

# Reduceret tobaksforbrug nedsætter risikoen for lungekræft – sekundærpublikation

1. reservelæge Nina S. Godtfredsen,  
1. reservelæge Eva Prescott & professor Merete Osler

Københavns Kommunehospital, Institut for Sygdomsforebyggelse, Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, H:S Rigshospitalet, Kardiologisk Afdeling, og Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab

## Resume

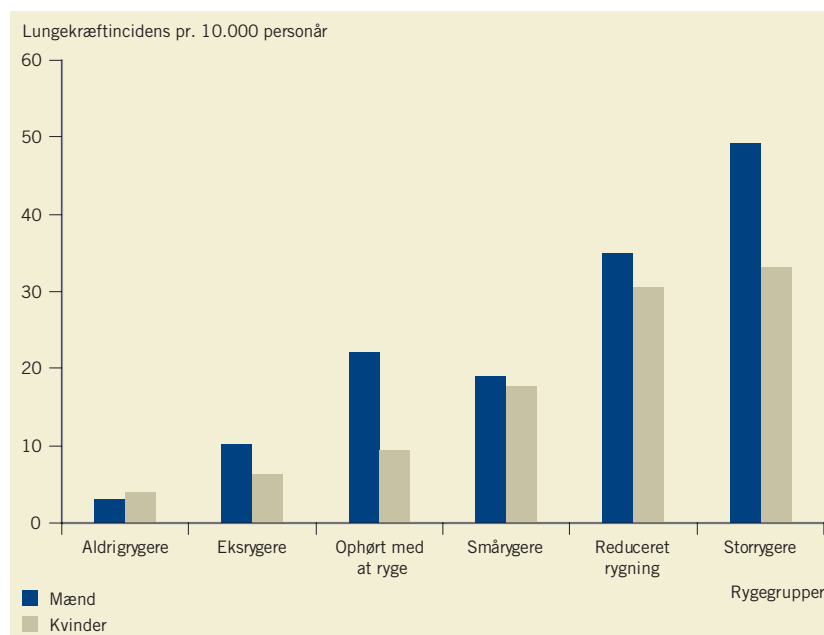
Formålet med dette prospektive kohortestudie, der omfattede 19.714 personer fra tre danske befolkningsundersøgelser, var at undersøge, om nedsat tobaksforbrug mindsker lungekræftincidensen. Oplysninger om rygevaner og ændringer heri blev koblet med data fra Cancerregisteret og analyseret med Cox' regressionsanalyser. Rygere, som nedsatte tobaksforbruget med minimum 50% mellem to undersøgelser, fik reduceret risikoen for senere lungekræft med 27% i forhold til fortsatte storrygere. Vi konkluderer, at rygereduktion er korreleret med lavere forekomst af lungekræft.

Reduktion i tobaksforbrug har været foreslået som en metode til at minimere de skadelige helbredseffekter af rygning for rygere, der ikke kan eller vil holde helt op med at ryge [1]. Imidlertid er langtidseffekterne af rygereduktion ikke velundersøgte, og specielt for lungekræft er data sparsomme. I et stort case-kontrol-studie fra 1984 blev der ikke påvist nogen forskel i lungekræftforekomst mellem dem, der havde nedsat

tobaksforbruget, og dem, der fortsatte som storrygere, selv ikke flere år efter denne ændring i rygevaner havde fundet sted [2]. I en nylig cancerbiomarkørundersøgelse af 153 raske rygere har man påvist, at betydelig nedsættelse af tobaksforbruget efter tre måneder medfører et lille fald i målelig mængde af et tobaksspecifikt lungekarcinogen [3]. At den absolutte eller relative reduktion i tobaksforbrug ikke modsvarer af en tilsvarende reduktion i målelige helbredsparametre tilskrives såkaldt »kompensatorisk rygning«, dvs. at rygerne inhalerer de resterende cigaretter dybere. Vi har tidligere vist, at storrygere (>15 g tobak daglig), som nedsætter forbruget med 50% eller mere, ikke mindsker risikoen for død eller indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller akut myokardieinfarkt (AMI) sammenlignet med fortsatte storrygere [4, 5]. Det er velkendt, at der er en lineær dosis-respons-sammenhæng mellem mængden af tobak og lungekræftforekomst. Formålet med dette studie var derfor at undersøge, om rygereduktion var forbundet med en lavere incidens af lungekræft.

## Materiale og metoder

Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier (HCPB) koordinerer data fra Østerbrounderøgelsen, Copenhagen Male Study (CMS) og Befolkningsundersøgelserne i Glostrup. Vores studie omfatter i alt 19.714 personer, der var med i HCPB og deltog i mindst to konsekutive undersøgelser,



**Figur 1.** Aldersstandardiserede incidensrater for lungekræft stratificeret efter rygevaner ved anden undersøgelse for 11.151 mænd og 8.563 kvinder fra Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier.

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 1.** Lungekræftisiko stratificeret efter rygevaner ved anden undersøgelse. Resultater fra Cox' overlevelsesanalyser med alder som underliggende tidsakse.

Rygegrupper	Antal kræfttilfælde	Ujusteret relativ risiko (95% KI) <sup>a</sup>	Justeret relativ risiko (95% KI) <sup>b</sup>
Storrygere . . . . .	576	1	1
Reduktionsgruppe . . . . .	52	0,68 (0,50-0,91)	0,73 (0,54-0,98)
Smårygere . . . . .	104	0,40 (0,32-0,50)	0,44 (0,35-0,56)
Ophørsgruppe . . . . .	52	0,36 (0,27-0,49)	0,50 (0,36-0,69)
Eksrygere . . . . .	52	0,17 (0,13-0,23)	0,17 (0,13-0,23)
Aldrigrygere . . . . .	28	0,09 (0,06-0,13)	0,09 (0,06-0,13)

KI: konfidensinterval.

a) Cox' regressionsmodel justeret for køn og kohorte.

b) Multivariatanalyse justeret for køn, kohorte, inhalationsvaner (ja/nej), tobakstype (cigaretter, cigarer/pibe/cerutter, blandet) og antal år som ryger (kontinueret variabel).

hvis der var tilstrækkelige informationer fra spørgeskemaer og objektiv undersøgelse om rygevaner/ændring i rygevaner og andre relevante risikofaktorer. Undersøgelserne fandt fortrinsvis sted i 1970'erne og 1980'erne, og der var ca. fem år imellem første undersøgelse (*baseline*) og anden opfølgende undersøgelse. Vi inddelte personerne i følgende grupper baseret på oplysning om tobaksforbrug ved anden undersøgelse: storrygere (reference), rygereduktion (reduktion på 50% eller mere af *baseline*-forbrug uden rygeophør), smårygere (1-14 g tobak daglig), eksrygere (begge undersøgelser), rygeophør (rygere ved første undersøgelse og eksrygere ved anden undersøgelse) og aldrigrygere. Data blev koblet med Cancerregisteret for alle incidente, primære lungekræfttilfælde frem til den 31. december 2003. Følgende diagnoser blev taget med: planocellulært karcinom, adenokarcinom, småcellet (anaplastisk) karcinom og primær lungekræft med dårligt defineret eller uspecificeret histologi. Opfølgningstiden var op til 31 år, gennemsnitlig 18 år. Sammenhængen mellem rygegruppe og lungekræftisiko blev analyseret med multivariate Cox-regressionsmodeller med alder som underliggende tidsakse. Der blev justeret for køn, kohorte, inhalation, tobakstype og antal år som ryger.

### Resultater

Storrygerne (n=7.351) og smårygerne (n=3.189) røg i gennemsnit henholdsvis 20 g og 9 g tobak daglig ved såvel første som anden undersøgelse. Rygereduktionsgruppen (n=832) satte forbruget ned fra gennemsnitligt 22 g/dag til 8,5 g/dag. Forskellene i sociodemografiske variabler og livsstilsvariabler mellem rygereduktion og fortsat storrygning gav ikke noget entydigt billede af rygereduktionsgruppen. I opfølgningstiden blev 864 personer diagnosticeret med primær lungekræft. De kønsspecifikke, aldersstandardiserede incidensrater for de forskellige rygegrupper er vist i **Figur 1**.

Overlevelsesanalyserne viste ligeledes en lineær dosis-respons-korrelation mellem tobaksforbrug og risikoen for

lungekræft (**Tabel 1**). Rygereduktion var forbundet med en signifikant nedsat risiko for at få lungekræft sammenlignet med uændret storrygning, men risikoen var ikke så lav som hos personer, der var smårygere ved begge undersøgelser. Den absolutte risiko var henholdsvis 27% og 56% lavere end storrygeres i de to grupper. Eksklusion af rygere, som havde en kronisk, rygerelateret sygdom – enten selvrapporтерet eller verificeret via Landspatientregisteret – ændrede ikke resultatet.

### Diskussion

I dette observerende kohortestudie fandt vi, at personer, som havde en gennemsnitlig reduktion i tobaksforbruget mellem to undersøgelser på ca. 60%, reducerede risikoen for lungekræft med 27%. Der var en klar dosis-respons-sammenhæng med rygeintensitet, således var både tobaksmængde og varighed af rygning korreleret med lungekræftisiko. Eksempelvis havde eksrygere en lavere risiko end rygere, der holdt op mellem *baseline* og opfølgning, hvilket er i overensstemmelse med den eksisterende evidens vedrørende tid siden rygeophør og lungekræftisiko [6].

De mest sandsynlige forklaringer på, at storrygere, som nedsætter tobaksforbruget til et niveau svarende til smårygeres, ikke har en tilsvarende lavere lungekræftisiko, er formentlig kompensatorisk rygning og/eller misklassifikation af rygning. Mht. kompensatorisk rygning finder vi, at den opnåede risikoreduktion for rygereduktionsgruppen svarer til resultaterne i de kliniske korttidsstudier af rygereduktion, hvor man har målt tobakseksposeringen i form af kulilte-, kotinin- og/eller thiocyanatindhold i kroppen før og efter 50% rygereduktion [3, 7]. I vores undersøgelse er rygereduktion ikke valideret med biomarkører for tobakseksposering. Imidlertid er der kuliltemålinger i tredje Østerbrounderundersøgelse (1991-1994) og kotininmålinger i fjerde CMS (1985-1986). Vi har fundet, at personer, der har gennemført rygereduktion mellem anden og tredje Østerbrounderundersøgelse og tredje og fjerde CMS, havde lavere kulilte- og kotinniveau end storrygere, men højere niveau end smårygere, hvilket er foreneligt med kompensatorisk rygning. Dette er overensstemmende med resultaterne af de fleste studier af rygereduktion med nikotinsubstitution, hvori det påvises, at der trods nikotintilskud måles et mindre procentvis fald i biomarkører end den procentvise reduktion i tobaksforbrug.

Misklassifikation af rygestatus, altså den omstændighed, at deltagerne oplyser et forkert tobaksforbrug, er naturligvis til stede. Desuden er det velkendt, at rygevaner for mange personer ændrer sig over tid, og deltagerne i HCPB er blevet undersøgt 2-4 gange med mellem et og ti års interval. Vi har i en tidligere artikel set på rygevanerne hos dem, der reducerede tobaksforbruget mellem første og anden undersøgelse, og som vi havde tobaksoplysninger på ved tredje undersøgelse [8]. Det viste sig, at ca. 50% havde bibeholdt det lavere tobaksforbrug, mens ca. 25% var holdt op med at ryge, og

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

yderligere 25% oplyste om fornyet storrygning. Derfor vil man med denne misklassifikation både kunne undervurdere og overvurdere en sammenhæng mellem rygereduktion og lungekræft.

**Konklusion**

Med de forbehold, der er ved observerende undersøgelser, og det faktum, at der endnu ikke foreligger sammenlignelige studier, er det i denne undersøgelse påvist, at storrygere, som nedsætter deres tobaksforbrug til halvdelen eller derunder, nedsætter risikoen for senere at få lungekræft med ca. en fjerdedel. Imidlertid har der ikke kunnet påvises helbredsgevinster af rygereduktion for død eller sygdomme som KOL og AMI, der er langt hyppigere end lungekræft. Ydermere har man i et nyt dansk interventionsstudie bekræftet udenlandske undersøgelser på området: nemlig at rygereduktion i sig selv ikke er særlig gennemførligt eller »populært« blandt rygerne, men at det kan motivere til senere rygestop og derfor kun anbefales som et skridt på vejen til rygeophør [9]. I et folkesundhedsmæssigt, forebyggende perspektiv støtter vi derfor ovenstående anbefaling.

Korrespondance: Nina S. Godtfredsen, H:S Bispebjerg Hospital, Klinik I (Ifæl), DK-2400 København NV. E-mail: duegodt@dadlnet.dk

Antaget: 7. december 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Forfatterne vil gerne takke styregruppen for HCPB for tilladelse til at anvende data.

This article is based on a study first reported in the JAMA 2005;294:1505-10.

**Litteratur**

1. Hughes JR. Reduced smoking: an introduction and review of the evidence. *Addiction* 2000;95:S3-S19.
2. Lubin JH, Blot WJ, Berrino F et al. Modifying risk of developing lung cancer by changing habits of cigarette smoking. *BMJ* 1984;288:1953-6.
3. Hecht SS, Murphy SE, Carmella SG et al. Effects of reduced cigarette smoking on the uptake of a tobacco-specific lung carcinogen. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:107-15.
4. 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.
5. Godtfredsen NS, Osler M, Vestbo J et al. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: a pooled cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:412-6.
6. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
7. Hurt RD, Croghan GA, Wolter TD et al. Does smoking reduction result in reduction of biomarkers associated with harm? *Nicotine Tob Res* 2000;2:327-36.
8. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E et al. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 2002;156:994-1001.
9. Pisinger C, Vestbo J, Borch-Johnsen K et al. Smoking reduction intervention in a large population-based study. The Inter99study. *Prev Med* 2005;40:112-8.

## Prognostisk værdi af N-terminal pro B-type natriuretisk peptid hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom – sekundærpublikation

Læge Charlotte B. Kragelund, læge Bjørn Aaris Grønning, overlæge Lars Køber, klinikchef Per Rossen Hildebrandt & klinikchef Rolf Steffensen

H:S Frederiksberg Hospital,  
Kardiologisk-endokrinologisk Klinik E,  
H:S Rigshospitalet, Kardiologisk Afdeling B, Hjertecentret, og  
Hillerød Sygehus, Kardiologisk Klinik

**Resume**

Vi undersøgte relationen mellem N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) og risikoen for død i en population af 1.034 patienter, der havde stabil iskæmisk hjertesygdom og var henvist til Rigshospitalet med henblik på elektiv koronararteriografi. I opfølgingsperioden døde 288 patienter. Risikoen for død var betydeligt øget med stigende værdier af NT-proBNP (*hazard ratio* for fjerde kvartil vs. første kvartil var 2,4 (95% konfidensinterval: 1,5-4)). Denne øgede risiko var uafhængig af konventionelle

kardiovaskulære risikofaktorer og venstre ventrikel systolisk dysfunktion.

B-type natriuretisk peptid (BNP) er et peptidhormon, der fortrinsvis udskilles fra ventriklernes myokardium ved øget belastning. Det syntetiseres som et inaktivt prohormon (proBNP), der deles i det aktive hormon BNP og den inaktive N-terminale del (NT-proBNP). BNP virker blandt andet vasodilaterende, diuretisk, natriuretisk og hæmmende på renin-angiotensin-aldosteron-systemet [1]. Imidlertid kan også kardial iskæmi være en betydende faktor for stimulation af syntesen af BNP og NT-proBNP [2]. BNP og NT-proBNP er nu begge veletablerede markører, der anvendes i den kliniske udredning af hjertesvigt, og begge er stærke prognostiske markører hos patienter med hjertesvigt og hos patienter med