

Tobakk og helseskader –

• AV IVAR SØNBØ KRISTIANSEN, INSTITUT FOR SUNDHEDSTJENESTEFORSKNING
– SUNDHEDSØKONOMI, SYDDANSK UNIVERSITET, ODENSE.



Ivar Sønbo Kristiansen;

distriktslege i Aure og Kvæfjord 1974–83 der han holdt opplysningsforedrag om bl.a. røyking. Ass. fylkeslege 1983–87 og deretter samfunnsmedisinsk forskning i Tromsø, Oslo og Odense. Forskningen har hatt fokus på legemarked, effekt av lønssystemer på primærlegers praksis og økonomisk evaluering av helsetiltak. Hovedfokus i forskningen er for tiden risikobegreper og risikokommunikasjon.

Det er grunn til å tro at tobakksrøyking er den enkelt-faktor som bidrar mest til å forkorte levetiden i Norge. Amerikansk tobakksindustri visste om tobakkens helseskader i lang tid uten å informere sine kunder. Filmen «Insider» gir et rystende bilde av hvordan det kunne gå med ansatte i amerikansk tobakksindustri dersom de våget å si offentlig hva de visste om tobakkens effekter. Det er derfor ikke overraskende at holdningene har blitt stadig mer negative til tobakk, dens produsenter og endog røykerne. I en tid med sterk kollektiv fordømmelse er det imidlertid en fare for at vi mister evnen til kritisk tenkning. I denne artikkelen vil jeg vise eksempler på at forskere fraviker elementære vitenskapelige prinsipper når de beskriver tobakkens virkninger.

Får du munnhulekreft av snus?

På norske snusesker finnes en uforbeholden advarsel om at bruk av snus er kreftfremkallende. I november 1999 ble denne advarselen diskutert i Stortinget på bakgrunn av to svenske pasient-kontroll-studier som ikke viste sammenheng mellom kreft og snusbruk. Sanner og medarbeidere skrev derfor en artikkel i Tidsskriftet der de foretok «en kritisk vurdering av de to svenske undersøkelsene samt en samlet vurdering av om den nåværende helseadvarselen, at snus er kreftfremkallende, fortsatt er riktig».¹

De norske forfatterne fører i marken en del studier som etter deres oppfatning skal dokumentere at snus er kreftfremkallende. Av primærstudier nevnes fire pasient-kontrollstudier som alle «viste (ISK's fremheving) at bruk av snus økte risikoen for kreft i munnhulen». Enhver elementær epidemiologi-bok angir imidlertid en rekke svakheter ved pasient-kontrollstudier. Den nøkterne forsker ville nok derfor uttrykke seg adskillig mer forsiktig enn Sanner. I tre av de fire studiene kunne iflg Sanner den relative risiko eller odds ratio ikke utregnes. Det angies heller ingen originalpublikasjoner for de tre studiene. Da odds-ratio er hovedresultatet i en pasient-kontroll-studie, er det uforståelig at noen tør legge vekt på disse tre studier. Hvem vil legge vekt på en dødelighets-studie der man ikke kan angi noen dødelighet? Mer overbevisende er den fjerde studien fra North Carolina der relativ risiko er opptil 47,5 og høyst sig-

holder forskningen mål?

nifikante (95% KI 9,1-249,5)². I debatten om advarselen på norske snusdåser kunne det likevel ha interesse at Carolina-snusen er fremstilt på en annen måte enn den norske og svenske, og at resultatene derfor ikke nødvendigvis er gyldige for Norge. Blot og medarbeidere har senere bekreftet Carolina-funnene i en annen amerikansk undersøkelse av tobakksbruk blant kvinner og menn, men påviste signifikant sammenheng bare for kvinner³.

Når det gjelder de svenske undersøkelsene, var det ingen signifikante effekter i den ene av dem. I den andre fant man

en sammenheng mellom munnhulekreft og tidligere bruk av snus hos aktive røykere (odds ratio 3,1, 95% KI 1,4-6,8)⁴. Derimot fant man ingen statistisk sammenheng mellom snusbruk og munnhulekreft i noen av de andre pasientgruppene, heller ikke blant aktive snusbrukere. Sanner & Co angir likevel at «det var økt risiko ...både hos dem som aldri har røkt (OR 1,8, 95% KI 0,9-3,5) og» De tar altså både i dette og to andre tilfeller ikke-signifikante resultater til inntekt for at snus er kreftfremkallende. Dette rettferdiggjøres senere med antagelser om at snus gir økt risiko i et lite område av munnhulen der snusen anbringes, mens an-



Foto: Torgeir Gilje Lid

dre kreftlokalisasjoner ikke har sammenheng med snusbruk. Sanner & Co mener derfor at de svenske resultatene kan ha blitt «fortynnet» fordi de hadde med kreft i et for stort område.

«Fortynningshypotesen» kan meget vel være gyldig. Men den er bare en hypotese så lenge den ikke underbygges med epidemiologiske data. Svenske forskere har imøtegått Sanners hypotese⁵. Sanner har altså støtte for påstanden om at snus er kreftfremkallende i eldre amerikanske studier, mens nyere svenske, og sannsynligvis mer relevante studier, ikke gir sikre indikasjoner. Skal vi basere norsk tobakkspolitikk på studier uten fyldestgjørende resultatpresentasjon, på studier av produkter som ikke brukes i Norge, eller på ikke-signifikante resultater?

Dersom Sanner & Co hadde gjort seg umaken å gjøre et Medline-søk, ville de ha funnet 357 artikler under søkeordene «tobacco, smokeless» og «mouth neoplasms». De ville også ha funnet en norsk studie som tyder på at snus kan gi kreft⁶. Dersom de hadde gått videre med standard metoder for systematiske oversikter, ville de ha vurdert de aktuelle publikasjoner mht kvalitet, ekskludert studier som ikke holdt kvalitetsmessig mål (f.eks. pasient-kontrollstudier der odds ratio ikke er angitt) og sittet tilbake med argumenter for og imot hypotesen at snus gir kreft i munnhulen. Det er meget vel mulig at en slik gjennomgang ville ha indikert at snusbruk kan fremkalle kreft, og jeg mener derfor ikke å påstå at snus er ufarlig. Poenget er derimot at Sanner & Co trekker en ytterst tvilsom konklusjon utfra den litteratur de har vurdert.

Hvor mange sykdommer kan du få av tobakksrøyking?

I NOU 2000: 16 om tobakksindustriens erstatningsansvar gjennomgår forfatterne i kapittel 3 det faglige grunnlag for at tobakksrøyking gir helseskader⁷. Man ville vente at en slik oversiktsartikkel som skal legge grunnen for milliard-søksmål i rettsapparat, skulle oppfylle alle moderne kvalitetskrav til en systematisk litteraturoversikt. Vi ville vente systematiske elektroniske og manuelle søk etter publikasjoner, strenge kvalitetskrav med eksklusjon av artikler som ikke holder mål. Randomiserte studier ville bli verdsatt høyere enn kohort-studier, pasient-kontroll-studier og i særdeleshet case-reports og ekspert-vurderinger. Siden det (av gode grunner) ikke er gjort randomiserte studier på effekter av tobakksrøyking, ville man vente at NOU'en ga leseren en grundig innføring i de særlige metodeproblemer man står overfor når man skal vurdere sykdommer som kan ha mange ulike årsaker, og der risikofaktorer ikke behøver være årsaksfaktorer, men markører for en årsaksfaktor som er utelatt fra analysene (såkalt confounding).

NOU'en plager imidlertid ikke sine lesere med å trekke frem metodeproblemer, kvalitetsgradering av primærstudier eller mulighet for bias og confounding. Heller ikke får leseren vite hva slags systematikk som ligger til grunn for den dokumentasjon som fremlegges. Den gir i stedet til beste sidevis med påstander om ulike typer helseeffekter som begrunnes med toksikologiske argumenter, oversiktsartikler hvis kvalitet leseren ikke kan vurdere og ulike epidemiologiske studier. En del påstander om helseeffekter gies overhodet ingen begrunnelse. Over 20 sider får leseren vite om ca 65 ulike helseeffekter av passiv eller aktiv røyking. Effektene er alt fra lungekreft og astma til struma, nedsatt skoleprestasjon og kreft i kvinnens ytre kjønnsorganer (vulva). En del påstander om helseeffekter blir gitt uten litteratur-referanse, og et fåtall effekter er angitt med konfidensintervall.

Det vil føre for langt å gå inn på alle de spørsmål den kritiske leser sitter igjen med etter å ha lest NOU'en omtale av helseskader. Noen få aspekter fortjener likevel omtale. At røyking har utviklet seg til å bli et klassefenomen, diskuteres ikke i relasjon til studier av helseskader. Det finnes en betydelig faglitteratur som tyder på at sosial klasse påvirker helsen i negativ retning. Når røykere har høyere forekomst av en rekke sykdommer, kan sosial klasse være noe av forklaringen, og det er langt fra sikkert at man fjerner denne effekten selv om man justerer for inntekt og utdanning⁸. Dette betydelige metodeproblemet forbigås i taushet.

Kreft i vulva kan stå som eksempel på nivået. Leseren får vite at røykeren dobler sin risiko for vulvakreft ved å røyke, men det sies intet om mulighetene for confounding. Den fantasifulle leser vil nok la tankene gå til Bill Clinton. Mer naturlig er det å spørre om røykingen kan være markør for andre årsaksfaktorer så som sosial klasse, hygiene eller seksualadferd. Man vil vente at pasientopplysninger om røykevaner er mer korrekte enn informasjon om hygiene og seksualvaner. Det er derfor neppe mulig å sikre seg mot at man overvurderer effekten av tobakk selv om man justerer for hva kvinnene måtte oppgi om sine seksualvaner eller sin hygiene.

Personlig er jeg ikke i tvil om at tobakksrøyking er årsak til lungekreft og andre alvorlige sykdommer. Spørsmålet er imidlertid hvor stort antall sykdommer og hvor sterke effektene er. Kan det tenkes at en del av NOU'ens resultater er uttrykk for statistisk samvariasjon uten årsaks-sammenheng? Det er forståelig at en offentlig utredning ikke kan gi en fyldestgjørende dokumentasjon av hver enkelt av alle de helse-effekter tobakksrøyking kan tenkes å ha. Likevel er det ikke tillitvekkende at forfatterne i så liten grad redegjør for den metode de har brukt for å frem-

hente informasjon, om dokumentasjonsproblemer og alternative tolkninger av funn de refererer. Dersom forfatterne tar metodeproblemene på alvor – hvorfor har de ikke redegjort for dem?

Blir du skjør av å røyke?

Ukritisk beskrivelse av tobakkseffekter er ikke et særnorsk fenomen. British Medical Journal publiserte i 1997 en undersøkelse av sammenhengen mellom røyking, benmineraltetthet (BMD) og lårhalsbrudd⁹. Forfatterne konkluderte at «the association of smoking with low bone density and hip fracture is undoubtedly cause and effect.» Forfatterne baserte konklusjonen på 29 studier av røyking og BMD, men bare tre av dem hadde justert for kroppsvekt eller andre determinanter for BMD som f.eks. sosial klasse. Det ble altså ikke justert for confounding i flertallet av studiene. I 19 studier av lårhalsbrudd var det gjort justering for confounding i bare 4. Forfatterne rettferdiggjør den manglende confounding-kontrollen ved å vise til at justeringen hadde hatt liten effekt i de få studier der den ble gjort. Forfatterne unnlater helt å fortelle leseren at alle studier kan gi skjeve resultater enten det er justert for kjente confoundere eller ikke. Et kjent eksempel på dette er pausale kvinner.

Et flertall observasjonsstudier har vist (på samme måte som røyking «undoubtedly» øker risikoen for brudd), en «sikker» beskyttende effekt av østrogen. Da den første større randomiserte studie ble publisert i 1998, viste den overhodet ingen effekt på infarkttrisikoen¹⁰.

Publikasjonsbias?

Det er vel kjent at det er lettere å få publisert noen typer resultater enn andre. En norsk forskergruppe fant at røykende gravide hadde lavere risiko for preeklampsi enn ikke-røykende i en stor studie. De hadde problemer med å få resultatene publisert og ble møtt med aggresjon når de presenterte dem på kongresser.

En annen forskergruppe studerte et vanlig og plagsom lidelse hos middelaldrende og eldre mennesker. Overraskende fant de at røykere hadde signifikant lavere risiko for tilstanden. De hadde ingen plausibel forklaring på funnet, og utelot det fra publikasjonen. Hadde funnet blitt utelatt dersom effekten hadde vært motsatt?

I metaanalyser kan man vurdere mulighetene for publikasjonsbias ved å se om resultatene i ulike studier har den fordeling man ville vente ved fravær av publikasjonsbias. En gjennomgang av litteraturen om passiv røyking og lungekreft tyder på slik bias¹¹. Denne bias kan bety at passiv røyking ikke øker kreftrisikoen med så mye fra som fra 24%,

men 15%. Påstanden har møtt kritikk, men det er uklart for meg hvordan kritikerne med sikkerhet kan vite at alle studier av passiv røyking faktisk er publisert.

Hvor mange dør av røyking?

Det er ikke uvanlig å se angivelser for mange som dør av tobakksrøyking. Disse tallene skal neppe tolkes dithen at røykerne hadde fått evig liv dersom de ikke hadde røykt. Snarere er de vel uttrykk for at røykere dør tidligere enn de behøvde. Man kan beregne det gjennomsnittlige levestapet hos røykere sammenlignet med ikke-røykere. Forskjellen er i størrelsesorden 5 år. Hvordan dette tapet fordeler seg blant røykerne, kan man imidlertid ikke si noe om på basis av overlevelsesanalyser. Overlevelseskurvene vil nemlig se likedan ut enten alle taper 5 år eller færre taper mer enn 5 år. Personlig tror jeg alle taper noe levetid på røyking, men ingen kan med sikkerhet si hvor mange som «dør av røyking».

Hva nå?

Vi vil aldri med sikkerhet få vite hvor mange typer helseeffekter tobakksrøyking gir og hvor store effektene er. Forklaringen er simpelthen at det ikke foreligger randomiserte studier. Når røyking 20-dobler risikoen (1900% økt risiko!), og lungekreft nesten ikke finnes hos ikke-røykere, kan det ikke være rimelig tvil om årsakssammenhengen. Det finnes nok flere tilsvarende eksempler, men når NOU'en angir ca 65 ulike helseeffekter, må man spørre om alle de statistiske sammenhengene er uttrykk for årsakssammenheng. Dette spørsmålet blir ikke mindre påtrengende av å forbigå metodeproblemene i taushet.

Vi står foran flere dilemma. Skal vi stille mindre strenge krav til tobakksrelatert forskning fordi tobakksindustrien har opptrådt grovt uetisk? Fordi vi med stor grad av sikkerhet kan hevde at tobakksrøyking gir lungekreft og annen alvorlig sykdom? Eller skal vi stille samme krav til dokumentasjon her som til kirurgi eller legemidler. Trolig er alle enig i at samfunnet bør iverksette tiltak mot tobakksbruk selv om dokumentasjonen er mindre god enn vi kunne ønske. Spørsmålet er om vitenskapelige publikasjoner skal skjule usikkerhet og metodeproblemer og om publikum skal få vite om usikkerheten. Personlig er jeg ikke i tvil om hva svarene er på disse spørsmål. Forskningen faller dersom kvalitetskravene skal tilpasses det som er politisk korrekt eller hva vi tror publikum tåler å få vite. Forøvrig tror jeg mange er i stand til å ha to tanker i hodet samtidig: (1) Det er betydelig metodeproblemer i tobakksforskningen; (2) Det er ingen rimelig tvil om at røyking gir lungekreft og annen alvorlig helseskade. Det tobakksforebyggende arbeide må hvile på troverdighet, og troverdigheten bevares best ved åpenhet og redelighet.

Referanser

1. Sanner T, Dahl JE, Andersen A. Kreftrisiko ved bruk av snus. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 2000;120:1669-71.
2. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. *N.Engl.J Med.* 1981;304:745-9.
3. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48:3282-7.
4. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *Int.J Cancer* 1998;77:341-6.
5. Rutqvist LE, Lewin F. Cancerrisiker med snus?. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 2001;121:506-7.
6. Heuch I, Kvale G, Jacobsen BK, Bjelke E. Use of alcohol, tobacco and coffee, and risk of pancreatic cancer. *Br.J Cancer* 1983;48:637-43.
7. NOU 2000:16. Tobakksindustriens erstatningsansvar. Oslo: Sosial- og helsedepartementet, 2001.
8. Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. Cross sectional study of differences in coronary artery calcification by socioeconomic status. *BMJ* 2000;321:1262-3.
9. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315:841-6.
10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group [see comments]. *JAMA* 1998;280:605-13.
11. Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *BMJ* 2000;320:417-8.

Forfatteren er lektor ved Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet i Odense. Han har vært medlem av fagrådet i Statens Tobakkskaderåd. Han møtte i 1999 tre representanter for Phillip Morris for å diskutere økonomiske aspekter ved tobakksrøyking, men har senere aldri vært invitert til samtaler. Han har aldri samarbeidet med tobakksindustrien og aldri mottatt honorar eller annen støtte.

