

# Rygestop og KOL

Nina Skavlan Godtfredsen<sup>1</sup> & Philip Tønnesen<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital  
2) Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital

Nuværende eller tidligere tobaksrygning er som bekendt den største enkelte risikofaktor for udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Set i lyset af, at rygeprævalensen i Danmark har vist en stadig faldende tendens gennem de seneste årtier – således blev det i 2011 anslået, at 20% af den voksne befolkning var dagligrygere – er det bekymrende, at nye tal fra Dansk register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom viser, at ca. 33% af de registrerede ambulante patienter med KOL fortsat ryger. Baseret på talrige befolkningsundersøgelser og interventionsstudier er det endvidere et uomtvisteligt faktum, at rygeophør er den mest effektive intervention med hensyn til at undgå udvikling af KOL og forhindre yderligere sygdomsprogression hos patienter i alle stadier af sygdommen. Formålet med denne artikel er at beskrive helbredseffekter af rygestop og rygereduktion på forekomst og forløb af KOL, samt hvordan man mest hensigtsmæssigt opnår gode resultater med rygestop hos denne patientgruppe.

## EFFEKT AF RYGESTOP PÅ LUNGEFUNKTIONEN

Fletcher & Peto påviste i 1977 [1], at KOL karakteriseres ved et excessivt fald i lungefunktionen, og i mange studier af rygestop har man derfor fokuseret på dette effektmål i form af ændringer i forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) over tid. Prospektive undersøgelser, der tager udgangspunkt i et udsnit af normalbefolkningen og har en lang opfølgningstid, er velegnede til at belyse dette emne, men har den indbyggede ulempe, at årsagen til rygeophør kan være begyndende sygdom/symptomer, hvorved en positiv effekt af rygestop kan svækkes eller helt udeblive (omvendt kausalitet). Ikke desto mindre peger langt de fleste resultater på, at rygere

uden kendt lungesygdom 4-5 år efter et vellykket rygestop opnår et vedvarende, mindre lungefunktions-tab, der svarer til det aldersrelaterede tab for aldrigrygere [2-4]. I en ny, stor undersøgelse (Framingham Offspring Cohort) med 23 års opfølgning af flere end 4.000 personer bekræfter man tidligere studier og viser endvidere, at rygeophør inden 30-årsalderen er forbundet med samme fald i FEV1, som ses hos raske aldrigrygere [5]. Patienter med kendt KOL kan ikke genvinde den tabte lungefunktion efter rygestop, men hos langt de fleste bremses det accelererede tab, således at de inden for et år opnår samme FEV1-fald som aldrigrygere. Dette er veldokumenteret i flere studier, men nok mest kendt fra the Lung Health Study, et multicenterinterventionsstudie med knap 6.000 rygere med mild til moderat KOL [6]. I dette studie fandt man også, at rygere med såkaldt intermitterende rygestop havde et fald i FEV1, der kun var lidt lavere end faldet hos vedblivende rygere.

## EFFEKT AF RYGESTOP PÅ DØDELIGHEDEN AF KOL

Det er vanskeligt statistisk at estimere størrelsen af rygeophørets risikoreduktion for dødeligheden af KOL af forskellige årsager, bl.a. underdiagnosticering, omvendt kausalitet, dosis-repons-sammenhæng, varighed af rygestop m.m. Således er der ingen studier, hvor man har påvist, at dødeligheden af KOL hos eksrygere nogensinde når ned på samme niveau som hos aldrigrygere.

Det meget store, velrenommerede British Doctors Study viste efter 40 års opfølgning, at rygeophør i 50-årsalderen halverede risikoen for tidlig død af alle årsager, mens man ved rygeophør som 30-årig ikke havde større risiko for død end aldrigrygere [7]. I det noget mindre Lung Health Study fandt man også en lavere totaldødelighed, men ikke lavere KOL-dødelighed for eksrygere end for fortsatte rygere [8]. I en nyligt publiceret, stor undersøgelse med over 100.000 amerikanske, kvindelige sygeplejersker har man som det hidtil eneste kohortestudie fundet, at eksrygere havde signifikant lavere dødelighed af KOL end fortsatte rygere, og at helbredsgevinsten afhang af tid siden rygestoppet [9]. Endvidere har man i et enkelt studie med 139 mænd med meget svær KOL fundet, at rygestop var associeret med lavere risiko for død uafhængigt af kumuleret tobaksforbrug og andre konfoundere [10].

Selvom rygestop er den vigtigste forebyggelse og behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom, har mange patienter svært ved at holde op med at ryge. (Bigstock)



## EFFEKT AF RYGESTOP PÅ EKSACERBATIONER VED KOL

Ikke overraskende har man ikke i de få eksisterende tværsnitstudier eller kontrollerede kliniske studier med kort opfølgningstid kunnet påvise en positiv effekt af rygestop på risikoen for indlæggelseskrævende forværringer af KOL. Så vidt vides findes der kun to større (n ~ 20.000) kohortestudier, det ene fra Danmark, hvor man har analyseret ændringer i rygevaner og risikoen for behandlingskrævende KOL-eksacerbation [11, 12]. Disse studier viser samstemmende, at der er en lavere risiko for indlæggelse for eksrygere end for fortsatte rygere, og at såvel den absolutte som den relative risiko-reduktion afhænger af tid siden rygestopet (Figur 1).

## EFFEKT AF RYGEREDUKTION

Der har været fremsat hypoteser om, at rygere, der ikke vil eller kan holde op med at ryge, kan minimere helbredsrisiciene ved f.eks. at halvere tobaksforbruget og dermed opnå en tilsvarende »skadesreduktion«. Disse hypoteser er inden for de seneste ti år blevet testet i nogle få longitudinelle studier, og i store træk må de siges at være blevet forkastet. Der er en lille gevinst med hensyn til risikoen for lungecancer, mens der for KOL kun er observeret et mindre fald i FEV1 ved en reduktion på > 85% af *baseline*-tobaksforbrug sammenlignet med fortsat rygning [13]. En stor norsk undersøgelse viser ligesom de danske data, at dødelighed af alle årsager og af hjerte-karsygdom ikke mindskes ved rygereduktion [9, 14]. En af årsagerne til den manglende effekt af at nedsætte tobaksforbruget menes at være kompensatorisk rygning, hvormed menes, at rygerne kompenserer for det nedsatte nikotinindtag ved at suge ekstra kraftigt på de resterende cigaretter.

## RYGEAFVÆNNING TIL PATIENTER MED KOL

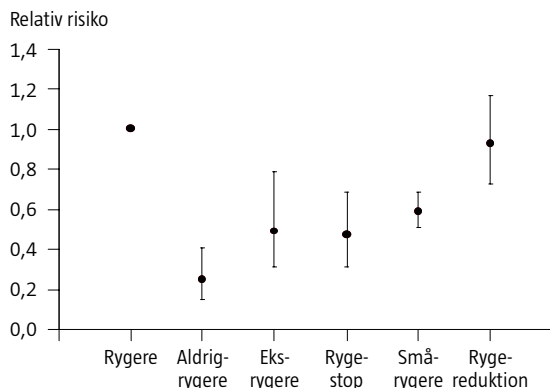
Man har i flere metaanalyser af høj kvalitet evalueret de forskellige midler til rygestop til »raske« rygere [15-19].

Farmakologiske førstevalgslægemidler til rygestop er nikotinerstatning (NRT)-produkter i form af plaster, tyggegummi, inhalator, næsespray, pastiller/tabletter og oralspray, vareniclin og bupropion, der har videnskabelig veldokumenteret effekt, når de anvendes i 2-3 måneder [15-18]. Vareniclin syntes at være mest effektivt som enkeltstof og har samme effekt som kombination af to NRT-produkter.

Når det gælder rygere med KOL, har ovennævnte lægemidler i kombination med rådgivning også vist sig at være effektive. Ligeledes er rygestopbehandling en af de mest omkostningseffektive medicinske interventioner med en pris på ca. 18.000 kr. for et sparet kvalitetsjusteret leveår for patienter med KOL [20].

FIGUR 1

Risiko for indlæggelse pga. kronisk obstruktiv lungesygdom, afhængig af rygestatus [11].



Rygere: reference, ca. 20 cigaretter/dag

Eksrygere: ved *baseline*

Rygestop: rygeophør mellem *baseline* og opfølgning

Smårygere: ca. 9 cigaretter/dag

Rygereduktion: > 25 cigaretter/dag ved *baseline* reduceret til ca. 9 cigaretter/dag ved opfølgning

Med hensyn til rygestoprådgivning syntes der at være en dosis-respons-virkning med den tid, der anvendes i hver session, og med antallet af sessioner [15].

Et realistisk klinisk scenarie kunne være fire sessioner a 10-15 minutters varighed. I en svensk undersøgelse rapporteredes om meget høje ophørsrater ved indlæggelse af patienter med KOL i ti dage til rygeafvænningsbehandling med daglig rådgivning og 2 mg nikotintyggummi.

Patienter med KOL ryger lidt flere cigaretter dagligt, har et lidt højere nikotindhold i blodet og er lidt mere nikotinafhængige end »raske« rygere, og dette er antagelig den væsentligste årsag til den meget lave ophørsrate blandt patienter med KOL i placebogruppen i en række rygeafvænningsforsøg (Tabel 1) [21].

Derimod synes motivationen til rygestop ikke at være væsentligt forskellig hos rygere med og uden KOL. Det er desuden påvist, at patienter med KOL har en øget hyppighed af bl.a. angst, depression og social deprivation, hvilket kan vanskeliggøre rygestop.

## NIKOTINERSTATNINGSMIDLER OG KOL

I en metaanalyse af rygeafvænningsstudier med patienter med KOL blev der kun fundet ni studier [21]. Der er kun publiceret tre store (n = 370, 499 og 404), randomiserede, placebokontrollerede rygestopstudier med patienter med KOL med de tre primære midler til rygestop.

 TABEL 1

Meta-analyse af otte rygeafvænningsforsøg med patienter med KOL [21].

Forsøgsnavn	Antal deltagere	Langtidsophørsrate
Lung Health Study	5.887	12 M: 34% versus 9% (NRT)
Hilberink	392	6 M: 16% versus 9% (NRT)
Tønnesen	370	12 M: 14% versus 5% (NRT)
Tashkin	404	6 M: 16% versus 9% (BUP)
Wagena	255	6 M: 30% versus 19% (BUP)
Peterson	64	6 M: 27% versus 16%
Crowley	19	6 M: 14% versus 14%
Brandt	56	12 M: 32% versus 16%
Tashkin	4.199	12 M: 19% versus 6% (VAR)

BUP = bupropion; NRT = nikotinerstatningsprodukt; M = måneder; VAR = vareniclin.

I det danske rygestopstudie deltog 370 patienter, der havde KOL (FEV1 på 56% af forventet) og fik 2 mg nikotinsublingvaltabletter eller placebo i tre måneder kombineret med enten lav støtte (fire besøg og seks telefonsamtaler) eller høj støtte (syv besøg og fem telefonsamtaler) [22].

Rygestopraterne var statistisk signifikant højere med sublingvalnikotin end med placebo: seks månederspunktprævalens var 23% versus 10%, og 12-månederspunktprævalens var 17% versus 10%. Der var ingen signifikant forskel i effekt mellem lav og høj support. Den sygdomsspecifikke livskvalitet målt ved Sankt George Respiratory Questionnaire-score blev væsentligt forbedret hos de patienter, der holdt op med at ryge, modsat hos dem, der fortsatte med at ryge. NRT kan anvendes til alle rygere med KOL, uanset sygdommens alvorlighed og antallet af daglige cigaretter [22]. De fleste bivirkninger fra NRT er lokalirritation fra nikotinen, mens der stort set ikke er nogen alvorlige bivirkninger eller kontraindikationer. 5-10% vil dog anvende NRT i mere end et år og have svært ved at stoppe brugen [23].

### VARENICLIN OG KOL

I en dobbeltblindet, multinational 27-center-undersøgelse blev 504 patienter, der havde mild til moderat KOL (FEV1  $\geq$  50% af forventet) og røg ti eller flere cigaretter dagligt, randomiseret til enten vareniclin eller placebo i tre måneder [24]. Rygestopraterne for uge 9-52 var signifikant højere for patienter, der blev behandlet med vareniclin, end for patienter, der fik placebo (18,6% versus 5,6%). Kvalme, unormale drømme, øvre luftvejs-infektioner og søvnløshed var de hyppigst rapporterede bivirkninger for patienterne i vareniclingruppen.

Der har været rapporteret om depression, selvmordsadfærd og myokardieinfarkt under behandling med vareniclin [25]. Der er imidlertid ingen klare beviser for, at disse bivirkninger er kausalt relateret til lægemidlet. I en nyligt publiceret metaanalyse fra Cochrane Register blev det anført, at det ikke kan udelukkes, at vareniclin har forbindelse med alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige psykiatriske eller kardiovaskulære hændelser [26]. Der foreligger data fra en stor behandlingsdatabase fra almen praksis i Storbritannien med 80.660 personer, hvor der ikke var tegn til, at vareniclin var forbundet med en øget risiko for selvmord eller depression [27].

### BUPROPION OG KOL

I denne undersøgelse blev 404 patienter med KOL behandlet med enten bupropion eller placebo i tre måneder med moderat intensiv støtte (ti besøg) [28]. De fleste patienter havde mild til moderat KOL (FEV1 > 50%) med et cigaretforbrug på 28 om dagen (52 pakkeår). Rygestopraten var signifikant højere op til seks måneder i bupropiongruppen end i placebogruppen (16% versus 9%).

De mest almindelige bivirkninger af bupropion er

### ! FAKTABOKS

Rygestop inden 30-35-årsalderen medfører stort set ingen øget risiko for sygdom og død af tobaksrelaterede årsager, herunder kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Det accelererede lungefunktionstab, som kendetegner KOL, bremses efter rygeophør, således at faldet i forceret eksspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) allerede inden for de første år hos langt de fleste rygere/patienter med KOL stabiliserer sig på samme niveau som hos aldrigrygere.

Der findes forbavsende få studier af rygestop og efterfølgende risiko for eksacerbationer og/eller død hos patienter med KOL. Evidensen peger på, at der er en mindre risiko for indlæggelse med eksacerbation hos eksrygere, mens ingen større studier indtil nu har haft styrke nok til, at man kunne påvise, at der også er reduceret risiko for død af KOL efter rygestop.

Nedsættelse af tobaksforbruget (rygereduktion) er i et enkelt studie fundet at mindske faldet i FEV1 i forhold til fortsat rygning, men kun hvis forbruget nedsættes med > 85% af mængden ved *baseline*, hvilket en meget lille andel af deltagerne gjorde.

Såvel nonfarmakologisk som farmakologisk behandling ved rygestop hos patienter med KOL adskiller sig i det væsentlige ikke fra den behandling, der tilbydes raske rygere.

Patienter, der har KOL og fortsat ryger, er oftest mere nikotinafhængige end andre rygere, hvorfor de oftest behøver flere rygestopforsøg end andre for at opnå røgfrihed.

Optimal rygeafvænnning ved KOL inkluderer et støtteprogram og farmakologisk behandling (og evt. genbehandling) i 3-6 måneder med nikotinerstatningsprodukter, vareniclin eller bupropion.

søvnløshed og mundtørhed. De mest alvorlige bivirkninger er epileptiske *grand mal*-anfald, som er blevet rapporteret hos 0,1% af de patienter, der er blevet behandlet med bupropion, og allergiske reaktioner (1-2%), hvoraf 0,1% er mere alvorlige tilfælde. Der er mange kontraindikationer for anvendelse af bupropion [15, 18, 29].

## GENTAGELSE AF RYGESTOPBEHANDLING TIL PATIENTER MED KOL

The Lung Health Study er et eksemplarisk rygestopstudie med hensyn til gentagne rygestoptilbud [30]. I alt 5.887 patienter (gennemsnitsalder 48 år og gennemsnitligt 40 pakkeår) med mild KOL, dvs. en gennemsnitlig FEV1 på 75% af forventet, blev inkluderet. I løbet af de første tre måneder blev de tilbudt et intensivt 12-sessionsrygestopprogram med støtte og 2 mg nikotintyggummi. Ved tilbagefald blev de tilbudt en ny rygeafvænnings hver fjerde måned i op til fem år. Punktprevalensrygestopraten var høj i interventionsgruppen og steg svagt i løbet af de fem år til 39% i interventionsgruppen og 22% i *usual care*-gruppen.

## KONKLUSION

Rygestop til patienter med KOL bør indeholde et passende støtteprogram i kombination med et farmakologisk førstevalgsrygestopmiddel, dvs. NRT (to formuleringer), vareniclin eller bupropion i tre måneder. Vurderet ud fra virkning, kontraindikationer og mulige bivirkninger vil vi foretrække en kombination af to NRT-produkter som førstevalg. Når der sker tilbagefald, bør der tilbydes genbehandling. Patienter med KOL har brug for mere støtte til rygestop end rygere uden komorbiditet.

Rygestopbehandling bør have topprioritet, da den er meget omkostningseffektiv samt reducerer faldet i lungefunktion og dødelighed hos patienter med KOL.

**KORRESPONDANCE:** Nina Skavlan Godtfredsen, Lungemedicinsk Afdeling L, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: ngodtfredsen@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 26. februar 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftenet.dk

## LITTERATUR

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.
2. Lange P, Groth S, Nyboe GJ et al. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *Eur Respir J* 1989;2:811-6.
3. Xu X, Weiss ST, Rijcken B et al. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7:1056-61.
4. Sherrill DL, Holberg CJ, Enright PL et al. Longitudinal analysis of the effects of smoking onset and cessation on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:591-7.
5. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 1;180:3-10.
6. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
7. Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-11.
8. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
9. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA et al. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008;299:2037-47.
10. Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004;126:1443-51.
11. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M et al. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002;57:967-72.
12. Au DH, Bryson CL, Chien JW et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009;24:457-63.
13. Simmons MS, Connett JE, Nides MA et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV1: results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005;25:1011-7.
14. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control* 2006;15:472-80.
15. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008.
16. Stead LF, Perera R, Bullen C et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11: CD000146.
17. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012;4:CD006103.
18. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
19. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (15. dec 2012).
20. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010;65:711-8.
21. Strassmann R, Bausch B, Spaar A et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-40.
22. Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-42.
23. Hajek P, Jackson P, Belcher M. Long-term use of nicotine chewing gum. *J Am Med Assoc* 1988;260:1593-6.
24. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
25. Brophy JM. Varenicline increases risk for serious adverse cardiovascular events in tobacco users. *Ann Intern Med* 2011;155:JC4-5.
26. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Varenicline and serious side effects. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006103.
27. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856.
28. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.