

Passiv rygning er en risikofaktor for udvikling af nedsat lungefunktion og KOL

Samuel Robertson¹, Charlotta H. Pisinger², Anders Løkke³, & Nina S. Godtfredsen^{4,5}

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Enhed, Kardiologisk Sektion, Hvidovre Hospital
 2) Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
 3) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
 4) Medicinsk Enhed, Lungemedicinsk Sektion, Hvidovre Hospital
 5) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
 2019;181:V08180584

Ifølge WHO er kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) anslået til at blive den fjerdehyppigste dødsårsag på verdensplan i 2030 [1], og personer med KOL er estimeret til at have en ti gange højere risiko for at blive invalide end baggrundsbefolkningen [2]. Ca. 80% af personerne med KOL er nuværende eller tidligere rygere, dvs. at ca. 20% af tilfældene, svarende til over 40 mio. mennesker på verdensplan, ikke umiddelbart kan tilskrives patientens egen rygning [3]. Ud over rygning anses luftforurening, erhvervseksposering, ozon og passiv rygning i nævnte rækkefølge som væsentlige risikofaktorer for udvikling af KOL [3]. Der er desuden angivet væsentlige globale, socioøkonomiske og kønsbestemte forskelle i risiko.

I 2006 udgav Surgeon General en omfattende rapport om helbredsskadelige virkninger af passiv rygning og kunne konkludere, at der er tilstrækkelig evidens for, at udsættelse for passiv rygning er kausalt forbundet med 20-30% større risiko for at få lungecancer og iskæmisk hjertesygdom [4]. Herudover er der en sikker sammenhæng mellem nedre luftvejs-infektioner og nedsat lungefunktion hos børn, mens studier med voksne tyder på en kausal sammenhæng mellem passiv rygning og luftvejssymptomer, nedsat lungefunktion og udvikling af KOL, men uden sikker evidens. Formålet med denne artikel er at belyse, hvorvidt nyere litteratur efter 2006 kan bidrage til forståelse og fortolkning af årsagsrelationen mellem passiv rygning, påvirkning af lungefunktion og KOL.

PASSIV RYGNING

Ved passiv rygning udsættes man for såvel den røg, der siver fra den ulmende cigaret («sidestrømmen»), som

for den røg, der udåndes af rygeren. Røgen indeholder de samme bestanddele, som rygeren inhalerer, dvs. mere end 6.000 forskellige stoffer, hvoraf omkring 70 er karcinogene, mens de lungetoksiske stoffer hovedsageligt forårsager oxidativt stress, inflammation og hypoksi [5]. Metallerne i røgen er både karcinogene og lungevævsnedbrydende. I nyere dyrestudier og genetiske studier har man endvidere påvist, at disse mekanismer også er til stede ved udsættelse for passiv rygning [6, 7]. Der er således en plausibel biologisk forklaring på, at passiv rygning også skader luftvejene.

Med loven om sikring af røgfri miljøer i offentlige rum i 2007 sendte man et signal om, at passiv rygning ikke er alment accepteret. Siden da er andelen af danskere, der udsættes for passiv rygning på arbejdspladsen og i hjemmet, faldet støt. De skadelige effekter af passiv rygning berører dog fortsat en ikke ubetydelig del af den danske befolkning – heriblandt børn. Der ryges fortsat i hvert tiende hjem hos danske børnefamilier [8]. Passiv rygning i hjemmet kan måles som koncentrationen af små partikler < 2,5 µm (PM_{2,5}), og i et nyligt publiceret skotsk studie har man påvist, at koncentrationen af PM_{2,5} i hjem, hvor der ryges, er ti gange højere end i hjem, hvor der ikke ryges, hvilket svarer til at bo i en stærkt forurenede storby [9]. Ifølge Sundhedsstyrelsen oplyste 7,6% af adspurgte ikkerygende mænd over 16 år og 6,0% af ikkerygende kvinder i 2017 at være udsat for passiv rygning i mere end en halv time om dagen, hvilket er et lille fald i forhold til 2013 [10]. Herudover har tidligere analyser af data fra den nationale sundhedsprofil vist, at børn i hjem med lav socioøkonomisk status hyppigere udsættes for passiv rygning [11].

Passiv rygning og lungefunktion

Effekten af passiv rygning på lungefunktionen blandt børn og unge

Udsættelse for passiv rygning hos børn kan inddeles i tre perioder: prænatale, i barndommen og i teenageårene. Hos gravide optages de skadelige stoffer fra tobaksrøgen i blodet og når barnet via moderkagen. Præterm fødsel er den mest almindelige årsag til abnorm lungeudvikling, og flere longitudinale studier tyder på, at præmature børn har reduceret lungefunktion i form af reduceret forceret eksspiration i første

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Børn, der udsættes for passiv rygning såvel præ- som postnatale, er i øget risiko for at udvikle permanent nedsat lungefunktion.
- ▶ Voksne, der udsættes for passiv rygning, har flere luftvejssymptomer, forværring af kendt astma og akut fald i lungefunktion end baggrundsbefolkningen, mens accelereret tab af lungefunktion i modsætning til ved aktiv rygning ikke har kunnet dokumenteres.
- ▶ Nyere studier tyder på, at passiv rygning er en risikofaktor for udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom, og at der er en dosis-respons-sammenhæng.

sekund (FEV1) og FEV1-forceret vitalkapacitet-ratio i såvel barndom, ungdom og voksenliv [4]. Den reducerede lungefunktion lader sig dog ikke alene forklare ved den føtale væksthæmning. I et studie fandt man allerede i begyndelsen af 1990'erne en signifikant reduceret lungefunktion hos børn af mødre, der havde røget under graviditeten – uafhængigt af gestationsalder, fødselsvægt og postnatal eksponering for passiv rygning [12].

I rapporten fra Surgeon General konkluderede man, at eksposition for passiv rygning er kausalt forbundet med en reduceret lungefunktion i barndommen [4]. Senere studier tyder på, at dette lungefunktionstab kan være af mere permanent karakter [13-15]. Således fandt man i et dansk studie i 2012, at såvel spædbørn, der var blevet født med lav lungefunktion som følge af prænatal lungeskade, som spædbørn, der var blevet født med normal lungefunktion, men som fik deres lungefunktion nedsat pga. en lungeskade, havde tendens til ikke at indhente den tabte lungefunktion og derved ikke opnå det fulde lungefunktionspotentiale [14]. At lungeskade i den tidlige barndom har afgørende betydning for lungefunktionen i voksenlivet kan til dels tilskrives det forhold, at antallet af alveoler øges, indtil barnet er fire år gammelt, og at det maksimale lungenvolumen først opnås i det 22. leveår [4]. Endelig har man i et enkelt tværsnitstudie påvist, at udsættelse for passiv rygning som teenager er associeret med nedsat lungekapacitet [16].

Effekten af passiv rygning på lungefunktionen hos voksne

For voksne har ekspositionen for passiv rygning traditionelt været delt op i røgudsættelse i hjemmet og/eller på arbejdspladsen samt i mindre grad generel luftforurening. I Surgeon Generals review [4] fandt man, at der ikke var tilstrækkelig evidens for sammenhæng mellem passiv rygning og accelereret lungefunktionsstab. Derimod tydede de daværende tilgængelige studier med baggrundsbefolkningen på, at langvarig eksposition for passiv rygning kan associeres til et mindre lungefunktionstab, og at der er en mulig kausal sammenhæng mellem kortvarig eksposition for passiv rygning og akut fald i lungefunktion hos personer med astma. Kun i få studier har man efterfølgende adresseret dette emne. Biomarkører for tobakseksposition, hvor især nikotinnedbrydningsproduktet cotinin er let at måle, f.eks. i urin, er i et tværsnitstudie blevet associeret med sygdomsforværring blandt ikkerygende personer med astma [17]. Ved måling af udvidet lungefunktion og maksimal iltoptagelse (cykeltest) hos 256 personer, som erhvervsmæssigt var udsat for passiv rygning og havde normalt spirometriniveau, identificerede man en subgruppe, som var karakteriseret ved en høj ratio mellem residualvolumen og total lungekapacitet, og som havde flere lungesyntomer og lavere kondition end



Passiv rygning fordobler risikoen for at få kronisk obstruktiv lungesygdom.

de øvrige [18]. Endelig har man i et lille, randomiseret forsøg med udsættelse for passiv rygning på en bar påvist et fald i FEV1- og FEV1-/FVC-niveaue og øgning i inflammatoriske mediatorer efter blot en times eksposition [19].

Passiv rygning som risikofaktor for KOL

I flere nyere studier har man fundet, at passiv rygning i voksenalderen er en statistisk uafhængig risikofaktor for udvikling af KOL [20-29], når der er kontrolleret for faktorer som alder, køn, socioøkonomiske forhold, astma, bopælsstørrelse og luftforurening (**Tabel 1**). I de fleste tværsnitstudier, hvor man har analyseret sammenhængen mellem selvrapporteret udsættelse for passiv rygning i hjemmet og/eller på arbejdspladsen og KOL vurderet ved spirometri, har man fundet, at risikoen for at få KOL hos aldrigrygere, som er blevet udsat for passiv rygning, øges med en faktor 1,5-3,8 (oddsratio eller relativ ratio (RR)) – størst blandt kvinder. Mange data stammer fra store kohortestudier [20, 25-28], og resultaterne tyder entydigt på, at risikoen stiger med stigende eksposition for passiv rygning. I en meta-analyse fra 2015 fandt man en RR på 1,66 for KOL, hvilket var højere end associationen mellem passiv rygning og både apopleksi og iskæmisk hjertesygdom [30]. I et norsk case-kontrol-studie fandt man, at udsættelse for passiv rygning i barndommen fordoblede risikoen for at få KOL som voksen hos kvinder [23].

I et nyere, prospektivt kohortestudie fandt man en dosis-respons-sammenhæng mellem mængden af passiv rygning i hjemmet samt på arbejdspladsen og dødeligheden som følge af KOL [24]. I samme studie kunne man desuden påvise, at en kombination af aktiv og passiv rygning lader til at have en additiv effekt på risikoen for at udvikle KOL. I et andet studie bekræftedes dette: For rygere med en tobaksanamnese på mindst ti pakkeår fandtes yderligere udsættelse for passiv rygning at være forbundet med en statistisk signifikant øget risiko for at få KOL [26]. I endnu et nyt kohortestudie med 16 års opfølgning har man haft død af KOL som primært

 **TABEL 1**

Studier efter 2006, hvor man har undersøgt associationen mellem passiv rygning og kronisk obstruktiv lungesygdom.

Reference	Design	n	Outcome	RR eller OR, middel (95% KI)
<i>Yin et al</i> , Kina, 2007 [20]	Kohorte	20.430	KOL-diagnose, lfu	1,48 (1,18-1,85)
<i>Simoni et al</i> , Italien, 2007 [21]	Tværsnit ^a	2.195	KOL-diagnose, lfu	2,24 (1,40-3,58)
<i>Jordan et al</i> , England, 2011 [22]	Tværsnit	> 21.000	KOL-diagnose, lfu	1,98 (1,03-3,79)
<i>Johannessen et al</i> , Norge, 2012 [23]	Case-kontrol ^b	758	KOL-diagnose, lfu	1,9 (1,0-3,7) ^c
<i>He et al</i> , Kina, 2012 [24]	Kohorte	910	KOL-mortalitet	2,30 (1,06-5,00)
<i>Hagstad et al</i> , Sverige, 2014 [25]	Tværsnit	2.118	KOL-diagnose, lfu	3,80 (1,29-11,2)
<i>Tan et al</i> , Canada, 2015 [28]	Tværsnit	5.176	KOL-diagnose, lfu	2,6 (1,05-6,43) ^c
<i>Fischer & Kraemer</i> , Tyskland, 2015 [30]	Metaanalyse	-	Varierende	1,66 (1,38-2,00)
<i>van Koevorden et al</i> , USA, 2015 [26]	Tværsnit	1.400	KOL-diagnose, lfu	1,12 (1,02-1,23)
<i>Ukawa et al</i> , Japan, 2017 [27]	Kohorte	34.604	KOL-mortalitet	2,88 (1,68-4,93)
<i>Suyama et al</i> , Japan, 2017 [29]	Case-kontrol ^a	811	KOL-diagnose, lfu	3,53 (1,48-8,42)

KI = konfidensinterval; KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; lfu = lungefunktionsundersøgelse; OR = oddsratio; RR = relativ ratio.

a) Kvindelige aldrigrygere.

b) Eksposition for passiv rygning i barndommen.

c) Kun signifikant association for kvinder.

endepunkt og fundet, at daglig eksposition for passiv rygning i hjemmet øgede risikoen for KOL-mortalitet med en faktor 2,88 [27].

DISKUSSION OG KONKLUSION

De seneste ti år er der kommet flere nye studier, der samstemmende viser, at passiv rygning hos voksne ikkerygere øger risikoen for at udvikle KOL efter justering for andre risikofaktorer. I et enkelt studie har man fundet øget dødelighed af KOL ved udsættelse for passiv rygning. Desuden er der fundet akut, skadelig effekt på lungefunktionen ved kortvarig eksposition for passiv rygning, men vi antager, at langtidseffekten blandt voksne medfører KOL. Vi har ikke fundet data om passiv rygning og KOL i eksacerbation. Desuden finder man i nogle af studierne, at aktiv og passiv rygning har en additiv effekt på risikoen for at udvikle KOL.

For børn, både prænatalet og postnatalet, i de første leveår og op gennem barndommen, viser de nyeste prospektive kohortestudier af »lungefunktionsbaner« hos patienter i alderen 7-53 år, at udsættelse for passiv rygning in utero medfører en større risiko for at have KOL som 53-årig [13]. Aktiv rygning blandt voksne med astma potenserede denne effekt. Personer med nedsat lungefunktion som følge af tidlig og irreversibel lungeskade efter f.eks. udsættelse for passiv rygning i barndommen ser således ud til at være mere sensitive over for passiv rygning end den øvrige befolkning.

At belyse sammenhængen mellem passiv rygning og KOL vanskeliggøres af, at passiv rygning er svær at

kvantificere præcist. Cotinin afspejler kun eksponeringen inden for de seneste to døgn og kan således ikke anvendes til vurdering af den langvarige eksposition for passiv rygning. Desuden er undersøgelsen dyr og derfor uhensigtsmæssig i store kohortestudier. Kulilte kan måles i udåndingsluft, men har en halveringstid på kun to timer. Analyser af partikelindhold, målt som koncentrationen af PM_{2,5} i hjem, hvor der ryges indenfor, kan bruges til estimering af mængden af inhalerede partikler hos forskellige aldersgrupper [9]. Derved kan en dosis-respons-effekt kvantificeres, mens langtidsekspositionen er vanskeligere at måle. I praksis benytter man i de fleste studier derfor spørgeskemaundersøgelser og telefoninterview, hvoraf nogle er strukturerede, f.eks. i studier af erhvervseksposition, men de indebærer alligevel en vis risiko for *recall*-bias. Endvidere er ikke alle, der har boet sammen med en rygende ægtefælle, blevet eksponeret i samme grad, da såvel individuelle rygevaner som de fysiske forhold, hvorunder passiv rygning har fundet sted, varierer meget. Dette begrænser mulighederne for at fastsætte en klar dosis-respons-sammenhæng.

Vurderingen af effekten af passiv rygning præ- vs. postnatalet vanskeliggøres af, at de fleste mødre, der ryger under graviditeten, forventeligt også vil ryge, efter at barnet er født. Herudover er der mange andre risikofaktorer for nedsat lungefunktion/KOL og faktorer, som modificerer den givne effekt af passiv rygning. Der er f.eks. globale forskelle mht. indendørs madlavning/opvarmning med brænde, sociodemografiske for-

skelle samt kønsforskelle. Disse forhold vanskeliggør epidemiologisk forskning, og da randomiserede kliniske studier i sagens natur ville være at betragte som uetiske, må vi indtil videre nøjes med de foreliggende analysemetoder og den usikkerhed, de indebærer. Fra officielle kilder foreligger der endnu ingen blåstempeling af en kausal association mellem passiv rygning og KOL, men vi tillader os at konkludere, at der siden 2006 er kommet yderligere evidens, der støtter denne

SUMMARY

Samuel Robertson, Charlotta H. Pisinger, Anders Løkke, Nina S. Godtfredsen & Nina S. Godtfredsen:

Environmental tobacco smoke is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease
Ugeskr Læger 2019;181:Vo8180584

The purpose of this review is to summarise the existing knowledge of the relationship between exposure to environmental tobacco smoke (ETS) and the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A possible causal relationship between ETS and COPD has long been suspected. Prenatal as well as postnatal ETS can reduce the lung function of the child permanently. Albeit the causality is multifactorial, new evidence has emerged since the Surgeon General's report from 2006 and suggests, that ETS is an independent and significant risk factor for developing COPD.

teori.

KORRESPONDANCE: Nina S. Godtfredsen.

E-mail: nina.skavlan.godtfredsen@regionh.dk

ANTAGET: 8. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. februar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:2011-30.
- Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017;389:1931-40.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691-706.
- U. S. Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, 2006.
- Pappas RS. Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. *Metallomics* 2011;3:1181-98.
- Rao SP, Sikora L, Hosseinkhani MR et al. Exposure to environmental tobacco smoke induces angiogenesis and leukocyte trafficking in lung microvessels. *Exp Lung Res* 2009;35:119-35.
- de Jong K, Vonk JM, Imboden M et al. Genes and pathways underlying susceptibility to impaired lung function in the context of environmental tobacco smoke exposure. *Respir Res* 2017;18:1-8.
- Brink AL. Andel med røgfrit hjem og arbejde. *Kræftens Bekæmpelse*, 2016. <https://www.cancer.dk/forebyg/undga-roeg-og-rygning/passiv-rygning/fakta-om-passiv-rygning/passiv-rygning-og-helbred/voksne/> (5. maj 2018).
- Semple S, Apsley A, Azmina Ibrahim T et al. Fine particulate matter concentrations in smoking households: just how much secondhand smoke do you breathe in if you live with a smoker who smokes indoors? *Tob Control* 2015;24:e205-e211.
- Danskernes sundhed – den nationale sundhedsprofil 2017. Sundhedsstyrelsen, 2018.
- Pisinger C, Hammer-Helmich L, Andreassen AH et al. Social disparities in children's exposure to second hand smoke at home: a repeated cross-sectional survey. *Environ Health* 2012;11:65.
- Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1129-35.
- Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018;6:535-44.
- Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1183-9.
- Thacher JD, Schultz ES, Hallberg J et al. Tobacco smoke exposure in early life and adolescence in relation to lung function. *Eur Respir J* 2018;51:1702111.
- Bird Y, Staines-Orozco H. Pulmonary effects of active smoking and secondhand smoke exposure among adolescent students in Juárez, Mexico. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1459-67.
- Ho G, Tang H, Robbins JA et al. Biomarkers of tobacco smoke exposure and asthma severity in adults. *Am J Prev Med* 2013;45:703-9.
- Arjomandi M, Zeng S, Geerts J et al. Lung volumes identify an at-risk group in persons with prolonged secondhand tobacco smoke exposure but without overt airflow obstruction. *BMJ Open Respir Res* 2018;5:e000284.
- Flouris AD, Metsios GS, Carrillo AE et al. Acute and short-term effects of secondhand smoke on lung function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1029-33.
- Yin P, Jiang CQ, Cheng KK et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751-7.
- Simoni M, Baldacci S, Puntoni R et al. Respiratory symptoms/diseases and environmental tobacco smoke (ETS) in never smoker Italian women. *Respir Med* 2007;101:531-8.
- Jordan RE, Cheng KK, Miller MR et al. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England. *BMJ Open* 2011;1:e000153.
- Johannessen A, Bakke PS, Hardie JA et al. Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults. *Respirology* 2012;17:499-505.
- He Y, Jiang B, Li LS et al. Secondhand smoke exposure predicted COPD and other tobacco-related mortality in a 17-year cohort study in China. *Chest* 2012;142:909-18.
- Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L et al. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest* 2014;145:1298-304.
- van Koevorden I, Blanc PD, Bowler PR et al. Secondhand tobacco smoke and COPD risk in smokers: a COPDgene study cohort subgroup analysis. *COPD* 2015;12:182-9.
- Ukawa S, Tamakoshi A, Yatsuya H et al. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease mortality: findings from the Japan collaborative cohort study. *Int J Public Health* 2017;62:489-94.
- Tan WC, Sin DD, Bourbeau J et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822-9.
- Suyama K, Kozu R, Tanaka T et al. Exposure to environmental tobacco smoke from husband more strongly impacts on the airway obstruction of nonsmoking women. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;13:149-55.
- Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC Public Health* 2015;15:1202.