

Projekttitel:

Intensiv ryge- og alkoholintervention i forbindelse med cystektomi- STOP-OP studiet

1. Introduktion

Prævalensen af kræft i blære og urinrør i Danmark var i 2008 godt 11.000 personer.

Cigaretrykning regnes som årsag til mindst halvdelen af blærekræft tilfældene [1]. I Danmark får 190 patienter årligt fjernet blæren kirurgisk(cystektomi) p.g.a blærekræft[2]. Cystektomi er én af de største urologiske operationer[3] og der ses postoperative komplikationer af større eller mindre omfang hos mindst halvdelen af patienterne. Robotassisteret kirurgi har ikke ændret dette mønster [4,5,6]. Postoperative komplikationer er potentielt livstruende og omkostningsfulde for både den enkelte patient og for samfundet. Behandlingen og sygeplejen til denne patientgruppe bør derfor omfatte relevante forebyggende tiltag sigtende mod optimal postoperativ restitution.

Rygere er i højere risiko for postoperativ morbiditet end ikke-rygere og på længere sigt for rygerrelateret kronisk sygdom [7,8,9]. Samtidig øger rygning risikoen for komplikationer, der kræver kirurgisk intervention og livstruende komplikationer[6]. Der er tilsvarende påvist sammenhæng mellem alkoholindtag over Sundhedsstyrelsens genstandsgrænse(>2 genstande dagligt) og en øget risiko for postoperative komplikationer [10,11] Seks til otte ugers præoperativ rygestopintervention, inklusive nikotinerstatning, reducerer signifikant frekvensen af postoperative komplikationer, hvorimod der ikke ses effekt af kortvarig præoperativ intervention [12]. Rygeophør blandt patienter med blærecancer nedsætter også risikoen for sygdomsrecidiv og cancerspecifik mortalitet [13,14]. Endvidere er der nogen evidens for at intensiv præoperativ alkohol intervention, inklusiv undervisningsprogram og farmakologisk intervention overfor tilbagefald og abstinenser, reducerer postoperative komplikationer [15]. Et igangværende Skandinavisk studie har beskrevet, at en intensiv intervention over 6 uger har god effekt på alkoholstop.[16]. Det anslås, at 13-29 % af alle kirurgiske patienter indtager alkohol over den anbefalede genstandsgrænse[9] og at 80 % af de cystektomerede patienter er rygere[13].

Nydiagnosticerede cancer patienter skal i Danmark tilbydes behandling max. 14 dage efter færdigudredning af deres cancersygdom [17]. Seks til otte ugers præoperativ ryge- og alkoholintervention er derfor ikke muligt hos disse patienter.

Ved litteratursøgning findes ingen studier af effekten af en kombineret intensiv ryge- og alkoholstopintervention placeret kort før og 5 uger efter operation på postoperativ morbiditet

efter cancerkirurgi. Det er derfor relevant at undersøge den forebyggende effekt af en ryge- og alkoholstop intervention placeret kort før og 5 uger efter cystektomi på postoperative komplikationer.

2. Formål

Det primære formål med projektet er at undersøge, om en kombineret intensiv ryge- og alkoholstopintervention placeret kort før og fortsat 5 uger efter radikal cystektomi kan:

- 1) Reducere incidensen af behandlingskrævende postoperative kliniske komplikationer og
- 2) Understøtte ryge- og alkoholstop både på kort og lang sigt hos disse patienter, der gennemgår radikal cystektomi.

3. Metoder

Et randomiseret klinisk studie(RCT)

3.1 Randomiserede kliniske studie:

Efter inklusion i undersøgelsen optages en detaljeret ryge- og alkoholanamnese for patienten(bilag). Patienten bedes om at placere sig i rygestopprocessen[17] og patientens nikotinafhængighed scores ved hjælp af Fagerströms test.[18]

Alkoholindtag afdækkes ud fra

- 1) Timeline follow -back over sidste uge og de sidste tre måneder
- 2) AUDIT (= Alcohol Use Disorders Identification Test)
- 3) Afhængighed af alkohol ud fra International Classification of Diseases, ICD-10.
- 4) Alkoholabstinenser/delirium tremens ud fra Alcohol Withdrawal Assessment Scoring Guidelines, CIWA-Ar

Interventionen følger guld standardprogrammet for tobak og alkohol med 5 møder over 6 uger. Dette program indeholder en patientuddannelse samt understøttende medicinsk behandling[19]. Der vil blive aftalt en dato for ryge-/alkohol stop. Patienterne vil blive anbefalet at stoppe indenfor en uge før operationen og 5 uger postoperativt og allerhelst at stoppe rygning permanent. Patienterne vil blive tilbudt abstinensprofylakse i form af nikotinsubstitution, benzodiazepiner og disulfiram.

Kontrolgruppen modtager vanlig information og behandling. Denne består i information om relaterede sundhedsrisici ved et skadeligt forbrug af tobak og alkohol samt udlevering af

Sundhedsstyrelsens pjecer ”Rygning og operationer” og ”Alkohol og operationer”. Ved ønske om ryge- og/eller alkoholstop henvises til kommunale rygestoptilbud og/eller relevant støttetilbud med henblik på alkoholophør.

Baselinedata:

Rygning, alkohol, demografi, co-morbiditet, tumor grad, operationstype, blodprøver, (leverfunktion og alkoholmarkører, infektionstal). Blodprøven for alkoholmarkører på 3,5 ml samt urinprøve for alkoholmarkør analyseres og opbevares på Karolinska Institutet, Stockholm i maximum et år, herefter kasseres den. Såfremt blod- eller urinprøve anvendes i andre lignende studier, indhentes fornyet tilladelse i henhold til lovgivningen i opbevaringslandet. Der tages endvidere EKG, urinprøve (Dyrkning/Resistens og alkoholmarkør), Lunge Funktions Test, kuliltemåling, blæsetest med måling af alkoholkoncentration i udåndingsluften, fysisk aktivitet, ernæringscreening, motivation for adfærdsændring efter inklusionssamtalen, ASA physical status classification system, performance status målt ved hjælp af WHO, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score samt smertescreening ud fra VAS.

Perioperativt registreres anæsthesitype og operationsdato, varighed af operation, blodtab, medicin, smerter, komplikationer og indlæggelsestid på henholdsvis post-operativt observationsafsnit, intensivt afsnit og på sengeafsnit. Genindlæggelse på behandlende afdeling eller anden afdeling regnes ikke med.

3.11 Oprettelse af forskningsbiobank

I studiet vil der blive taget ekstra blod- og urinprøver for at undersøge leverfunktion samt eventuelle sporstoffer fra alkoholindtag (alkoholmarkører). Alle deltagere får taget blodprøver ved inklusion i studiet og ved face-to-face møderne (ca. 3,5 ml. blod pr. gang). Prøverne opbevares kortvarigt i Danmark og fragtes herefter til Karolinska Institutet, Department of Laboratory Medicine i Sverige. Prøverne opbevares i en biobank på Karolinska Institut i Sverige til senere analyse, som foretages inden studiets afslutning ultimo 2016. Datatilsynet ansøges om tilladelse hertil.

Efter studiets afslutning anonymiseres restprøverne fuldstændigt i biobanken, det vil sige at koden til personhenførbare data fra studiet destrueres. Restprøverne kan derefter anvendes ved yderligere analyser af alkoholmarkører i nye forskningsprojekter. Prøverne vil kun kunne anvendes i de nye forskningsprojekter, efter der er givet tilladelse af en Videnskabsetisk Komite. De udvalgte

alkoholmarkører anvendes som objektive effektmål (benchmark) for alkoholintervention hos de patienter, der opfylder inklusionskriterierne.

3.1.2 Statistiske overvejelser og styrkeberegning

Et tidligere studie af længerevarende præoperativ rygestopintervention identificerede en reduktion i postoperative behandlingskrævende komplikationer på 83 % [20] På denne baggrund er sample size: Med en type I fejls risiko på 5 %, en type II fejls risiko på 20 % (power = 80 %) og en minimumsreduktion i behandlingskrævende postoperative komplikationer fra 50 % i kontrolgruppen til 25 % i interventionsgruppen skal der inkluderes 66 patienter i hver gruppe, i alt 132 patienter. For yderligere at imødegå en mulig 20 % drop-out rate skal der inkluderes 80 patienter i hver gruppe, i alt 160 patienter.

Forskellen mellem interventions- og kontrolgrupperne i incidensen af dikotome outcomes testes ved Fisher's exact test . Mann-Whitney U-test bruges til undersøgelse af effekten af interventionen på indlæggelsestid, tid til genoptagelse af arbejde og livskvalitet mellem grupperne. Tiden til genoptagelse af rygning og/eller alkohol fremstilles i en Kaplan-Meier plot. Signifikansniveauet er 0.05, two-sided. Data analyseres ud fra intention-to-treat.

Patienter, som dropper ud, spørges om tilladelse til at følge op på dem via journalen. Der indhentes oplysninger om: Rygning, alkohol, alder, køn, erhverv, co-morbiditet, tumor grad, operationstype, rutineblodprøver, EKG, urinprøve (Dyrkning/Resistens), fysisk aktivitet, ernæringscreening, performance status, smertescreening ud fra VAS samt oplysning om anæstesitype og operationsdato, varighed af operation, medicin, smerter og plejebehov, komplikationer og indlæggelsestid. I bekræftende fald gennemføres en sensitivitetanalyse i forhold til henholdsvis kontrolgruppe og interventionsgruppe.

Patienter, der siger nej til at medvirke i det randomiserede kliniske studie, spørges om tilladelse til at indhente oplysninger fra journalen om: Rygning, alkohol, alder, køn, erhverv, co-morbiditet, tumor grad, operationstype, rutineblodprøver, EKG, urinprøve (Dyrkning/Resistens), fysisk aktivitet, ernæringscreening, performance status, smertescreening ud fra VAS samt oplysning om anæstesitype og operationsdato, varighed af operation, medicin, smerter og plejebehov, komplikationer og indlæggelsestid. Formålet med at indhente disse oplysninger fra journalen er at undersøge, om de patienter, der fravælger at deltage er sammenlignelige med den gruppe af patienter, der vælger at deltage i det randomiserede kliniske studie.

3.1.3 Inklusionskriterier:

Patienter over 18 år, der er planlagt til cystektomi på grund af blærecancer og som er enten daglige rygere af mindst 1cigaret/cigar/cerut/pibestop og /eller drikker mere end 2 genstande alkohol dagligt.

Deltagerne skal have underskrevet patientinformationen.

3.1.4 Eksklusionskriterier:

Cerebralt inhabile patienter og andre patienter med reduceret kompetence til at give informeret samtykke. Alvorlig psykiatriske lidelser (herunder afhængighed af medicin, svær alkoholafhængighed (defineret som tidligere delir eller kramper ved afholdenhed fra alkohol), ubehandlet kronisk sygdom, inklusiv fulminant hjerte- eller leverinsufficiens, som er kontraindikationer for disulfiram), overfølsomhed overfor disulfiram, benzodiazepiner eller nikotinsubstitutions produkter, gravide og ammende kvinder. Desuden ekskluderes patienten, hvis operationen aflyses eller det informerede samtykke tilbagetrækkes.

3.1.5 Randomisering:

Patienterne randomiseres ved hjælp af computergenereret stratificeret blokrandomisering i blokke af ukendt størrelse til henholdsvis ryge- og alkoholintervention eller standard behandling. Der stratificeres i forhold til:

1. Center
2. Alkohol (>2 genstande)
3. Rygning
4. Rygning kombineret med alkohol

3.1.6 Effektmål:

Primær effektmål:

Behandlingskrævende postoperative komplikationer, reoperationer eller død.

Sekundære effektmål:

- Komplikationer indenfor 30 og 90 dage klassificeret ud fra Clavien-Dindo graderingen[21]

- Perioperativ ryge- og alkoholstop målt som 7 dages punktprævalens og kontinuerligt rygestop ved 3,6, og 12 måneder.
- Ryge- og alkoholstop op til 12 måneder postoperativt
- Postoperativ indlæggelsestid
- Tid til genoptag af arbejde og/ eller aktivitetsniveau som tidligere
- Mortalitet op til 12 måneder postoperativt
- Livskvalitet 30 dage, 3, og 12 måneder postoperativt målt ud fra EORTC QLQ-C30, BLM 30 og EQ5D (bilag)

Komplikationer vurderes parallelt af læge og projektmedarbejder. Ved uenighed vil en 3.person afgøre vurderingen. Alle statistiske analyser udføres blindet af en forsker, som ikke har medvirket ved dataindsamling.

4.Videnskabsetisk redegørelse:

Forsøget er et DaBlaCa studie nr.6. Følgende urologiske afdelinger har givet forhåndstilsagn om at medvirke ved forsøgets afholdelse i perioden februar 2014 – december 2016: Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital, Urologisk afdeling H, Herlev Hospital, Urinvejskirurgisk afdeling L, Odense Universitetshospital, Urinvejskirurgisk afdeling K, Aarhus Universitetshospital samt Urologisk klinik D, Rigshospitalet.

Dataindsamling vil blive udført af projektlederen og de uddannede rygestoprådgivere. En projektmedarbejder og projektlederen vil vurdere komplikationerne. Forsøget gennemføres i overensstemmelse med Helsinkideklarationen II og Lov om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter.

Forsøgsprotokollerne for den randomiserede kliniske undersøgelse godkendes af Den Videnskabsetiske Komité Region Hovedstaden. Projektet anmeldes endvidere via regionernes fællesanmeldelse til Datatilsynet og www.clinicaltrials.gov inden det påbegyndes.

Oplysninger vedrørende de inkluderede patienter beskyttes i henhold til lov om behandling af personoplysninger og lov om patientens retsstilling. Samtlige informationer og data, der registreres, vil kun blive anvendt som beskrevet i formålet med studiet. Registreringerne kommer derfor ikke til at fremgå af patientens journal.

Den første kontakt til patienten etableres inden det ambulante besøg inden operationen. Der udsendes en generel skriftlig deltagerinformation sammen med tiden til det ambulante besøg. Den journaloptagende læge visiterer de patienter, som opfylder inklusionskriterierne til samtale med en projektmedarbejder. Patienten informeres mundtligt af en projektmedarbejder efter Den Videnskabsetiske Komites retningslinjer for afgivelse af mundtlig information og indhentelse af samtykke.

Patienter, som opfylder inklusionskriterierne, modtager skriftlig information om projektet og erklæring om samtykke udarbejdet efter anvisning fra Den Videnskabsetiske Komite. Der vil være telefonisk adgang til forsøgsansvarlig person i tilfælde af behov for yderligere oplysninger.

For nuværende omfatter behandlingstilbuddet til patientgruppen ikke præ- eller postoperativ ryge-alkoholstop intervention, hvorfor det ikke skønnes uetisk at randomisere patienterne til præ- og postoperativ ryge-alkoholintervention henholdsvis konventionel behandling. Da de helbredsmæssige fordele ved et ryge-alkoholstop langt overstiger de forbigående gener, der kan være ved et ryge-alkoholstop, skønnes forsøget etisk forsvarligt.

Såvel positive som negative eller inkonklusive resultater offentliggøres. Finansiering af projektet, institutionelle tilhørsforhold og eventuelle interessekonflikter vil ligeledes blive offentliggjort.

4.1 Redegørelse for brug af kontrolgruppe:

Brug af kontrolgruppe gør det muligt at isolere og måle effekten af ryge- og alkoholstop interventionen. Herved bidrager undersøgelsen potentielt til udvikling af evidensbaserede forebyggelsestilbud til rygere og storforbrugere af alkohol i forbindelse med elektiv kirurgi.

4.2 Risici, gener og ulemper:

Projektet anses for at være uden risici og større gener for patienten. Ryge- og alkoholophør kan eventuelt medføre ulempe i form af forbigående abstinenssymptomer, som forebygges og behandles efter hospitalets gældende kliniske retningslinjer. Desuden kan rygeophør eventuelt give forbigående øget slimproduktion, som dog ikke er fundet af klinisk betydning for udvikling af perioperative luftvejskomplikationer [22]. Deltagelse i undersøgelsen medfører yderligere ulempe i form af øget tidsforbrug for patienterne og eventuelt kortvarigt ubehag ved ryge- eller alkoholstop.

Der er intet ubehag forbundet med lungefunktionstest, kuliltemåling og alkohol i udåndingsluften. Samtidig med at der tages urinprøver, blodprøver og EKG som en del af den rutinemæssige forberedelse til operationen, tages der også urinprøve og blodprøve fra til undersøgelse af alkoholmarkører. Det vil sige, at der ikke er yderligere ubehag for patienten, idet der ikke er ekstra stik ved blodprøvetagningen. For at minimere den enkelte patients tidsforbrug ved deltagelse i forsøget, tilbydes rådgivningen telefonisk på de tidspunkter, hvor patienten ikke er tilstede på hospitalet i forbindelse med selve sygdomsforløbet.

Det vurderes dog, at fordelene ved ryge- og alkoholophøret på sigt opvejer ulemperne.

4.3 Forløb for indhentelse af informeret samtykke:

Sammen med indkaldelsesbrevet til den for-ambulante samtale til patienter, der venter på operation for blærekræft i form af cystektomi, vedlægges en generel deltagerinformation. I den skriftlige deltagerinformation oplyses om mulighed for deltagelse i projektet, såfremt de beskrevne inklusionskriterier er opfyldt (Skriftlig deltagerinformation). Patienten oplyses endvidere om muligheden for at medbringe en bisidder til den mundtlige informations samtale.

Ved den for-ambulante samtale, vil patienten mundtligt få gentaget den skriftlige information og blive forespurgt om inklusion i undersøgelsen. For den patientgruppe, der visiteres til cystektomi i forbindelse med ambulante histologi svar efter TUR-B (transuretral resektion af blæren), udleveres skriftlig deltagerinformation ved denne samtale, da det først er på dette tidspunkt at patienten oplyses om sygdomsstadie.

Den mundtlige information om forsøget gives i forbindelse med den ambulante samtale, hvor planlægningen af behandling i den pågældende urologiske afdeling foregår. Informationen om det videnskabelige forsøg gives af den forsøgsansvarlige, journaloptagende læge eller den sygeplejerske, der er uddannet ryge- alkoholstop rådgiver.

Informationssamtalen foregår i den pågældende urologiske afdeling i uforstyrrede fysiske rammer og der gives tid til spørgsmål fra patienten og/eller dennes bisidder.

Den mundtlige information efterfølges af gennemgang af den tilsendte skriftlige information. Patienten gives tid til at stille uddybende spørgsmål.

Samtykke til deltagelse i forsøget afgives til den forsøgsansvarlige eller projektansvarlige sygeplejerske på pågældende urologiske afdeling snarest efter den mundtlige og skriftlige information om projektet. Det sikres, at patienten har minimum 24 timers betænkningstid. Herefter inkluderes patienten i undersøgelsen, hvis han/hun giver samtykke hertil.

4.4 Forskningsmæssige kliniske implikationer:

Hvis kortvarig præ- og længerevarende postoperativ ryge- og alkoholstop har en forebyggende effekt på hyppigheden af behandlingskrævende kliniske komplikationer og eventuelt også medfører rygeophør og ændrede alkoholvaner på længere sigt, vil det kunne få vidtrækkende sundhedsmæssige og økonomiske konsekvenser[23]. Studiet vil generere viden på højeste evidensniveau for et enkelt studie om, hvorvidt incidensen af postoperative komplikationer kan forebygges ved en systematisk indsats i forhold til ryge- og alkoholadfærd før og efter operation. En sådan indsats ligger i forlængelse af hospitalsvæsenets indsats for at sikre intervention overfor patienter med sundhedsmæssig risiko indenfor KRAM (Kost, Rygning, Alkohol og Motion) faktorerne og sundhedsvæsenets formål om fremme af befolkningens sundhed samt forebyggelse og behandling af sygdom, lidelse og funktionsbegrænsning for den enkelte.

5. Økonomiske forhold

Undersøgelsen er initieret i et samarbejde mellem Clinical Health Promotion Centre. WHO-CC, Bispebjerg Hospital og Urologisk Klinik D, Rigshospitalet.

Projektets øvrige samarbejdspartnere er: Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital, Urologisk afdeling H, Herlev Hospital, Urinvejskirurgisk afdeling L, Odense Universitetshospital, Urinvejskirurgisk afdeling K, Aarhus Universitetshospital og Alkohollaboratoriet på Karolinska Institut i Stockholm.

Økonomisk støtte til forsøget er bevilget af Flemming Lunds Fond til indkøb af apparatur 30.000. Der er bevilget 231.150 kr fra Novo Nordisk Fonden til driftsudgifter i forbindelse med projektet. Urologisk klinik D betaler projektleders løn samt garanterer dækning af studieafgiften såfremt denne ikke kan finansieres ad anden vej.

Forsøgsansvarlige har ingen økonomisk tilknytning til den ansøgte fond.

Da forsøget er en del af et Phd forløb, vil yderligere økonomisk støtte løbende blive søgt fra relevante fonde. Oplysninger om evt. yderligere økonomisk støtte vil blive meddelt Videnskabsetisk Komité.

Budget:

2014-2016:

Samlet løn til projektleder: 1.489.620

Nettoårsløøn

13,1 % pension

Samlet løn til projektsygeplejerske(0,5 i 2 år): 496.000

Nettoårsløøn

13,1 % pension

Samlede udgift til apparatur: 130.396

Spirometer Easy One 5 stk.: 79937,50 kr.

Alkoholmeter 5 stk.: 31500,00 kr.

Ublow CO-monitor 5 stk.: 18958,50

Samlede driftsudgifter: 275.879

Ryge- alkoholstop rådgivningskursus(10 sygeplejersker): 68750 kr.

Transport og overnatning ved ryge-alkoholstop kursus:12016

Transport mellem deltagende hospitaler(4 møder):10.200

Afgift universitetet. 120.000

Statistisk bistand: 20.000

Oprettelse af database: 100.000

Udgifter i alt 2. 451.895 kr.

Referencer:

1. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR et al.: ” Association between smoking and risk of bladdercancer among men and women” Journal of American Medical Association, 2011; 306: 737
2. Nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. Dansk Blærecancer Gruppe, 2012
3. Johansen LS et al.Cystectomy in Denmark 2000-2005. Ugeskr.Laeger 2008 Jan 21;170(4):215-217.
4. Novotny V, Hackenberg OW, Froehner M et al.:” Systematic Assessment of Complications and Outcome of Radical Cystectomy Undertaken with Curative Intent in Patients with Comorbidity and over 75 Years of Age. Urol Int 2013;90:195–201

5. Shabsigh, A et al.: “Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology”. *European Urology* 55(2009) 164-176
6. Johar RS, et al. Complications After Robot-assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* (2013) 64:52-57
7. Gajdos C, Hawn M, Campagna E, Henderson W, Singh J, Houston T. Adverse Effects of smoking on Postoperative Outcomes in Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 2012;19(5), 1430-1438
8. Singh JA, Hawn M, Campagna EJ, Henderson WG, Richman J, Houston TK. Mediation of smoking-associated postoperative mortality by perioperative complications in veterans undergoing elective surgery: data from Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP)- a cohort study. *BMJ Open*, 2012;3 (4)
9. Sundhedsstyrelsen 2012: “Alkohol, rygning og postoperative komplikationer”
10. Bradley KA, AD. Rubinsky, H Sun et al.: ”Prevalence of alcohol misuse among men and women undergoing major noncardiac surgery in the Veterans Affairs health care system”. *Surgery*, Volume 152, Issue 1, July 2012, Pages 69-81
11. Rubinsky et al.: “Postoperative risks associated with alcohol screening depend on documented drinking at the time of surgery”. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013. Article in press, accepted 29.03.13
12. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7
13. Rink M, Zabor EC, Furberg H et al: Impact of smoking and smoking cessation on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy”. *Eur Urol*(2012) Nov 27. pii: S0302-2838(12)01414-5
14. Rink. M et al.: ” Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer”. *European Urology*. 63 (4) (pp 724-732), 2013
15. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H.” Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery (review). The Cochrane Library, 2012 issue 7
16. Tønnesen. Hanne: Personlig meddelelse om igangværende studie.
17. Sundhedsstyrelsen 2009: ”Pakkeforløb for kræft i blære og i nyrer”
18. Tønnesen, Hanne (edt.): ” Engage in the Process of Change; Facts and Methods”. *World Health Organization. Regional Office for Europe*, 2012
19. Heatherton, T. F.et.al. “The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire.” *British Journal of Addiction*, 86, 1119–1127(1991)
20. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359: 114–7
21. Clavien PA et al.: The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. Fiveyear experience. *Annals of Surgery* • Volume 250, Number 2, August 2009
22. Yamashita et al.:” Effect of smoking on intraoperative sputum and postoperative pulmonary complication in minor surgical patients”. *Respiratory Medicine* 2004 August;98(8):760-6
23. WHO: “ Evidence for the effectiveness and cost-effectiveness of interventions to reduce alcohol-related harm” . ”. *World Health Organization. Regional Office for Europe*, 2009

