

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V08200570

Rygning kan have skadelige effekter selv ved ophør før 30-årsalderen

Charlotta H. Pisinger, Frederik Nielsen, Agnete Halldorsson & Nina S. Godtfredsen

Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V08200570

HOVEDBUDSKABER

- Rygestop inden 30-årsalderen er ikke fundet at være forbundet med blivende overdødelighed hos mænd, mens der fortsat hos kvinder ses let overdødelighed i forhold til aldrigrygere.
- Risikoen for lungecancer er fundet at være vedvarende forhøjet hos kvinder trods tidligt rygestop, og er det formentlig også hos mænd.
- Der er evidens for talrige helbredsskader ved rygning allerede i ungdommen.

Andelen af dagligrygere i Danmark i alderen 16-24 år er steget fra 14% i 2013 til 16% i 2017, mens rygeprævalensen blandt voksne 45+-årige har været faldende i de seneste syv år [1]. Hvert år dør ca. 13.600 danskere af rygerelaterede lidelse, og rygning er den risikofaktor, der er skyld i flest kræfttilfælde [2].

Mange faktorer har betydning for, at unge begynder at ryge. Let tilgængelighed, lav pris på cigaretter, udbredt rygning på film og de sociale medier og en social norm blandt unge, der opfatter rygning som smart, er nogle af de faktorer, der har størst indflydelse [2]. En anden medvirkende årsag kan være den udbredte opfattelse, at stopper man med at ryge inden man bliver 30 år, har rygning ingen negative helbredseffekter i fremtiden. Dette udsagn bygger i høj grad på et af de første skelsættende, prospektive studier om rygning og rygestop inden 30-årsalderen, the British Doctors Study [3]. Unge er præget af et her og nu-perspektiv, der gør, at de har svært ved at forholde sig til mulige langsigtede konsekvenser, og generelt har de ikke meget viden om, i hvilken grad rygning skader kroppen [3].



Nej, det er ikke uskadeligt at ryge, hvis bare man holder op, inden man er 30 år.

Formålet med denne artikel er at belyse: 1) om personer, der holder op med at ryge inden ca. 30-årsalderen, har øget risiko for sygdom og død senere i livet, og 2) om man kan pådrage sig helbredsskade af rygning allerede i ungdommen. Det første punkt belyses på baggrund af et systematisk review udført af forfatterne, mens det andet punkt primært belyses af rapporter/systematiske review udgivet af den amerikanske sundhedsstyrelse samt nyere publicerede systematiske review og longitudinelle undersøgelser.

HELBREDSGEVINST AF RYGESTOP OMKRING 30-ÅRSALDEREN

Total mortalitet

I fire store longitudinelle studier har man undersøgt den totale mortalitet. Effekten af rygestop i forskellige aldre blev først undersøgt i et kohortestudie af *Doll et al*, hvor over 31.000 britiske mandlige læger deltog og blev fulgt i op til 50 år [4]. Studiet viste, at de mænd, som stoppede med at ryge, inden de blev 30 år, havde samme forventede levetid som aldrigrygende mænd.

Jha et al konkluderede, at rygestop i 25-35-årsalderen havde en gavnlig helbredseffekt. Sammenlignet med aldrigrygere var den justerede hazard ratio (HR) på 1,00 (95% konfidens-interval (KI): 0,8-1,1) for alle dødsårsager.

I et japansk kohortestudie af *Sakata et al* med ca. 70.000 mænd og kvinder, som blev fulgt i gennemsnitligt 23 år, fandt man ingen signifikant forskel på død mellem dem, der holdt op inden 35-årsalderen og aldrigrygere [6]. Mortalitetsratioen var 1,02 (95% KI: 0,91-1,13).

I det fjerde og største kohortestudie af *Pirie et al* inkluderedes næsten 1,2 mio. engelske kvinder [7]. I studiet fandt man en signifikant let forøget mortalitet efter ni år med relativ risiko (RR) på 1,05 (95% KI: 1,00-1,11), altså en ca. 5% højere risiko for kvinder, der stoppede med at ryge i alderen 25-34 år, i forhold til kvinder, der aldrig havde røget.

I alle undersøgelser blev der justeret for relevante konfoundere.

Lungecancermortalitet

I kohortestudiet af *Pirie et al* fandt forfatterne en signifikant højere lungecancermortalitet, RR: 1,84 (95% KI:

1,45-2,34) hos de kvinder, der stoppede med at ryge inden 35-årsalderen, end hos de kvinder, der aldrig havde røget [7], mens *Doll et al* [4] fandt en HR på 1,5 hos de mænd, der holdt op med at ryge (signifikansniveau ikke angivet).

SKADELIGE HELBREDSEFFEKTER AF RYGNING I UNGDOMMEN

De vigtigste resultater for skadelige helbredseffekter af rygning i ungdommen er opsummeret i Tabel 1.

TABEL 1 Eksisterende evidens for helbredseffekter af rygning i ungdommen.

Effekt	Evidens for årsagssammenhæng
Nedsat lungefunktion og hæmmet vækst af lunger i ungdommen	Sikker
Hoste, opspyt, bronkitis i ungdommen	Svag
Astmaudvikling og antal eksacerbationer i ungdommen	Sikker
Abdominalt aortaaneurisme i ung alder	Sikker
Myokardieinfarkt i ungdommen	Svag
Nedsat kognitiv funktion i ungdommen	Nogen
Muskel-skelet-smerter i ungdommen	Svag
Kramper i ungdommen	Svag
Høfeber i ungdommen	Svag
Seksuel dysfunktion hos mænd i ungdommen	Nogen
<i>Nedsat fertilitet</i>	
Hos unge kvinder	Sikker
Hos unge mænd	Nogen
<i>Graviditet^a</i>	
Øget risiko for graviditet uden for livmoderen	Sikker
Øget risiko for spontan abort	Nogen

a) Derudover er der ved mors rygning fundet flg. helbredsskader hos barnet: øget perinatal mortalitet, for lille i forhold til gestationsalder, øget risiko for: misdannelser, vuggedød (sikker evidens) samt klumpfod, gastroskise, atriaseptumdefekter og adfærdsforstyrrelser (nogen, ikke sikker evidens). Ved fars rygning er fundet flg. helbredsskader hos barnet: fødes for lille, øget risiko for hjertefejl, læbe-gane-spalte, hjernetumor og akut lymfoblastisk anæmi (svag evidens).

Respiratoriske effekter

Lungefunktion

Der er sikker evidens til at slå fast, at aktiv rygning i barn-/ungdommen fører til hæmmet vækst af lungerne senere i barn- og ungdommen samt begyndende faldende lungefunktion allerede i ungdommen [8].

Bronkitis/hoste

I et kohortestudie med 4.000 børn i alderen 12-14 år fandt man signifikant højere risiko for kronisk hoste og kronisk slimdannelse hos unge, der røg, end hos dem, der ikke røg [9]. Der var dosis-respons-association mellem, hvor længe den unge havde røget, antallet af cigaretter den unge havde røget og tidlige tegn på

bronkitissymptomer. I en dansk kohorteundersøgelse med over 20.000 unge/midaldrende tvillinger fandt man, at både nuværende og tidligere rygning øgede risikoen for kronisk hoste og opspyt otte år senere [10].

Astma

I systematiske review af litteraturen konkluderes det, at der er sikker evidens for en årsagssammenhæng mellem aktiv rygning i ungdommen og udvikling af astmasymptomer, særligt blandt modtagelige børn og unge [8, 11]. I studierne har man taget højde for relevante konfoundere. Der er konsistens hen over geografisk område, studiedesign og årstal, og der er fundet en dosis-respons-sammenhæng.

Hjerte-kar-effekter

Aortaaneurisme

Der er sikker evidens for, at der er årsagssammenhæng mellem rygning i ungdommen og tidlig udvikling af abdominal aortaaneurisme [8].

Akut myokardieinfarkt

I en stor kohorteundersøgelse med næsten 3.500 unge i alderen 25-35 år fandt man øget myokardieiltforbrug i hvile hos rygerne [12]. Rygning er fundet at være den vigtigste forebyggelige determinant for akut myokardieinfarkt (AMI) hos unge under 40 år [13], og der er fundet stærk dosisrespons mellem intensiteten af rygning og AMI hos unge kvinder, der røg [14].

Effekt på kognitiv funktion

Der er nogen evidens for, at rygning i ungdommen kan have varig negativ konsekvens for hjernens udvikling [11]. Longitudinelle data for over 600 monozygote teenagetvillinger viste, at den rygende tvilling udviklede større opmærksomhedsproblemer senere i livet end den aldrigrygende tvilling, på trods af at der ikke tidligere havde været forskel i målt opmærksomhedsscore [15]. Gentagne MR-skanning af unges hjerner i 14- og 16-årsalderen har vist, at rygning er associeret med reduktion i hvid hjernemasse i den præfrontale cortex og med dårligere neuronforbindelse i corpus callosum (der var ikke tale om en præeksisterende tilstand hos dem, der senere begyndte at ryge, og der var justeret for en lang række andre risikofaktorer) [16].

Fertilitet og svangerskab

Fertilitet hos mænd

En nylig metaanalyse af prospektive studier viste nogen evidens for, at rygning er associeret med et reduceret antal sædceller, nedsat sædcellevægelighed og ændret sædcellemorfologi [17].

Fertilitet hos kvinder

Der er sikker evidens for, at rygning nedsætter kvinders fertilitet [11]. Meget af den tabte frugtbarhed, der er associeret med rygning kan formodentlig genvindes inden for et/få år efter rygestop [18-21]. I et dansk kohortestudie fandt man dog, at kvinder, der var holdt op med at ryge, havde samme nedsatte fertilitet, som dem, der stadig røg [22].

Svangerskab

Der er sikker evidens for, at kvindens rygning i graviditeten øger risikoen for graviditet uden for livmoderen, og der er nogen evidens for øget risiko for spontan abort [11]. Der er desuden evidens (af varierende styrke) til at fastslå øget risiko for dødfødsel, perinatal mortalitet samt talrige fysiske og psykiske skader på barnet (Tabel 1) [11]. Også mandens rygning har betydning for fosterets/barnets helbred (Tabel 1) [23].

Andre helbredseffekter

Seksuel dysfunktion

Der er nogen evidens for, at rygning er årsag til seksuel dysfunktion hos mænd [11]. Undersøgelser med unge/midaldrende mænd viser, at det intrakavernøse tryk falder drastisk efter rygning [11].

Kramper

I et stort kohortestudie med over 110.000 unge kvinder fandt man, at rygning var associeret med øget risiko for krampeanfald (RR: 2,60, 95% KI: 1,53-4,42). Risikoen øgedes med antal pakkeår (20 cigaretter røget dagligt i et år = et pakkeår) [24].

Høfeber

I en kohorteundersøgelse med teenagere fandt man, at de, der røg, havde en højere risiko for udvikling af rinokonjunktivitis, end dem, der ikke røg [25].

Kroniske smerter i bevægeapparatet

I et tvillingstudie med over 1.500 unge fandt man en næsten fordoblet risiko for kroniske smerter hos den rygende tvilling i forhold til den ikkerygende tvilling [26].

DISKUSSION

En gennemgang af eksisterende store prospektive undersøgelser viser, at mænd, der holder op med at ryge, inden ca. 30-årsalderen, ikke ser ud til at have øget total mortalitet, mens kvinder er fundet at have en let forøget risiko. Markant overdødelighed af lungekræft ser ud til at persistere blandt kvinder, trods tidligt rygestop. Derudover er der evidens for, at rygning er årsag til seksuel dysfunktion hos mænd, og at rygning er en af de vigtigste faktorer for nedsat fertilitet hos begge køn samt svangerskabskomplikationer. Mange andre negative helbredseffekter af rygning i ungdommen er fundet på bl.a. hjerte og lunger.

I fire store longitudinelle studier har man undersøgt helbredseffekten af rygestop i ung alder. I alle studier er der gennemgående enighed om, at jo tidligere et rygestop indtræder, jo større helbredsgevinst [3-6].

Da kun en mindre andel af alle dødsfald skyldes rygning [27], er det langt vanskeligere at påvise effekten af rygning på total mortalitet end at påvise effekten af rygning på lungekræft, hvor ca. 90% kan forklares ved rygning [27], og hvor risikoen er forhøjet selv 30 år efter rygestop [28]. Det er derfor ikke overraskende, at man i tre af fire kohortestudier fandt en total dødelighed på samme niveau som aldrigrygeres efter rygestop i ung alder, mens man i de to studier, hvor man undersøgte risikoen for lungekræft, fandt, at den fortsat var forøget. I den kohorteundersøgelse, hvor man inkluderede over 1,2 mio. kvinder, fandt man dog en signifikant 5% øget risiko hos eksrygere for total mortalitet efter 12 år. Der er solid evidens for, at kvinder, der ryger, har højere risiko for at udvikle hjerte-kar- og lungesygdom end mænd, der ryger [29]. Om forskellen skyldes biologiske faktorer som kønshormoner eller andre faktorer vides ikke.

Der er flere områder, hvor der er fundet sikker evidens for, at rygning i ungdommen medfører helbredsskade allerede i ungdommen. Effekterne på lunger, hjerte og graviditet er bedst undersøgt og er derfor der, hvor man har kunnet drage sikre konklusioner. Derudover er der områder, hvor tværsnitsstudier viser association, og man kan ud fra patofysiologiske studier forklare mulig årsagssammenhæng, mens der er for få longitudinelle studier til at fastslå nogen sikker årsagssammenhæng. At udsættelse for passiv rygning i barndommen øger risikoen for udvikling af astma hos børn, underbygger årsagssammenhængen mellem rygning og astma i barndommen/ungdommen. Udsættelse for passiv rygning er også fundet at være associeret med en dosis-respons-reduktion af endotelcellefunktionen hos børn og unge [30], hvilket underbygger årsagssammenhængen

mellem rygning og tidlig arteriel skade. Sværest er det at fastslå kausalitet mellem rygning hos børn/unge og opmærksomhedsforstyrrelser, angst m.m., da børn, der har det psykisk dårligt, har højere risiko for at begynde at ryge, men rygning ser ud til samtidig at øge risikoen for udvikling af de psykiske symptomer.

KONKLUSION

Trods rygestop inden 30-årsalderen er kvindelige ungdomsrygere fundet at have blivende øget risiko for lungekræft og en let øget risiko for total dødelighed i forhold til aldrigrygere. Der er sikker evidens for, at rygning i ungdommen skader fertiliteten, potensen, graviditeten, lungerne og hjerte-kar-systemet samt fører til anden helbredsskade i ung alder.

Korrespondance Charlotta Pisinger. E-mail: charlotta.pisinger@regionh.dk

Antaget 20. januar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 8. marts 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V08200570

SUMMARY

Smoking is associated with health risks even when cessation is before the age of 30 years

Charlotta H. Pisinger, Frederik Nielsen, Agnete Halldorsson & Nina S. Godtfredsen

Ugeskr Læger 2021;183:V08200570

It is broadly believed that smokers who have ceased to smoke before the age of 30 years, have no excess health risk compared with never-smokers. As summarised in this review, large, prospective cohort studies show, that this holds true regarding all-cause mortality for men, whereas the risk of dying remains slightly elevated for women, who quit smoking early. The risk of lung cancer also remains elevated. Smoking also increases the risk of physical and mental problems in youth. The evidence is strongest regarding infertility, impotence, reproductive health outcomes, cardio-vascular and respiratory symptoms.

REFERENCER

1. Jensen HAR, Davidsen M, Ekholm M, Christensen AI. Danskernes sundhed – den nationale sundhedsprofil 2017. Sundhedsstyrelsen, 2018.
2. Eriksen L, Davidsen M, Jensen HAR et al. Sygdomsbyrden i Danmark. Risikofaktorer. Sundhedsstyrelsen, 2016.
3. Brink AL, Andersen AKM, Glahn AS. »Jeg betragter ikke mig selv som ryger, selv om jeg jo er det«. Kræftens Bekæmpelse, 2019.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
5. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-50.
6. Sakata R, McGale P, Grant EJ et al. Impact of smoking on mortality and life expectancy in Japanese smokers: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e7093.

7. Pirie K, Peto R, Reeves GK et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41.
8. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Reports of the Surgeon General. Preventing tobacco use among youth and young adults: a report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention (US), 2012.
9. Chen JM, Hwang BF, Chen YC, Lee YL. Active smoking, environmental tobacco smoke and bronchitic symptoms among adolescents in Taiwan: a prospective cohort study. *Prev Med* 2014;65:116-21.
10. Harmsen L, Thomsen SF, Ingebrigtsen T et al. Chronic mucus hypersecretion: prevalence and risk factors in younger individuals. *J Int Tuberc Lung Dis* 2010;14:1052-8.
11. Reports of the Surgeon General. The health consequences of smoking – 50 years of progress. Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.
12. Gidding SS, Xie X, Liu K et al. Cardiac function in smokers and nonsmokers: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:211-6.
13. Barbash GI, White HD, Modan M et al. Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. *Eur Heart J* 1995;16:313-6.
14. Dunn NR, Faragher B, Thorogood M, et al. Risk of myocardial infarction in young female smokers. *Heart* 1999;82:581-3.
15. Treur JL, Willemsen G, Bartels M et al. Smoking during adolescence as a risk factor for attention problems. *Biol Psychiatry* 2015;78:656-63.
16. Chaarani B, Kan KJ, Mackey S et al. Low smoking exposure, the adolescent brain, and the modulating role of CHRNA5 polymorphisms. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4:672-9.
17. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol* 2016;70:635-45.
18. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 1997;146:32-41.
19. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996;66:679-89.
20. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1697-700.
21. Penzias A, Bendiksen K, Butts S et al. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110:611-8.
22. Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril* 2014;102:183-191.e2.
23. Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A et al. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018;24:320-89.
24. Dworetzky BA, Bromfield EB, Townsend MK, Kang JH. A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia* 2010;51:198-205.
25. Norrman E, Nyström L, Jönsson E, Stjernberg N. Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in Swedish teenagers. *Allergy* 1998;53:28-35.
26. Holley AL, Law EF, Tham SW et al. Current smoking as a predictor of chronic musculoskeletal pain in young adult twins. *J Pain* 2013;14:1131-9.
27. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847-52.
28. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 2003;21:921-6.
29. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297-305.
30. Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children. *Circulation* 2007;115:3205-12.