

I senere tid har det vært en pågående debatt om hvorvidt snus kan anbefales som middel mot røykeslutt. Helse risikoen ved bruk av snus fortsatt er uavklart, men anslått å være 10% av risikoen forbundet med røyking (17, 18). Med tanke på at det foreligger lite informasjon om den potensielle helseskadelige effekten av snus, er det nødvendig med mer forskning for å avdekke hvilken konsekvens snus har for folkehelsen (19).

1.4 Snus og mortalitet

Det finnes få studier som undersøker sammenhengen mellom bruk av snus og total dødelighet. En svensk studie fra 2008 fant noe høyere dødelighet blant personer som brukte snus, i forhold til de som ikke brukte noen tobakksprodukter (20). Lignende funn ble gjort av Bolinder og medarbeidere i en kohortstudie som sammenlignet røykere, snusere og de som ikke brukte tobakk (21). En studie fra USA fant ingen forskjell i total dødelighet ved bruk av røykfri tobakk, men en grensesignifikant økning i kreftdødelighet hos kvinner (22). Denne studien ble delvis finansiert av tobakksindustrien i USA.

1.5 Snus og kreft

Ifølge en rapport av International Agency for Research on Cancer (IARC) inneholder røykfrie tobakksprodukter som snus flere karsinogener. Dette inkluderer tobakksspesifikke N-nitrosaminer (TSNA) og polysykliske hydrokarboner (PAH), i tillegg til andre stoffer som formaldehyd, metaller og arsenikk. Dette er kjemiske stoffer som også finnes i sigaretter (4). Enkelte studier har funnet at svensk type snus inneholder mindre TSNA enn andre typer røykfri tobakk (23, 24). Snus er likevel klassifisert av IARC som karsinogent, til tross for at forskning til å underbygge dette viser sprikende resultater. Dyrestudier har funnet at den karsinogene effekten av TSNA er relativt organspesifikk, og er forbundet med risiko for malignitetsutvikling i spiserør, øvre luftveier, lunge (25) og bukspyttkjertel (26).

1.5.1 Kreft i bukspyttkjertelen

Det er få studier som undersøker sammenhengen mellom snus og kreft i bukspyttkjertelen, men noen av disse har vist en økt risiko for bukspyttkjertelkreft hos de som bruker snus sammenlignet med de som ikke bruker tobakksprodukter. Luo med medarbeidere (27) viste at

bruk av snus doblet risiko for kreft i bukspyttkjertelen i et utvalg av 125 000 deltagere som ble fulgt over en periode på 26 år. En studie fra 2005 (28) og en meta-analyse fra 2008 (29) fant også en økt risiko for kreft i bukspyttkjertelen ved bruk av snus. En samlet analyse fra 2017 fant imidlertid ingen slik sammenheng (30).

1.5.2 Andre kreftformer

Bruk av snus har blitt knyttet til kreft i munnhule, svelg, spiserør og magesekk (28, 31), mens andre studier ikke har observert en slik sammenheng (27, 32, 33). En studie undersøkte assosiasjonen mellom bruk av snus og kreft i tykktarm, endetarm og anus uten å finne en statistisk signifikant sammenheng (34). En systematisk review av 62 amerikanske og 18 skandinaviske studier fant en sammenheng mellom amerikansk røykfri tobakk og kreft i munnsvelget, men svensk type snus kunne ikke sikkert knyttes til økt forekomst av noen former for kreft (35). Forfatterne av studien er konsulenter for tobakksindustrien.

1.6 Hjerter- og karsykdom

Effekten snus har på hjerte- og karsystem er usikker og forskningen på dette området er sprikende. En studie viste at snus ga en akutt, signifikant økning i hjertefrekvens og blodtrykket sentralt og perifert (36). En kohortstudie fra 2008 (37) viste tilsvarende en moderat økt risiko for hypertensjon hos de som brukte snus, men det var ikke kontrollert for andre livsstilsfaktorer enn alder, røyking og kroppsmasseindeks (KMI). I en studie av Øverland og medarbeidere (38) viste resultatene at de som brukte snus hadde en noe større bukomekrets, høyere systolisk blodtrykk og høyere nivå av HDL-kolesterol enn de som ikke brukte snus. Hypertensjon er en kjent risikofaktor for hjertesykdom. Det er likevel ikke funnet noen sikker relasjon mellom snusbruk og risiko for akutt hjerteinfarkt (39-41), men en studie har vist at å slutte med snus etter gjennomgått hjerteinfarkt minker mortalitetsrisiko de første årene (39). En samlet analyse fra 2012 viste en liten økning i mortalitetsrisiko etter hjerteinfarkt hos de som brukte snus sammenlignet med de som ikke gjorde det, men det kan ikke utelukkes at denne forskjellen skyldes andre faktorer som livsstil eller sosioøkonomisk status (40). Det er heller ikke påvist en sammenheng mellom snusbruk og risiko for hjerneslag (41-44), men en samlet analyse av 8 svenske kohortstudier fant økt dødelighet etter hjerneslag hos de som brukte snus (42). En studie fant en mulig sammenheng mellom snus og økt risiko

for hjertesvikt hos menn (45). Bolinder og medarbeidere undersøkte årsakspesifikk dødelighet i en kohort av svenske konstruksjonsarbeidere og fant at snusere hadde høyere risiko for å dø som følge av kardiovaskulær sykdom enn de som ikke brukte tobakk (21).

Forskningsgrunnlaget gir sådan få holdepunkter for at snus øker risiko for ischemisk hjertesykdom og slag, men det kan senke overlevelsen etter den akutte kardiovaskulære hendelsen.

1.6.1 Nikotin

Nikotin er et avhengighetsskapende stoff som finnes i alle typer tobakksprodukter. På grunn av et høyere nikotinnhold og lengre administrasjonstid gir snus en høyere plasmakonsentrasjon av nikotin over et lengre tidsintervall enn bruk av røyk. Bruk av røyk gir imidlertid en raskere økning i plasmakonsentrasjon enn snus (46). Nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet, primært ved aktivering av det sympatiske nervesystem. Nikotin frigjør noradrenalin fra adrenerge nevroner og øker utskillelsen av adrenalin fra binyrene. Dette gir en akutt økning i blodtrykk og hjertefrekvens (47). Nikotin kan derfor tenkes å spille en rolle i utvikling av hypertensjon og hjerte- og karsykdom.

1.6.2 Andre helseeffekter av snus

En studie av Skaug og medarbeidere (48) basert på data fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) viste dårligere endotelfunksjon, definert som redusert flow-mediert dilatasjon av kar, hos snusbrukere sammenlignet med deltagere som ikke brukte snus. Redusert endotelfunksjon er en tidlig markør for aterosklerose og kan representere et begynnende stadium av skade på blodkarene som oppstår forut for hjerte-karsykdom. Andre studier har gitt lignende resultater (49, 50). Snusbruk har i tillegg blitt knyttet til blant annet økt risiko for diabetes type 2 (51) og en studie fant at snus er moderat assosiert med vektøkt og økt insidens av fedme (52). Dette kan indikere at det er en økt risiko for metabolske forstyrrelser hos snusbrukere.

1.7 Snus i Forsvaret

Forsvaret har tradisjonelt vært en arena der mange bruker snus. Andelen faste ansatte i Forsvaret som angir daglig snusbruk er 24,3% i 2019 (53). Dette er en betydelig større andel enn i den voksne befolkningen i landet forøvrig (3). I perioden 2003 til 2019 økte andelen kvinner i Forsvaret som brukte snus daglig fra 1% til 13,8%. I samme tidsperiode økte bruken av snus blant mannlige ansatte fra 16% til 26,8% (53). Forsvaret har et mål om å bidra til å endre holdninger og redusere bruken av snus blant sine ansatte.

1.8 Problemstilling

Bruken av snus i befolkningen er økende, særlig i aldersgruppen under 35 år. Da det er grunnlag for å mistenke at snusbruk kan medføre økt morbiditet og dermed økt mortalitet, er det viktig for folkehelsen å undersøke dette.

Med denne studien ønsket vi å undersøke dødeligheten blant ansatte i Forsvaret som bruker snus, sammenlignet med 1) de som røyker og 2) de som ikke bruker noen tobakksprodukter.

2 Metode

2.1 Studiedesign

Vi har utført en prospektiv kohortstudie ved å sammenstille data fra Forsvarets Helseregister med Dødsårsaksregisteret.

2.2 Bakgrunn for datamaterialet

2.2.1 Forsvarets Helseregister

Vår studie bruker data fra Forsvarets helseregister (FHR). FHR er hjemlet i helseregisterloven §8 og Forskrift om innsamling og behandling av opplysninger i Forsvarets Helseregister (54). I henhold til forskriften kan registeret inneholde blant annet personopplysninger og medisinske opplysninger om alle personer som er rulleført eller har vært ansatt i Forsvaret. Forsvarsdepartementet databehandlingsansvarlig og Forsvarets sanitet er tillagt rollen som databehandler. Registeret har som formål å kartlegge risiko knyttet til ulike tjenester i Forsvaret og gi grunnlag for forskning og statistikk som kan gi ny kunnskap om helsen til Forsvarets personell. Registeret har siden 2002 samlet informasjon om de ansattes helsetilstand, inkludert bruk av røyk og snus.

2.2.2 Tilgang til datamaterialet

Databehandlingsgrunnlaget for oppgaven gis av Forskrift om innsamling og behandling av opplysninger i Forsvarets helseregister. Etter forskriften §3-3 kan Forsvarets helseregister inngå skriftlig samarbeid med forsker/forskningsinstitusjon om analyse av data. Ifølge Forskrift om Forsvarets helseregister §3-1 kan informasjon hentet fra registeret sammenstilles mot opplysninger fra andre registre for fremstilling av statistikk innen registerets formål, jf. Forskriften §1-4 dersom det gjøres av en virksomhet som databehandlingsansvarlig for Forsvarets helseregister bestemmer og resultatet av sammenstillingen forekommer i anonymisert form. Alle som behandler personopplysninger etter forskriften §4-2 har taushetsplikt (54).

2.2.3 Dødsårsaksregisteret

Opplysninger om dødsårsak hos personer som ved tidspunkt for død oppholder seg i Norge eller er registrert som bosatt i Norge og dør i utlandet rapporteres til Dødsårsaksregisteret. Opplysningene blir kodet etter den internasjonale statistiske klassifikasjonen for sykdommer og helserelaterte problemer (ICD-10). Dødsårsaksregisteret regnes som tilnærmet komplett, med en dekningsgrad på 98% i 2016 (55).

2.2.4 Spørreundersøkelsen

Siden 2002 har Forsvarets Sanitet samlet informasjon om helserelaterte forhold blant alle Forsvarets ansatte gjennom årlige spørreundersøkelser. Spørreskjema har blitt utsendt til om lag 14000-18000 ansatte årlig. Svarprosenten varierer fra år til år, fra laveste andel i 2009 med 37,1% til høyeste i 2013 med 65,8% (53). Vår studie brukte data fra spørreundersøkelsene som ble utført i 2003 og 2004. Spørreskjema bestod av 72 spørsmål. Vi har basert vår studie på deltakernes besvarelse av fem av disse spørsmålene: høyde og vekt, bruk av røyk, bruk av snus, bruk av alkohol og type tjeneste. Deltakerne ble også bedt om å oppgi kjente sykdomstilstander.

2.2.5 Anonymisering

Alle besvarte spørreskjema ble knyttet til den enkelte deltagerens ansattnummer og lagret i FHR dersom personen samtykket til dette. FHR inneholder fødsels- og personnummer slik at data kan sammenstilles med andre helseregister. Deltakerne fikk et følgeskjema sammen med spørreundersøkelsen der det ble informert om at svarene ville bli aidentifisert før de benyttes i forskningsformål, slik at de trygt kunne svare ærlig på spørsmålene. De ble også informert om at besvarelsen ikke vil få konsekvenser for deres karriere i Forsvaret, og at kun et fåtall har tilgang til lagrede data. Av de som var involvert i arbeidet med studien hadde ingen tilgang til personidentifiserbare data og datasettet fra FHR ble utlevert til forfatterne uten personnummer.

2.3 Populasjon

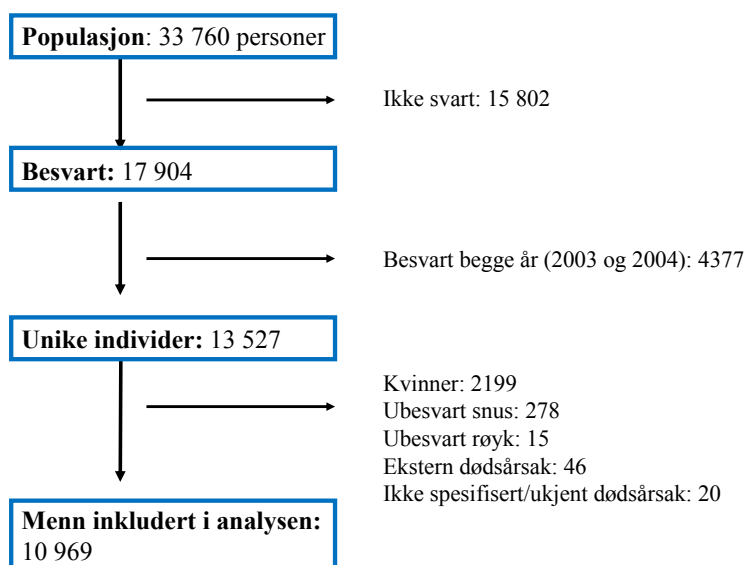
Vårt utvalg bestod av fast ansatte i Forsvaret som deltok i spørreundersøkelsen utført av Forsvarets sanitet i 2003 eller 2004. Deltagerne var både sivilt og militært ansatte. Totalt 33760 personer fikk tilsend skjemaet disse to årene. Svarprosent i 2003 var 54,7% og 2004 var 51,7%. Av disse var 13527 besvarelser fra unike individer (4377 besvarte begge skjemaene). Dersom en person deltok i undersøkelsen begge årene ble besvarelsen fra 2004 brukt i analysen. Kjønnfordelingen blant de som besvarte spørreundersøkelsen var 16,3% kvinner og 83,7% menn.

2.3.1 Inklusjonskriterier

Det ble satt som inklusjonskriterie at deltageren hadde besvart spørsmålet om røyk- og snusbruk.

2.3.2 Eksklusjon av deltagere fra analysen

Kvinner utgjorde en liten del av utvalget (16,3%) og blant dem var det få som oppgav bruk av snus (5,5%). Vi valgte derfor å ekskludere kvinner fra analysen. Deltagere som døde som følge av en ulykke eller hvor dødsårsak var ukjent, ble ekskludert fra analysen, slik at kun sykdomsspesifikke dødsfall ble inkludert.



Figur 2 Flytskjema over deltagere

2.4 Oppfølgingstid

Deltagerne i kohorten ble fulgt fra deltagelse i spørreundersøkelsen, 31/03/03 eller 31/03/04. Alle bidro med personår frem til endepunktene for studien, død eller endt observasjonstid (31/12/2016).

2.5 Utfallsvariabel

Deltagere som døde i løpet av oppfølgingstiden ble identifisert via Dødsårsaksregisteret. Dødsårsaker i datasettet var kodet etter ICD-10. Vi grupperte dødsårsakene etter sykdomsgrupper og eksterne årsaker til død.

2.6 Uavhengige variabler

2.6.1 Bruk av snus

Deltakerne i spørreundersøkelsen ble stilt spørsmålet «Bruker du eller har du brukt snus, skrå eller lignende?» Svaralternativene var 1) «aldri», 2) «tidligere – ikke nå», 3) «av og til, ikke daglig», 4) «ja, daglig». Deltagere som svarte at de hadde brukt snus tidligere, bruker det av og til eller daglig ble inkludert i snusgruppen. De som hadde besvart spørsmålet med «aldri» ble betegnet som ikke-snusere. Da vi ønsket å lage en gruppe med ren snusbruk, ble deltagere som oppgav bruk av både snus og røyk ekskludert fra snusgruppen.

2.6.2 Bruk av røyk

Røykestatus ble etterspurt i spørsmålet «Røyker du eller har du røykt?». Svaralternativene var 1) «aldri», 2) «tidligere – ikke nå», 3) «av og til, ikke daglig», 4) «ja, daglig». Deltakere som anga daglig bruk av røyk ble bedt om å oppgi mengde i spørsmålet «Hvis sigaretter, hvor mange røyker du daglig?». Vi valgte å se bort fra dette da det ikke blir spurt om mengde ved bruk av rulletobakk. Deltagere som svarte at de har røykt tidligere, røyker av og til eller daglig ble inkludert i røykgruppen. Deltagere som oppgav bruk av både snus og røyk, ble også innlemmet i denne gruppen. De som svarte «aldri» ble betegnet som ikke-røykere.

2.7 Potensielle konfundere

2.7.1 Kjønn og alder

Vi hentet informasjon om kjønn og alder (fødselsår) fra FHR. Deltagerne i kohorten ble født i perioden 1925-1985 og median alder ved inklusjon var 38 år.

2.7.2 Ansettelsesform

Deltakerne ble i spørreskjema bedt om å oppgi om de var militært eller sivilt ansatt. Inntak til militæret innebærer en seleksjonsprosess basert på blant annet fysiske tester og helseundersøkelse (56). Det kan derfor tenkes at denne andelen av utvalget er friskere enn de øvrige ansatte.

2.7.3 Kroppsmasseindeks (KMI)

Både lav og høy KMI er assosiert med økt mortalitet (57, 58). KMI ble beregnet ved hjelp av selvrapporert høyde og vekt hos individene i hele cm og kg ((kg)/høyde(m²)). Outliers i vekt og høyde ble identifisert med Z-score. Verdier over eller under 3,29 standardavvik fra gjennomsnittet ble ansett som registreringsfeil og satt til missing. KMI ble derfor ikke beregnet for deltagere som hadde verdier over eller under denne grensen.

2.7.4 Alkoholforbruk

Høyt forbruk av alkohol er forbundet med økt morbiditet og mortalitet (59). I spørreskjemaet ble deltagerne bedt om å angi hvor ofte de drikker alkohol og hvor mange enheter de pleier å drikke hver gang. Mengden konsumert ble ikke registrert i datasettet. Til spørsmålet om frekvens av bruk var svaralternativene 1) «aldri», 2) «månedlig eller sjeldnere», 3) «2-4 ganger i måneden», 4) «2-3 ganger i uken», 5) «4 ganger i uken eller oftere». Ifølge Nugawela med medarbeidere (60) er et skadelig alkoholforbruk betegnet som >2 enheter mer enn 2-3 ganger per uke for kvinner, og >4 enheter mer enn 2-3 ganger i uken for menn. I datasettet ble derfor menn som oppga at de inntok alkohol 4 ganger i uken eller mer ble kategorisert som å ha et høyt forbruk, mens de som drakk sjeldnere (3 eller færre ganger per uke) ble regnet som å ha et normalt forbruk.

2.7.5 Pre-eksisterende sykdom

Deltagerne svarte på spørsmål om de hadde kjent sykdom fra tidligere. Dette inkluderte kreft, hjertesykdom, hypertensjon og diabetes. Vi brukte dette til å undersøke fordelingen av sykdom i kohorten ved studiestart.

2.8 Statistisk analyse

Data ble analysert i IBM SPSS Statistics V25.0. Deskriptive analyser ble utført for å beskrive populasjonen. Mortalitet blant deltagere som brukte snus ble sammenlignet med røykegruppen og kontrollgruppen som ikke brukte tobakk. Uavhengig t-test ble brukt for å sammenligne gjennomsnittsalder i gruppene.

De uavhengige variablene som ble inkludert i overlevelsesanalysen var KMI, alder, alkoholforbruk og ansettelsesform. Alle variablene ble satt i krysstabell med den avhengige variabelen «død/levende», og vi utførte kji-kvadrattest for å teste nullhypotesen. Cox regresjonsmodell ble brukt for å utarbeide HR og undersøke samvariasjon mellom signifikante variabler. Vi undersøkte først ujustert HR for hver variabel. Variabler som hadde en signifikant bi-variabel sammenheng med mortalitet ble inkludert i en multivariat modell der bruk av snus ble lagt inn som første variabel. Vi bygde så modellen ved å inkludere en og en variabel av gangen. Variabler som forårsaket en mer enn 20% endring i HR for bruk av snus eller endret variabelen fra signifikant til non-signifikant eller omvendt ble regnet som konfundere. Ujustert og justert HR ble fremstilt med 95% KI. P-verdi $< 0,05$ ble satt som grenseverdi for statistisk signifikans.

3 Resultater

3.1 Oppfølgingstid og populasjonskarakteristika

Totalt ble 10969 menn som hadde besvart spørsmål om snus- og røykestatus inkludert i analysen. Deltagerne ble fulgt i gjennomsnittlig 12,1 år, tilsvarende 132 765 personår.

Populasjonskarakteristikker ved baseline er fremstilt i tabell 1.

Tabell 1: Karakteristikker av populasjonen ved baseline

	Snus		Røyk		Ingen tobakk		Totalt	
	Antall (n)	Prosent	Antall (n)	Prosent	Antall (n)	Prosent	Antall (n)	Prosent
	1316	12,0 %	5234	47,7 %	4419	40,3 %	10969	100,0 %
Aldersgruppe								
≤ 29 år	521	39,6 %	1049	20,0 %	1211	27,4 %	2781	25,4 %
30-49 år	746	56,7 %	2626	50,2 %	2421	54,8 %	5793	52,8 %
≥ 50 år	49	3,7 %	1559	29,8 %	787	17,8 %	2395	21,8 %
KMI								
≤ 24,9	594	45,1 %	1844	35,2 %	1773	40,1 %	4211	38,4 %
25,0-29,9	584	44,4 %	2569	49,1 %	2017	45,6 %	5170	47,1 %
≥ 30,0	97	7,4 %	565	10,8 %	417	9,4 %	1079	9,8 %
Tjeneste								
Sivil	116	8,8 %	1339	25,6 %	877	19,8 %	2332	21,3 %
Militær	894	67,9 %	2509	47,9 %	2458	55,6 %	5861	53,4 %
Alkoholkonsum								
Normalt	1304	99,1 %	5131	98,5 %	4355	98,6 %	10790	98,4 %
Høyt	11	0,8 %	99	1,9 %	55	1,2 %	165	1,5 %
Kjent sykdom								
Hjerte- karsykdom	3	0,2 %	58	1,1 %	29	0,7 %	90	0,8 %
Hypertensjon	12	0,9 %	204	3,9 %	126	2,9 %	342	3,1 %
Diabetes	3	0,2 %	60	1,1 %	28	0,6 %	91	0,8 %
Kreft	1	0,1 %	24	0,5 %	12	0,3 %	37	0,3 %

Totalt 12% brukte kun snus og 47,7% røykte (inkludert deltagere med dobbeltbruk). Andelen som brukte snus var størst i den yngste aldersgruppen (≤29 år), mens andelen som røykte var størst i den eldste aldersgruppen (≥50 år). Uavhengig T-test viste at deltagerne i snusgruppen var yngre enn de to andre gruppene ved studiestart, med gjennomsnittlig alder 33,0 år, mot 41,8 år i røykegruppen og 37,9 år i gruppen som ikke brukte tobakk. Bruk av snus var hyppigere blant de militære ansatte, mens røyking var vanligst i den sivile gruppen.

Uavhengig T-test viste at de militære ansatte var gjennomsnittlig 10 år yngre enn de sivile

(henholdsvis 36,4 år og 46,2 år). Det var imidlertid 25,3% som ikke hadde besvart spørsmålet om tilsetningsform. Prevalensen av pre-eksisterende sykdom i kohorten ved studiestart var noe høyere i røykgruppen og gruppen som ikke brukte tobakk. Særlig fremtredende var skeivfordelingen av kjent hypertensjon, som var betydelig lavere i snusgruppen enn i de andre gruppene.

3.2 Fordeling av dødsfall og dødsårsaker

Totalt 294 personer døde i løpet av oppfølgingstiden. Det var kun 8 dødsfall blant deltagere som brukte kun snus. 207 av deltakerne som døde røykte (hvorav 38 brukte både snus og røyk), og 79 personer brukte ingen tobakk. Oversikt over dødsårsaker er oppgitt i tabell 2. Av de som brukte kun snus døde 3 som følge av kreft (bukspyttkjertel, tykktarm og hjernetumor), 2 som følge av hjerte-karsykdom (hjerteinfarkt og hypertrofisk kardiomyopati) og 3 som følge av ulykke. Etter eksklusjon av dødsfall forårsaket av ekstern årsak, var det bare 5 dødsfall i snusgruppen (0,4%). Til sammenligning døde 3,2% av røykerne og 1,2% av de som ikke brukte noen tobakksprodukter. Til sammen ble det observert 228 sykdomsspesifikke dødsfall i utvalget.

Tabell 2: Oversikt over dødsårsaker fordelt etter eksposisjon

Dødsårsak	Snus	Røyk	Ingen tobakk	Totalt
Kreft	3	103	27	133
Hjerte-/karsykdom	2	41	18	61
Infeksjon	0	3	0	3
Endokrin sykdom	0	0	2	2
Gastrointestinal sykdom	0	4	2	6
Lungesykdom	0	4	2	6
Nevrologisk sykdom	0	8	3	11
Psykiatri	0	1	0	1
Ulykke	3	25	18	46
Ukjent	0	10	2	12
Annen sykdom	0	4	1	3
Ikke spesifisert	0	4	4	8
Totalt	8	207	79	294

En andel av deltakerne som døde i løpet av oppfølgingstiden hadde pre-eksisterende kreft eller hjerte- karsykdom. Disse utgjorde 10,5% av de sykdomsspesifikke dødsfallene.

Tabell 3: Fordeling av pre-eksisterende sykdom i kohorten, antall døde i parentes

Pre-eksisterende sykdom	Total (død)		
	Snus	Røyk	Ingen tobakk
Kreft	1 (0)	24 (8)	12 (6)
Hjerte- karsykdom	3 (0)	58 (6)	29 (4)
Totalt	4 (0)	82 (14)	41 (10)

3.3 Overlevelsesanalyse

Kji-kvadrattest var signifikant for alle de uavhengige variablene og null-hypotesen ble forkastet. Alle variablene ble derfor inkludert i regresjonsmodellen. Cox regresjon viste at bruk av snus gav HR 0,845 (p=0,723, 95% KI 0,333-2,143) sammenlignet med ingen bruk av tobakk og HR 0,465 (p=0,098, 95% KI 0,188-1,153) sammenlignet med røyking. Røyking ga en økt risiko for mortalitet sammenlignet med gruppen som ikke brukte tobakk, det samme gjorde økende alder og KMI. Bruk av alkohol og type ansettelse var ikke signifikant assosiert med dødelighet i modellen med de andre variablene. Resultatene av cox regresjonsanalyse er fremstilt i tabell 4 og 5.

Tabell 4: Resultatet av cox regresjonsanalyse med den tobakksfrie gruppen som referenase, justert og ujustert HR

Variabel	Ujustert HR (95%KI)	HR (95%KI)
Ingen tobakk	Ref.	Ref.
Snus	0,304 (0,122-0,759)	0,845 (0,333-2,143)
Røyk	2,599 (1,917-3,525)	1,817 (1,316-2,509)
Alder	1,135 (1,120-1,151)	1,126 (1,109-1,143)
KMI	1,097 (1,056-1,139)	1,051 (1,008-1,096)
Militær	0,280 (0,202-0,388)	n.s.
Høyt alkoholforbruk	2,413 (1,192-4,885)	n.s.

Tabell 5: Resultatet av cox regresjonsanalyse med røykgruppen som referanse, justert og ujustert HR

Variabel	Ujustert HR (95%KI)	HR (95%KI)
Røyk	Ref.	Ref.
Ingen tobakk	0,385 (0,284-0,522)	0,550 (0,399-0,760)
Snus	0,117 (0,048-0,284)	0,465 (0,188-1,153)
Alder	1,135 (1,120-1,151)	1,126 (1,109-1,143)
KMI	1,097 (1,056-1,139)	1,051 (1,008-1,096)
Militær	0,280 (0,202-0,388)	n.s.
Høyt alkoholforbruk	2,413 (1,192-4,885)	n.s.

4 Diskusjon

Vi har utført en prospektiv kohortstudie med 10969 deltagere som ble fulgt i gjennomsnittlig 12,1 år. Det var ingen forskjell i mortalitetsrisiko mellom snusgruppen og de som ikke brukte tobakk. Røykerne hadde en nesten dobbelt så stor risiko for død som de som ikke brukte tobakk. Det ble observert lavere dødelighet i snusgruppen sammenlignet med røykegruppen, men dette var ikke signifikant. Økende KMI og alder var også assosiert med død i løpet av oppfølgingstiden.

4.1 Snus og røyk

4.1.1 Snus og mortalitetsrisiko

Overlevelsesanalysen viste ingen forskjell i dødelighet mellom de som brukte snus og den tobakksfrie gruppen. Bruk av snus gav HR 0,845 sammenlignet med de som ikke brukte tobakk, men ettersom resultatet ikke var signifikant kan dette være en tilfeldighet og vi kan verken konstatere at snusere har høyere eller lavere mortalitetsrisiko enn de som ikke bruker tobakk.

4.1.2 Snus sammenlignet med røyk

Med røykerne som kontrollgruppe gav bruk av snus en ikke-signifikant lavere mortalitetsrisiko, HR 0,465. På bakgrunn av denne studien kan vi dermed verken konkludere med at røyking gir høyere eller lavere mortalitetsrisiko enn snusbruk. Vi justerte for alder, KMI, alkoholkonsum og ansettelsesform i overlevelsesanalysen, men vi tok ikke stilling til at sykdomsbelastningen i røykegruppen var større enn i snusgruppen ved studiestart. Vi kan heller ikke utelukke at det var andre ukjente karakteristikk i snus- eller røykegruppen som kan ha påvirket dødelighet, for eksempel sosioøkonomisk status, kosthold og aktivitetsnivå. I tillegg ekskluderte vi 14 dødsfall i røykgruppen grunnet uspesifisert/ukjent dødsårsak og kan derfor ha underestimert HR for røyk.

Det er få studier som sammenligner dødelighet hos snusere og røykere, men forskningsgrunnlaget indikerer at snus er forbundet med lavere risiko enn røyk (21, 61-63). Gartner med medarbeidere mente at røykere som byttet til snus kunne oppnå store positive helseeffekter og at det ville gi helsegevinst på populasjonsnivå dersom røykere begynte med

snus i stedet (61). De har imidlertid ikke diskutert de mulige skadelige effektene av snus, og hvilke utfordringer dette kan medføre for folkehelsen i fremtiden. En review av 6 kohort- og case-control studier fra 2013 fant at røykere som byttet til snus hadde lavere dødelighet som følge av hjerte- karsykdom og kreft, enn de som fortsatte å røyke. Dødsraten hos de som byttet fra røyk til snus var sammenlignbar med de som sluttet å røyke uten å erstatte det med andre tobakksprodukter (62). Forfatteren av denne studien er konsulent for tobakksindustrien.

4.2 Alder og oppfølgingstid

Det var kun 5 personer i snusgruppen som døde i løpet av oppfølgingstiden. Initial analyse pekte mot at de som snuste hadde lavere risiko for å dø enn de som røykte og de som ikke brukte noen tobakksprodukter. Etter justering for alder sank imidlertid den beskyttende effekten av snus. Bakgrunnen for at det ble observert lavere dødelighet i denne gruppen er sannsynligvis først og fremst at de var yngre. De var gjennomsnittlig 8,8 år yngre enn røykerne, og 4,9 år yngre enn de som ikke brukte tobakk. Insidensen av blant annet hjerte-karsykdom og kreft øker med alderen og vi ville forvente flest dødsfall i den eldste aldersgruppen, som også var tilfellet i denne kohorten. Kun 2% av deltakerne over 50 år ved studiestart befant seg i gruppen som brukte snus, dette utgjorde kun 49 personer. 65,1% av deltakerne over 50 år befant seg i gruppen som røykte og 32,9% i gruppen som ikke brukte tobakk. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var kun 12,1 år. I en ung populasjon er dette sannsynligvis for kort tid til å observere dødelighet som følge av sykdommer som er forbundet med økende alder. Lengre oppfølgingstid kan være nødvendig for å avdekke om det er en sammenheng mellom snusbruk og økt mortalitet.

4.3 Healthy soldier effekt

Overførbarheten av vår studie til den generelle befolkningen er begrenset av fenomenet som er kjent som «healthy soldier effekt» (HSE) som innebærer at det er observert lavere mortalitetsrate hos militært personell enn den generelle populasjonen (64, 65).

Seleksjonsprosessen for inntak til militæret begynner med at et helt årskull kalles inn til å svare på et egenerklæringsskjema. Dette skjema omfatter blant annet spørsmål om helse, fysisk form og motivasjon for militærtjeneste. Omtrent ¼ av årskullet kalles inn på sesjon (66). På sesjon må deltakerne gjennomføre en teoretisk prøve, fysiske tester og undersøkes av lege for å vurdere om de er egnet for militærtjeneste. Omtrent halvparten av deltagere som

kalles inn til sesjon blir utvalgt til å gjennomføre førstegangstjeneste eller utdanning innen Forsvaret (56). Denne 1/8 av årskullet er vesentlige friske, i god fysisk form og er motiverte for å delta i en fysisk krevende tjeneste. Det er derfor ikke overraskende at det har blitt observert lavere dødelighet i denne gruppen enn den generelle populasjonen. En amerikansk meta-analyse fra 2008 forsøkte å tallfeste verdien av HSE og fant en 10-25% redusert mortalitetsrisiko avhengig av dødsårsak og oppfølgingstid. Denne studien fant imidlertid ingen HSE for kreftdødelighet (65). Dersom vi antar at denne effekten er overførbart også til det norske militæret, må dette tas i betraktning når man vurderer resultatet av vår studie, da over 50% av deltakerne er militære ansatte.

Ansettelsesform hadde imidlertid ikke en signifikant effekt på dødeligheten i utvalget etter at det ble korrigert for alder i analysen. Det kan tenkes at årsaken til at HSE ikke hadde betydning for dødeligheten i kohorten er fordi også de sivile ansatte i Forsvaret er en selektert gruppe, hvor mange har en militær karriere bak seg og kan påvirkes av livsstilsholdninger fra sine militære kolleger. «Healthy worker effect» (HWE) er et lignende fenomen, hvor det har vært observert lavere dødelighet hos en arbeidende populasjon ettersom denne gruppen ikke inkluderer alvorlig syke, uføre eller andre grupper med høyere dødelighet enn gjennomsnittsbefolkningen (67, 68). Dette kan også bidra til at vårt utvalg har lavere dødelighet enn det som ville bli observert i den generelle befolkningen. HSE og HWE kan derfor redusere overførbareheten av studien til befolkningen som helhet. Imidlertid hadde ¼ av utvalget ikke besvart dette spørsmålet og vi kjenner derfor ikke den reelle fordelingen av militære og sivile ansatte i de ulike gruppene. Det er derfor vanskelig å fastslå hvilken betydning HSE og HWE har hatt for mortaliteten i vårt utvalg.

4.4 Variasjon i eksponering og oppfølging av tobakksbruk

Vi valgte å lage dikotome variabler for bruk av tobakksprodukter i analysen. Dette medførte at deltagere som svarte at de bruker eller har brukt tobakksproduktene ble slått sammen til en gruppe snusere eller røykere. Dermed må vi regne med at det var stor variasjon i eksponering for tobakksprodukter innad i gruppene. Vi har heller ikke informasjon om størrelsen av angitt bruk, og kan dermed ikke si noe om dose-responsforhold. En stor svakhet ved vår studie er at vi ikke hadde mulighet til å vite om deltakerne som oppgav bruk av snus på spørreskjema ved studiens start, fortsatte å snuse eller sluttet i løpet av oppfølgingstiden. Vi kunne heller ikke

vite om deltagerne i røykgruppen endret sine tobakksvaner, eller om kontrollgruppen forble tobakksfri. En studie fra 2003 som undersøkte tobakksmønstre i Nord-Sverige mellom 1986-1999, fant imidlertid at kun 2% av de som brukte snus byttet til sigaretter, mens 20% av snuserne sluttet med tobakk i løpet av oppfølgingstiden. Av de som brukte røyk ved studiens start, hadde 27% sluttet med tobakk, mens 12% hadde byttet til snus (69). En annen studie viste lignende resultater, der røykere var mer sannsynlige å begynne med snus, enn omvendt (70).

I spørreskjema ble deltagerne bedt om å oppgi bruk av snus, skrå eller lignende. Vi kan derfor ikke med sikkerhet si hvilken type røykfri tobakk deltagerne brukte, men da svensk type snus er det vanligste røykfrie tobakksproduktet i Norge (5), går vi ut i fra at de fleste brukte dette.

4.5 Eksklusjon av kvinner

Vi valgte å ekskludere kvinner fra analysen da de kun utgjorde 16,3% av de ansatte som besvarte spørreskjemaet og en veldig liten andel oppgav bruk av snus. Resultatet kan derfor ikke brukes til å si noe om sammenhengen mellom bruk av snus og dødelighet hos kvinner. Stadig flere kvinner i Norge bruker snus, og forskning på hvilken betydning dette har for mortalitet blant kvinner vil bli nødvendig ettersom det kan tenkes å ha andre helseeffekter hos kvinner enn hos menn.

4.6 Fordeling av sykdom kohorten ved studiestart

560 deltagere (5,1%) i kohorten oppgav at de hadde hypertensjon, hjerte- karsykdom, diabetes eller kreft ved studiestart. Vi valgte ikke å ekskludere disse deltakerne fra analysen ettersom å renske utvalget for sykdom ville ha begrenset verdien av studien ved å svekke overførbarheten av resultatet til studiepopulasjonen. Tilfellene av pre-eksisterende sykdom var relativt jevnt fordelt i gruppene ved studiestart, med noe lavere prevalens i snusgruppen. Ca. 10% av de som døde i løpet av oppfølgingstiden hadde pre-eksisterende kreft eller hjerte-karsykdom. Noe av skeivfordelingen av dødelighet i gruppene kan være forårsaket av at snusgruppen var friskere enn de andre gruppene ved studiestart.

4.7 Spørreskjema

Vår undersøkelse bygger på informasjon hentet fra deltakernes besvarelse av et spørreskjema. Dette medfører flere svakheter. Vi har ingen mulighet til å sikre at informasjonen som ble oppgitt er korrekt. Deltakerne kan ha utfyllt skjemaet feil eller oppgitt uriktig informasjon. Dette er kjent som responsbias. Denne typen bias innebærer for eksempel at individer har en tendens til å fremstille seg selv i et bedre lys (71). Deltakerne måtte oppgi ansattnummer på spørreskjema, men ble informert om at besvarelsene ble anonymisert og har derfor ingen grunn til å oppgi uriktig informasjon. Likevel kan det tenkes at deltakerne kan ha ønsket å skjule bruk av tobakksproduktet, alkohol og kjente sykdomstilstander. Dette kan ha hatt større betydning for denne studien da spørreundersøkelsen ble utført av deltagerens arbeidsgiver. Vi har imidlertid ikke mistanke om at det var systematiske forskjeller mellom gruppene i deres tendens til å oppgi feilaktig informasjon.

En annen svakhet ved å bygge studier på informasjon fra spørreskjema er at som gruppe kan de som besvarer spørreundersøkelser skille seg fra de som ikke gjør det på områder som har betydning for sykdom og død. Dette er kjent som non-responsbias (72). Studier som bygger på informasjon fra spørreskjema kan derfor ha begrenset overførbarhet til studiepopulasjonen. Samlet svarprosent på spørreundersøkelsen i 2003 og 2004 var 53,0%. Da antallet som ble invitert til å delta og antallet som besvarte er store, vil vi regne dette som en akseptabel svarprosent (73).

4.8 KMI

Både høy og lav KMI er assosiert med økt dødelighet (57, 58). Analysen viste at økende KMI ga økt risiko for død, men effekten var lav. KMI har imidlertid begrenset verdi som mål for overvekt og fedme, da det ikke tar hensyn til muskelmasse. Dette kan medføre at deltagere med stor muskelmasse feilaktig ble klassifisert som overvektige.

4.9 Alkohol

Deltakernes alkoholforbruk hadde ingen betydning for den observerte dødeligheten i kohorten. Dette samstemmer ikke med tidligere forskning som har vist at alkoholkonsum er en av de viktigste risikofaktorene for tapte friske leveår og morbiditet (59). At høyt forbruk av

alkohol ikke hadde betydning for dødeligheten i vår analyse kan være begrunnet i at den selvrapporterte bruken var lavere enn det reelle forbruket, og hvordan variabelen ble definert. I vår analyse ble deltakernes innlemmelse i gruppene høyt og normalt forbruk av alkohol kun bestemt av hyppigheten av inntak og vi tok ikke stilling til inntatte enheter. Deltagere som drakk 4 eller flere ganger i løpet av en uke ble definert til å ha et høyt forbruk av alkohol, men det er ikke sikkert at disse faktisk hadde et mer skadelig forbruk enn de som drakk sjeldnere, da disse kan ha inntatt flere enheter per uke. Det er også mulig at deltagerne endret sitt alkoholforbruk i løpet av oppfølgingstiden.

4.10 Ukjente/uspesifiserte dødsårsaker

Vi valgte å ekskludere dødsfall av ukjent eller uspesifisert årsak fra analysen da vi kun ville undersøke sykdomsspesifikke dødsfall i kohorten og ikke kunne utelukke at disse dødsfallene var forårsaket av ekstern årsak. Totalt 20 dødsfall ble ekskludert fra analysen som følge av dette. 14 av disse dødsfallene forekom hos deltagere i røykgruppen og 6 i gruppen som ikke brukte tobakk. Hvis noen av de ekskluderte dødsfallene ble forårsaket av sykdom er den estimert HR i disse gruppene lavere enn den reelle verdien. Ingen dødsfall ble ekskludert fra snusgruppen grunnet ukjent eller uspesifisert dødsårsak.

4.11 Studiens styrker og svakheter

4.11.1 Styrker

Styrkene ved denne studien er vi hadde et stort utvalg bestående av nesten 11000 menn der 12% brukte snus ved studiestart, noe som nesten tilsvarer landsgjennomsnittet på 10% i 2005 (3). Vi utførte en kohortstudie, som er en god måte å studere effekt av en eksposisjon over tid. I tillegg hadde vi en relativt høy svarprosent på spørreskjema. Høy svarprosent på spørreundersøkelser sikrer ikke at utvalget er representativt for studiepopulasjon, og lav svarprosent utelukker det heller ikke. Vi regner det likevel som en styrke ved vår studie at 53,0% av studiepopulasjon har valgt å delta i spørreundersøkelsen.

4.11.2 Svakheter

Studien vår har flere begrensninger. For det første hadde vi ikke mulighet til å randomisere utvalget, og vi kunne ikke kontrollere eksposisjonen. For det andre har vi basert studien vår

på deltakernes besvarelse av et spørreskjema. Dette innebærer risiko for flere typer feil, blant annet respons- og non-responsbias. Dermed kan vi ikke være sikre på at deltakerne har svart sannferdig på spørsmålene, eller at utvalget er representativt for populasjonen. Videre ble kohorten fulgt i 12,1 år, som er en relativt kort oppfølgingstid for å observere dødelighet som følge av sykdom. Dette er spesielt relevant fordi utvalget bestod av en stor andel unge og friske personer.

Utvalget vårt bestod kun av menn og resultatet er derfor ikke overførbart til Forsvarets ansatte i sin helhet da vi ikke kan si noe om effekten av snus på dødelighet hos kvinner.

Overførbarheten til den generelle populasjonen er også begrenset dersom vi antar at HSE og HWE medfører at utvalget var friskere enn en tilsvarende andel av den norske befolkningen.

Vi valgte å lage dikotome variabler for bruk av snus og røyk, dette innebærer at alle som oppgav nåværende eller tidligere bruk ble gruppert sammen. Fordi vi ikke fulgte opp deltageres tobakksvaner, vet vi ikke om disse endret seg i løpet av oppfølgingstiden. Dette, samt manglende informasjon om størrelse av bruk, medfører at vi må regne med at det var stor variasjon i eksponering for tobakk innad i gruppene. Da deltagerne kan ha endret sine tobakksvaner i løpet av oppfølgingstiden, kan dette bidra til å forklare hvorfor vi ikke fant noen forskjell i mortalitetsrisiko mellom snusgruppen og de andre gruppene. Deltakerne ble heller ikke bedt om å oppgi hvor mye de snuste eller røykte, derfor kan vi ikke si noe om dose-responsforhold mellom bruk av tobakk og dødelighet.

5 Konklusjon

Det var ingen forskjell i mortalitetsrisiko mellom snuserne og de som ikke brukte tobakk (HR 0,845, $p=0,624$). Sammenlignet med røykerne hadde snuserne lavere mortalitetsrisiko (HR 0,465, $p=0,098$), men da resultatet ikke var signifikant kan vi ikke konkludere med at det var en forskjell mellom røyk- og snusgruppene.

Det har vært en stor økning i bruk av snus i Norge, spesielt blant unge. Forskningsgrunnlaget vedrørende morbiditet og mortalitet forbundet med snus er mangelfullt og vi vet lite om hvilke konsekvenser dette kan ha for folkehelsen i fremtiden. Mer forskning vedrørende helserisikoen ved bruk av snus er derfor nødvendig.

6 Referanser

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025 - Second edition [Rapport]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2019 20.05]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272694/9789241514170-eng.pdf?ua=1>.
2. World Health Organization. WHO global report: mortality attributable to tobacco [Rapport]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2019 20.05]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44815/9789241564434_eng.pdf?sequence=1.
3. Statistisk Sentralbyrå. Statistikkbanken Oslo: Statistisk Sentralbyrå; 2019 [cited 2019 20.05]. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/07692/?rxid=eea11779-4c5c-4088-92a2-e0cd0bda56d9>.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Part E: Personal Habits and Indoor Combustions [Rapport]. Lyon (FR): World Health Organization; 2012 [cited 2019 20.05]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100E.pdf>.
5. Folkehelseinstituttet. Helserisiko ved bruk av snus [Rapport]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2014 [cited 2019 20.05]. Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/helserisiko-ved-bruk-av-snus-pdf.pdf>.
6. Environ International Corporation. Review of the Scientific literature on Snus (Swedish Moist Snus) [Rapport]. Arlington (US): Environ International Corporation; 2010 [cited 2019 20.05]. Available from: <https://www.swedishmatch.com/globalassets/documents/other/environ-review-of-the-scientific-literature-on-snus-3-31-10.pdf>.
7. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General [Rapport]. Atlanta (US): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [cited 2019 20.05]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294315/?report=reader>.
8. Vollset SE, Selmer R, Magnus P. Hvor dødelig er røyking? Beregninger for 2009. Oppdatering av tabell A2, FHI rapport 2006:4: [Vedlegg]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2011 [updated 02.09.2011; cited 2019 20.05.]. Available from:

<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/royking-og-dodelighet---oppdaterte-tall-for-2009-pdf.pdf>.

9. Sælensminde K, Torkilseng E. Samfunnsøkonomiske kostnader av røyking - En vurdering av metodikk og kostnadenes størrelsesorden [Rapport]. Oslo: Helsedirektoratet; 2010 [cited 2019 20.05]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter?typetema=mesh.D014026>.
10. Helse- og omsorgsdepartementet. En fremtid uten tobakk. Nasjonal strategi for arbeidet mot tobakksskader 2013-2016 [Rapport]. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013 [updated 07.02.2013; cited 2019 20.05.]. Available from: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/dokumenter20fha/enfremtidutentobakk_nasjonalstrategi.pdf.
11. Folkehelseinstituttet. Røykeslutt [Nettpublikasjon]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018 [updated 19.06.19; cited 2019 20.05]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinorge/bruk-av-tobakk/roykeslutt/#sluttforsoek-og-slutteintensjoner-blant-rykere>.
12. Gilljam H, Galanti MR. Role of snus (oral moist snuff) in smoking cessation and smoking reduction in Sweden. *Addiction*. 2003;98(9):1183-9.
13. Fagerstrom K, Rutqvist LE, Hughes JR. Snus as a smoking cessation aid: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(3):306-12.
14. Lund KE, McNeill A, Scheffels J. The use of snus for quitting smoking compared with medicinal products. *Nicotine Tob Res*. 2010;12(8):817-22.
15. Nelson PR, Chen P, Battista DR, Pillitteri JL, Shiffman S. Randomized Trial to Compare Smoking Cessation Rates of Snus, With and Without Smokeless Tobacco Health-Related Information, and a Nicotine Lozenge. *Nicotine Tob Res*. 2019;21(1):88-94.
16. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for røykeavvenning, kapittel 4.10 [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2016 [updated 13.12.16; cited 2019 08.05]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/roykeavvenning/bruk-av-legemidler-til-roykeslutt/snus>.
17. Lund KE, Vedoy TF. Relative Risk Perceptions between Snus and Cigarettes in a Snus-Prevalent Society-An Observational Study over a 16 Year Period. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5).
18. Levy DT, Mumford EA, Cummings KM, Gilpin EA, Giovino G, Hyland A, et al. The relative risks of a low-nitrosamine smokeless tobacco product compared with smoking

- cigarettes: estimates of a panel of experts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):2035-42.
19. Hatsukami DK, Ebbert JO, Feuer RM, Stepanov I, Hecht SS. Changing smokeless tobacco products new tobacco-delivery systems. *Am J Prev Med.* 2007;33(6 Suppl):S368-78.
 20. Roosaar A, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Axell T, Nyren O. Cancer and mortality among users and nonusers of snus. *Int J Cancer.* 2008;123(1):168-73.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Song MA, Marian C, Brasky TM, Reisinger S, Djordjevic M, Shields PG. Chemical and toxicological characteristics of conventional and low-TSNA moist snuff tobacco products. *Toxicol Lett.* 2016;245:68-77.
 24. Stanfill SB, Connolly GN, Zhang L, Jia LT, Henningfield JE, Richter P, et al. Global surveillance of oral tobacco products: total nicotine, unionised nicotine and tobacco-specific N-nitrosamines. *Tob Control.* 2011;20(3):e2.
 25. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(6):559-603.
 26. 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.
 27. Luo J, Ye W, Zendejdel K, Adami J, Adami HO, Boffetta P, 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(9578):2015-20.
 28. 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.
 29. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):667-75.
 30. Araghi M, Rosaria Galanti M, Lundberg M, Lager A, Engstrom G, Alfredsson L, et al. Use of moist oral snuff (snus) and pancreatic cancer: Pooled analysis of nine prospective observational studies. *Int J Cancer.* 2017;141(4):687-93.

31. Zendejdel K, Nyren O, Luo J, Dickman PW, Boffetta P, Englund A, et al. Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff. *Int J Cancer*. 2008;122(5):1095-9.
32. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund 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.
33. Lagergren J, Bergstrom 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.
34. Nordenvall C, Nilsson PJ, Ye W, Nyren O. Smoking, snus use and risk of right- and left-sided colon, rectal and anal cancer: a 37-year follow-up study. *Int J Cancer*. 2011;128(1):157-65.
35. Lee PN, Hamling J. Systematic review of the relation between smokeless tobacco and cancer in Europe and North America. *BMC Med*. 2009;7:36.
36. Martin JS, Beck DT, Gurovich AN, Braith RW. The acute effects of smokeless tobacco on central aortic blood pressure and wave reflection characteristics. *Exp Biol Med* (Maywood). 2010;235(10):1263-8.
37. Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *J Intern Med*. 2008;264(2):187-94.
38. Overland S, Skogen JC, Lissner L, Bjerkeset O, Tjora T, Stewart R. Snus use and cardiovascular risk factors in the general population: the HUNT3 study. *Addiction*. 2013;108(11):2019-28.
39. Arefalk G, Hambraeus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation*. 2014;130(4):325-32.
40. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, et al. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(10):771-9.
41. Haglund B, Eliasson M, Stenbeck M, Rosen M. Is moist snuff use associated with excess risk of IHD or stroke? A longitudinal follow-up of snuff users in Sweden. *Scand J Public Health*. 2007;35(6):618-22.

42. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, et al. Snus (Swedish smokeless tobacco) use and risk of stroke: pooled analyses of incidence and survival. *J Intern Med.* 2014;276(1):87-95.
43. Hansson J, Pedersen NL, Galanti MR, Andersson T, Ahlbom A, Hallqvist J, et al. Use of snus and risk for cardiovascular disease: results from the Swedish Twin Registry. *J Intern Med.* 2009;265(6):717-24.
44. Janzon E, Hedblad B. Swedish snuff and incidence of cardiovascular disease. A population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:21.
45. Arefalk G, Hergens MP, Ingelsson E, Arnlov J, Michaelsson K, Lind L, et al. Smokeless tobacco (snus) and risk of heart failure: results from two Swedish cohorts. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(5):1120-7.
46. Digard H, Proctor C, Kulasekaran A, Malmqvist U, Richter A. Determination of nicotine absorption from multiple tobacco products and nicotine gum. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(1):255-61.
47. Centers for Disease Control and Prevention (US); National center for Chronic disease Prevention and Health (US). How tobacco Smoke Causes disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (US): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>.
48. Skaug EA, Nes B, Aspenes ST, Ellingsen O. Non-Smoking Tobacco Affects Endothelial Function in Healthy Men in One of the Largest Health Studies Ever Performed; The Nord-Trondelag Health Study in Norway; HUNT3. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160205.
49. Suzuki H, Gao XP, Olopade CO, Jaffe HA, Pakhlevanians S, Rubinstein I. Aqueous smokeless tobacco extract impairs endothelium-dependent vasodilation in the oral mucosa. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(1):225-31.
50. Granberry MC, Smith ES, 3rd, Troillett RD, Eidt JF. Forearm endothelial response in smokeless tobacco users compared with cigarette smokers and nonusers of tobacco. *Pharmacotherapy.* 2003;23(8):974-8.
51. Carlsson S, Andersson T, Araghi M, Galanti R, Lager A, Lundberg M, et al. Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts. *J Intern Med.* 2017;281(4):398-406.
52. Hansson J, Galanti MR, Magnusson C, Hergens MP. Weight gain and incident obesity among male snus users. *BMC Public Health.* 2011;11:371.

53. Forsvarets Sanitet. Helse for stridsevne 2019. Nøkkeltall fra Forsvarets helseregister. Sessvollmoen; 2019.
54. Forskrift om innsamling og behandling av opplysninger i Forsvarets helseregister. Oslo: Forsvarsdepartementet; 2005.
55. Ellingsen CL. Årlig driftsrapport. Dødsårsaksregisteret - Årgang 2016. Driftsår 2017 [Driftsrapport]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018 [updated 07.05.18; cited 2019 20.05]. Available from:
https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/2017_driftsrapport_dar_publicert-pa-fhi.no.pdf.
56. Forsvaret. Sesjon - Sesjon er inngangen til en karriere eller tjeneste i Forsvaret: Forsvaret; 2018 [updated 06.04.18; cited 2019 20.05]. Available from:
<https://forsvaret.no/sesjon>.
57. Wei Qin FL, Chen Wan. A U-shaped association of body mass index and all-cause mortality in heart failure patients: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Cardiovascular Therapeutics*. 2016;35(2):e12232.
58. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):14.
59. Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(2):89-97.
60. Nugawela MD, Langley T, Szatkowski L, Lewis S. Measuring Alcohol Consumption in Population Surveys: A Review of International Guidelines and Comparison with Surveys in England. *Alcohol Alcohol*. 2016;51(1):84-92.
61. Gartner CE, Hall WD, Vos T, Bertram MY, Wallace AL, Lim SS. Assessment of Swedish snus for tobacco harm reduction: an epidemiological modelling study. *Lancet*. 2007;369(9578):2010-4.
62. Lee PN. The effect on health of switching from cigarettes to snus - a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;66(1):1-5.
63. 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.
64. Kang HK, Bullman TA. Mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf War. *N Engl J Med*. 1996;335(20):1498-504.
65. McLaughlin R, Nielsen L, Waller M. An evaluation of the effect of military service on mortality: quantifying the healthy soldier effect. *Ann Epidemiol*. 2008;18(12):928-36.

66. Forsvaret. Egenerklæringen - Inngangen til en opplevelse for livet Forsvaret; 2019 [updated 10.01.19; cited 2019 20.05]. Available from: <https://forsvaret.no/egenerklæring>.
67. Monson RR. Observations on the healthy worker effect. *J Occup Med*. 1986;28(6):425-33.
68. Green-McKenzie J. Commentary for the Then and Now Forum: The Healthy Worker Effect. *J Occup Environ Med*. 2017;59(3):335-46.
69. Rodu B, Stegmayr B, Nasic S, Cole P, Asplund K. Evolving patterns of tobacco use in northern Sweden. *J Intern Med*. 2003;253(6):660-5.
70. Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik C, Sullivan PF. Cigarettes and oral snuff use in Sweden: Prevalence and transitions. *Addiction*. 2006;101(10):1509-15.
71. Fuller C. Effect of anonymity on return rate and response bias in a mail survey. *Journal of Applied Psychology*. 1974;59(3):292-6.
72. Bruce K, Armstrong EW, Rodolfo Saracci. Principles of exposure measurement in epidemiology. Jennifer L. Kelsey MGM, Paul D. Stolley, Martin P. Vessey, editor. Oxford: Oxford University Press; 1992.
73. Colleen Cook FH, Russel L. Thompson. A Meta-Analysis of Response Rates in Web- or Internet-Based Surveys. *Educational and Psychological Measurement*. 2000;60(6):821-36.

7 Vedlegg

7.1 Kunnskapsevalueringer (grade-skjema)

Roosaar A, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Axell T, Nyren O. Cancer and mortality among users and nonusers of snus. *Int J Cancer*. 2008;123(1):168-73.

Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *J Intern Med*. 2008;264(2):187-94.

Luo J, Ye W, Zendejdel K, Adami J, Adami HO, Boffetta P, 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(9578):2015-20.

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.

Arefalk G, Hambraeus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation*. 2014;130(4):325-32.

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.

Zendejdel K, Nyren O, Luo J, Dickman PW, Boffetta P, Englund A, et al. Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff. *Int J Cancer*. 2008;122(5):1095-9.

Fagerstrom K, Rutqvist LE, Hughes JR. Snus as a smoking cessation aid: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(3):306-12.

Referanse: Roosaar A, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Axell T, Nyren O. Cancer and mortality among users and nonusers of snus. Int J Cancer. 2008;123(1):168-73.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet **
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke insidens av kreft, total- og sykdomsspesifikk mortalitet hos mannlige snusere,</p>	<p>Populasjon: alle personer over 15 år ved studiestart i to kommuner i Uppsala, Sverige, ble invitert til å delta i en spørreundersøkelse og klinisk undersøkelse av munnhulen.</p>	<p>Deltagerne ble fulgt i 223528 (kreft) og 231542 (mortalitet) personår.</p> <p>Hovedfunn: - Kreft: snusere hadde ikke økt total insidens av kreft (HR 1.1, 95% CI 0.9–1.4) sammenlignet med de som ikke brukte tobakk, men økt risiko for røyk-relaterte kreftformer (HR 1.6, 95% CI 1.1–2.5) Ved avgrensning til oro-pharyngeal cancer ble det observert økt risiko hos snusere sammenlignet med aldri-snuser, men dette var ikke signifikant (HR 2.3, 95% CI 0.7–8.3).</p> <p>- Mortalitet: snus var assosiert med en noe økt risiko for total mortalitet (HR 1.10, 95% CI 1.01–1.21; Fig. 2). Snusere over 80 år hadde økt total mortalitet HR 1.23 (95% CI 1.09–1.40) and fordoblet risiko for død grunnet respiratoriske sykdommer HR 2.0 (95% CI 1.2–3.4) sammenlignet med personer som ikke brukte tobakk</p> <p>Størrelsen av bruk er ikke angitt – ingen dose-respons</p> <p>Bifunn: Kreft: uten eksklusjon av røykere fra snusgruppen ble det funnet en 3,1x høyere risiko for røykrelaterte kreftformer sammenlignet med de som ikke brukte tobakk. Røyking gav økt risiko for røyk-relaterte kreftformer sammenlignet med ingen tobakk (HR 2.2, 95% CI 1.8–2.7).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias): Ukjent, ingen deskriptive analyser er beskrevet. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, menn over 15 år i Uppsala, Sverige. Dette hvis man regner med at non-respons bias ikke har hatt stor betydning Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) Eksposisjon ble målt likt, men ikke pålitelig – deltagerne besvarte spørreskjema. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Ja Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, opptil 29 år Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? Ja noen, men langt fra alle. Ikke undersøkt aktivitet, kosthold, KMI, sosioøkonomisk status. Tror du på resultatene? Den observerte økte HR for kreft og total mortalitet ved bruk av snus er lav etter eksklusjon av røykere, men signifikant. Svekket av at det ikke er tatt stilling til mange konfunderende faktorer. Ingen dose-respons. Stor studiegruppe, med lang oppfølgingstid. Resultatet er biologisk plausibelt. – Ja, men med forsiktighet Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja, til en viss grad – eksklusjon av kvinner, non-respons bias og lokale særtrekk ved befolkningen i de to kommunene begrenser overførbarheten. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Forfatterne underbygger resultatene med lignende funn fra tidligere forskning. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Understreker behovet for mer forskning på området. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke: prospektivt design, tilnærmet komplet oppfølging, stort utvalg, lang oppfølgingstid Svakhet: begrenset overførbarhet grunnet manglende deltagelse, konfundere, ingen oppfølging av bruk av tobakk, få tilfeller i snus-gruppen – begrenset statistisk presisjon, ingen dose-respons
<p>Konklusjon</p> <p>Snus er forbundet med økt risiko for kreft og økt mortalitet, men økningen er mye lavere enn for røyk. Snus burde ikke presenteres som et skadefritt alternativ til røyk</p>	<p>Kohorten: menn over 15 år som valgte å delta i studiet og oppgav bruk av enten røyk eller snus ved studiestart eller på noe tidspunkt i livet. 9,976 deltagere totalt.</p> <p>Hovedutfall: første tilfelle av kreft og/eller død</p> <p>Deltagere ble klassifisert som snusere (og aldri røykere), røykere (og aldri snusere) eller kombinasjonsbruk.</p> <p>Deltagere ble fulgt opp via registersøk.</p>		
<p>Land</p> <p>Sverige</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>1973/1974-2002</p>	<p>Viktige konfunderende faktorer: kombinasjonsbruk, alkoholkonsum.</p> <p>Statistiske metoder: Cox regresjon.</p>		

Referanse: Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study Av: M.-P.Hergens, M.Lambe, G.Pershagen og W.Ye			Studiedesign: Prospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet ++
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke risiko for hypertensjon i relasjon til langtidsbruk av snus.	Populasjon: Svenske konstruksjonsarbeidere i tidsrommet mellom 1969 og 1993.	Hovedfunn Between exposed/unexposed: Ingen tobakk vs. snusbruk	Sjekkliste:
Konklusjon Bruk av svensk type snus var assosiert med en moderat økt risiko for hypertensjon.	Kohorter: 120 930 individer som hadde deltatt i gratis helsesjekk utført av Swedish Construction Industry's Organization mellom 1971 og 1993, og besvart spørsmål om snus- og røykestatus på spørreskjema.	Rate/proportion//ratio/rate difference Ingen tobakk = 85 413 Nåværende snusbruk = 32 973 Tidligere snusbruk = 2487 Brukt snus noen gang = 35 517	<ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Sammenlignbare i aldersfordeling, ikke gjort rede for andre likheter/forskjeller Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Målt likt, ikke validert (spørreskjema om snusbruk) Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? nei Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? ja Er det utført frafallsanalyser? Nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? ja Tror du på resultatene? ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Nei Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Hypertensjon er en risikofaktor for kardiovaskulær sykdom – burde oppmuntre til snusslutt
Land Sverige	Ekksklusjon: røykere, ufullstendig eksposisjonsdata, hypertensjon, kun en måling av blodtrykk ila oppfølgingstiden.	How strong is the association (RR)? Høyere prevalens av hypertensjon blant snusbrukere ved baseline: - Tidligere bruk OR 1,04 - Nåværende bruk OR 1,25 - Brukt noen gang OR 1,23	
År data innsamling 1978-1993	Hovedutfall: malign eller benign hypertensjonsdiagnose med eller uten hjerte- og nyresvikt klassifisert etter ICD-10 registrert i pasientregisteret, eller høyt blodtrykk (SBT>160 mmHg eller DBT>100 mmHg) målt ved helsesjekk.	Høyere risiko for hypertensjon i oppfølgingstid hos snusbrukere: - Tidligere bruk RR:0,85 - Nåværende bruk RR 1,43 - Brukt noen gang RR 1,36	
	Viktige konfunderende faktorer: BMI, alder, bosted	What is the absolute risk reduction (ARR)? Ikke beregnet	
	Statistiske metoder: Logistisk regresjonsanalyse ble brukt til å kalkulere sammenhengen mellom snusbruk og hypertensjon ved baseline. Cox regresjonsanalyse ble brukt til å kalkulere assosiasjon mellom snusbruk og hypertensjon med justering for økende alder (som tidsskala).	CI (wide/narrow): Smalt	Hva diskuterer forfatterne som:
		Dose-response? Risikoestimatene var høyere blant nåværende brukere av snus, men det var ikke et klart dose-responsforhold.	<ul style="list-style-type: none"> Styrke: Stor kohort med prospektivt design, flere oppfølgingskontroller og en homogen studiepopulasjon. Svakhet: kun menn, mulighet for misklassifisering av snusbruk, ikke kontrollert for utdanning, fysisk aktivitet eller alkoholbruk. Det er estimert at kun 17% av alle pasienter med hypertensjon kan bli identifisert i Pasientregisteret – kan derfor ha uriktig informasjon om antall med hypertensjon.
		Bifunn Nei	

Referanse: 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 J.Luo, W.Ye, K.Zendehdel, J.Adami, H.O.Adami, P.Boffetta & O.Nyrén			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet ++
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke om det foreligger en assosiasjon mellom snus og kreft i cavum oris, lunge og pancreas.	Populasjon: Svenske konstruksjonsarbeidere i tidsperioden 1969 til 1972. Kohorter: 279 897 mannlige konstruksjonsarbeidere som hadde deltatt på minst en helsesjekk utført av The Construction Industry's Organization for Working Environment, Safety and Health i tidsrommet 1969-1992, med informasjon om snus- og røykestatus. Personer med kreft før studiestart, emigrasjon før studiestart, ugyldig personnummer, samt kvinner ble ekskludert fra utvalget. Egne analyser ble utført på 125 576 menn som oppga at de brukte snus, men aldri hadde brukt røyk.	Hovedfunn Between exposes/unexposed: Rate/proportion//ratio/rate difference 31% brukte snus vs. 55% røykere og 14% ingen tobakk How strong is the association (RR)? Lavt forbruk av snus og - Lungekreft: RR 1,0 - Kreft i munnhule: RR 0,7 - Pancreascancer: RR: 1,9 Høyt forbruk av snus og - Lungekreft: RR 0,7 - Kreft i munnhule: RR 0,9 - Pancreacancer: RR 2,1 What is the absolute risk reduction (ARR)? Ikke beregnet CI (wide/narrow) hovedsakelig smale Dose-response? Ja. Økende RR ved økende snusforbruk beregnet som g/dag Bifunn Røyking og - Lungekreft: RR 10,2 - Kreft i munnhule: RR 2,5 - Pancreascancer: RR 3,5	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Sammenliknbare mtp. Kjønn og alder, ikke diskutert andre bakgrunnsfaktorer. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Utfall og eksposisjon målt likt, men ikke pålitelig. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? nei Var studien prospektiv? nei Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? ja Er det utført frafallsanalyser? nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? ja Tror du på resultatene? ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? nei Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Snus har en mulig helserisiko. Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> Styrke: stor populasjon, høy prevalens av snusbruk. Svakhet: Kohortstudie. Deltagerne kan ha endret tobakksvaner i oppfølgingstid. Selvrappert bruk av tobakk. Få krefttilfeller (sjeldne krefttyper).
Konklusjon			
Snusbruk øker risiko for pancreaskreft. Ingen assosiasjon med kreft i munnhule eller lunge.			
Land			
Sverige			
År data innsamling			
1978-31.12.2004.			

Referanse: 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.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet **
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke sammenhengen mellom bruk av røykfri tobak og total mortalitet og årsaks spesifikk mortalitet	Populasjon: studien bruker resultatet fra NAHNES I (National Health and Nutrition Examination Survey) – 14407 deltagere i alderen 25-74 år fra hele USA, og NHEFS (national epidemiologic followup study) - intervju og klinisk undersøkelse. Kohorten: 12451 deltagere fra NAHNES I/NHEFS som besvarte spm om bruk av røykfri tobakk	Hovedfunn: Deltagere som brukte røykfri tobakk hadde ikke en signifikant økt total mortalitet (HR 1,1 95% KI 0,9-1,3), Total kreftdødelighet (HR 1,1 95% KI 0,6-1,9) eller død som følge av hjerte-karsykdom (HR 1,1 95% 0,8-1,5) sammenlignet med deltagere som ikke brukte tobakksprodukter. Menn som brukte røykfri tobakk hadde en ikke-signifikant økt HR for død som følge av endokrine, metabolske, ernærings og immune sykdommer (HR = 2,4 95% KI 0,7-8,8) og sykdommer i GI (HR = 1,9 95% KI 0,4-9,8). Kvinner som brukte røykfri tobakk hadde en grensesignifikant økt dødelighet som følge av kreft (HR 1,7 95% KI 1,0-2,8).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias) Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias) Nei de som brukte røykfri tobakk var som gruppe eldre, hadde høyere poverty index, lavere inntak av frukt og grønt, lavere aktivitetsnivå, høyere BT og KMI enn røykere og de som ikke brukte tobakk. Det ble korrigert for dette i analysen. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Deltagerne ble tilfeldig utvalgt fra den amerikanske befolkningen. I liket med andre undersøkelser av denne typen er overførbareheten begrenset av non-respons bias. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) Deltagere ble bedt om å oppgi bruk av tobakk. Det ble spurt etter mengde hos røykere, men ikke hos de som brukte røykfri tobakk. Ingen validerte mål. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) 96% av kohorten ble fulgt opp ved minst ett followup point. Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ukjent. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, 20 år. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja - kjønn, alder, rase, økonomisk status, fysisk aktivitet, KMI, alkoholkonsum, røyke-status, BT, kolesterol, arvelighet for kreft. Tror du på resultatene? Usikre resultater, ikke-signifikant eller grensesignifikant. Ingen dose-respons for røykfri tobakk. Studien ble sponset av tobakkindustrien (united states tobacco company) via donasjon til universitetet i i Alabama. Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Til en viss grad Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene er usikre, understreker behovet for mer forskning på området.
Konklusjon	Det ble ikke observert en signifikant sammenheng mellom bruk av røykfri tobakk i NAHNES og de som oppgav bruk nå eller tidligere i NHEFS ble kategorisert som «ever users» (n=1503), 505 (33,6%) av disse hadde aldri røyket. De som aldri hadde brukt røykfri tobakk ble kategorisert som «never users» (n=10948). Analysen ekskluderte alle deltagere >45 år, da «ever users» var en mye eldre gruppe enn «never users» (n=6805)	Between exposures/unexposed: Bruk av røyk HR Rate/proportion//ratio/rate difference How strong is the association (RR)? What is the absolute risk reduction (ARR)? CI (wide/narrow) Dose-response?	
Land	Hovedutfall: død, død som følge av spesifikke sykdomsgrupper (ICD-9)	Bifunn: Deltagerne som oppgav bruk av røykfri tobakk var som gruppe eldre, hadde høyere poverty index, lavere inntak av frukt og grønt, lavere aktivitetsnivå, høyere BT og KMI enn røykere og de som ikke brukte tobakk.	
USA	Viktige konfunderende faktorer: kjønn, alder, rase, økonomisk status, fysisk aktivitet, KMI, alkoholkonsum, røyke-status, BT, kolesterol, arvelighet for kreft	Kombinasjonsbruk var forbundet med en en fordoblet dødelighet som følge av lungekreft sammenlignet med de som bare røykte (HR henholdsvis 22,6 og 13,2).	
År data innsamling	1970-2002	Statistiske metoder: deskriptive analyser, Cox regresjon, SMR	Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> Styrke: prospektiv studie, lang oppfølgingstid (20 år), korrigering for konfundere Svakhet: sannsynligvis stor variasjon innad gruppen grunnet kun never/ever variabel for bruk av røykfri tobakk (bruk tidligere, nå å da til bruk hver dag) , ingen dose-mål, selvrapportert informasjon, ulike grupper (særlig alder), <p>Forfatterne oppgir å ha mottatt støtte fra tobakkindustrien i USA.</p>

Referanse: Discontinuation of Smokeless Tobacco and Mortality Risk After Myocardial Infarction. Av: G.Arefalk, K.Hambræus, L.Lind, K.Michaëlon, B.Lindahl og J.Sundström			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet ++
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke om seponering av snus etter gjennomgått hjerteinfarkt reduserer mortalitetsrisiko i samme grad som ved røykeslutt.	<p>Populasjon: Pasienter behandlet for hjerteinfarkt ved 73 svenske sykehus i perioden 2005-2009, registrert i RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission)</p> <p>Kohorter: 21220 pasienter registrert i SEPHIA-databasen (kontroll etter 2 mnd etter infarkt av pasienter <75 år) med informasjon om snus- og røykestatus.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Between exposed/unexposed: Post-infarkt snusbrukere vs. Sluttet med snus. Post-infarkt røykere vs. Sluttet med røyk</p> <p>Rate/proportion//ratio/rate difference 1799 (snuser) vs. 675 (sluttet) 2675 (røyker) vs. 4259 (sluttet)</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Målt likt, ikke validert (spørreskjema) Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? nei Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? ja Er det utført frafallsanalyser? nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? ja Tror du på resultatene? ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Snuslutt etter hjerteinfarkt kan minske mortalitetsrisiko i oppfølgingsperioden. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke: Stor kohort, både menn og kvinner, lite frafall av deltagere. Svakhet: Baseline 2 mnd etter hospitalisering, flere kan derfor ha dødd under den første innleggelsen eller innen de 2 første månedene. Gruppene inkluderer også snusere som tidligere hadde brukt røyk. Selv om det ble justert for dette, kan røyking ha påvirket resultatet. Ikke justert for alkohol, nikotinlegemidler, rusmidler eller sosial gruppe. Ingen dose-respons. Pasienter >75 år ikke inkludert. Utvalget bestod hovedsakelig av kaukasiske nord-europeere.
Konklusjon	<p>Hovedutfall: Mortalitetsrisiko i oppfølgingstid (maks 5 år) etter hjerteinfarkt.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: alder, kjønn, røyking, arbeidsstatus, deltakelse i hjerterehabilitering, tidligere sykdom (diabetes, hypertensjon, BMI, LDL/HDL-ratio, type infarkt, fysisk aktivitet) og medisiner (ASA, betablokker, ACE-hemmer, statiner).</p>	<p>How strong is the association (RR)?</p> <ul style="list-style-type: none"> Sluttet å snuse HR 0,55 (0,31-0,99) Sluttet å røyke HR 0,54 (0,43-0,71) <p>What is the absolute risk reduction (ARR)? Ikke beregnet</p> <p>CI (wide/narrow): Smalt</p> <p>Dose-response? Nei</p>	
Snusbruk etter hjerteinfarkt ga en nesten doblet risiko for å dø etter gjennomgått hjerteinfarkt.		<p>Bifunn</p> <p>Nei</p>	
Røyking ga en nesten doblet risiko for å dø etter gjennomgått hjerteinfarkt.			
Land			
Sverige			
År data innsamling	<p>Statistiske metoder: Cox regresjonsanalyse</p>		
2005-2009			

Referanse: 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.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet **
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne kardiovaskulær dødelighet hos snusere med de som ikke bruker tobakk og røykere	Populasjon: Svenske konstruksjonsarbeidere i tidsrommet 1971-1974. Kohorten: 135036 menn som hadde deltatt i gratis helsesjekk utført av Swedish Construction Industry's Organization mellom 1971 og 1993, og besvart spørsmål om snus- og røykestatus på spørreskjema.	Hovedfunn: bruk av snus var forbundet med økt risiko for all cause mortalitet (RR 1.4 95% KI 1.3-1.8) og kardiovaskulær død (RR 1.4 95% KI 1.2-1.6), sammenlignet med den tobakksfrie gruppen. Det var ingen forskjell i risiko for kreftdød (RR 1.1 95% KI 0.9-1.4). Den økte risikoen var størst i aldersgruppen 35-55 år, all cause (RR 1.9 95% KI 1.6-2.4) og kardiovaskulær død (RR 2.0 95% KI 1.4-2.9). *tilsynelatende kun justert for alder og bosted. Da det ikke ble spurt om størrelse av bruk av snus, ble det ikke tatt stilling til dose-respons.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias)? Ja • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)? Ukjent • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Nei, kun menn ble inkludert. Det er dog svært få kvinner i denne gruppen. 75% deltagelse i undersøkelse, kjenner ikke karakteristika av de som ikke deltok og kan derfor ikke kommentere på om kohorten er representativ. • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias)? Nei, deltagerne svarte på spørreskjema, ikke validert. Deltagerne ble heller ikke fulgt opp mtp tobakksvaner, risiko for classification bias. • Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei • Var studien prospektiv? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias) Deltagerne ble fulgt opp via registersøk. Dødsårsakregisteret i Sverige har tilnærmet 100% dekning. Det er ikke kommentert på om deltageren har falt fra grunnet emigrasjon. • Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias) Ukjent, tilsynelatende ikke. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja • Tror du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Til en viss grad, må ta hensyn til at dette kun gjelder menn og healthy worker effect. • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Det finnes studier som samsvarer med funn og som motsier dem. • Hva betyr resultatene for endring av praksis? Øker mistanke om at bruk av snus øker risiko for kardiovaskulær sykdom og død, må undersøkes nærmere. Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: stor kohort, rene stimulantia-grupper, oppfølgign via register med tilnærmet 100% dekning • Svakhet: risiko for classification bias, ikke justert for risikofaktorer som høyt kolesterol og alkoholkonsum, HWE
Konklusjon	Både røykere og snusere har høyere risiko for å da av kardiovaskulær sykdom.	Bifunn: personer som anga aktuell bruk av røyk ved studie start hadde høyest dødelighet – all cause, kardiovaskulær og kreft. De som røykte >15 sig/dag hadde høyere dødelighet enn de som røykte <15 sig/dag – dose-respons. Dette var mest fremtredende i gruppen 35-55 år. De som hadde sluttet å røyke for >5år siden ved studiestart hadde noe høyere kreftdødelighet (RR 1.3 95% KI 1.1-1.6), men tilnærmet lik all cause og kardiovaskulær dødelighet.	
Land	Sverige		
År data innsamling	1974-1985		
	6297 snusere uten tidligere eller aktuell bruk av andre tobakksprodukter ble inkludert. Deltagerne ble fulgt opp gjennom det svenske dødsårsaksregisteret. Hovedutfall: død all cause, kardiovaskulærdød, kreftdød Viktige konfunderende faktorer: alder, bosted, KMI, høyt blodtrykk, diabetes, kardiovaskulær sykehistorie Statistiske metoder: ukjent, Mantel-Haenszel Estimate		

Referanse: Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff Av: K.Zendehel, O.Nyrén, J.Luo, P.W.Dickman og P.Boffetta			Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie
			Grade - kvalitet ++
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke insidens av øsofagus- og ventrikkelkreft ved bruk av røyk og snus</p>	<p>Populasjon: Svenske konstruksjonsarbeidere i tidsperioden 1969 til 1972.</p> <p>Kohorter: 336 381 mannlige konstruksjonsarbeidere som hadde deltatt på minst en helsesjekk utført av The Construction Industry's Organization for Working Environment, Safety and Health i tidsrommet 1969-1992, med informasjon om snus- og røykestatus.</p> <p>Ekksklusjon: kvinner, feil personnummer, manglende informasjon om BMI eller kreft før studiestart.</p> <p>Hovedutfall: kreft I spiserør eller magesekk</p> <p>Viktige konfunderende faktorer: Røyking, alder og BMI</p> <p>Statistiske metoder: Cox regresjonsanalyse for estimat av RR.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Between exposes/unexposed:</p> <p>Rate/proportion//ratio/rate difference 28% brukte snus 58% røykere 12% snusbruk, aldri røyket 30,3% aldri brukt tobakk</p> <p>How strong is the association (RR)? Kreft i magesekk: - Nåværende røyking RR 2,3 (cardia) og RR1,4 (ikke cardia) - Snusbruk RR 1,0 (cardia) og RR1,1 (ikke cardia) - Kun snus RR 0,9 (cardia) og 1,4 (ikke cardia)</p> <p>Kreft i spiserør: - Nåværende røyking RR 2,9 (adenokarsinom) og RR 7,6 (plateepitelkarsinom) - Snusbruk RR 1,0 (adenokarsinom) og RR 1,0 (plateepitelkarsinom) - Kun snus RR 0,2 (adenokarsinom) og RR 3,5 (plateepitelkarsinom)</p> <p>What is the absolute risk reduction (ARR)? Ikke beregnet</p> <p>CI (wide/narrow) hovedsakelig smale</p> <p>Dose-response? Ikke undersøkt for snus. Ved røyking økende RR ved økende bruk for plateepitelkarsinom i spiserør.</p> <p>Bifunn Ingen</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Nei Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Sammenlignbare mtp. Kjønn og alder, ikke diskutert andre bakgrunnsfaktorer. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Utfall og eksposisjon målt likt, men ikke pålitelig (spørreskjema). Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? nei Var studien prospektiv? nei Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? ja Er det utført frafallsanalyser? nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja, gjennomsnittlig oppfølgingstid 33,5 år Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? ja Tror du på resultatene? ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? nei Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Røyking gir økt risiko for kreft i spiserør og magesekk, snus gir en liten økt risiko for kreft i spiserør og magesekk. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> Styrke: stor populasjon, høy prevalens av snusbruk. Svakhet: Deltagerne kan ha endret tobakksvaner i oppfølgingstid. Selvrappert bruk av tobakk med økt risiko for misklassifisering. Tobakksfri gruppe kan ha inneholdt røykere ettersom de som ikke røykte når spørreundersøkelsen ble foretatt i 1971-75 ble bedt om å hoppe over spørsmålet. Få krefttilfeller. Ingen informasjon om kosthold, alkohol.
Konklusjon			
Røyking gir økt risiko for kreft i spiserør og magesekk. Snus gir økt risiko for kreft i spiserør og magesekk.			
Land			
Sverige			
År data innsamling			
1978-1993			

Referanse: Snus as a Smoking Cessation Aid: A Randomized Placebo-Controlled Trial Av: K. Fagerstrom, L.E. Rutqvist, J.R. Hughes			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet +++
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke snus som middel i røykeslutt – øker det sluttraten?	Rekruttering deltakere Via ClinicalTrials.gov. 250 deltagere fordelt på 5 forskningsentre i USA. Inklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> - Røyker mer enn 9 sigaretter per dag (gj.snitt siste måned) - Dagligrøyker mer enn 1 år - Motivert for å slutte ved bruk av røykfritt tobakksprodukt - God helse - God munnhelse - I et stabilt boforhold og har telefon Eksklusjonskrit. <ul style="list-style-type: none"> - Brukt røykfritt tobakksprodukt siste 6 mnd eller annen type legemiddel for røykeslutt - Ikke i stand til å være uten nikotinprodukter i løpet av studiet - Nåværende munnsykdom som kan bli verre av intervensjonen 	Hovedfunn Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Lav sluttate i hele studiepopulasjonen. Snus vs. Placebo (ref) <ul style="list-style-type: none"> - 6 uker: OR 2,3 (sig.) - 16 uker: OR 2,4 (sig) - 28 uker: OR 1,9 (non-sig) Bifunn – andre viktige endepunkter Ingen	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? 250 av 485 potensielle deltagere som møtte inklusjonskriterier • Var gruppene like ved starten? Ja, men liten overvekt av tidligere bruk av nikotinerstatningsprodukter og legemidler for røykeslutt i snus-gruppen. • Randomiseringsprosedyre? Ja, henvist av dataprogram i forholdet 1:1 til placebo eller eksposisjonsgruppe • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja, dobbelt blindet
Konklusjon			
Ingen langtidseffekt av snus som røykeavvennings-middel			
Land			
USA			
År data innsamling			

<p>Februar 2009- Mars 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sykdomshistorie med renal, hepatisk, neurologisk eller kronisk pulmonal sykdom - Historie med kardiovaskulær sykdom, inkludert hjerteinfarkt, siste 3 mnd - Historie med misbruk av alkohol eller annen substans (ikke sigaretter) siste året. <p>Datagrunnlaget 250 deltagere, randomisert til snus- eller placebogruppe. Like mtp alder, kjønn, vekt, antall sigaretter daglig, tidligere slutforsøk.</p> <p>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Sluttet å røyke målt mellom uke 6.-uke 28 vha selvrapporing samt CO-måling i ekspirasjonsluft (bekreftet dersom <8ppm)</p> <p>Eksponeeringsvariabler (validert/ikke validert) Snusprodukt enten 0,5g eller 1,0g Placeboprodukt uten nikotin eller tobakk, med lignende utseende, lukt og smak.</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Antall sigaretter daglig, tidligere slutforsøk, tidligere bruk av røykfritt tobaksprodukt, tidligere brukt niktotinprodukter til røykeslutt</p> <p>Statistiske metoder Logistisk regresjonsanalyse for å undersøke forskjell mellom gruppene.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? Delvis – selvrapporing og CO i ekspirasjonsluft. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Hva er resultatene? Presisjon? Ingen forskjell mellom produkt og placebo i langtidsavhold fra røyking. • Kan resultatene overføres til praksis? • Nei • Ble alle utfallsmål vurdert? • Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? • Nei, ingen økt slutttrate for røyking samt usikkert skadeomfang ved bruk av snus. • Annen litteratur som styrker resultatene? • Ja <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>-styrke: randomisert, dobbelt blindet</p> <p>-svakhet: lite erfaring hos medhjelpere i studien, metoden brukt for rekrutering (liten kultur for røykfri tobakk i USA, selektert fra database), den kliniske settingen (få oppfølgingsmøter) og lavt forbruk av snusproduktet. Studien er finansiert av Swedish Match</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja. Det er vanskelig å slutte å røyke.</p>
------------------------------------	---	--	--