



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2021 30 stp
Fakultetet for landskap og samfunn

Snus, svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet hos kvinner med inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

Associations between use of snuff, pregnancy
outcomes and disease activity among women with
inflammatory bowel disease (IBD)

Lars Åge Sjølie Andresen
Master i folkehelsevitenskap

Forord

Foranledningen til at denne oppgaven ble til er min interesse for epidemiologiske studier. Samtidig har jeg under studietiden blitt nysgjerrig omkring den økte snusbruken i Norge, og hvordan dette påvirker vår helse. Dette var mitt utgangspunkt for å finne et forskningsspørsmål som kunne forene epidemiologi og snusbruk.

Det har vært krevende for meg å skrive denne masteroppgave i en periode i livet hvor jeg har en jobb som krever min fulle oppmerksomhet, har fire barn under 10 år, nettopp flyttet og pusser opp både inne og ute. Koronasituasjonen har også gjort dette til en ensom prosess. Samtidig har jeg funnet ro ved å sette meg ned foran datamaskinen, og gjort dypdykk i spennende litteratur og statistikkprogrammer. Det er en erfaring jeg vil ta med meg resten av livet, og jeg er utrolig takknemlig for å kunne koble meg på, og utforske uoppdagede marker sammen med fagfolk av ytterste klasse innen feltet IBD.

Jeg vil rette en stor takk til barna mine som har holdt ut med en noe til tider frustrert far som snakker om statistikk, epidemiologi og risikofaktorer. Dere elsker at pappa også «går på skole». Rut, min bestevenn og kone: Takk for at du alltid støtter meg, og backer meg når jeg trenger det, enten om det er praktisk eller psykisk. Jeg kunne aldri gjort dette uten deg!

Jeg vil også rette en enorm takk til min hovedveileder og professor Geir Aamodt ved Norges miljø- og biovitenskaplige Universitet. Du har egenskaper som strekker seg langt utover det man kan forvente av en veileder. Alle som kjenner deg, eller som har vært i kontakt med deg vet at du er svært kunnskapsrik, og du har en helt spesiell evne til å videreformidle og forklare kunnskap. Jeg har lyst til å gi deg en ekstra takk for din personlighet. Du er tålmodig, oppriktig interessert, og gjennomgående støttende på et menneskelig plan. Det merkes, og det motiverer for å levere godt. Samtidig har våre samtaler hatt en stress-bufrende effekt. Uten deg ville dette prosjektet ikke vært gjennomførbart! Jeg vil også takke min biveileder May-Bente Bengtson ved Sykehuset i Vestfold for verdifulle innspill. Sist, men ikke minst vil jeg rette en stor takk til meg selv, bra jobba Lars! You did it!



Lars Åge Sjølie Andresen
Ski, Mai 2021

Sammendrag

Bakgrunn: Studier har vist at kvinner med inflammatorisk tarmsykdom (inflammatory bowel disease/IBD) har økt risiko for uheldige svangerskapsutfall som liten for svangerskapsalder (small for gestational age/SGA) og for tidlig fødsel (Preterm birth/PTB). Det er kjent at tobakksrøyking påvirker både svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet hos kvinner med IBD. Det er liten kunnskap om snusbruk og svangerskapsutfall for denne gruppen.

Metode: Vi benytter data hentet fra Den norske mor, far og barn-undersøkelsen (MoBa). For gravide kvinner med IBD har vi informasjon om medisinførbbruk, sykdomsaktivitet og operasjoner knyttet til sykdommen fra spørreskjemaet innsamlet i prosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors*. Svangerskapsutfall er fra medisinsk fødselsregister og andre relevante variabler fra Q1 i Moba. Vi benyttet regresjonsanalyse for å undersøke sammenhengen mellom snusing før/under svangerskapet og sykdomsaktivitet, samt de ulike svangerskapsutfallene fødselsvekt og svangerskapslengde, og vi justerte for konfundere. Vi utførte en medieringsanalyse for å undersøke om sykdomsaktivitet eller svangerskapsvektøkning (Gestational weight gain/GWG) var medierende faktorer for sammenhengen mellom snus og henholdsvis fødselsvekt og svangerskapslengde.

Resultat: Vi fant ingen signifikante sammenhenger mellom snusing og SGA ($p=0.641$) og PTB ($p=0.856$). Vi fant heller ingen sammenheng mellom snus og sykdomsaktivitet ($p=1.0$). Fordelingen av fødselsvekt og svangerskapslengde blant snusere og ikke-snusere viste ikke statistiske signifikante sammenhenger mellom mors snusing og barnets fødselsvektvekt og svangerskapslengde ($p=0.136$ og 0.141). Vi fant ikke statistiske sammenhenger mellom snusing og svangerskapslengde når vi kontrollerer for utdanning, kroppsmasseindeks (body mass index/BMI) og røyking. Vi fant en statistisk signifikant sammenheng mellom snusing og barnets fødselsvektvekt ($p=0.011$) i den justerte analysen. Kvinner med IBD som snuser får i gjennomsnitt et barn som veier 516 gram mer enn de kvinnene med IBD som ikke snuser. Vi fant ingen medieringseffekt av GWG eller sykdomsaktivitet.

Konklusjon: Vi har i denne studien ikke funnet grunnlag for at bruk av snus fører til uheldige svangerskapsutfall som SGA eller PTB for kvinner med IBD som snuser før/under svangerskapet. Vi fant heller ingen sammenheng mellom snusbruk og sykdomsaktivitet. Vi fant at kvinner med IBD som snuser i gjennomsnitt får et barn som veier 516 gram mer enn de kvinnene med IBD som ikke snuser.

Summary

Background: Studies have shown that women with inflammatory bowel disease (IBD) have an increased risk of adverse pregnancy outcomes such as small for gestational age (SGA) and preterm birth (PTB). It is known that tobacco smoking affected both birth outcome and disease activity in women with IBD. There is little knowledge about snuff use and pregnancy outcomes for this group.

Method: We use data from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). For pregnant women with IBD, we have information about medicine consumption, disease development and operations related to the disease from the questionnaire collected in the project *IBD in pregnancy and environmental factors*. Pregnancy outcomes are from the medical birth register and other relevant variables from Q1 in MoBa. We used regression analysis to investigate the relationship between snuff use before/during pregnancy and disease activity, as well as the different pregnancy outcomes including birth weight and gestational age, and we adjusted for confounders. We performed a mediation analysis to investigate whether disease activity or gestational weight gain (GWG) were mediating factors for the relationship between snuff use and birth weight and gestational age, respectively.

Result: We found no significant correlations between snus and SGA ($p=0.641$) and PTB ($p=0.856$). We also found no association between snuff and disease activity ($p=1.0$). The distribution of weight and length of pregnancy among snuff users and non-snuff users did not show statistically significant correlations between the mother's snuff use and the child's weight and length of pregnancy ($p=0.136$ and 0.141). We did not find statistical correlations between snuff use and length of pregnancy when we check for education, BMI and smoking. On the other hand, we found a statistically significant relationship between snuff-use and the child's weight ($p=0.011$) in the adjusted analysis. The children of women with IBD who use snuff weigh an average of 516 grams more than children of women with IBD who do not use snuff. We found no mediating effect of GWG or disease activity.

Conclusion: In this study, we have not found a basis for the use of snuff leading to negative birth outcomes such as SGA or PTB for women with IBD who use snuff before or during pregnancy. We also found no connection between snuff use and disease development. We found that women with IBD who use snuff on average have a child who weighs 516 grams more than those women with IBD who do not use snuff.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	2
Summary	3
Innholdsfortegnelse	4
Tabeller	5
Forkortelser og nøkkelord	6
Introduksjon	7
Bakgrunn.....	7
Formål.....	11
Empirisk rammeverk	12
IBD.....	12
Sykdomsaktivitet.....	12
SGA.....	13
PTB.....	13
Snus.....	14
Materiale og metode	14
Design.....	14
Studiepopulasjon.....	14
Utfall.....	16
Eksposering.....	16
Konfunderende variabler.....	16
Statistiske analyser.....	17
Kji-kvadrat test.....	17
Logistisk regresjonsanalyse.....	17
Lineær regresjonsanalyse.....	18
Medieringsanalyse.....	18
Litteratursøk.....	18
Etikk.....	19
Resultater	20
Diskusjon	21
Tilfeldigheter.....	21
Seleksjonsskjevhet.....	22
Informasjonsskjevhet.....	22
Konfundering.....	23
Ekstern validitet.....	24
Kausalitet.....	24
Folkehelserelevans.....	25
Konklusjon	27
Referanser	28
Snus, svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet hos kvinner med inflammatorisk tarmsykdom (IBD)	31
Vedlegg 1: Endringsmelding REK 06.01.2020.....	53
Vedlegg 2: Endringsmelding til personvernombudet 04.03.2020.....	55
Vedlegg 3: IBD under svangerskapet.....	56

Tabeller

Tabell 1: Demografi og eksponeringsvariabler fordelt på kvinner som snuser/ikke snuser. Utvalget på 423 kvinner er fra Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008	s. 40
Tabell 2: Resultater fra kji-kvadrat test. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008	s. 42
Tabell 3A: Resultater fra logistisk regresjonsanalyse. Snusing og sykdomsaktivitet. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008	s. 43
Tabell 3B: Resultater fra lineær regresjonsanalyse. Snus og svangerskapslengde samt snusing og fødselsvekt. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008	s. 44
Tabell 4: Resultater fra medieringsanalysen. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008	s. 46

Forkortelser og nøkkelord

IBD Inflammatorisk tarmsykdom (Inflammatory bowel disease)

SGA Liten for svangerskapsalder (Small for gestational age)

PTB For tidlig født (Preterm birth)

GWG Svangerskapsvektøkning (Gestational weight gain)

MoBa Den norske mor og barn-undersøkelsen (The Norwegian Mother and Child Cohort Study)

REK Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (Regional Comitees for Medical and Health Research Ethics)

BMI Kroppsmasseindeks (Body mass index)

FHI Folkehelseinstituttet

Nøkkelord: Den norske mor, far og barn-undersøkelsen; inflammatorisk tarmsykdom; ulcerøs kolitt; crohns sykdom; snus; svangerskapsutfall; sykdomsaktivitet

Introduksjon

Bakgrunn

Helse er omfattende, påvirkes av mange faktorer og har ulike definisjoner. Verdens helseorganisasjon (WHO) definerer helse som «*en tilstand av fullstendig fysisk, mental, og sosialt velvære og ikke bare fravær av sykdom og lyte*» (WHO, 2021b).

Alle mennesker påvirkes av miljøet rundt seg, og dette har innflytelse på vår helse (Mæland, 2016). Det står derfor sentralt av vi legger til rette på en slik måte at vårt samfunn i størst mulig grad fasiliteter, og sikrer et godt miljø omkring oss.

I lov om folkehelsearbeid fra 2011 står det at lovens formål er å «*fremme befolkningens helse, trivsel, gode sosiale og miljømessige forhold og bidra til å forebygge psykisk og somatisk sykdom, skade eller lidelse*». Videre står det i kapittel 2 §7, at «*kommunen skal iverksette nødvendige tiltak for å møte kommunenes folkehelseutfordringer*». Et eksempel som trekkes frem er tobakksbruk (Omsorgsdepartementet, 2021a). I Norge er det færre som benytter tobakksrøyk en hva det har vært tidligere. Imidlertid har snusbruk i større grad blitt utbredt i befolkningen. I hvilken grad snusbruk har på sårbare grupper, er ikke like godt kjent som ved røyk. Det er funnet sammenhenger mellom tobakksrøyk og inflammatorisk tarmsykdom (inflammatory bowel disease/IBD) hvor det for pasienter med Crohns sykdom (CD) har en negativ effekt, og for Ulcerøs kolitt (UC) positiv effekt (Calkins, 1989).

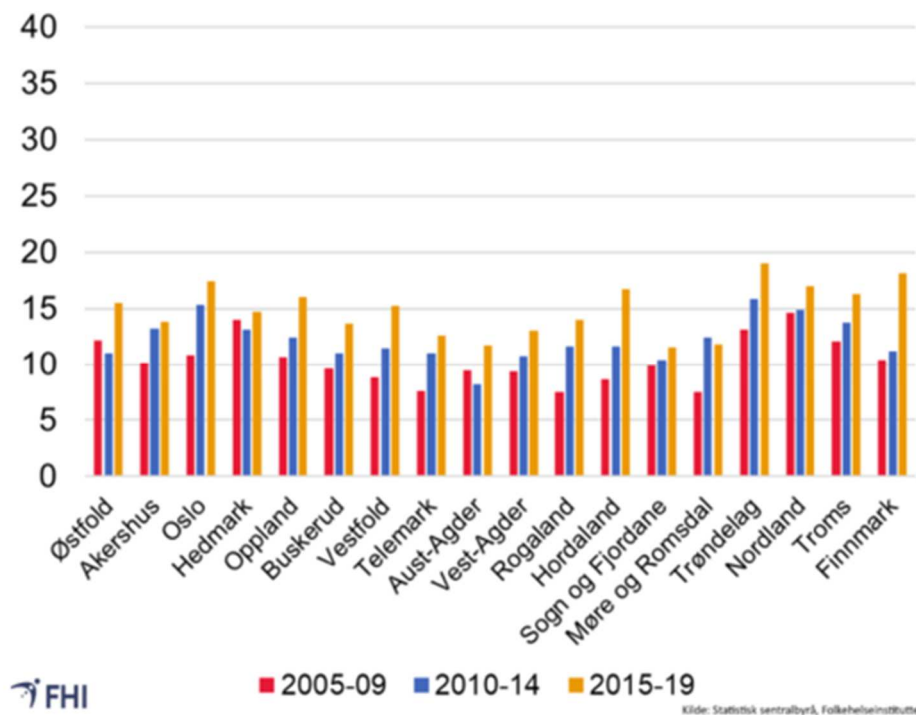
IBD er en gruppe kroniske tarmsykdommer som inkluderer CD og UC. Felles for begge sykdommene er at sykdomsforløpet er preget av magesmerter og blodig avføring. Crohns sykdom angriper hele mage tarm systemet fra munn til rektum. Ulcerøs kolitt angriper slimhinnen i tykktarmen (Schulze & Schroeder, 2007).

Årsaken til hvorfor sykdommene oppstår er ikke kjent, men assosieres med et samspill mellom genetikk, miljø og tarmmikrobiota (Ananthakrishnan, 2015).

Pasientene kan oppleve at sykdomsforløpet varierer, noe som fører til uforutsigbarhet og usikkerhet. Å få kontroll over egen kropp og sitt eget sykdomsforløp er viktig for både den fysiske og psykiske helsen. Det er for denne pasientgruppen derfor betydningsfullt å få fremskaffet forskning som kan gi informasjon og kunnskap om hvilke miljøfaktorer som påvirker sykdommen, samt hvilke helseutfall de ulike faktorene kan ha.

Det er i Norge bred enighet og forståelse i befolkningen om at det er negativt for helsen å bruke tobakk. Forskning på dette området har vært av spesiell betydning for denne oppfattelsen. Langvarig og bred forskning på dette feltet har ført til økt kunnskap, og har hatt stor folkehelserelevans. Videre har omfanget av tobakksbruk i lang tid vært svært utbredt i befolkningen. Tobakkspolitikken har de siste 15 årene vært mer restriktiv og ført til at røyking har blitt denormalisert og vulgarisert (Sæby & Tokle, 2014). Resultatet er at det i dagens samfunn er færre som røyker en tidligere. Etter at røykeloven kom 1. juni 2004, så man en kraftig økning i snussalg i Norge. I 2005 var tallet for daglig bruk av snus for begge kjønn 9%. Tilsvarende tall for 2018 var 22% (SSB, 2021).

I et land som Norge, hvor tobakksreklame er forbudt, ser mediene ut til å spille en viktig rolle i markedsføringen. Siden 2002 har antall avisoppslag økt, og vi ser en økende trend for snusbruk i Norge. Aviser med høyest opplag har flest oppslag om snus, noe som kan indikere at snusdebatten er mer nasjonal en lokal (Sæby & Tokle, 2014). I 2002 var salget av snus 111 gram per innbygger. I 2012 var det 261 gram. Dersom vi ser på snusbruk fordelt pr fylke ser det slik ut i perioden 2005-2019:



Figur 1: Andel menn og kvinner som snuser daglig, eller av og til, fordelt på fylker for perioden 2005-2009, 2010-2014 og 2015-2019. Kilde: Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

Sammenligner vi de tre tidsperiodene ser vi at det på landsbasis er en stigende snustrend i alle fylker (FHI, 2020b).

Denne trenden ser ut til å fortsette når vi vet at hver fjerde Normann som slutter å røyke, bruker snus som hjelp til røykestopp. 60% av gruppen som benytter snus som et middel for å oppnå røykestopp, fortsetter å snuse av og til eller daglig i etterkant (Helsedirektoratet, 2016). Videre klassifiserer WHO snus som kreftfremkallende (Helsedirektoratet, 2016).

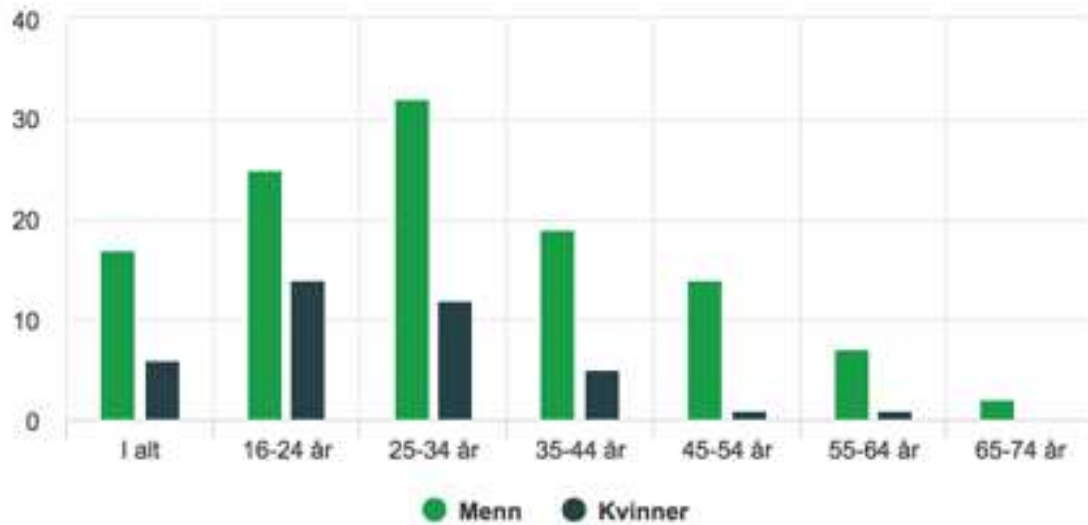
På helsedirektoratets nettsider fremkommer det at det foreligger mer forskning om helserisiko knyttet til røyk enn snusbruk. I dag er det i Norge flere personer som snuser enn røyker (SSB, 2018). Under ser man av figur 1 prosentandelen i befolkningen fra 16-74 år som henholdsvis snuser, eller røket daglig i perioden 2008-2017. Antall røykere synker, og antall snusere øker. Det fremkommer av figuren at antall snusere passerte antall røykere i 2017 (SSB, 2018). Det står derfor sentralt å fremskaffe mer kunnskap om snus og årsaker til sykdommer.



Figur 2: Prosentandelen i den norske befolkningen fra 16-74 år som henholdsvis snuser eller røyker daglig.

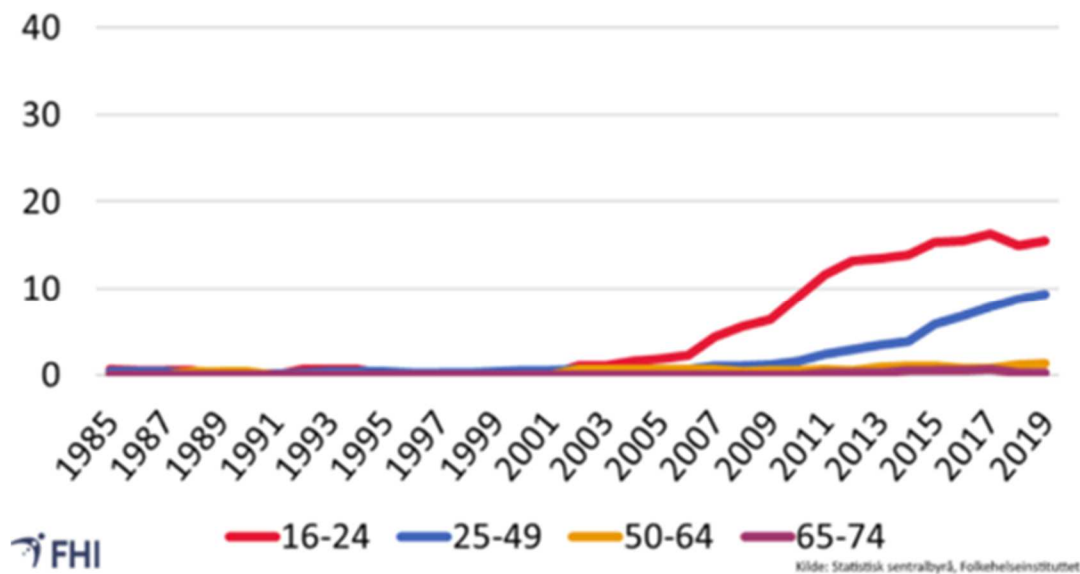
Kilde: Statistisk sentralbyrå

Som det kan sees av figur 2, ser vi av tall fra 2017 at det er en topp av snusbrukere hos den yngre generasjonen. I de to kategoriene som inneholder høyest antall kvinnelige snusbrukere (16-24 og 25-34), finner vi også en stor andel av de kvinnene som er i reproduksjonsalder (SSB, 2018).



Figur 3: Prosentandelen i den norske befolkningen i 2017 fra 16-74 år fordelt på menn og kvinner som snuser. Kilde: Statistisk sentralbyrå

Av figur 3 ser vi at det omkring 2005 skjedde en markant økning i andelen kvinner som benytter snus (FHI, 2020b).



Figur 4: Andel som bruker snus daglig i ulike aldersgrupper av kvinner fra 1985 – 2019, treårlig glidende gjennomsnitt. Kilde Statistisk sentralbyrå, Folkehelseinstituttet

Figur 4 viser prosentandelen norske kvinner fordelt på alderen 16-44 år som snuste av og til, og daglig i Norge i perioden 2005 til 2008. Dette er også de siste årene hvor datainnsamlingen til MoBa-undersøkelsen ble gjort.

	Snusbruk hos norske kvinner							
	2005		2006		2007		2008	
Alder	Av og til	Daglig	Av og til	Daglig	Av og til	Daglig	Av og til	Daglig
16-24	7	2	7	-	12	3	8	5
25-34	-	1	2	1	2	1	3	1
44	2	1	1	1	2	1	2	1

Figur 5: Prosentandelen norske kvinner fordelt på alder fra 16-44 år som snuste av og til, og daglig i Norge i perioden 2005 til 2008. Kilde: (SSB, 2021)

Det er relevant for folkehelsa at det gjøres forskning rettet mot snusens effekt generelt, men også spesifikt rettet mot ulike grupper i samfunnet. Det er allerede undersøkt en rekke miljømessige faktorer for å finne svaret på hva som kan påvirke sykdomsforløpet til IBD pasienter, uten at det har gitt klare svar (Ng et al., 2013). Gjennom databasesøk viser det seg at det er begrenset med forskning og kunnskap om hvordan snus påvirker pasienter med IBD. Vi vet også at risikoen for uheldige svangerskapsutfall er større for kvinner med IBD enn kvinner uten IBD (Mahadevan et al., 2021; Shand, Chen, Selby, Solomon, & Roberts, 2016). Lav fødselsvekt er et eksempel på uheldig svangerskapsutfall (Rogers, 2019).

Formål

Formålet med studiet er å få økt kunnskap om hvilken effekt snusbruk har på svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet for kvinner med IBD.

Empirisk rammeverk

I dette studie vil vi ta for oss uheldige svangerskapsutfall svarende til liten for svangerskapsalder (small for gestational age/SGA) og for tidlig født (Preterm birth/PTB) hos kvinner med IBD som snuser. Vi ønsker også å inkludere barnets vekt og svangerskapslengde, og vi vil i tillegg ta for oss sykdomsaktivitet hos de gravide kvinnene med IBD.

IBD

Omkring 2,5 millioner europeere har IBD, pasientene diagnostiseres ofte tidlig i livet og forekomsten er økende (Kaplan, 2015). Sykdomsdebut for CD er omkring 15–25 år, mens det for UC er ca. 25–30 år. Aldersintervallene for sykdomsdebut er på samme måte som ved bruk av snus hos norske kvinner sammenfallende med reproduksjonsalder. CD har en årlig insidens i Norge på 5.8/100 000, mens for UC var det 13.6/100 000 (Moum, Vatn, Ekbom, Aadland, Fausa, Lygren, Sauar, et al., 1996; Moum, Vatn, Ekbom, Aadland, Fausa, Lygren, Stray, et al., 1996).

Det er stor geografisk variasjon i forekomst, men høyest prevalens er det i nordvest-Europa og Nord-Amerika (Burisch et al., 2014; Loftus et al., 2007). I perioden 1999–2014 økte prevalensen i Norge med 110% for CD, noe som utgjorde en prevalens på 185/100 000 i 2014. For UC økte det i samme periode med 80%, med en prevalens i 2014 på 250/100 000 (Høivik, 2016). Videre ser man at IBD tilfeller dukker opp i land som nylig er industrialisert (Kaplan, 2015).

Sykdomsaktivitet

Sykdomsforløpet for pasienter med IBD er varierende, og individuell. Noen er plaget mye, andre nesten ikke. Allikevel opplever mange pasienter at sykdomsforløpet består av gode, og dårlige perioder. En del pasienter erfarer utmattelse som en følge av sykdommen (LMF, 2021).

Det kan være vanskelig å avgjøre i hvor stor grad betennelsesreaksjonen er hos den enkelte pasient. Derfor vil en samtale med lege være viktig for denne vurderingen. En anamnese med gjennomgang av symptomer vil i en viss grad kunne svare ut dette. I tillegg benyttes også blodprøver, fecal-test og koloskopi som objektive tester. I avføringsprøven ser man etter

calprotectin som hovedsakelig finnes i granulocytter. Årsaken til at man ser etter calprotectin er fordi man ved en betennelsestilstand i tarmen ser en økning av disse (LMF, 2021).

Det finnes ingen helbredende behandling for IBD pasienter. Målet med behandlingen er derfor å øke livskvalitet, forebygge sykdomsaktivitet og få tarmslimhinnen tilhelet. I perioder hvor sykdommene er aktive vil man gi behandling for å dempe den inflammatoriske prosessen, mens man i remisjon vil gi pasientene forebyggende behandling. Eksempler på medikamenter som benyttes i disse prosessene kan være Asacol, Colazid, Dipentum, Mezavant, Pentasa, Humira, Flixabi og Remicade (LMF, 2021).

SGA

Liten for svangerskapsalder er definert som fødselsvekt mindre enn tiende percentilen for svangerskapsalderen. Videre er SGA-spebarn kategorisert i følgende to hovedgrupper:

- Konstitusjonelt normale spebarn som er liten for gestasjonsalder. Disse barna har en normal fødselsvekt mindre enn tiende percentilen på grunn av iboende faktorer som mors høyde, vekt, etnisitet og paritet. Hos disse spebarna er det ingen økt risiko for perinatal dødelighet.
- Spebarn som er liten for gestasjonsalder på grunn av vekstbegrensning med lavere fødselsvekt enn forventet optimal fødselsvekt (Osuchukwu & Reed, 2021).

PTB

Globalt er PTB årsak til at 5-18% av alle svangerskap kompliseres ved fostersykkelighet og dødelighet. Stort sett er årsaken til PTB udefinert og idiopatisk. I et forsøk på å forstå årsaken til PTB har mye av forskningen de siste årene dreiet seg om å benytte dyr for å rekapitulere patofysiologien til PTB. Mors dysfunksjoner av immuntilpasning har vært involvert i en rekke graviditetspatologier, inkludert PTB. Forskning fra museforsøk og menneskelige studier støtter at PTB skyldes et sammenbrudd i samspillet mellom mor og foster i morslivet (fetal-maternal tolerance) sammen med fortidig betennelse. Nyere innsikt fremmer forståelsen av patogenesen til PTB betydelig. Dette er viktig bakgrunnsforståelse for å kunne predikere påfølgende forebygging av PTB (Green & Arck, 2020).

Snus

I denne studien refererer vi til «*swedish-type moist snuff*» når vi bruker termen snus. Denne snusen består av solherdet tobakk, natriumklorid, vann, fuktighetsgivende midler, natriumkarbonat og smakstilsetninger, og benyttes ved at man plasserer snusen mellom tannkjøttet og overleppen. Bruk av snus innebærer nikotineksposering som ligner på, og er muligens større, enn ved røyking (Lee, 2013).

Materiale og metode

Design

Det er vårt forskningsspørsmål presentert innledningsvis som er avgjørende for hvilke type data vi har behov for, og det er studiedesignet som kan skaffe oss de relevante dataene. For å kunne best mulig svare på vårt forskningsspørsmål benyttet vi data fra Den norske mor far og barn-undersøkelsen, som er en prospektiv kohortstudie (Magnus et al., 2006).

I en kohortstudie følges individer over en periode. Studiedesignets formål er å undersøke om man vil å få et bestemt utfall dersom blir utsatt for en bestemt type eksponering. Individene følges i en periode, og man vil så kunne registrere hvem av individene som får hvilket utfall. Det at denne studieformen gjør at man kan estimere insidensrate er en viktig fordel ved designet. Det samme gjelder at eksponeringen måles før utfallet. En ulempe ved slike studier kan være knyttet til økonomi, samt at det er omfattende og tidskrevende. Det er heller ikke egnet særlig godt til å undersøke sjeldne sykdommer (Frigessi, Moger, Scheel, Skovlund, & Veierød, 2006). Det er tre potensielle feilkilder man må vurdere i epidemiologiske studier:

Studiepopulasjon

Våre data er hentet fra MoBa-undersøkelsen som er en prospektiv populasjonsbasert svangerskapskohort utført av det nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI). Studiet startet i 1999 og nådde målet om minst 100 000 deltakere i 2008. Et viktig formål med undersøkelsen er å finne årsaker til alvorlige sykdommer. Noen sykdommer er medfødt, andre oppstår senere i livet. Ved å studere sykdommer over tid, før sykdommene utvikler seg, kan man få svar på hvilken betydning kosthold, miljøgifter, arv eller andre faktorer har av betydning for helse og sykdom (FHI, 2020a).

MoBa har data på både foreldre og barn og kan dermed studere sykdom over generasjoner. MoBas langsiktige mål er at vi om 100 år skal være i stand til å se oss tilbake å kunne si at denne undersøkelsen var viktig for mange liv, og førte til at mennesker kunne leve et friskere liv (FHI, 2020a).

Blodprøver og spørreskjemaer påbegynte fra 17. svangerskapsuke. Informasjon i de første leveårene har gjort at vi blant annet kan forstå lese- og skrivevansker på en bedre måte, samt forstå hvordan pusteproblemer oppstår. I årene barna er fra 1-13 år svarer mødre og fedre på spørreundersøkelser. Flere av barna sender også inn en melketann i 7-årsalderen. De lagres i tannbanken til MoBa som har omkring 27 000 melketenner. Når ungdommene blir 14-15 år svarer de selv på spørreskjema om helse og ernæring. Dette gjør at vi får kunnskap om hvordan matallergier oppstår. Ved 16-17 års alderen inkluderes spørsmål om psykisk helse og trivsel, noe som gir oss innsikt i mental helse hos den yngre generasjonen. I dag er de eldste barna ca. 18-20 år. De vil i fremtiden svare på spørreskjemaer slik at vi kan få innsikt i både miljøfaktorer og gener samt hvordan dette kan påvirke hverandre som bakgrunn for alvorlige sykdommer senere i livet. Mødrene og fedrenes helse vil også bli fulgt i fremtiden. Dette er viktig da vi fortsatt vet for lite om en rekke sykdommer som for eksempel allergi, psykisk helse, kreft og astma (FHI, 2020a).

Andre subkohorter er også inkludert i MoBa sammen med data som blant annet informasjon om IBD (Magnus et al., 2016). I spørreskjema 1 (Q1) ble alle kvinner med IBD identifisert. Disse kvinnene fikk igjennom delprosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors* tilsendt et spørreskjema om medisinformbruk, sykdomsaktivitet og operasjoner. Dette prosjektet ledes av Dr. May-Bente Bengtson og professor Morten H. Vatn. Prosjektansvaret er forankret ved Akershus universitetssykehus, og er finansiert av Helse Sør-Øst RHF. Prosjektet ble avsluttet i desember 2018, men er forlenget til desember 2022. Skjemaet ble sendt til 655 kvinner, og det var 328 som svarte. Subtype fikk vi via Norsk pasientregister. Vi endte med et utvalg på 423 kvinner med IBD, hvorav 183 kvinner med CD, og 240 kvinner med UC. 10 av disse kvinnene snuste.

Utfall

Da sykdomsaktivitet i stor grad er individuelt, og vi i denne studien ønsket å se om snus påvirket sykdomsaktivitet, måtte vi definere sykdomsaktivitet. Sykdomsaktivitet fikk vi informasjon om via spørreskjemaet *IBD in pregnancy and environmental factors*, og ble inkludert som en dikotom variabel med verdi 1 dersom et av følgende tre hendelser forekom i løpet av svangerskapet:

1. Endring i medisiner
2. IBD-relatert kirurgi
3. IBD-relatert sykehusinnleggelse

SGA er definert som spebarn med fødselsvekt under 10 percentilen ved oppnådd svangerskapsalder (Skjaerven, Gjessing, & Bakketeig, 2000). PTB er definert som barn født før 37 ukers fullført graviditet.

Eksposering

Vårt utvalg som ble eksponert for snus fikk vi gjennom MoBas spørreskjema Q1. Her kunne kvinnene krysse av for hvilken type tobakk som ble benyttet, samt om de snuste før og/eller under svangerskapet. Vi benyttet svaralternativet ja/nei på om det ble benyttet snus under svangerskapet.

Konfunderende variabler

Vi inkluderte BMI som en kontrollvariabel. Data for BMI er innhentet ved selvrapporing før kvinnene ble gravide. Videre fordelte vi BMI dataene på fire kategorier. Dette gjorde vi etter WHO's BMI skala for voksne over 20 år (WHO, 2021a). Vi fikk da følgende kategorier:

- Undervektig ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)
- Normal vekt ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$)
- Overvekt ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$)
- Fedme ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Vi har data på mors alder da den ble registrert i uke 17. Alderskategorien ble inndelt slik:

- <25 år
- 25-29 år
- 30-34 år
- ≥ 35 år

Når mor skulle registrere utdanning var det syv svarkategorier. I denne masteroppgaven har vi delt variabelen inn i tre kategorier:

- Inntil 12 år
- 12-15 år
- Mer enn 15 år

Andre konfunderende faktorer som ble vurdert inkludert var hypertensjon og diabetes. Ingen av kvinnene i vårt utvalg hadde diabetes. Kun en kvinne var registrert med hypertensjon, og vi valgte derfor å ikke inkludere disse to variablene som mulige konfundere.

Statistiske analyser

For å utføre de statistiske analysene benyttet vi statistikkprogrammet R versjon 4.0.3 (www.r-project.com). P-verdier ble satt til 0.05 eller lavere.

Kji-kvadrat-test

Vi ønsket å undersøke sammenhengen i kryssfordelte data mellom eksponeringen av snus og henholdsvis sykdomsaktivitet, SGA og PTB. Den mest utbredte testen for å vurdere en slik sammenheng er en kji-kvadrat test (Bjørndal & Hofoss, 2012).

Logistisk regresjonsanalyse

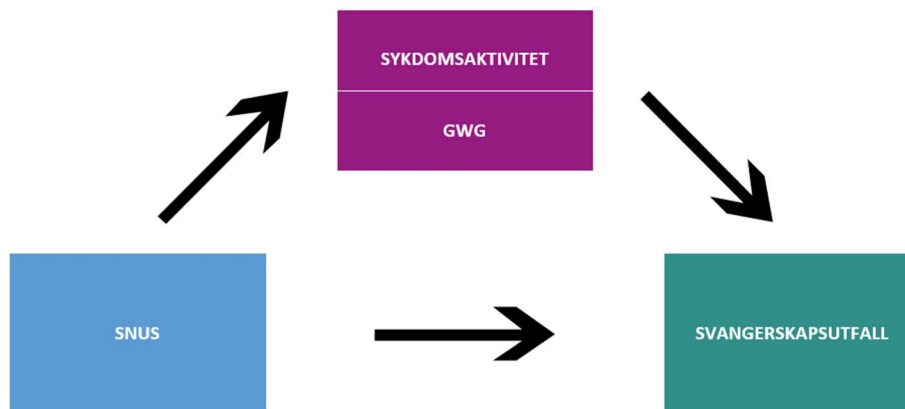
SGA, PTB og sykdomsaktivitet er definert slik at vi har dikotome utfall, og vi benyttet derfor logistisk regresjonsanalyse slik at vi fikk kontrollert for ulike konfundere. Logistisk regresjonsanalyse er anvendelig når vi ønsker å se på sannsynligheten eller odds for at et utfall som SGA, altså oddsforholdet (OR) (Bjørndal & Hofoss, 2012). I tillegg til OR rapporterer vi 95% konfidensintervall.

Lineær regresjonsanalyse

For å undersøke fødselsvekt og svangerskapslende, som begge er kontinuerlige, benyttet vi lineær regresjon. Vi rapporterer regresjonskoeffisientene med tilhørende 95% konfidensintervaller.

Medieringsanalyse

For å undersøke om snusens påvirkning på svangerskapsutfall har noen mellomliggende faktorer, ønsket vi å se om svangerskapsvektøkning (Gestational weight gain/GWG) eller sykdomsaktivitet hadde dette. For å undersøke benyttet vi **mediate** funksjonen i R. Denne funksjonen skiller den direkte effekten og den indirekte effekten. I vår sammenheng er sykdomsaktivitet og to mulige mellomliggende faktorer to mulige indirekte (medierende) effekter mellom snus og svangerskapsutfall (se figur 6).



Figur 6: Direkte og indirekte sammenhenger, mellom snus, sykdomsaktivitet/GWG og svangerskapsutfall.

Litteratursøk

Databaser som PubMed, Helsebiblioteket, Medline, SveMed+ ble benyttet for å finne relevant faglitteratur. Google scholar ble også benyttet.

For å finne frem til forskningsartikler som var relevant benyttet vi følgende søkeord på både norsk og engelsk: IBD, snuff, Swedish snuff, tobacco-based Swedish snuff, smokless tobacco, oral health, Preterm birth, PTB, Small for gestational age, SGA, low birth wight, health, disease activity, oxidative stress, pregnancy, ulcerative colitis, crohns disease, imflammatory bowel disease, environment og birth outcome.

Etter å ha vurdert artiklenes overskrifter ble studiene valgt ut til gjennomlesning. Endelige litteratur som ble benyttet ble valgt ut på bakgrunn av forskningsartiklenes sammendrag og konklusjoner, samt relevans for dette masterprosjektet.

Etikk

I Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (Helseforskningsloven, 2008) fremkommer det at lovens formål er å «*fremme god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning*» (omsorgsdepartementet, 2021b).

Loven er tydelig på at helsefaglig forskning skal ha en vitenskapelig metodikk for å kunne fremskaffe ny kunnskap. Dette skal gjøres på en organisert og forsvarlig måte. Dersom man får kjennskap til helseopplysninger, skal disse behandles med taushetsplikt. Man skal ikke utnytte forskningsdeltakere kommersielt. Godkjenninger fra den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) skal være forhåndsgodkjent, og vesentlige endringer underveis må det søkes godkjenning om. Det skal være åpenhet og innsyn i forskningen som utføres og forskningsdeltakere har rett til innsyn.

Det er viktig å planlegge gjennomføringen av forskningsstudiet på en slik måte at resultatet fører til en mulig konklusjon, og samtidig bringer ny viten frem. Sagt på en annen måte skal man ikke påbegynne et forskningsprosjekt som tidligere er gjennomført tilfredsstillende (Christensen, Jørgensen, & Linneberg, 2004).

Vi benyttet data hentet fra MoBa-undersøkelsen som har godkjenning fra REK og datatilsynet (Magnus et al., 2006). Videre benyttet vi et spørreskjema fra prosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors* som er godkjent av REK (2011/1317). Dette masterprosjektet har også godkjenning fra REK (referansenummer 21693). Vi har fått godkjent behandlingsgrunnlag av personvernombudet på Akershus universitetssykehus. Dette var det behov for da nytt GDPR (general data protection regulation) reglement ble innført etter hovedstudien godkjenning.

Resultater

Resultater fra vårt forskningsprosjekt fremkommer i sin helhet i artikkelen. Under følger en kort oppsummering.

Kji-kvadrat testen viste ingen sammenheng mellom snusing og SGA hvor vi fikk en p-verdi på 0.641. For PTB fant vi heller ingen sammenheng med snus hvor vi fikk en p-verdi på 0.856. Videre så vi på sammenhengen mellom sykdomsaktivitet og snusbruk. Her fant vi ingen sammenheng med en p-verdi på 1.0. Når vi så på fordelingen av vekt og svangerskapslengde i de ujusterte analysene fant vi ikke statistisk signifikante sammenhenger mellom mors snusbruk og barnets fødselsvekt ($p=0.136$) eller svangerskapslengde ($p=0.141$).

Vi justerte så for konfundere når vi så på sammenhengen mellom snusbruk og de ulike svangerskapsutfallene ved å benytte logistisk regresjonsanalyse. Vi fant at snusbruk har en svak beskyttende effekt på sykdomsaktivitet, men da konfidensintervallet inkluderer verdien 1 har det ingen statistisk signifikans. Alder og BMI ser ikke ut til å påvirke sykdomsaktivitet. Kvinnene som deltok i studien hadde et gjennomsnittlig svangerskap på 40,49 uker. Pikebarn hadde en svangerskapslengde som var 0,4 uker kortere enn et guttebarn. Vi kontrollerte for kvinnenens utdanning, BMI og røyking, men finner ingen statistisk signifikans for denne sammenhengen.

Vi ønsket å undersøke om snusbruk var assosiert med barnas fødselsvekt, og vi fant en statistisk signifikant sammenheng med en p-verdi på 0.011. Barn av mødre som snuste hadde en økt fødselsvekt på 516 gram. Videre fant vi at mødre som snuste fikk pikebarn som veide 185 gram mindre enn guttebarn med en signifikans på 0.002. Vi finner ingen sammenheng mellom økt fødselsvekt hos barn av mødre som snuser og mors alder eller utdanning. Derimot ser vi en statistisk signifikant sammenheng mellom mors BMI og barnas fødselsvekt hos mødre som snuser. Ved en BMI mellom 20-25 fikk vi en p-verdi på 0.010. Hos kvinnene med BMI på 25-30 fikk vi en p-verdi svarende til 0.002, og ved BMI på >30 ble p-verdien 0.001. Fødselsvekt hos barn av mødre som røket hadde i gjennomsnitt en fødselsvekt som var 179 gram mindre enn ikke-røykere, her var p-verdien 0.092.

Videre så vi på om GWG eller sykdomsaktivitet var medierende faktorer for sammenhengen mellom snus og henholdsvis fødselsvekt og svangerskapslengde. Vi kunne ikke finne slike sammenhenger. For GWG fant vi en medierende effekt på under 11%, og for sykdomsaktivitet under 1% for både fødselsvekt og svangerskapslengde.

Diskusjon

Vi kjenner til at kvinner med IBD har økt risiko for uheldige svangerskapsutfall (Mahadevan et al., 2021). Vi kjenner også til at tobakksrøyking øker risikoen for uheldige svangerskapsutfall (Inoue et al., 2017). I 2017 krysset kurven for antall snusere i Norge antall røykere (SSB, 2018). Hensikten med dette masterprosjektet var å undersøke hvilken effekt snusbruk har på svangerskapsutfall for kvinner med IBD.

Av våre resultater kunne vi ikke se sammenheng mellom bruk av snus og noen av de alvorlige svangerskapsutfallene som SGA eller PTB. Vi hadde også definert fødselsvekt som et svangerskapsutfall. Vi fant at barn som er født av mødre med IBD som snuser, har en gjennomsnittlig fødselsvekt på 516 gram mer enn barn som er født av mødre med IBD som ikke snuser.

Resultatene er diskutert i artikkelen og vi vil derfor ikke diskutere dette ytterligere i kappen. Vi ønsker derimot å se nærmere på masterprosjektets styrker og svakheter i lys av studiets validitet.

For å vurdere dette må vi derfor undersøke om det finnes systematiske feil knyttet til innsamlingen av datamaterialet. Data som er benyttet, og som er grunnlaget for denne studien, er hentet fra MoBa-undersøkelsen. Er resultatene gyldige, eller kan resultatene forklares som følge av tilfeldigheter, skjevheter i innsamlingen av dataene, eller kan det foreligge noen konfunderende faktorer (Frigessi et al., 2006)? Vi vil under se nærmere på disse tre begrepene.

Tilfeldigheter

En mulig forklaring på vårt signifikante funn mellom snus og fødselsvekt kan være at resultatene er tilfeldige (type 1 feil). For å minimere risikoen for tilfeldigheter forsøker man å gjøre dette gjennom god planlegging og gode studiedesign. For å vurdere i hvilken grad resultatene er tilfeldige må man vurdere utformingen av forsøket, datainnsamlingen og målemetodene. I alle disse leddene kan det oppstå systematiske målefeil, og disse feilene vil kunne forplante seg gjennom alle ledd og dermed forkludre sammenlikningsgrunnlaget (Bjørndal & Hofoss, 2012).

Seleksjonsskjevhet

Det er gjort undersøkelser av hvilke seleksjonsskjevheter som fremkommer i MoBa-undersøkelsen. I en studie som ble utført av Nilsen et al. (2009) så man på forskjeller blant de som takket ja til å delta i studien, og sammenlignet disse med de kvinnene som fødte i Norge i perioden 2000-2006, hentet fra medisinsk fødselsregister. Her fant man at enkelte grupper var både underrepresentert og overrepresentert (Nilsen et al., 2009). Blant grupper som var underrepresentert fant forskerne aleneboere, mødre med dødfødsler, mødre med neonatal mortalitet, mødre med mer en to tidligere fødsler, kvinner under 25 og røykere. I gruppen som var overrepresentert fant de brukere av multivitamin og folsyre.

Vi kjenner ikke til gruppen som ikke svarte på MoBas spørreundersøkelse. Det er derfor naturlig å stille spørsmålet: Hvem er disse? Og er dette av betydning for de dataene vi benyttet i denne studien? Seleksjonsskjevhet kan ha konsekvenser for prevalenstall, men ikke nødvendigvis for sammenlikning mellom risiko for svangerskapsutfall for kvinner som snuser og som ikke snuser.

Til tross for at det ble funnet noen forskjeller hos deltakerne i MoBa-undersøkelsen og den øvrige befolkningen, konkluderte forskerteamet med at det ikke var seleksjonsskjevheter knyttet til eksponering og utfall, slik vi ser på i dette masterprosjektet (Nilsen et al., 2009).

Informasjonsskjevhet

Dersom man feilaktig registrerer eksponering og/eller sykdom får man informasjonsskjevheter. Det vil stort sett alltid være rom for en viss informasjonsskjevhet, som eksempelvis for eksponering av snus. Her vil det nærmest være umulig å registrere korrekt eksponering hos individene. Vi kjenner ikke til hvilken grad kvinnene som benyttet snus, snuste mye eller lite. Det er viktig å redusere og minimere målefeil da det i praksis nærmest er umulig å unngå dette (Frigessi et al., 2006).

Kvinnene som via spørreskjemaet Q1 ble identifisert med IBD fikk gjennom delprosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors* tilsendt spørreskjemaet hvor det ble spurt om medisinformbruk, sykdomsaktivitet og operasjoner.

Fødselsvekt og svangerskapslengde er hentet fra medisinsk fødselsregister og våre overveielser om mulig misklassifikasjon er derfor svært liten. Vi vurderer at en ikke-differensiell misklassifikasjon kan være knyttet til variabler som BMI, GWG, snusbruk og røyking da disse ble innsamlet fra de deltakende kvinnene før svangerskapsutfall. Data knyttet til vurderingen av misklassifikasjon når det gjelder sykdomsaktivitet er relevant da informasjon om dette ble innhentet flere år etter svangerskap og fødsel. Vi må da være klar over at det finnes en potensiell risiko for at vi plasserer kvinnene i feil kategori. Dette kan videre føre til feil i konkluderingen av resultatene. Det er nærliggende å tro at kvinner som ble operert ville husker det, men å vurdere endring i medisinförbruk eller tidfeste en sykehusinnleggelse kan i ettertid være vanskelig.

Konfundering

Mennesker påvirkes av mange faktorer, og utsettes for mange eksponeringer. Dersom man finner en sammenheng mellom eksponering og utfall, uten å ta hensyn til andre mulige eksponeringer, blir ofte denne sammenhengen sterkere enn når vi tar høyde for det (Frigessi et al., 2006). Vi benyttet logistisk regresjonsanalyse for å kontrollere for konfundere knyttet til dikotome utfall som SGA, PTB og sykdomsaktivitet. Lineær regresjon ble benyttet til kontinuerlige utfall som fødselsvekt og svangerskapslengde. I vårt datamateriale var det ingen kvinner som rapporterte om diabetes, og vi har derfor ikke inkludert dette som en potensiell konfunder. Det samme gjelder hypertensjon, hvor vi kun hadde en kvinne som rapporterte dette.

Det er undersøkt en rekke mulige konfunderende faktorer som mulige forklaringer på SGA og PTB (Goldenberg, Culhane, Iams, & Romero, 2008). Selv om det ofte rapporteres om sammenhenger knyttet til et bredt spekter av sosiodemografiske, medisinske og miljømessige faktorer, opptrer omtrent to tredjedeler av premature fødsler uten en tydelig risikofaktor (Vogel et al., 2018). Eksempler på konfunderende faktorer kan være fødeland og genetik. Vi har ikke kontrollert for alle potensielle konfunderende faktorer, og er derfor ydmyke for at disse variablene kan ha innvirkning på våre resultater.

Ekstern validitet

Man bruker det statistiske grunnlaget for å kunne si noe om generaliserbarheten, og vi må gjøre oss opp en mening om vårt datagrunnlag har betydning for hele populasjonen (Frigessi et al., 2006).

For å kunne trekke likheter fra vår studie til hele befolkningspopulasjonen ser vi det som en styrke at vi startet med en stor studiepopulasjon. Vi har også en stor kontrollgruppe. Det vil alltid være noen skjevheter knyttet til den prosentandelen som deltok i MoBa-undersøkelsen som følge av en studiedeltakelse på 40,6% i forhold til den andelen som ikke deltok. Det er i denne sammenheng viktig å trekke frem at det i studiet til Nilsen et al. (2009) ble vurdert at disse skjevhetene ikke påvirket eksponering og utfall.

Da MoBa-undersøkelsen startet innsamling av data i 1999 var det relativt få kvinner som snuste i Norge. Antall snusere økte underveis i de kommende årene, med en markant stigning i antall tilfeller fra omkring 2005. I vårt utvalgt hadde vi kun 10 kvinner med IBD som snuste, og således kan det stilles spørsmålsteget ved om dette er representativt for befolkningen. I og med at kombinasjonen IBD og kvinnelige snusere gjør at vi får få kasus, skal man være forsiktig før man trekker for vesentlige paralleller til befolkningen.

Kausalitet

Når man leter etter sammenhenger mellom eksponering og utfall i epidemiologiske studier kan man finne mange sammenhenger. Her er det viktig å være klar over at disse sammenhengene ikke alltid er kausale. Hells retningslinjer skal fungere som støtte til å vurdere kausaliteten. Et viktig prinsipp i disse retningslinjene er at eksponeringen må skje før utfallet, og at det bør være en sammenheng mellom dose-respons-effekt. Dette betyr at dersom man i større grad utsettes for eksponering, vil man redusere eller øke risikoen deretter (Frigessi et al., 2006).

Kvinnene i vår studie svarte på to spørsmål om snus i spørreskjemaet Q1. Her kunne de svare ja eller nei på spørsmålet om de snuste før og/eller under svangerskapet. Vi kjenner ikke til i hvilken grad de ble eksponert for snus. I FHI sin rapport «*Helserisiko ved snusbruk*» fra 2019 fant de at 4 bokser snus per uke var assosiert med diabetes 2. Det er selvsagt vanskelig å si noe om i hvilken grad man må eksponeres for snus før man eventuelt ser dette i utfall som

uheldige svangerskapsutfall, men i og med at vi ikke kjenner til mengden eksponering, ser vi dette som en svakhet ved vår studie.

Vi finner begrenset med litteratur på område som omhandler snus og svangerskapsutfall generelt, og for kvinner med IBD har vi ikke funnet noen tilsvarende studier. Når det gjelder vårt funn om økt fødselsvekt hos barn født av mødre som snuser med IBD, knyttes det usikkerhet til om det er som følge av snusens effekt, og/eller om det kan være knyttet til at kvinnene har IBD. Av den litteraturen som allerede foreligger på området kan det tyde på at vårt funn er motstridende hvis vi ser på snus og fødselsvekt hos barn av kvinner uten IBD (Kreyberg et al., 2019).

Folkehelserelevans

WHO definerer ved Acheson I 1988 folkehelse som «*the art and science of preventing disease, prolonging life and promoting health through the organized efforts of society*» (Bjørn Jensen, Lukic, & Gulis, 2018).

Regjeringen ved Helse- og omsorgsdepartementet definerer på sine nettsider folkehelse som: «*Folkehelsearbeid er samfunnets innsats for å påvirke faktorer som direkte eller indirekte fremmer befolkningens helse og trivsel. Forebygger psykisk og somatisk sykdom, skade eller lidelse, eller som beskytter mot helsetrusler, og arbeid for en jevnere fordeling av faktorer som direkte eller indirekte påvirker helsen*» (Regjeringen, 2021).

Interessen omkring helse er stor, og dette er et felt som er viktig for enkeltindividet og også samfunnet. Dette vises blant annet ved at det er kommet et eget lovverk for å sikre at samfunnet ivaretar alle perspektiver av folkehelsen (Folkehelseloven, 2012). Tilgang på evidensbasert kunnskap og god informasjonsrådgivning er spesielt viktig når det gjelder svangerskap.

IBD er forbundet med en vestlig livsstil og et urbant liv (Ng et al., 2013; Piovani et al., 2019). Vi kjenner foreløpig ikke godt nok til årsakssammenhengen til utvikling av IBD (Ananthakrishnan, 2015). Vi registrerer også en økende prevalens i Norge (Høivik, 2016). Dette er et tiltakende folkehelseproblem.

I Norge er det flere kvinner som snuser enn røyker. I FHI's rapport for risiko ved snusbruk fra 2019, finner de at snusbruk utgjør en risiko for folkehelsen. Dette gjelder spesielt når vi ser på dose-responsforholdet hos mennesker og sårbare befolkningsgrupper (FHI, 2019). IBD pasienter er et eksempel på en sårbar befolkningsgruppe når vi ser på svangerskapsutfall.

Man kan med flere ulike inngangsvinkler velge og analysere dette masterprosjektet når man skal se det i et folkehelseperspektiv. Eksemplene kan være mange. Som utgangspunkt kan man bruke Dahlgren og Whitehead sin innflytelsesrike modell fra 1991 som forklarer de forskjellige helsedeterminantene ut fra forskjellige nivåer av helse; Individuelle faktorer, sosiale nettverk og sosioøkonomiske og miljømessige betingelser. Modellen har blitt brukt i en rekke internasjonale folkehelseorganisasjoner globalt (Rice & Sara, 2019). Vi ønsker å konkretisere et av flere mulige utfordringsbilder i lys av dette masterprosjektet under:

I Norge er det allment kjent at det å røyke er forbundet med økt risiko for uheldige svangerskapsutfall, men hvordan forholder vi oss eksempelvis ovenfor den gruppen som ikke klarer å slutte å røyke når svangerskapet er kjent? Er snus et bedre alternativ? Kanskje, men det vet vi ikke med sikkerhet. Vi kan derfor ikke anbefale snus som røykestopp for disse kvinnene enten om de har IBD eller ikke. Vi vet at det er knyttet en rekke helserisikoer til snusbruk for brukerne selv, men det er åpenbart behov for mer forskning når vi ser på svangerskapsutfall.

Et eksempel kan være å ta utgangspunkt i påstanden om at bruk av snus er forbundet med lavere risiko for uheldig svangerskapsutfall enn ved tobakksrøyking. Vil det da være riktig å anbefale snus som et alternativ til røykestopp? Svaret på det skal vi ikke forsøke å gi her, men det vil finnes argumenter på begge sider. Det er fristende og forlokkende å tenke seg til at dette kan være en god ide, men hva med den gruppen som velger å stoppe med røyk til fordel for snus når man blir gravid? Vil man med denne type anbefaling få en større andel av gruppen som fortsetter med snusbruk i etterkant av graviditeten? Og vil det i tilfelle true den samlede risikoen for uheldige svangerskapsutfall, og på den måten utfordre folkehelsen i Norge? Det er vår oppgave som forskere å fremskaffe objektiv kunnskap, slik at politikere og samfunnet for øvrig får et godt kunnskapsgrunnlag for å ta vanskelige beslutninger.

Konklusjon

Vi har i denne oppgaven sett på snusens effekt og svangerskapsutfall hos kvinner med IBD. Det er begrenset med litteratur på dette fagfeltet. Vi har ikke funnet noen signifikante sammenhenger mellom snus og alvorlige svangerskapsutfall som SGA eller PTB. Vi fant at snusbruk hos mødre med IBD fører til en signifikant vektøkning hos barna på 516 gram i forhold til barn av mødre med IBD som ikke snuser. I vårt datagrunnlag på 423 kvinner med IBD var det 10 kvinner som snuste, og vi har kontrollert for mulige konfunderende faktorer. Det er allikevel viktig at fremtidige studier inkluderer flere potensielle konfunderende variabler. Våre 10 kvinner er et begrenset antall kasuser, og vi ønsker derfor å være forsiktige med å generalisere våre funn. Tidligere studier viser at IBD pasienter har økt risiko for uheldige svangerskapsutfall. Da både IBD og snusbruk i Norge er økende ser vi derfor et behov for videre forskning på dette området. Vi håper at fremtidige studier vil, og kan bygge videre på noe av den kunnskapen vi i dette masterprosjektet har fremskaffet.

Referanser

- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(4), 205-217. doi:10.1038/nrgastro.2015.34
- Bjørn Jensen, L., Lukic, I., & Gulis, G. (2018). The Delivery of Health Promotion and Environmental Health Services; Public Health or Primary Care Settings? *Healthcare (Basel)*, 6(2). doi:10.3390/healthcare6020042
- Bjørndal, A., & Hofoss, D. (2012). *Statistikk for helse- og sosialfagene* (Vol. 2. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Burisch, J., Pedersen, N., Čuković-Čavka, S., Brinar, M., Kaimakliotis, I., Duricova, D., . . . Munkholm, P. (2014). East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4), 588-597. doi:10.1136/gutjnl-2013-304636
- Calkins, B. M. (1989). A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 34(12), 1841-1854. doi:10.1007/bf01536701
- Christensen, E., Jørgensen, T., & Linneberg, A. (2004). *Klinisk forskningsmetode: en grundbog* (Vol. 2. utgave): Munksgaard Danmark.
- FHI, F. (2019). Helseerisiko ved snusbruk. Retrieved from <https://www.fhi.no/globalassets/bilder/rapporter-og-trykksaker/2019/helseerisiko-ved-snusbruk-rapport-2019-v2.pdf>
- FHI, F. (2020a). Om Den norske mor, far og barn-undersøkelsen: formål og historie. Retrieved from <https://www.fhi.no/studier/moba/hva-er-moba/>
- FHI, F. (2020b). Utbredelse av snusbruk i Norge. Retrieved from <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinnorge/bruk-av-tobakk/utbredelse-av-snusbruk-i-norge/>
- Frigessi, A., Moger, T. A., Scheel, I., Skovlund, E., & Veierød, M. B. (2006). *Statistiske metoder i medisin og helsefag* (Vol. 1. utgave): Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371(9606), 75-84. doi:10.1016/s0140-6736(08)60074-4
- Green, E. S., & Arck, P. C. (2020). Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol*, 42(4), 413-429. doi:10.1007/s00281-020-00807-y
- Helsedirektoratet. (2016). Bruk av legemidler til røykeslutt. Retrieved from <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/roykeavvenning/bruk-av-legemidler-til-roykeslutt/snus>
- Høivik, M. L. (2016). Norwegian Gastroenterology Forum; Lillehammer, Norway 2016. Retrieved from <https://gastroenterologen.no/ngf/pdf/2017-01-ngf-nytt.pdf>
- Inoue, S., Naruse, H., Yorifuji, T., Kato, T., Murakoshi, T., Doi, H., & Subramanian, S. V. (2017). Impact of maternal and paternal smoking on birth outcomes. *J Public Health (Oxf)*, 39(3), 1-10. doi:10.1093/pubmed/fdw050
- Kaplan, G. G. (2015). The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(12), 720-727. doi:10.1038/nrgastro.2015.150
- Kreyberg, I., Hilde, K., Bains, K. E. S., Carlsen, K. H., Granum, B., Haugen, G., . . . Lødrup Carlsen, K. C. (2019). Snus in pregnancy and infant birth size: a mother-child birth cohort study. *ERJ Open Res*, 5(4). doi:10.1183/23120541.00255-2019
- Lee, P. N. (2013). Epidemiological evidence relating snus to health--an updated review based on recent publications. *Harm Reduct J*, 10, 36. doi:10.1186/1477-7517-10-36
- LMF, L. m. f. (2021). Chrons sykdom & ulcerøs kolitt. In.

- Loftus, C. G., Loftus, E. V., Jr., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Tremaine, W. J., Melton, L. J., 3rd, & Sandborn, W. J. (2007). Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*, 13(3), 254-261. doi:10.1002/ibd.20029
- Magnus, P., Birke, C., Vejrup, K., Haugan, A., Alsaker, E., Daltveit, A. K., . . . Stoltenberg, C. (2016). Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, 45(2), 382-388. doi:10.1093/ije/dyw029
- Magnus, P., Irgens, L. M., Haug, K., Nystad, W., Skjaerven, R., & Stoltenberg, C. (2006). Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, 35(5), 1146-1150. doi:10.1093/ije/dyl170
- Mahadevan, U., Long, M. D., Kane, S. V., Roy, A., Dubinsky, M. C., Sands, B. E., . . . Sandborn, W. J. (2021). Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 160(4), 1131-1139. doi:10.1053/j.gastro.2020.11.038
- Moum, B., Vatn, M. H., Ekbo, A., Aadland, E., Fausa, O., Lygren, I., . . . Stray, N. (1996). Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*, 31(4), 362-366. doi:10.3109/00365529609006411
- Moum, B., Vatn, M. H., Ekbo, A., Aadland, E., Fausa, O., Lygren, I., . . . Schulz, T. (1996). Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*, 31(4), 355-361. doi:10.3109/00365529609006410
- Mæland, J. G. (2016). *Forebyggende helsearbeid: folkehelsearbeid i teori og praksis* (Vol. 4. utgave). Universitetsforlaget.
- Ng, S. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Jr., Tysk, C., . . . Colombel, J. F. (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(4), 630-649. doi:10.1136/gutjnl-2012-303661
- Nilsen, R. M., Vollset, S. E., Gjessing, H. K., Skjaerven, R., Melve, K. K., Schreuder, P., . . . Magnus, P. (2009). Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23(6), 597-608. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01062.x
- Omsorgsdepartementet, H.-o. (2021a). Lov om folkehelsearbeid. Retrieved from <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-29>
- omsorgsdepartementet, H.-o. (2021b). Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). Retrieved from <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>
- Osuchukwu, O. O., & Reed, D. J. (2021). Small for Gestational Age. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., & Bonovas, S. (2019). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*, 157(3), 647-659.e644. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.016

- Regjeringen. (2021). Folkehelse. Retrieved from <https://www.regjeringen.no/no/tema/helse-og-omsorg/folkehelse/id10877/>
- Rice, L., & Sara, R. (2019). Updating the determinants of health model in the Information Age. *Health Promot Int*, 34(6), 1241-1249. doi:10.1093/heapro/day064
- Rogers, J. M. (2019). Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res*, 111(17), 1259-1269. doi:10.1002/bdr2.1550
- Schulze, S., & Schroeder, T. V. (2007). *Basisbog i sygdomslære*.
- Shand, A. W., Chen, J. S., Selby, W., Solomon, M., & Roberts, C. L. (2016). Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *Bjog*, 123(11), 1862-1870. doi:10.1111/1471-0528.13946
- Skjaerven, R., Gjessing, H. K., & Bakketeig, L. S. (2000). Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(6), 440-449.
- SSB, S. s. (2018). Flere snusere enn røykere. Retrieved from <https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/flere-snusere-enn-roykere>
- SSB, S. s. (2021). Daglig snusbrukere og av-og-til-snusbrukere, etter kjønn og alder (prosent) 2005 - 2020. Retrieved from <https://www.ssb.no/statbank/table/07692/tableViewLayout1/>
- Sæby, G., & Tøkle, R. (2014). *Sirus rapport Norske avisers dekning av snus 2002-2011*. Retrieved from <https://fhi.brage.unit.no/fhi-xmlui/bitstream/handle/11250/2627564/sirusrap.2.14.pd.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A. B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 52, 3-12. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
- WHO, W. H. O. (2021a). Body mass index - BMI. Retrieved from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- WHO, W. H. O. (2021b). What is the WHO definition of health? Retrieved from <https://www.who.int/about/who-we-are/frequently-asked-questions>

Snus, svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet hos kvinner med inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

Associations between use of snuff, pregnancy outcomes and disease activity
among women with inflammatory bowel disease (IBD)

Lars Åge Sjølie Andresen, Norwegian University of Life Sciences

Geir Aamodt, Norwegian University of Life Sciences

Sammendrag

Bakgrunn: Studier har vist at kvinner med inflammatorisk tarmsykdom (inflammatory bowel disease/IBD) har økt risiko for uheldige svangerskapsutfall som liten for svangerskapsalder (small for gestational age/SGA) og for tidlig fødsel (Preterm birth/PTB). Det er kjent at tobakksrøyking påvirker både svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet hos kvinner med IBD. Det er liten kunnskap om snusbruk og svangerskapsutfall for denne gruppen.

Metode: Vi benytter data hentet fra Den norske mor, far og barn-undersøkelsen (MoBa). For gravide kvinner med IBD har vi informasjon om medisinførbbruk, sykdomsaktivitet og operasjoner knyttet til sykdommen fra spørreskjemaet innsamlet i prosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors*. Svangerskapsutfall er fra medisinsk fødselsregister og andre relevante variabler fra Q1 i Moba. Vi benyttet regresjonsanalyse for å undersøke sammenhengen mellom snusing før/under svangerskapet og sykdomsaktivitet, samt de ulike svangerskapsutfallene fødselsvekt og svangerskapslengde, og vi justerte for konfundere. Vi utførte en medieringsanalyse for å undersøke om sykdomsaktivitet eller svangerskapsvektøkning (Gestational weight gain/GWG) var medierende faktorer for sammenhengen mellom snus og henholdsvis fødselsvekt og svangerskapslengde.

Resultat: Vi fant ingen signifikante sammenhenger mellom snusing og SGA ($p=0.641$) og PTB ($p=0.856$). Vi fant heller ingen sammenheng mellom snus og sykdomsaktivitet ($p=1.0$). Fordelingen av fødselsvekt og svangerskapslengde blant snusere og ikke-snusere viste ikke statistiske signifikante sammenhenger mellom mors snusing og barnets fødselsvektvekt og svangerskapslengde ($p=0.136$ og 0.141). Vi fant ikke statistiske sammenhenger mellom snusing og svangerskapslengde når vi kontrollerer for utdanning, kroppsmasseindeks (body mass index/BMI) og røyking. Vi fant en statistisk signifikant sammenheng mellom snusing og barnets fødselsvektvekt ($p=0.011$) i den justerte analysen. Kvinner med IBD som snuser får i gjennomsnitt et barn som veier 516 gram mer enn de kvinnene med IBD som ikke snuser. Vi fant ingen medieringseffekt av GWG eller sykdomsaktivitet.

Konklusjon: Vi har i denne studien ikke funnet grunnlag for at bruk av snus fører til uheldige svangerskapsutfall som SGA eller PTB for kvinner med IBD som snuser før/under svangerskapet. Vi fant heller ingen sammenheng mellom snusbruk og sykdomsaktivitet. Vi fant at kvinner med IBD som snuser i gjennomsnitt får et barn som veier 516 gram mer enn de kvinnene med IBD som ikke snuser.

Summary

Background: Studies have shown that women with inflammatory bowel disease (IBD) have an increased risk of adverse pregnancy outcomes such as small for gestational age (SGA) and preterm birth (PTB). It is known that tobacco smoking affected both birth outcome and disease activity in women with IBD. There is little knowledge about snuff use and pregnancy outcomes for this group.

Method: We use data from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). For pregnant women with IBD, we have information about medicine consumption, disease development and operations related to the disease from the questionnaire collected in the project *IBD in pregnancy and environmental factors*. Pregnancy outcomes are from the medical birth register and other relevant variables from Q1 in MoBa. We used regression analysis to investigate the relationship between snuff use before/during pregnancy and disease activity, as well as the different pregnancy outcomes including birth weight and gestational age, and we adjusted for confounders. We performed a mediation analysis to investigate whether disease activity or gestational weight gain (GWG) were mediating factors for the relationship between snuff use and birth weight and gestational age, respectively.

Result: We found no significant correlations between snus and SGA ($p=0.641$) and PTB ($p=0.856$). We also found no association between snuff and disease activity ($p=1.0$). The distribution of weight and length of pregnancy among snuff users and non-snuff users did not show statistically significant correlations between the mother's snuff use and the child's weight and length of pregnancy ($p=0.136$ and 0.141). We did not find statistical correlations between snuff use and length of pregnancy when we check for education, BMI and smoking. On the other hand, we found a statistically significant relationship between snuff-use and the child's weight ($p=0.011$) in the adjusted analysis. The children of women with IBD who use snuff weigh an average of 516 grams more than children of women with IBD who do not use snuff. We found no mediating effect of GWG or disease activity.

Conclusion: In this study, we have not found a basis for the use of snuff leading to negative birth outcomes such as SGA or PTB for women with IBD who use snuff before or during pregnancy. We also found no connection between snuff use and disease development. We found that women with IBD who use snuff on average have a child who weighs 516 grams more than those women with IBD who do not use snuff.

Introduksjon

Inflammatorisk tarmsykdom (inflammatory bowel disease/IBD) er en gruppe kroniske tarmsykdommer som inkluderer Crohns sykdom (CD) og ulcerøs kolitt (UC). Felles for begge sykdommene er at sykdomsforløpet er preget av magesmerter og blodig avføring. Crohns sykdom angriper hele mage-tarm systemet fra munn til rektum. Ulcerøs kolitt angriper slimhinnen i tykktarmen (Schulze & Schroeder, 2007). Årsaker til sykdommene og sykdomsforløpet er ikke fullt ut kjent. De to tarmsykdommene antas å bli utviklet av et komplisert samspill mellom genetikk, miljø og tarmmikrobiota (Ananthkrishnan, 2015). Forskere har undersøkt en rekke individuelle faktorer og miljøfaktorer som kan påvirke utvikling av sykdommene. Resultater fra disse studiene viser at sykdomsutbrudd i utviklingsland og en vestlig livsstil ser ut til å være av betydning (Ng et al., 2013). Andre faktorer som hygiene, mikrobiell eksponering, forurensing og endring av kosthold, har blitt undersøkt som mulige miljømessige risikofaktorer for IBD (Piovani et al., 2019). Faktorer som røyking, urbant liv, appendektomi, tonsillektomi, antibiotika-eksponering, p-piller, forbruk av brus og vitamin D-mangel øker risikoen for IBD. Faktorer som reduserer risikoen for IBD er fysisk aktivitet, amming, sengedeling, te-forbruk, høye nivåer av folat, høye nivåer av vitamin D og helicobacter pylori-infeksjon (Piovani et al., 2019). Familiære forhold ser også ut til å være av betydning, slik at det å ha en førstegradsslektning med IBD øker sjanser for å få sykdommen (Ng et al., 2013).

Studier har spesielt funnet signifikante sammenhenger mellom røyking og de to tarmsykdommene (Mahid, Minor, Soto, Hornung, & Galandiuk, 2006). For personer med CD viser enkelte studier å ha en negativ effekt, og for personer med UC, en positiv effekt (Calkins, 1989; van der Heide, Dijkstra, Albersnagel, Kleibeuker, & Dijkstra, 2010).

Kvinner med IBD har større risiko for uheldige svangerskapsutfall enn kvinner som ikke har IBD (Mahadevan et al., 2021; Shand, Chen, Selby, Solomon, & Roberts, 2016). I den australske studien til Shand (2016) fant forfatterne høyere risiko for for tidlig fødsel (preterm birth/PTB), og liten for svangerskapsalder (small for gestational age/SGA) og å bli forløst med keisersnitt. I en studie fra Nord-California fant Mahadevan (2021) ingen forskjell mellom kvinner med IBD og kontroller for disse svangerskapsutfallene, men hun fant større sjanser for komplikasjoner under svangerskapet (Mahadevan et al., 2021). I to studier fra Nord-California og Norge fant Bengtson at kvinner med IBD hadde større sjanse for SGA, og at

vektoppgang under svangerskapet påvirket denne sammenhengen (Bengtson, Martin, Aamodt, Vatn, & Mahadevan, 2017).

Det er også gjennomført studier for å finne faktorer som øker/reduserer risiko for uheldige svangerskapsutfall. En norsk studie, som har undersøkt kvinner med IBD og kosthold, viste at et tradisjonelt kosthold med høyt forbruk av mager fisk, fiskeprodukter, poteter, risgrøt, kokte grønnsaker og saus var assosiert med lavere risiko for uheldige svangerskapsutfall (Myklebust-Hansen et al., 2017). I en annen norsk studie, som undersøkte sammenhengen mellom eksponering av NO₂ og uheldig fødselsutfall hos kvinner med IBD, fant Garshol og medforfattere at NO₂-eksponering påvirker risikoen for PTB hos IBD mødre (Garshol, Aamodt, Madsen, Vatn, & Bengtson, 2020). Det samme forskerteamet fant også at inntak for melkeproteiner økte sjansen for SGA for barn av kvinner med IBD (Bengtson, Haugen, Brantsæter, Aamodt, & Vatn, 2020). Denne sammenhengen var motsatt av det forskerne observerte for kvinner som ikke har IBD.

Vi kjenner godt til at tobakksrøyking øker sannsynligheten for uheldige svangerskapsutfall og mors røyking er av spesiell betydning (Inoue et al., 2017). Eksempler på uheldig svangerskapsutfall kan være lav fødselsvekt (Rogers, 2019). En mini oversiktsartikkel (mini-review) oppsummerer også sammenhengen mellom bruk av snus og svangerskapsutfall blant alle kvinner (Kreyberg et al., 2019).

Vi har ikke tilsvarende kunnskap om snusbruk og hvordan bruk av snus påvirker svangerskapsutfall. Videre sier Verdens helseorganisasjon (World Health Organization/WHO) at røykfri tobakk inneholder en rekke kreftfremkallende stoffer, er vanedannende og skadelig for helsen (WHO, 2020).

Vi kjenner ikke til studier som har undersøkt hvordan bruk av snus er assosiert med svangerskapsutfall hos kvinner med IBD. Målet med dette studiet er derfor å undersøke denne sammenhengen, og vi vil benytte en populasjons-basert kohortstudie. I tillegg til uheldige svangerskapsutfall vil vi inkludere barnets fødselsvekt og svangerskapslengde. Vi ønsker å undersøke om sykdomsaktivitet og GWG er medierende faktorer for sammenheng mellom bruk av snus og svangerskapsutfall. Det har de siste årene vært en økende snustrend blant unge kvinner som er i reproduksjonsalder, og det er derfor vesentlig å øke kunnskapen på dette feltet.

Metode

Studiepopulasjon

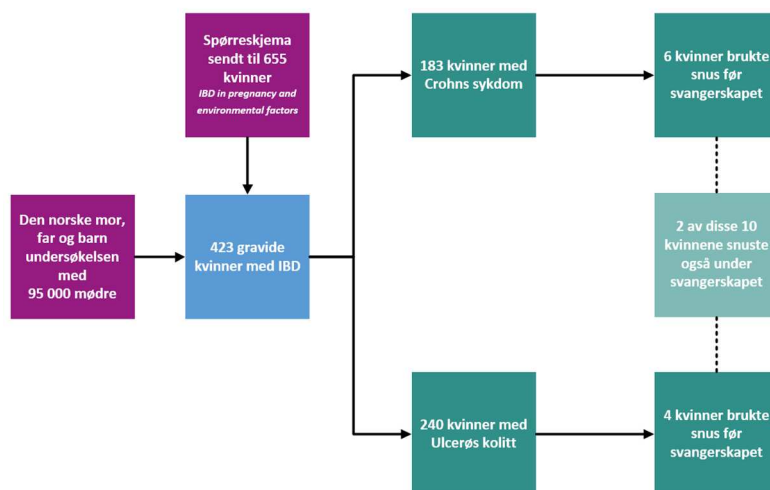
Denne studien er et delprosjekt av prosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors*.

Dette prosjektet ledes av Dr. May-Bente Bengtson og professor Morten H. Vatn.

Prosjektansvaret er forankret ved Akershus universitetssykehus og er finansiert av Helse Sør-Øst RHF. Prosjektet ble avsluttet i desember 2018, men er forlenget til desember 2022.

I denne studien benytter vi data fra Den norske mor, far og barn-undersøkelsen (MoBa), som er en prospektiv populasjonsbasert svangerskapskohort (Magnus et al., 2006). MoBa ble gjennomført av Nasjonalt Folkehelseinstitutt (FHI), og det ble rekruttert deltakere fra hele Norge i perioden 1999 til 2008 hvor 40,6% ga sitt samtykke til studiedeltakelse (Magnus et al., 2016). Studiets utvalg inkluderer 113 000 graviditeter, 1950 tvillinger, og 21 trillinger. Totalt deltok 114 500 barn, 95 000 mødre og 75 000 fedre i studien (Magnus et al., 2016). Deltakerne utfylte flere spørreundersøkelser, og ga biologiske prøver som urin og blod (Magnus et al., 2006). I denne studien er vi interessert i alle gravide kvinner med IBD, og har benyttet spørreskjema 1 (Q1) for å identifisere disse.

I del-prosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors* fikk kvinnene som ble identifisert med IBD, tilsendt et eget spørreskjema med spørsmål om medisinbruk, sykdomsaktivitet og operasjoner knyttet til sykdommen. Spørreskjema ble sendt til 655 kvinner som hadde krysset av for IBD på Q1 for å få mer kunnskap om subtype, historie med kirurgi og sykdomsaktivitet. Vi fikk svar fra 328 kvinner. Vi fikk opplysninger om subtype ved å koble data til Norsk pasientregister. Vårt utvalg endte med 423 gravide kvinner med IBD. I dette utvalget hadde 183 kvinner CD, hvorav 6 kvinner snuste før svangerskapet. Videre var det 240 kvinner som hadde UC, hvorav 4 snuste før svangerskapet. Det var 2 av de 10 kvinnene som snuste, som også benyttet snus under svangerskapet. Dette fremkommer av figur 1.



Figur1: Oversikt over vårt utvalg

Variabler

Vi har data både fra MoBa-skjemaene, og fra skjema som ble sendt til alle kvinner som ble identifisert med IBD (Bengtson et al., 2010).

Eksponeeringsvariabler

Vi ønsker å se om snus påvirker svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet hos gravide kvinner med IBD. Det var to spørsmål om snus i MoBas spørreskjema Q1: Hvis du har brukt andre former for nikotin, kryss av hvilken type og når du har brukt dem. Kvinnene kunne krysse av for skrå/tyggetobakk/snus og de kunne krysse av for før svangerskapet og i svangerskapet. I denne studien benyttet vi de to spørsmål om snus ble brukt før svangerskapet og/eller under svangerskapet? Svaralternativ var ja, eller nei.

Avhengig variable

I denne studien har vi inkludert flere variabler for å vurdere uheldige svangerskapsutfall. De to viktigste variablene er SGA, og PTB.

SGA er definert som spebarn med fødselsvekt under 10 percentilen ved oppnådd svangerskapsalder (Skjaerven, Gjessing, & Bakketeig, 2000). PTB er definert som spebarn født før 37 ukers fullført graviditet (Moth et al., 2016). Vi inkluderte også barnets fødselsvekt som et svangerskapsutfall. Lav fødselsvekt er definert som <2500 gram (Magnus, Gjessing, Skrandal, & Skjaerven, 2001). Vi definerte også en variabel som skulle fange opp sykdomsaktivitet som en dikotom variabel med verdi 1 hvis ett av disse forholdene hadde

inntruffet under graviditeten: endret medisinerings, IBD-relatert kirurgi og IBD-relatert sykehusinnleggelse.

Potensielle konfunderende variabler

Vi må inkludere potensiell konfunderende variabler når vi undersøker sammenhengen mellom bruk av snus før/under svangerskapet og svangerskapsutfall.

Kroppsmasseindeks (body mass index/BMI), er i denne studien basert på selvrappertert høyde og vekt før kvinnen ble gravid. Disse dataene er fordelt på fire kategorier etter WHO sin BMI skala for voksne over 20 år. Undervektig ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), normal vekt ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$), overvekt ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) og fedme ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (WHO, 2021).

Mors alder ble registrert ved uke 17. Videre har vi delt alder inn i fire kategorier; <25 år, 25-29 år, 30-34 år og ≥ 35 år.

Mors utdanning var i utgangspunktet et spørsmål med syv svarkategorier, men i denne masteroppgaven ble variabelen delt i tre grupper: inntil 12 år, 12-15 år og mer enn 15 år.

Vanligvis inkluderes hypertensjon og forekomst av diabetes, men ingen av kvinnene i dette utvalget hadde diabetes, og kun en kvinne hadde hypertensjon. Vi inkluderte derfor ikke disse to variablene.

Potensielle medierende variabler

Vi inkluderte to medierende faktorer; vektoppgang i løpet av svangerskapet (Gestational Weight Gain/GWG) og sykdomsaktivitet. GWG er definert som differansen i vekt fra mors vekt ved svangerskapets slutt, til vekt før mor ble gravid.

Statistiske metoder

For å oppsummere kontinuerlige variabler har vi beregnet gjennomsnitt og standard avvik. For kategoriske variabler rapporterer vi prosentverdier.

Vi har i denne studien benyttet en kji-kvadrat test for å undersøke sammenhengen mellom eksponering av snus og SGA, PTB og sykdomsaktivitet. Videre har vi sett på om alder og BMI påvirker sammenhengen mellom det å være eksponert for snus eller ikke, ved de tre avhengige variablene SGA, PTB og sykdomsaktivitet.

For å kontrollere for de ulike konfundere benyttet vi logistisk regresjonsanalyse der vi har dikotome utfall (SGA, PTB og sykdomsaktivitet). I disse modellene kunne vi modellere for risiko for svangerskapsutfall som en funksjon av både snusbruk og konfundere. Resultatet av disse analysene er oddsforhold justerte for konfundere (inkludert 95% KI).

For kontinuerlige svangerskapsutfall (fødselsvekt og svangerskapslengde) benyttet vi lineær regresjon og vi rapporterer regresjonskoeffisientene med tilsvarende 95% konfidensintervaller.

For å undersøke om sykdomsaktivitet og GWG er medierende faktorer (indirekte faktorer) for sammenhengen mellom snus og fødselsutfall så benyttet vi funksjonen **mediate** i R. Denne funksjonen beregner effekten av den indirekte effekten av snus og fødselsutfall, der vi inkluderte sykdomsutfall og GWG som indirekte effekter. Funksjonen beregner også konfidensintervall og tilhørende p-verdi til den indirekte effekten og benytter Monte Carlo simuleringer i disse beregningene. I vår studie benyttet vi 1000 simuleringer som er standard i slike studier. Vi rapporterer bare den andelen av effekten fra snus til svangerskapsutfall som er knyttet til mediatorene.

Vi benyttet statistikkprogrammet R versjon 4.0.3 (www.r-project.com) til å utføre analysene, og en p-verdi tilsvarende 0.05 eller lavere ble satt til statistisk signifikant.

Etikk

MoBa er godkjent av regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og datatilsynet (Magnus et al., 2006). Delprosjektet *IBD in pregnancy and environmental factors* er også godkjent av REK (2011/1317). Dette masterstudiet har også godkjenning fra REK (referansenummer 21693). Delprosjektet har også fått godkjent behandlingsgrunnlag av personvernombudet på Akershus universitetssykehus siden nytt GDPR reglement ble implementert etter hovedstudiens godkjenning.

Resultater

Tabell 1

Demografi og eksponeringsvariabler fordelt på kvinner som snuser/ikke snuser. Utvalget på 423 kvinner er fra Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008.

		Total	Ikke-snus	Snus
		423	413	10
Snusing under sv.skap			421	2
Kjønn	Jente	204	197	7
	Gutt	219	216	3
Paritet	0	225	216	9
	1	123	122	1
	2	61	61	0
	3	10	10	0
	>4	4	4	0
	Fødsel	Enkeltfødsel	423	413
	Flerfødsel	0	0	0
Mors alder	<25	42	41	1
	25-30	173	166	7
	30-35	151	149	2
	>35	57	57	0
Svangerskapslengde	<33	6	6	0
	34-38	102	101	1
	39-42	315	306	9
Barnets vekt	<2000	6	6	0
	2000-2500	12	12	0
	2500-3000	46	46	0
	3000-3500	132	129	3
	3500-4000	155	150	5
	4000-4500	62	60	2
	>4500	10	10	0
Mors BMI	<20	65	62	3

	20-25	232	228	4
	25-30	84	82	2
	>30	31	31	0
Blodtrykk	Høyt (> 140)	1	1	0
	Normalt	422	412	10
Røyking	Ja	35	34	1
	Nei	360	351	9
Crohns sykdom	Ja	183	177	6
Ulcerøs kolitt	Ja	240	236	4
	Nei	183	177	6
Utdanning	College 3 years	183	176	7
	High school or less	130	130	0
	Master or higher	83	81	2
Diabetes	Ja	4	4	0
	Nei	419	409	10
SGA	below 10 percentile	39	39	0
	above 10 percentile	384	374	10
Preterm	Ja	27	27	0
	Nei	396	386	10
Sykdomsaktivitet	Ja	58	57	1
	Nei	365	356	9

Tabell 1 viser fordeling av de ulike demografiske variablene og eksponeringsvariablene. Vi ser at andelen i dette utvalget som snuser er 10 av 423 kvinner med IBD.

I vårt utvalg var den typiske kvinnen mellom 30 og 35 år (gjennomsnitt=30,5 år), hun hadde normal BMI på 20-23 kg/m² (gjennomsnitt=23,2 kg/m²) og alle unntatt en kvinne hadde normalt blodtrykk. Gjennomsnittsbarnet veide 3512 gram med et standardavvik på 562 gram. Vi fant at 35 av 423 kvinner røykte og 183 av de 423 kvinnene har 15 års utdanning eller mer.

I tabell 2 presenterer vi resultater for sammenhengen mellom snusing og svangerskapsutfall. Blant de 39 kvinnene med SGA under 10 percentilen, fant vi ingen snusere. Det var 27 barn som var født for tidlig i utvalget, og blant disse var det ingen mødre som snuste. Av de 396 barna som ikke var født for tidlig fant vi 10 snusere. Det var 58 kvinner som rapporterte om sykdomsaktivitet, hvor 1 av disse snuste. Blant de 365 kvinnene som ikke rapporterte sykdomsaktivitet, snuste 9 kvinner.

Tabell 2

Resultater fra kji-kvadrat test. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008.

		Ikke Snuser	Snuser	P-verdi
SGA	Normal	374	10	0.641
	Ikke-normal	39	0	
Preterm (PTB)	Før uke 37	386	10	0.856
	Etter uke 37	27	0	
Sykdomsaktivitet	Nei	356	9	1.000
	Ja	57	1	
Vekt (g, gj. snitt (SD))		3507 (564)	3729 (422)	0.136
Svangerskapslengde (uker, gj. snitt (SD))		39.3 (1.8)	39.9 (1.1)	0.141

Tabell 2 viser sammenhengen mellom eksponering og utfall. Vi fant ingen signifikant sammenheng mellom snusing og SGA ($p=0.641$). For variabelen PTB fant vi heller ingen signifikant sammenheng med snusing ($p=0.856$). Når vi ser på sykdomsaktivitet fikk vi en p-verdi på 1.0 og kan dermed si at snus ikke har sammenheng med sykdomsaktivitet.

I tabell 2 viser vi også fordeling av fødselsvekt og svangerskapslengde blant snusere og ikke-snusere. Vi finner ikke statistiske signifikante sammenhenger mellom mors snusing og barnets vekt og svangerskapslengde ($p=0.136$ og 0.141).

I tabell 3A og 3B undersøker vi sammenhengene mellom snusing før/under svangerskapet og ulike svangerskapsutfall der vi også justerer for konfundere. For utfallene SGA og PTB har vi ikke tilpasset slike regresjonsmodeller fordi disse modellene ikke kunne tilpasses. Grunnen til dette var at ingen av kvinnene som snuste før/under svangerskapet rapporterte PTB eller SGA.

Tabell 3A

Resultater fra logistisk regresjonsanalyse – snusing og sykdomsaktivitet. Den norske mor, far og barn undersøkelsen, 1999-2008.

	Sykdomsaktivitet	Oddsforhold (OR)	95% konfidensintervall	
Snus før/under svangerskapet	(nei)	1 (ref)		
	(ja)	0.71	0.04	4.04
Alder	< 20 år	1	-	-
	25-30 år	1.11	0.45	3.16
	>30 år	0.77	0.31	2.21
BMI	< 20 kg/m ²	1	-	-
	20-25 kg/m ²	1.04	0.47	2.56
	25-30 kg/m ²	1.61	0.64	4.28
	>30 kg/m ²	1.35	0.38	4.49

Sykdomsaktivitet

For sykdomsaktivitet finner vi ingen sammenheng mellom bruk av snus før eller under svangerskapet. Den svake beskyttende effekten snus har på sykdomsaktivitet er ikke signifikant fordi konfidensintervallet inkluderer verdien 1. Vi kan heller ikke se at alder eller BMI påvirker sykdomsaktivitet.

Tabell 3B

Resultater fra lineær regresjonsanalyse - snus og svangerskapslengde, samt snusing og fødselsvekt. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008.

		Beta	SD_beta	95% KI	p-verdi
Svangerskapslengde	Konstantledd	40.5	0.6	(39.4-41.6)	< 0.001
Snusing	Nei (ref)	0	0	-	
	Ja	0.8	0.7	(-0.51-2.12)	0.233
Kjønn	Gutt (ref)	0	0	-	
	Pike	-0.4	0.2	(-0.78—0.01)	0.044
Alder	< 25 år (ref)	0	0	-	
	25-30 år	-0.7	0.4	(-1.38-0.02)	0.057
	> 30 år	-0.3	0.4	(-0.96-0.41)	0.430
Utdanning	< 12 år (ref)	0	0	-	
	12-15 år	-0.4	0.2	(-0.84-0.06)	0.088
	> 15 år	-0.4	0.3	(-0.86-0.17)	0.190
BMI	< 20 (ref)	0	0	-	
	20-25	0.2	0.3	(-0.37-0.74)	0.511
	25-30	0.3	0.3	(-0.38-0.95)	0.397
	> 30	0.3	0.4	(-0.52-1.2)	0.435
Røyking	Ikke røyker (ref)	0	0	-	
	Daglig røyker	-0.5	0.4	(-1.23-0.16)	0.131
Fødselsvekt	Konstantledd	3635	173	(3297-3974)	< 0.001
Snusing	Nei (ref)	0	0	-	
	Ja	516	201	(121-910)	0.011
Kjønn	Gutt (ref)	0	0	-	
	Pike	-185	59	(-301-69)	0.002
Alder	< 25 år (ref)	0	0	-	
	25-30 år	-166	107	(-376-44)	0.122
	> 30 år	-28	104	(-233-176)	0.786
Utdanning	< 12 år (ref)	0	0	-	
	12-15 år	7	67	(-127-142)	0.915

	> 15 år	-33	79	(-187-122)	0.679
BMI	< 20 (ref)	0	0	-	
	20-25	221	85	(54-387)	0.010
	25-30	312	101	(114-511)	0.002
	> 30	494	131	(237-751)	0.001
	Ikke røyker				
Røyking	(ref)	0	0	-	
	Daglig røyker	-179	106	(-386-29)	0.092

Svangerskapslengde

Gjennomsnittlig svangerskapslengde er 40.49 uker for deltakere i studien. Barn av mødre som snuser har en svangerskapslengde som er 0.8 uker lenger enn barn av mødre som ikke snuser, men dette er ikke signifikant. Det er statistisk signifikant at pikebarn har en svangerskapslengde som er 0.4 uker kortere enn guttebarn. Vi kan ikke finne noen statistiske sammenhenger mellom svangerskapslengde, og når vi kontrollerer for utdanning, BMI og røyking.

Fødselsvekt

Vi fant statistisk signifikans mellom snusing og barnets fødselsvekt ($p=0.011$). Kvinner med IBD som snuser får et barn som i gjennomsnitt veier 516 gram mer enn de kvinnene med IBD som ikke snuser. Jentebarn som er født av mødre som snuser veier gjennomsnittlig 185 gram mindre enn guttebarn som er født av mødre som snuser. Vi kan ikke finne statistisk signifikans når vi ser på om alder og utdanning påvirker barnets fødselsvekt blant de kvinnene som snuser. Vi finner statistisk signifikans ved sammenhengen mellom økende BMI, og økende fødselsvekt blant de som snuser. Vi fikk en p-verdi svarende til 0.092 på at barna av mødre som røyker i gjennomsnitt veier 179 gram mindre enn i gruppen som ikke røyker.

Tabell 4

Resultater fra medieringsanalysen. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, 1999-2008.

Utfallsvariabel	Mediator	Prosent medieringseffekt	p-verdi
Fødselsvekt	Sykdomsaktivitet	< 1 %	0.890
	GWG	10,60 %	0.550
Svangerskapslengde	Sykdomsaktivitet	< 1 %	0.960
	GWG	8,60 %	0.580

Medieringsanalysen

Tabell 4 viser resultater fra medieringsanalysen hvor vi undersøker om sykdomsaktivitet eller GWG var medierende faktorer for sammenhengen mellom snus og henholdsvis fødselsvekt og svangerskapslengde. Det fremkommer av tabell 4 at vi ikke fant signifikante indirekte effekter av sykdomsaktivitet og GWG for sammenhengen mellom snus og svangerskapsutfall.

Andelen av effekten som var knyttet til de to medierende faktorene var under 11% for GWG, og under 1% for sykdomsaktivitet for både fødselsvekt og svangerskapslengde.

Diskusjon

Hovedmålet i denne studien var å undersøke om bruk av snus før/under svangerskapet påvirket risiko for uheldige svangerskapsutfall eller sykdomsaktivitet blant kvinner med IBD. Vi fant ingen slike sammenhenger. Vi tilpasset også modeller for å undersøke om sykdomsaktivitet eller GWG kunne være indirekte effekter for disse sammenhengene. Vi fant ingen bevis for at slike indirekte sammenhenger fant sted.

Vi fant statistisk signifikans mellom snusbruk hos mor og en økt fødselsvekt der økningen i justert modell var på 516 gram hos barnet. Vi så at alder og utdanning ikke påvirker denne sammenhengen, men at en økning i BMI påvirker dette.

Når vi justerer for sammenheng mellom snusing før/under svangerskapet og ulike svangerskapsutfall finner vi ingen sammenheng mellom bruk av snus og sykdomsaktivitet. Vi finner ingen signifikante indirekte sammenhenger mellom sykdomsaktivitet og GWG, for sammenhengen mellom snus og henholdsvis fødselsvekt og svangerskapslengde. Andelen

som den medierende effekten utgjorde i forhold til totaleffekten var under 11% for GWG og under 1% for sykdomsaktivitet for både SGA og PTB.

Vi har ikke klart å finne studier som undersøker sammenhengen mellom snusbruk hos kvinner med IBD og uheldige svangerskapsutfall. Det finnes på den annen side en beskjeden mengde litteratur om svangerskapsutfall for snusbruk blant kvinner uten IBD i mini-oversiktsartikkelen til Kreyberg (Kreyberg et al., 2019). Vi fant midlertid en svensk studie som viste at barn som er født av kvinner som snuser tidlig i svangerskapet har økt risiko for å føde barn med leppe-kjeve-ganespaltegane (Gunnerbeck et al., 2014). Et annet svensk studie viste en økt risiko for prematur fødsel ved bruk av snus (Wikström, Cnattingius, Galanti, Kieler, & Stephansson, 2010). Også et annet svensk studie viste en forhøyet risiko for dødfødsel ved bruk av snus (Wikström, Cnattingius, & Stephansson, 2010).

Vi vet at snus og tobakksrøyk inneholder flere stoffer som kan påvirke fødselsvekt (Inoue et al., 2017). Flere av disse er undersøkt som nikotin og kotinin (Kobayashi et al., 2019; Mitchell et al., 2002). Disse studiene har imidlertid sett at økt inntak av nikotin og kotinin reduserer fødselsvekt, og ikke øker slik vi fant. Disse stoffene kan derfor ikke forklare vårt funn.

En annen mekanisme kan være knyttet til oksidativt stress. Det tobakksspesifikke nitrosaminet NNK (4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon) assosieres med oksidativt stress, men disse mekanismene er ikke fullt ut kjent (FHI, 2019).

Vårt funn om økt fødselsvekt står i kontrast til det som allerede ligger i litteraturen (FHI, 2019). Vi kan ikke finne noen forklaringer på den økte fødselsvekten hos barna. En norsk studie har sett på andelen protein fra melkeprodukter hos mødre med og uten IBD i relasjon til GWG og SGA. Her så man at IBD-mødre med et lavt inntak av melkeprotein under graviditeten førte til lavere risiko for GWG og SGA, enn for IBD-mødre med høyt inntak av melkeproteiner (Bengtson et al., 2020).

I vårt datagrunnlag er det kun 10 kvinner som snuser, og det er derfor knyttet noe usikkerhet til om resultatene er valide. Vi har kontaktet og vært i dialog med Rune Becher i FHI for å finne mulige svar på vektøkningen hos barna, men det ser ikke ut til å være noen umiddelbare eller åpenbare forklaringer på dette funnet (Rune Becher, Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse).

Tidligere forskning viser at eksponering av ulike variabler har ulikt svangerskapsutfall hos kvinner med IBD i forhold til kvinner uten IBD. Dette ser også vi i vår studie. Det er utfordrende å forklare disse sammenhengene fullt ut, og det er derfor behov for mer forskning på dette området.

Seleksjonsskjevhet

Styrken i denne studien er at vi benyttet data fra MoBa undersøkelsen som inneholder et stort antall gravide kvinner. Vi har videre identifisert 423 av kvinnene i MoBa med IBD.

Det er likevel flere skjevheter knyttet til studien. Den første er seleksjonsskjevhet der det har vist seg at MoBa har rekruttert noe eldre kvinner med høy utdanning i forhold til landet for øvrig (Nilsen et al., 2009). Siden målet i vår studie er å sammenlikne grupper og ikke beregner insidenstall, så er ikke denne feilen stor (Laake, Hjartåker, Thelle, & Veierød, 2007).

Det er flere svakheter ved vår studie. En svakhet er misklassifikasjon knyttet til spørsmålet om snusing. I perioden 1985-1995 viser tall fra Statistisk sentralbyrå (SSB) at snusforbruket blant kvinner i Norge var nær ikke-eksisterende. Økningen i snusforbruk blant kvinner kom først omkring 2005 (FHI, 2020).

De 10 kvinnene i vårt datasett som snuste før/under svangerskapet, utgjør en andel på 2,4%. I tidsrommet data til MoBa undersøkelsen ble innsamlet, var det i perioden 1999-2005 få kvinner som snuste i Norge (FHI, 2020). På SSB sine nettsider kan det tilbake til 2005 og frem til i dag sorteres ut kvinner i Norge som snuste daglig, og eller av og til. Det fremkommer av disse tallene at det i perioden 2005-2008, var et stigende snusforbruk i Norge. Samtidig var det et høyere snusforbruk i vårt utvalg enn hos landsgjennomsnittet i alderen 25-44 år, og lavere enn landsgjennomsnittet i alderen 16-24 for samme periode (SSB, 2021).

Da et fellestrekk hos kvinnene fra MoBa-undersøkelsen er høy utdanning, har vi sett på sammenhengen mellom snus og utdanning for mulig informasjonsskjevhet. Det er utfordrende å si noe om utdanningsforskjeller og snusbruk for kvinner, hovedsakelig fordi snusbruk hos kvinner har vært lite utbredt. I 2007 var det kun 71 av 1183 kvinner som rapporterte å bruke snus daglig, noe som utgjør en andel på 6%. Dersom vi bryter dette ned på utdanningsgrupper blir tallene for lave. Fra 2008 ble spørsmålet om snus inkludert i alle fire kvartal i stedet for kun ett før 2008. Antallet ble derfor større, men selv etter 2008 var det for få antall i hver celle

slik at FHI har valgt å ikke publisere tallene (Tord Finne Vedøy, Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse).

Informasjon om fødselsvekt og svangerskapslengde er hentet fra medisinsk fødselsregister og vi anser derfor potensiell misklassifikasjon som liten. De selvrapporterte variablene BMI, GWG, snusbruk og røyking ble samlet inn før fødselsutfall, og er det derfor mest trolig at denne misklassifikasjonen er ikke-differensiell. Sykdomsaktivitet ble samlet inn flere år etter fødsel og er spesielt kritisk siden mange ikke husker forhold knyttet til endringer i medisinbruk eller sykehusinnleggelse såpass lenge etter at hendelsene skjedde.

Konfundering

I denne studien har vi inkludert viktige konfunderende variabler. To viktige variabler ble ikke inkludert. På spørsmålet om diabetes var det ingen av kvinnene som svarte bekreftende, og for hypertensjon var det kun en kvinne. Vi har derfor ikke inkludert dette som mulige konfunderende faktorer. I en rapport fra FHI i 2019 fant de at bruk av mer enn 4 bokser snus per uke var assosiert med diabetes 2. Tilsvarende gjaldt for forhøyet blodtrykk (FHI, 2019). Vi har ikke informasjon om fødeland til kvinnene som deltok i MoBa, og vi har heller ikke inkludert kunnskap om kosthold og kostholds-mønstre som vi også vet påvirker fødselsutfall.

Dette er en observasjonsstudie og vi kan ikke med sikkerhet påstå det er en kausal sammenheng mellom bruk av snus og økt fødselsvekt. Vi vet at svangerskapsutfall ikke påvirker snusbruk, men vi kan ikke være sikre på om funnet vårt er et tilfeldig funn, om vi mangler viktige konfunderende faktorer eller om vi har funnet en mekanisme blant kvinner med IBD som ikke tidligere er funnet.

Konklusjon

Vi har i denne studien, som er basert på MoBa undersøkt hvilken effekt snusbruk har på svangerskapsutfall hos kvinner med IBD. Vi har ikke funnet at snus fører til uheldige svangerskapsutfall som SGA eller PTB. Vi fant heller ingen sammenheng mellom snusbruk og sykdomsaktivitet. Vi fant at snusbruk hos mødre med IBD fører til en signifikant økning i fødselsvekt hos barna på 516 gram i forhold til barn av mødre med IBD som ikke snuser.

Selv om det i denne studien ikke ble funnet grunnlag for å knytte snusbruk til økt risiko for SGA og PTB, samtidig som vi fant en vektøkning hos barna, har vi ikke grunnlag for å si at snusbruk ikke er forbundet med risiko for denne gruppen før eller under graviditet. Årsaken til dette er fordi snusbruk er forbundet med risiko til en rekke helseutfall, og man kjenner ikke snusens helseeffekt og konsekvenser fullt ut.

Fra tidligere studier kjenner vi til at kvinner med IBD har økt risiko for uheldige svangerskapsutfall. Studier som denne er viktig for å tette kunnskapshull som ikke er besvart for denne gruppen. Vi har forsøkt å finne årsaksforklaringer knyttet til vårt funn som gjelder økt fødselsvekt hos barn av IBD-mødre som snuser, men vi kan ikke med sikkerhet forklare hvorfor vi observerer den effekten vi har rapportert i denne artikkelen. Vi ser derfor behov for mer forskning på dette området.

Referanser

- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(4), 205-217. doi:10.1038/nrgastro.2015.34
- Bengtson, M. B., Haugen, M., Brantsæter, A. L., Aamodt, G., & Vatn, M. H. (2020). Intake of dairy protein during pregnancy in IBD and risk of SGA in a Norwegian population-based mother and child cohort. *BMC Gastroenterol*, 20(1), 28. doi:10.1186/s12876-020-1182-y
- Bengtson, M. B., Martin, C. F., Aamodt, G., Vatn, M. H., & Mahadevan, U. (2017). Inadequate Gestational Weight Gain Predicts Adverse Pregnancy Outcomes in Mothers with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective US Pregnancy Cohort. *Dig Dis Sci*, 62(8), 2063-2069. doi:10.1007/s10620-017-4547-5
- Bengtson, M. B., Solberg, I. C., Aamodt, G., Jahnsen, J., Moum, B., & Vatn, M. H. (2010). Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis*, 16(5), 847-855. doi:10.1002/ibd.21120
- Calkins, B. M. (1989). A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 34(12), 1841-1854. doi:10.1007/bf01536701
- FHI, F. (2019). Helseisikio ved snusbruk. Retrieved from <https://www.fhi.no/globalassets/bilder/rapporter-og-trykksaker/2019/helseisikio-ved-snusbruk-rapport-2019-v2.pdf>
- FHI, F. (2020). Utbredelse av snusbruk i Norge. Retrieved from <https://www.fhi.no/nettpub/tobakkinnorge/bruk-av-tobakk/utbredelse-av-snusbruk-i-norge/>
- Garshol, B. F., Aamodt, G., Madsen, C., Vatn, M. H., & Bengtson, M.-B. (2020). The effect of nitrogen dioxide on low birth weight in women with inflammatory bowel disease: a Norwegian pregnancy cohort study (MoBa). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 55(3), 272-278. doi:10.1080/00365521.2020.1726446
- Gunnerbeck, A., Edstedt Bonamy, A. K., Wikström, A. K., Granath, F., Wickström, R., & Cnattingius, S. (2014). Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PLoS One*, 9(1), e84715. doi:10.1371/journal.pone.0084715
- Inoue, S., Naruse, H., Yorifuji, T., Kato, T., Murakoshi, T., Doi, H., & Subramanian, S. V. (2017). Impact of maternal and paternal smoking on birth outcomes. *J Public Health (Oxf)*, 39(3), 1-10. doi:10.1093/pubmed/fdw050
- Kobayashi, S., Sata, F., Hanaoka, T., Braimoh, T. S., Ito, K., Tamura, N., . . . Kishi, R. (2019). Association between maternal passive smoking and increased risk of delivering small-for-gestational-age infants at full-term using plasma cotinine levels from The Hokkaido Study: a prospective birth cohort. *BMJ Open*, 9(2), e023200. doi:10.1136/bmjopen-2018-023200
- Kreyberg, I., Hilde, K., Bains, K. E. S., Carlsen, K. H., Granum, B., Haugen, G., . . . Lødrup Carlsen, K. C. (2019). Snus in pregnancy and infant birth size: a mother-child birth cohort study. *ERJ Open Res*, 5(4). doi:10.1183/23120541.00255-2019
- Laake, P., Hjartåker, A., Thelle, D. S., & Veierød, M. B. (2007). *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*: Gyldendal Akademisk.
- Magnus, P., Birke, C., Vejrup, K., Haugan, A., Alsaker, E., Daltveit, A. K., . . . Stoltenberg, C. (2016). Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, 45(2), 382-388. doi:10.1093/ije/dyw029
- Magnus, P., Gjessing, H. K., Skrandal, A., & Skjaerven, R. (2001). Paternal contribution to birth weight. *J Epidemiol Community Health*, 55(12), 873-877. doi:10.1136/jech.55.12.873
- Magnus, P., Irgens, L. M., Haug, K., Nystad, W., Skjaerven, R., & Stoltenberg, C. (2006). Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*, 35(5), 1146-1150. doi:10.1093/ije/dyl170
- Mahadevan, U., Long, M. D., Kane, S. V., Roy, A., Dubinsky, M. C., Sands, B. E., . . . Sandborn, W. J. (2021). Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines

- Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 160(4), 1131-1139. doi:10.1053/j.gastro.2020.11.038
- Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 81(11), 1462-1471. doi:10.4065/81.11.1462
- Mitchell, E. A., Thompson, J. M., Robinson, E., Wild, C. J., Becroft, D. M., Clark, P. M., . . . Pryor, J. E. (2002). Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies. *Acta Paediatr*, 91(3), 323-328. doi:10.1080/08035250252834003
- Moth, F. N., Sebastian, T. R., Horn, J., Rich-Edwards, J., Romundstad, P. R., & Åsvold, B. O. (2016). Validity of a selection of pregnancy complications in the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95(5), 519-527. doi:10.1111/aogs.12868
- Myklebust-Hansen, T., Aamodt, G., Haugen, M., Brantsæter, A. L., Vatn, M. H., & Bengtson, M. B. (2017). Dietary Patterns in women with Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: Results from The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Inflamm Bowel Dis*, 24(1), 12-24. doi:10.1093/ibd/izx006
- Ng, S. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Jr., Tysk, C., . . . Colombel, J. F. (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(4), 630-649. doi:10.1136/gutjnl-2012-303661
- Nilsen, R. M., Vollset, S. E., Gjessing, H. K., Skjaerven, R., Melve, K. K., Schreuder, P., . . . Magnus, P. (2009). Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23(6), 597-608. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01062.x
- Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., & Bonovas, S. (2019). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*, 157(3), 647-659.e644. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.016
- Rogers, J. M. (2019). Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res*, 111(17), 1259-1269. doi:10.1002/bdr2.1550
- Schulze, S., & Schroeder, T. V. (2007). *Basisbog i sykdomslære*.
- Shand, A. W., Chen, J. S., Selby, W., Solomon, M., & Roberts, C. L. (2016). Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *Bjog*, 123(11), 1862-1870. doi:10.1111/1471-0528.13946
- Skjaerven, R., Gjessing, H. K., & Bakketeig, L. S. (2000). Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(6), 440-449.
- SSB, S. s. (2021). Daglig snusbrukere og av-og-til-snusbrukere, etter kjønn og alder (prosent) 2005 - 2020. Retrieved from <https://www.ssb.no/statbank/table/07692/tableViewLayout1/>
- van der Heide, F., Dijkstra, A., Albersnagel, F. A., Kleibeuker, J. H., & Dijkstra, G. (2010). Active and passive smoking behaviour and cessation plans of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 4(2), 125-131. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.005
- WHO, W. H. O. (2020). Tobacco. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- WHO, W. H. O. (2021). Body mass index - BMI. Retrieved from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Wikström, A. K., Cnattingius, S., Galanti, M. R., Kieler, H., & Stephansson, O. (2010). Effect of Swedish snuff (snus) on preterm birth. *Bjog*, 117(8), 1005-1010. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02575.x
- Wikström, A. K., Cnattingius, S., & Stephansson, O. (2010). Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology*, 21(6), 772-778. doi:10.1097/EDE.0b013e3181f20d7e



Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK sør-øst D	Finn Skre Fjordholm	+47 22 84 58 21	06.01.2020	21693
			Deres referanse:	

Morten H. Vatn

21693 IBD hos gravide og miljømessige risikofaktorer

Forskningsansvarlig: Akershus universitetssykehus HF

Søker: Morten H. Vatn

REKs vurdering

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 19.12.2019 for ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er behandlet av leder for REK sør-øst D på fullmakt, med hjemmel i helseforskningsloven § 11

Endringen innebærer:

-Igangsetting av et masterprosjekt

Protokoll for masterprosjektet fulgte vedlagt endringssøknaden, og har tittelen «Hvordan påvirker bruk av snus før og under svangerskapet svangerskapsutfall for kvinner med inflammatoriske tarmsykdommer (IBD)». Veileder er Geir Aamodt, som allerede er satt opp som medarbeider.

Masterstudent er Lars Andresen.

Masterprosjektet fremstår som et delprosjekt innenfor rammene av det godkjente hovedprosjektet. Komiteens leder har vurdert den omsøkte endringen, og har ingen forskningsetiske innvendinger til endringen slik den er beskrevet i skjema for prosjektendring.

Studenten er ikke ført opp eller ansøkt som prosjektmedarbeider, men REK setter han derfor opp som medarbeider i prosjektet.

Alle skriftlige henvendelser om saken må sendes via REK-portalene
Du finner informasjon om REK på våre hjemmesider rekportalen.no

Vedtak

Godkjent

REK har gjort en forskningsetisk vurdering av endringene i prosjektet, og godkjenner prosjektet slik det nå foreligger, jf. helseforskningsloven § 11.

Tillatelsen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden, endringssøknad, oppdatert protokoll og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Vi gjør samtidig oppmerksom på at etter ny personopplysningslov må det også foreligge et behandlingsgrunnlag etter personvernforordningen. Det må forankres i egen institusjon.

Med vennlig hilsen,

Finn Wisløff
Professor em. dr. med.
Leder

Finn Skre Fjordholm
rådgiver
REK sør-øst D

Kopi til: postmottak@ahus.no

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningsloven § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst D. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst D, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) for endelig vurdering.

ENDRINGSMELDING TIL PERSONVERNOMBUDET

Til: Morten Vatn, UiO/Ahus

Kopi:

Fra: Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring

Dato: 4. mars 2020

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets tilråding til innsamling og behandling av personopplysninger

Saksnummer 11-080

Endringsmelding i studien ”Hvordan påvirker bruk av snus før og under svangerskapet svangerskapsutfall for kvinner med inflammatoriske tarmsykdommer (IBD)”

Viser til innsendt endringsmelding i prosjektet, endringen gjelder:

1. Ny prosjektmedarbeidere: Lars Andresen (lars.andresen@live.no)
2. Nye analyser av innsamlete prosjektdata: Vi vil undersøke statistiske sammenhenger mellom bruk av snus før og under svangerskap og svangerskapsutfall som fødselsvekt, gestasjonsalder, eller en kombinasjon av disse.
3. Utvide protokollen med nye forsknings spørsmål, innenfor samme formål. Viser til innsendt melding.

Personvernombudet har ingen innvendinger til endringen og det synes ikke å innebære økt risiko for personvernet. Det forutsettes imidlertid personvernet fortsatt ivaretas slik som beskrevet i opprinnelig tilråding fra personvernombudet.

Med vennlig hilsen
for Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring

Randi Kristoffersen
Forskningsrådgiver
Akershus universitetssykehus HF
Divisjon for forskning og Innovasjon

Epost: forskning.personvern@ahus.no

Elektronisk signert

IBD under svangerskapet med fødsel i:



måned



årstall

1. Fikk du IBD-diagnosen før eller under dette svangerskapet? Ja, før Ja, under Nei +

2. Hvis ja, kryss av for hvilke medisiner du brukte før, under og etter dette svangerskapet for IBD. (Du kan sette flere kryss.)

+	Siste 4 uker før svangerskap	Svangerskapsuke 0-4	Svangerskapsuke 5-12	Svangerskapsuke 13-24	Svangerskapsuke 25+	Tatt medisinen i svangerskapet, men husker ikke perioden	3 mnd. etter svangerskap	Nå for tiden
5-ASA tbl.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entocort tbl.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Predisolon.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imurel.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methotrexate.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Remicade.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Humira.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibiotika.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annet.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Sett kryss for sykdomsaktiviteten i tarmen før, under og etter dette svangerskapet.

Litt plager: klarer deg uten besvær i de daglige funksjoner.

Mye plager: problemer med daglige funksjoner, eventuelt sykemeldt.

Svært mye plager: klarer ikke daglige funksjoner/sykemeldt.

	Siste 4 uker før svangerskap	Svangerskapsuke 0-4	Svangerskapsuke 5-12	Svangerskapsuke 13-24	Svangerskapsuke 25+	0-3 måneder etter svangerskap	Nå for tiden
Ingen plager.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Litt plager.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mye plager.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Svært mye plager.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Hvis du i dette svangerskapet har hatt oppbluss/tilbakefall av sykdom som medførte endring av medisinsk behandling, innleggelse på sykehus og/eller operasjon for tarmsykdom, sett kryss i aktuell periode.

	Siste 4 uker før svangerskap	Svangerskapsuke 0-4	Svangerskapsuke 5-12	Svangerskapsuke 13-24	Svangerskapsuke 25+	0-3 måneder etter svangerskap	Nå for tiden
Oppbluss av sykdommen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Innlagt sykehus pga. tarmsykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Operert for tarmsykdom.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

+

+



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway