

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

26. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21:1-4.
27. Foggan L. Treatment of cluster headache. *Arch Neurol* 1985;42:362-3.
28. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Eng J Med* 1991;325:322-6.
29. Torelli P, Manzoni GC. Cluster headache: symptomatic treatment. *Neurol Sci* 2004;25(suppl 3):S119-S122.
30. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60:630-3.
31. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.
32. Leone M, D'Amico D, Frediani F et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54:1382-5.
33. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG et al. Double-blind trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997;17:673-5.
34. Bussone G, Leone M, Peccarisi C et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30:411-7.
35. Leone M, D'Amico D, Moschiano F et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996;16:494-6.
36. Leone M, Rapoport A. Preventive and surgical management of cluster headache. I: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM et al, red. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:809-14.
37. Graham JR, Suby HI, LeCompte PR et al. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *New Eng J Med* 1966;274:360-8.
38. Lainez MJ, Pascual J, Pascual AM et al. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003;43:784-9.
39. Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:218-21.

Udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom – 25-års-opfølgingsstudie af baggrundsbefolkning – sekundærpublikation

Reservelæge Anders Løkke, ledende overlæge Peter Lange, professor Jørgen Vestbo & reservelæge Peder G. Fabricius

H:S Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling,
H:S Bispebjerg Hospital, Østerbundersøgelsen, og
South Manchester University Hospital Trust,
North West Lung Centre

Resume

Hos rygere udvikles der kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) hyppigere end hos ikkerygere. Denne viden stammer overvejende fra korttidsstudier med en varighed på ti år eller mindre. På baggrund af data fra Østerbundersøgelsen undersøgte vi den absolutte risiko for udvikling af KOL hos raske personer i løbet af 25 års opfølgning. Vi fandt en 25-års-incidens for moderat og svær KOL på hhv. 20,7% og 3,6%. Rygestop, specielt tidligt i opfølgingsperioden, nedsatte risikoen markant. Den absolutte risiko for udvikling af KOL hos rygere er mindst 25%, hvilket er højere end tidligere antaget.

På verdensplan er kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) en af de vigtigste årsager til sygelighed og død, og andelen forventes at stige yderligere [1, 2]. Tobaksrygning er den mest betydningsfulde risikofaktor for udvikling af KOL. Den skadelige virkning af rygning medieres hovedsageligt via et accelereret tab af forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV₁) i voksenalderen og fører over årene til et betydeligt fald i lungefunktion og symptomatisk sygdom. Man har i adskillige studier påvist øget relativ risiko for udvikling af KOL

hos rygere sammenlignet med hos ikkerygere [3, 4], men de fleste af disse studier strækker sig kun over relativt kort tid, dvs. 5-10 år, og udvikling af KOL tager normalt flere årtier.

Målet med dette studie var ved hjælp af data fra Østerbundersøgelsen (ØBUS) at bestemme den absolutte risiko for udvikling af KOL samt at relatere denne risiko til ændringer i tobaksforbrug over en tilstrækkelig lang observationsperiode. Herved estimeres en absolut risiko, som er tilnærmet »livstidsrisikoen«.

Materiale og metoder

Alle inkluderede personer deltog i ØBUS [5, 6]. Vi udvalgte en kohorte på i alt 8.045 personer på 30-60 år med de fornødne tobaks- og spirometridata. Kravet om minimumsalder på 30 år blev sat for at sikre, at den maksimale lungefunktion var opnået. Vi inkluderede kun personer med normal lungefunktion og ekskluderede personer med selvrapporeret astma ved undersøgelsens start.

De 8.045 deltagere blev fulgt mht. mortalitet af KOL via det danske dødsårsagsregister og mht. udvikling af KOL vha. spirometrimålinger ved hver af de fire undersøgelser.

Analyse af spirometridata blev bl.a. udført i nedennævnte undergrupper (der henvises i øvrigt til originalartiklen), som bestod af 2.022 personer, som deltog i alle fire ØBUS over opfølgingsperioden på 25 år, hvilket tillod os at relatere eventuelle ændringer i rygevaner i løbet af undersøgelsen til risikoen for udvikling af KOL i 1976-2004.

Ved hver af de fire undersøgelser rapporterede alle del-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

tagerne om deres rygestatus. På baggrund af denne information definerede vi følgende undergrupper: 1) aldrigrygere, 2) eksrygere (rygeophør forud for undersøgelsens start), 3) tidligt rygestop (rygeophør mellem første og anden undersøgelse), 4) intermediært rygestop (rygeophør mellem anden og tredje undersøgelse), 5) sent rygestop (rygeophør mellem tredje og fjerde undersøgelse) og vedvarende rygere. Deltagerne blev også spurgt om uddannelse og tidligere udsættelse for støv og/eller svejserøg på deres arbejdsplads.

Ved hver undersøgelse blev FEV₁ og forceret vitalkapacitet (FVC) målt. Et kriterium for korrekt udførelse var frembringelse af mindst to målinger, som maksimalt afveg 5%. Den højeste værdi for både FEV₁ og FVC blev anvendt i analysen som absolutte værdier og som procent af de forventede værdier i henhold til internationale referenceværdier [7].

KOL-stadieinddeling fandt sted i overensstemmelse med retningslinjer fra American Thoracic Society og European Respiratory Society [2]:

Stadie 1: FEV₁/FVC < 70% og FEV₁ > 80% forventet

Stadie 2: FEV₁/FVC < 70% og 50% > FEV₁ < 80% forventet

Stadie 3: FEV₁/FVC < 70% og 30% > FEV₁ < 50% forventet

Stadie 4: FEV₁/FVC < 70% og FEV₁ < 30% forventet

Prædikamentet »ingen KOL« blev anvendt på alle med normale forhold målt ved spirometri uden hensyntagen til evt. udsættelse for risikofaktorer og/eller tilstedeværelse af kroniske symptomer.

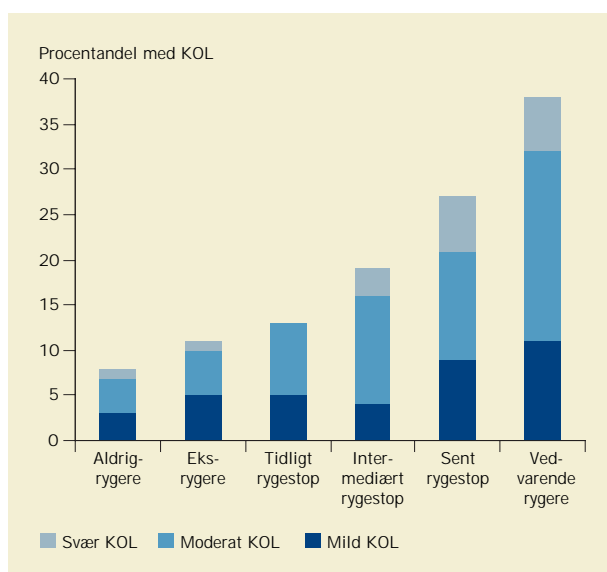
Til mortalitetsanalysen blev data fra det danske dødsårsagsregister anvendt, og dødsfald blev defineret som forårsaget af KOL, hvis hoveddiagnosen på dødsattesten var enten International Classification of Diseases (ICD)8: 491-492 eller ICD10: J41-44.

Statistik

Incidensrater blev beregnet ud fra de observerede 25-års incidenser og udtrykt som procent pr. 25 år. Da vi brugte faste opfølgingsperioder med meget lille varians i tiden mellem undersøgelser for de deltagende individer, var det muligt at

Tabel 1. Incidensen af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)-stadie 1, 2, og 3-4 blandt mænd og kvinder (sammen), som deltog i alle fire Østerbro-undersøgelser i 1976-2004 i henhold til rygestatus.

	n ved start	KOL			
		ingen n (%)	stadie 1 n (%)	stadie 2 n (%)	stadie 3-4 n (%)
Aldrigrygere	581	536 (92)	18 (3)	23 (4)	4 (1)
Eksrygere	371	329 (89)	17 (5)	20 (5)	5 (1)
Tidligt rygestop	93	81 (87)	5 (5)	7 (8)	0 (0)
Intermediært rygestop	153	124 (81)	6 (4)	18 (12)	5 (3)
Sent rygestop	210	154 (73)	18 (9)	26 (12)	12 (6)
Vedvarende rygere	614	396 (64)	69 (11)	127 (21)	22 (4)



Figur 1. Beregnet kumulativ incidens for kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) iht. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-stadier for mænd og kvinder (sammen) i % over 25 år.

anvende en multivariabel logistisk regressionsmodel. SPSS 12.0, SAS og STATA blev brugt til at udregne al statistik.

Resultater

De 8.045 personer, som blev inkluderet i mortalitetsanalysen, bestod af 5.280 rygere, 1.513 aldrigrygere og 1.252 eksrygere. Der blev observeret 2.912 dødsfald i løbet af de 25 års opfølgning - heraf 109 (3,7%) som følge af KOL fordelt på to aldrigrygere, syv eksrygere og 100, som var aktive rygere ved undersøgelsens start. Som forventet var der stort set ingen dødsfald som følge af KOL i løbet af de første ti år.

De 2.022 personer, som deltog i alle fire ØBUS over opfølgingsperioden på 25 år, var fordelt med 581 aldrigrygere, 371 eksrygere, 93 med tidligt rygestop, 153 med intermediært rygestop, 210 med sent rygestop og 614 vedvarende rygere. Frasset en lille overvægt af kvindelige aldrigrygere var der ingen signifikante kønsforskelle i rygevaner.

Tabel 1 viser fordelingen af mænd og kvinder (samlet) i forskellige KOL-stadier efter de 25 års opfølgning. Der ses en klar effekt af rygning i form af et bemærkelsesværdigt fald uden signifikant kønsforskel i procentdelen af raske personer fra over 90% blandt aldrigrygere til omkring 65% for vedvarende rygere. Det omvendte gør sig gældende for KOL-stadierne med en progressiv stigning i procentdelen af personer med nedsat lungefunktion fra 3% i KOL-stadie 1 for aldrigrygere til 11% for vedvarende rygere; fra 4% i stadie 2 for aldrigrygere til 21% for vedvarende rygere og fra 1% i stadie 3 og 4 for aldrigrygere til 4% for vedvarende rygere.

Figur 1 viser de beregnede incidensrater for KOL-stadie 1, 2 og 3-4 for mænd og kvinder (sammen). Den højeste incidens ses i vedvarende ryger-gruppen, som sammenlagt for alle KOL-stadier var 35,5% over opfølgingsperioden. Den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

tilsvarende incidens for aldrigrygere var 7,8%. Blandt vedvarende rygere fik 24,3% klinisk betydningsfuld KOL - dvs. stadie 2 eller værre.

Alder og rygning var statistiske betydningsfulde prædiktorer for KOL-stadie 2 eller værre med en odds-ratio (OR) for udvikling af klinisk signifikant KOL på 6,3 (95% sikkerhedsinterval (SI) 4,2-9,5) for vedvarende rygere sammenlignet med for aldrigrygere - med faldende OR med stigende varighed af rygestop.

Køn var ikke en statistisk signifikant prædiktor for klinisk betydningsfuld KOL, og erhvervsmæssig eksposition og uddannelsesniveau havde ingen større indvirkning på risikoen for udvikling af KOL.

Diskussion

Dette studie beskriver risikoen for at få KOL i en 25-års observationsperiode. Vore estimater indikerer, at efter 25 års rygning vil der hos mindst 25% af rygerne, som alle var raske ved start, udvikles klinisk signifikant KOL, og 30-40% vil definitivt have KOL.

Da vort spirometristudie kun inkluderer overlevende og responderende over 25 år, er den »sande« risiko formentlig endnu højere, hvilket understreges af, at 109 (ca. 1,4%) personer døde af KOL.

Vort hovedfund er ganske simpelt: Jo længere folk ryger, jo større er risikoen for at få KOL. Vigtigst af alt: Rygestop gør en markant forskel; faktisk var der ingen personer, der havde tidligt rygestop og fuldførte undersøgelsen, der fik svær KOL - selv efter 25 år, og andelen af KOL-dødsfald blandt eksrygerne var meget mindre (0,6%) end blandt rygerne (2,0%). Ydermere var den gunstige effekt af rygestop ikke kun begrænset til KOL [8].

Aldrigrygere og eksrygere afveg kun ganske lidt fra hinanden i vort studie, og personer med sent rygestop var meget lig vedvarende rygere mht. risikoen for udvikling af KOL. Den mest sandsynlige forklaring på dette er, at sent rygestop kan skyldes symptomer fra KOL, og da rygestop kun har ganske beskedne effekt på FEV₁-niveauet, når først man har fået KOL, har sent rygestop ingen eller ringe indflydelse på langtidsincidensen af KOL.

Studier af KOL-incidens er få og har alle løbet over kortere tid end vor undersøgelse. Vore fund er i overensstemmelse med fundene fra en nyligt publiceret, stor svensk undersøgelse, hvori man fandt en tiårs kummulativ incidens på 13,5% [9]. Hvad end den sande størrelse af kummulativ incidens er, synes det klart, at det sædvanlige udsagn, at »10-15% af rygere får KOL« er forkert og sandsynligvis har haft en signifikant og negativ indflydelse på vor forståelse af KOL [10].

En af de vigtigste faktorer, som bestemmer prævalensen af KOL, er aldersfordelingen i befolkningen. I de fleste vestlige lande stiger gennemsnitslevealderen fortsat. Dette forklarer, hvorfor prævalensen af KOL i den vestlige verden vil forblive høj i mange år fremover på trods af betydelig reduktion i to-

baksforbrug og rygevaner. Ydermere vil det faktum, at dødeligheden af specielt iskæmisk hjertesygdom er faldet, øge sandsynligheden for, at rygere vil leve længe nok til at få KOL.

Vore fund underestimerer næsten med sikkerhed »sandsynligheden om livstidsrisikoen for udviklingen af KOL« pga. selektionsbias. Alle deltagere blev indbudt til at møde op fire gange over 25 år. Det er sandsynligt, at specielt de ældre og dem med dårligst lungefunktion vil have været utilbøjelige til at møde op til alle undersøgelser.

I de fleste tidligere studier har man fundet relative risici for KOL hos rygere sammenlignet med hos ikkerygere, hvorimod vor undersøgelse drager fordel af en 25 år lang observationsperiode ved at frembringe estimater for absolut risiko for udvikling af KOL. Vi synes, at relativ risiko ofte er svær at forklare til patienter, hvorimod absolut risiko er lettere at forstå og kan hjælpe med at vise de farer, der er forbundet med rygning, og forhåbentlig styrke rådet om ikke at ryge.

Korrespondance: *Peter Lange*, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling 253, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: peter.lange@hh.hosp.dk

Antaget: 3. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the *Thorax* 2006;61:935-9.

Litteratur

1. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004;364:613-20.
2. Celli BR, MacNee W, Agustí A et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46. Also available on www.thoracic.org and www.ersnet.org /juli 2006.
3. Fletcher CM, Peto R, Tinker C et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press, 1976.
4. Lange P, Groth S, Nyboe J et al. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV₁. *Eur Respir J* 1989;2:811-6.
5. Appleyard M, red. The Copenhagen City Heart Study. *Scand J Soc Med* 1989;suppl. 41.
6. Schnohr P, Jensen G, Lange P et al. The Copenhagen City Heart Study. Tables with data from the third examination 1991-94. *Eur Heart J* 2001;3 (suppl H).
7. Lange P, Nyboe J, Jensen G et al. Ventilatory function impairment and risk of cardiovascular death and of fatal or non-fatal myocardial infarction. *Eur Respir J* 1991;4:1080-7.
8. Lindberg A, Jonsson A-C, Rønmark E et al. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005;127:1544-52.
9. Rennard SI, Vestbo J. The dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006 (i trykken).
10. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al for the Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention in 14.5 year mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.