Rygeophør ved lungekræft

Anders Løkke[1], Niels Lyhne Christensen[1, 2] & Torben Riis Rasmussen[1]

STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Afdeling for Dokumentation og Kvalitet, Kræftens Bekæmpelse

Ugeskr Læger 2018;180:V01180058

Dansk Lunge Cancer Gruppe har for nylig taget initiativ til en række vejledninger – bl.a. vedrørende rygeophør og lungekræft – et arbejde som denne artikel udspringer af. Artiklen er overvejende henvendt til sundhedspersoner, som læger og sygeplejersker, der arbejder med udredning og/eller behandling af lungekræft i primær- og sekundærsektoren. Formålet har været at sikre rygere, der har verificeret lungekræft eller er under udredning for lungekræft, optimal hjælp og vejledning til rygestop. Herudover vil effekterne af og vejen til et rygestop blive gennemgået.

BAGGRUND

Gennem den seneste dekade har en storstilet og succesfuld satsning i form af bl.a. fire nationale planer for lungekræft i Danmark medført bedre muligheder for tidlig og effektiv diagnostik samt personaliseret behandling. De prognostiske forbedringer er da heller ikke udeblevet, og et af de tydelige resultater er 50% stigning i femårsoverlevelsen fra 9% til 14% [1-2]. Faldet til trods er den ventede nedgang i forekomsten af lungekræft imidlertid udeblevet, idet der snarere ses en stadig stigning i antallet af nye lungekræfttilfælde. Årsagen er formentlig delvist begrundet i, at det primært er festrygere og personer med et lavt tobaksforbrug, der er ophørt med rygning [1-2], ligesom befolkningens stigende levealder bidrager til den øgede incidens.

Ganske paradoksalt kan lungekræft rent praktisk forebygges, men det har vist sig at være overordentligt svært at få forebyggelsen til at fungere – selv efter fire nationale kræftpakker er rygning uændret problematisk [1-2]. Årsagerne hertil er komplekse og mange. Én forklaring er, at rygning i Danmark har en social slagside. Samtidig har fokus fra politikere og sundhedsvæsenet nok også langt overvejende været på hurtig og bedre udredning, diagnostik og traditionel behandling (kirurgi, stråling og kemoterapi) og i langt mindre grad på vejledning, hjælp og støtte til rygestop.

FOREKOMST

Lungekræft er den næsthyppigste kræftform i Danmark. Historisk set har incidensen været højere for mænd end for kvinder, men siden midten af 1980'erne har den været markant stigende for kvinder og let faldende for mænd. Lungekræfttilfældene var således i 2016 antals- og procentvist (≈ 12% af alle kræfttilfælde) ligeligt fordelt mellem kvinder (2.362) og mænd (2.344) [1]. Med alderen stiger forekomsten af lungekræft, som er hyppigst i alderen 65-75 år [1-2]. Der er en latenstid fra eksponering til fremkomst af lungekræft på rundt regnet 20 år.

I Danmark er tobaksrygning den helt overvejende årsag til lungekræft (ca. 85% af alle lungekræfttilfælde). Omkring 10% udvikles pga. inhalation af andre skadelige stoffer. De resterende 5% tilskrives først og fremmest naturlig ioniserende stråling, men også kumuleret, iatrogen diagnostisk og terapeutisk stråling i hospitalsregi [1-2].

CT-SCREENING

Samlet set resulterer screening for lungekræft med CT af lungerne ikke i rygestop, men deltagerne i disse screeningsprogrammer er mere motiverede for rygestop end baggrundsbefolkningen er, og godt og vel 10% ophører med rygning i løbet af en 4-5-årsperiode [3].

Noget kunne tyde på, at mistanke om cancer er forbundet med en kortsigtet øgning i rygestopfrekvensen hos rygere og en mindre grad af tilbagefald hos personer med et nyligt rygestop, men der er imidlertid ikke sikre langtidseffekter.

Screening i sig selv er ikke nok, den skal følges op med rådgivning og farmakologisk behandling. Hvorvidt fremtidige screeningsstudier for lungekræft opnår succes, vil nok i høj grad afhænge af, om man formår at fremme rygestop [3, 4].

RYGNING

Antallet af dagligrygere i Danmark er faldet støt siden 1950'erne for mænd og siden 1970'erne for kvinder. Siden 2011 har der dog været stagnation i andelen af rygere, der samlet ligger på ca. 21% af den voksne befolk-

HOVEDBUDSKABER

- I Danmark er lungekræft den næsthyppigste kræftform, og selv om man har brugt mange ressourcer, er incidensen uændret og femårsoverlevelsen kun steget fra 9% til 14% gennem den seneste dekade.
- Hvad angår overlevelse, prognose og livskvalitet, er effekterne af rygestop ved lungekræft på niveau med de etablerede behandlinger som kirurgi, stråling og kemoterapi.
- Massiv fokus på og hjælp til rygestop vil utvivlsomt være en nem og sikker vej til hurtige og varige behandlingsfremskridt inden for lungekræft.

ning. Dagligrygere udgør 16%, og storrygere (mere end 15 cigaretter eller tilsvarende dagligt) udgør 7% med en stort set ligelig kønsfordeling (**Figur 1**) [1-2, 5].

Det har vist sig at være overraskende svært at opdrive valide tal for andelen af danske patienter, som har nydiagnosticeret lungekræft og er rygere. I to amerikanske studier har man opgjort andelen af rygere ved diagnosetidspunktet til at være 24-46% [6, 7]. I europæiske studier, hvor man screener for lungekræft, er andelen af rygere omkring 50%, men det er nok overestimeret, da man i disse studier netop har forsøgt at koncentrere risikopatienter – herunder rygere [3, 4]. Selvom den eksakte andel af aktive rygere ved diagnosetidspunktet for lungekræft ikke kendes præcist, er der altså tale om en betydelig andel af patienterne. Man har desuden i flere undersøgelser dokumenteret, at netop denne gruppe rygere er særligt motiverede for et umiddelbart rygestop. Så hvorfor er succesen udeblevet?

En af hurdlerne for at opnå bedre resultater er, at mange personer i sundhedsvæsenet holder igen, fordi de ser forsøg på rygestop som nytteløst og anser det måske ligefrem for at være synd for patienterne, når de nu skal slås med en nydiagnosticeret og meget alvorlig kræftform [8, 9]. En anden hurdle er, at disse patienter typisk er mangeårige storrygere og derfor må antages at være tilsvarende nikotinafhængige, hvorfor det behandlingsmæssige førstevalg ikke nødvendigvis skal være nikotinsubstitution.

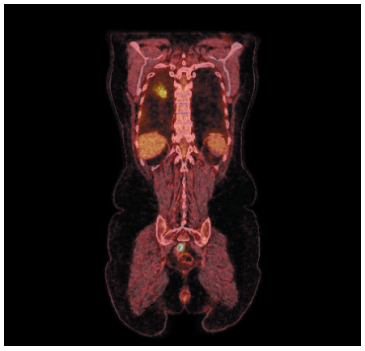
EFFEKTERNE AF RYGEOPHØR

Det er veldokumenteret, at rygestop reducerer risikoen for at udvikle lungekræft, ligesom rygestop forbedrer livskvaliteten, prognosen og overlevelsen for personer med diagnosticeret lungekræft [7, 9-11]. Effekterne af rygestop kan være udtalte og på niveau med dem, der kendes fra den konventionelle lungekræftbehandling (kirurgi, stråling og kemoterapi) [7, 9-10]. Omvendt kan vedvarende rygning efter diagnosticering af lungekræft nedsætte livskvaliteten, påvirke alle former for behandling (kirurgi, stråling og kemoterapi) negativt, øge risikoen for fornyet udviklingen af cancer og resulterer i reduceret overlevelse [7, 9-10].

Vigtigheden af rygestop fremhæves da også i flere internationale guidelines, som f.eks. The National Institute for Health and Care Excellence [12] og The National Comprehensive Cancer Network [13].

RYGESTOPINDSATS – RANDOMISEREDE, KLINISKE STUDIER

I en Cochraneundersøgelse fra 2015 kunne man ikke finde noget randomiseret, klinisk studie (RCT), hvor man kunne fastslå effekten af nogen form for rygestopprogram for personer med lungekræft. Af samme årsag var det heller ikke muligt med sikkerhed at afgøre, i



PET-CT-billede af en lungekræftknude i venstre lunges overlap. Patienten er stående, og billedet er taget bagfra.

hvilken udstrækning rygestopinterventioner er effektive for personer med lungekræft [14]. Resultaterne af mindst tre igangværende RCT'er, der gerne skulle hjælpe med at løfte sløret, afventes.

Rygestopprogrammer til patienter med lungekræft har været anset som mere omkostningstunge end gavnlige – ikke mindst for patienterne, men livskvaliteten bedres som ovenfor anført, og i en lang række nationale og internationale studier har man dokumenteret, at rygestop generelt er den mest omkostningseffektive intervention, man kan indføre i sundhedsvæsenet [15-17].

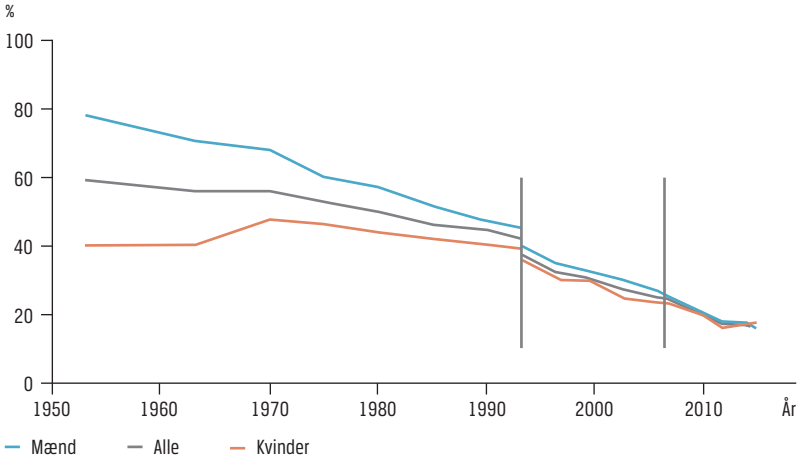
Studier specifikt af rygestop forud for lungeresektion pga. lungekræft har også vist, at det er omkostningseffektivt, når resultatet er opgjort både et og fem år efter [18].

RYGEOPHØR

Som fagperson, der er i kontakt med patienter med lungekræft, er det obligat at have kendskab til diverse rygestoptiltag og at fremhæve rygeophør som helt essentielt. For en tilbundsgående og praktisk gennemgang af

FIGUR 1

Danskernes rygevaner i perioden 1953-2016: Procentdel af danskerne, der ryger dagligt. Lodrette streger markerer skift i spørge- eller indsamlingsmetode. Gengivet fra [5].



emnet henvises til [17], der omhandler en række relevante emner – herunder bl.a. rygestoprådgivning, medicin til rygestop, rygestopinterventioner både før, under og efter et rygestop samt rygestop til personer med særlige behov, hvor også nogle patienter med lungekræft kan indgå. Særligt skal fremhæves kapitlerne om rygestopintervention til de motiverede rygere, personer, der er holdt op med at ryge, og rygere med tilbagefald, hvori der er meget brugbare, konkrete anvisninger. Fra samme publikation kan ses dels **Figur 2**, der er et forløbsprogram over systematisk rygestopindsats, og dels **Tabel 1**, der viser en ganske simpel, kort og anvendelig ABC-metode til rådgivning om rygestop.

Endelig skal Sundhedsstyrelsens: »Den lille rygestops-guide« til patienter fremhæves som et nyttigt redskab [19].

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

I det følgende vil de vigtigste statements om rygestop blive fremhævet. Selv om rådgivning om rygestop og farmakologisk behandling er virksomme hver for sig, bør rådgivning om rygestop altid gives sammen med farmakologisk behandling, da det giver størst chance for rygeophør [17, 20]. Effekten af rådgivning i forbindelse med rygestop er veldokumenteret med omtrentlige effekter som skitseret i **Tabel 2** [21].

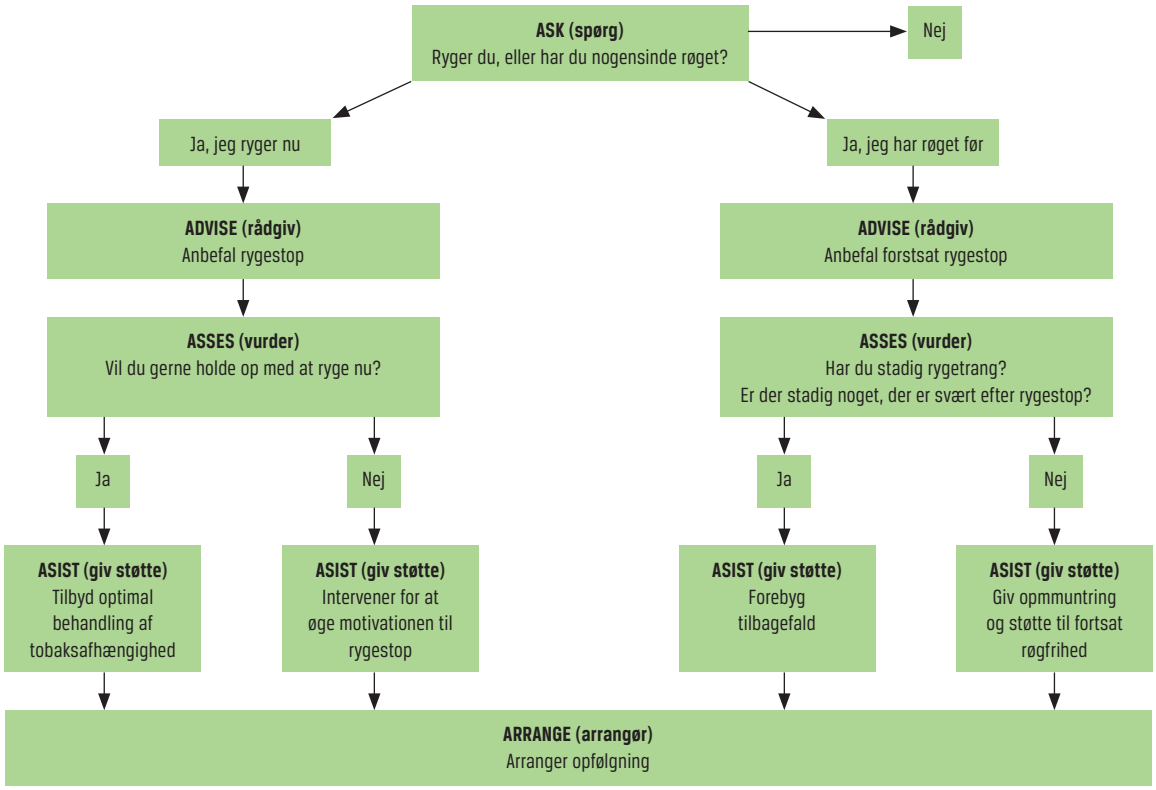
Nikotinsubstitution (NRT), bupropion og vareniclin er alle veldokumenterede til at befordre rygestop – specielt i kombination med rådgivning/rygestopkurser [20-27]. Vareniclin synes at være dokumenteret som mest effektivt [20, 27, 28]. Der er i det store og hele ingen forskel på effekten af bupropion og NRT eller på de enkelte former for NRT [20-22, 24]. Kombination af flere slags NRT, f.eks. plaster i kombination med tyggegummi eller kombination af bupropion og vareniclin, kan formentlig øge effekten [21, 23, 26]. Der foreligger ingen holdepunkter for additiv effekt af andre kombinationer [21, 24, 25].

Det er vigtigt at instruere i korrekt anvendelse af rygestopmedicin, f.eks. nikotintyggegummi, for at opnå maksimal effekt og minimale bivirkninger.

Behandling med vareniclin har været knyttet sammen med depression og selvmordstanker/-adfærd. Efter gennemførelsen af EAGLES-studiet kan disse bekymringer skrinlægges [27]. Fraset sjældne forekomster af kramper ved indtag af bupropion er der ikke dokumenteret alvorlige bivirkninger ved brug af ovennævnte præparater [21]. Desuden er tricykliske antidepressiva (nortriptylin) og clonidin dokumenteret effektive, men er uegnede som standardbehandling pga. bivirkningsprofilen. Cytisin er dokumenteret effektivt, men der er ikke markedsføringstilladelse i Danmark [20, 21].

FIGUR 2

Forløbsdiagram over den systematiske rygestopindsats baseret på de fem A'er: *Ask, Advise, Assess, Assist* og *Arrange*.



TABEL 1

Den simple ABC-metode, der er velegnet til ganske kort rådgivning.

Trin	Formål	Eksempler på samtale og vigtige anbefalinger
A: *Ask* Spørg	Spørg om personen nogensinde har røget	»Ryger du, eller har du nogensinde røget?« »Må jeg gerne tale med dig om din rygning?«[a]
	Registrer rygestatus	–
B: *Brief advice* Kort rådgivning	Anbefal rygestop	»Er du villig til at yde det, der skal til for at opnå det bedste, du kan gøre for dit helbred?« »At holde op med at ryge er det bedste, du kan gøre for dit helbred«
	Gør helbredsskaden ved rygning personlig relevant	»Hvis du holder op med at ryge, vil din psoriasis formodentlig bedres/du vil få færre lungebetændelser …«
	Bekræft at tilbagefald er almindelige og hyppige	»Mange rygere har brug for flere rygestopforsøg, før det lykkes at blive røgfri, og hvert rygestopforsøg er en nyttig erfaring«
	Registrer at tilbud er givet	»Jeg vil gerne hjælpe dig til at blive røgfri«
C: *Cessation support* Rygestopstøtte	Giv rygestopstøtte Henvis andre	»Jeg vil meget stærkt anbefale dig at få støtte til dit rygestop. Du kan ringe til Stoplinien[b], melde dig på et rygestophold eller tale med vores rygestoprådgiver«[c]
	Eller tilbyd selv rådgivning, medicin og opfølgning	»Lad os aftale en rygestopdato og finde ud af, hvilken rygestopstøtte der vil være den bedste til dig«[d]
	Registrer hvad der er aftalt	–

a) Et nej skal respekteres.
b) Tlf.nr. 80313131 udleveres, er tilgængeligt for alle, er gratis og betjenes af erfarne rygestoprådgivere.
c) Klinikeren bør have kendskab til, hvilke henvisningsmuligheder der findes.
d) Dette varer 〉 1 par min.

E-cigaretter og såkaldte *harm reduction*-produkter i form af *heat not burn*-tobak anbefales ikke som middel eller alternativ til rygestop. Desuden mangler der viden om de kort- og langsigtede skadevirkninger af disse produkter [21].

SAMMENFATNING

Selv om ti års fokus på lungekræft i Danmark har medført forbedret overlevelse, ses der uændret incidens af lungekræft. Det er veldokumenteret, at rygestop reducerer risikoen for at udvikle lungekræft og på niveau med effekterne af kirurgi, stråling og kemoterapi forbedrer livskvaliteten, prognosen og overlevelsen for personer med lungekræft, samt at fortsat rygning har tilsvarende negative effekter. Rygestopbehandling bør anses som en integreret del af kræftbehandlingen i lighed med, hvad man gør hos vores nordiske naboer [28]. De anbefalinger, der gælder for alle andre rygere i almenbefolkningen, gør sig også gældende for personer, der har eller er under udredning for lungekræft.

Effekten af rådgivning i forbindelse med rygestop er veldokumenteret. Rådgivning om rygestop bør altid gives sammen med farmakologisk behandling, da det giver størst chance for rygeophør. En mere proaktiv tilgang vil være at tilbyde rygerne gratis rygestopmedicin, da dette synes at øge anvendelsen af rygestopmedicin og antallet af rygestopforsøg [29]. Partnerne til patienter med lungekræft ryger ofte, og hvis man skal i mål med rygestop, vil det formentlig øge chancerne for succes at få partneren med i et rygestop – om end der savnes sikker dokumentation herfor [30].

TABEL 2

Andele af patienter, som ophører med tobaksrygning: etårsrygestopprævalens – omtrentlige angivelser. Gengivet fra [21].

Terapi	Andel som ophører
Kun rådgivning	10
Rådgivning kombineret med	
Nikotinsubstitution	20
Bupropion	20
Vareniclin	30

SUMMARY

Anders Løkke, Niels Lyhne Christensen & Torben Riis Rasmussen:
Smoking cessation and lung cancer treatment
Ugeskr Læger 2018;180:V01180058

Many resources have been spent to successfully improve the outcome and prognosis of lung cancer during the last decade. However, surprisingly few studies and real-life settings deal with smoking cessation as an integrated part of screening and treatment for lung cancer even though the evidence is compelling – these events offer a window of opportunity, as smokers are motivated to quit. Furthermore, the effect of smoking cessation with respect to survival, prognosis and quality of life equals the established treatment: surgery, chemotherapy and radiation.

KORRESPONDANCE: *Anders Løkke*. E-mail: aloekke@gmail.com
ANTAGET: 6. september 2018
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. oktober 2018
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. 2017. www.lungecancer.dk (9. jan 2018).
2. NORDCAN. 2017. www-dep.iarc.fr/NORDCAN.htm (9. jan 2018).
3. Pedersen JH, Tønnesen P, Ashraf H. Smoking cessation and lung cancer screening. Ann Transl Med 2016;4:157.
4. Brain K, Carter B, Lifford KJ et al. Impact of low-dose CT screening on smoking cessation among high-risk participants in the UK Lung Cancer Screening Trial. Thorax 2017;72:912-8.
5. https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~/media/68202964D56A4D58B12E8377CFDDC143.ashx (9. jan 2018).
6. Garces YI, Yang P, Parkinson J et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. Chest 2004;126:1733-41.
7. Hildebrand JR, Sastry S. "Stop smoking!" Do we say it enough? J Oncol Pract 2013;9:230-2.
8. Farley A, Koshiaris C, Oke J et al. Physician support of smoking cessation after diagnosis of lung, bladder, or upper aerodigestive tract cancer. Ann Fam Med 2017;15:443-50.
9. Parsons A, Daley A, Begh R et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ 2010;340:b5569.
10. Roach MC, Rehman S, DeWees TA et al. It's never too late: smoking cessation after stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival. Pract Radiat Oncol 2016;6:12-8.
11. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. JAMA 2005;294:1505-10.
12. Lung cancer: diagnosis and management. Clinical guideline. NICE, 2011. https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/chapter/1-Guidance (9. jan 2018).
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Smoking Cessation. Fort Washington, USA. National Comprehensive Cancer Network, 2015. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#detection (9. jan 2018).
14. Zeng L, Yu X, Yu T et al. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2015;12:CD011751.
15. Catoldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. Oncology 2010;78:289-301.
16. Asay GRB, Homa DM, Abramsohn EM et al. Reducing smoking in the US federal workforce: 5-year health and economic impacts from improved cardiovascular disease outcomes. Public Health Rep 2017;132:646-53.
17. Pisinger CH. Behandling af tobaksafhængighed – anbefalinger til en styrket klinisk praksis. Sundhedsstyrelsen, 2011. https://sundhedsstyrelsen.dk/~/media/991FEEAC113D407BAAD609E2926F4A04.ashx (9. jan 2018).
18. Slatore CG, Au DH, Hollingworth W. Cost-effectiveness of a smoking cessation program implemented at the time of surgery for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:499-504.
19. https://www.sst.dk/~/media/BC45E09692D44AF0B39A789A38D3954D.ashx (9. jan 2018).
20. Cahill K, Stevens S, Perera R et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD009329.
21. https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-vejledning-2017.html (9. jan 2018).
22. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016;3:CD008286.
23. Caldwell BO, Adamson SJ, Crane J. Combination rapid-acting nicotine mouth spray and nicotine patch therapy in smoking cessation. Nicotine Tob Res 2014;16:1356-64.
24. Stapleton J, West R, Hajek P et al. Randomized trial of nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. Addiction 2013;108:2193-201.
25. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:155-61.
26. Vogeler T, McClain C, Evoy KE. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review. Am J Drug Alcohol Abuse 2016;42:129-39.
27. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016;387:2507-20.
28. Christensen NL, Jekunen A, Heinonen S et al. Lung cancer guidelines in Sweden, Denmark, Norway and Finland: a comparison. Acta Oncol 2017;56:943-8.
29. Jardin BF, Cropsey KL, Wahlquist AE et al. Evaluating the effect of access to free medication to quit smoking: a clinical trial testing the role of motivation. Nicotine Tob Res 2014;16:992-9.
30. Park EW, Tudiver FG, Campbell T. Enhancing partner support to improve smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;7: CD002928.