



## Abstract

**Hintergrund:** Die Bestimmung des Raucherstatus erfolgt in kardiovaskulären Studien sowohl mittels Selbstangabe der Studienteilnehmer über Fragebögen als auch über eine Bestimmung biochemischer Parameter (Cotinin) des Tabakkonsums. Die Erhebung über Fragebögen ist unabhängig von einer Probenahme, kostengünstig und leicht in großer Zahl durchführbar, weist aber eine Abhängigkeit der Ergebnisse von der Mitarbeit der Studienteilnehmer auf. Die Erhebung über eine Bestimmung des Cotinins erfordert eine Probenahme (Plasma, Urin) und ist teurer, jedoch unabhängig von den Angaben seitens des Patienten. Ziel unserer Studie war der Vergleich der mit beiden Verfahren erhaltenen Ergebnisse zum Raucherstatus bei Patienten der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC).

**Material und Methoden:** Analysiert wurden die Daten von 3316 zur Durchführung einer Koronarangiographie hospitalisierten Patienten. Die Erhebung des Raucherstatus erfolgte durch Selbstangabe seitens der Patienten in einem Fragebogen bzw. Bestimmung der Konzentration von Cotinin im Serum mit einem Cut-off Level von 15 µg/l.

**Ergebnisse:** Im Fragebogen beurteilten sich 1194 (36,0 %) der Studienteilnehmer als Nie-Raucher, 1468 (44,3 %) als Ex-Raucher und 654 (19,7 %) als Raucher. Cotinkonzentrationen unterhalb des Cut-offs fanden sich bei 2819 (85,0 %) der Studienteilnehmer, während 497 (15,0 %) Werte oberhalb des Cut-offs aufwiesen. Eine Diskrepanz zwischen der Selbstangabe der Studienteilnehmer fand sich in 123 Fällen (3,7 %), davon 16 Nie-Raucher und 107 Ex-Raucher. In der logistischen Regressionsanalyse mit schrittweisem Einschuss von Geschlecht, Alter, koronarkardialer Erkrankung, vorangegangenen Myokardinfarkt und Bildungsniveau zeigte sich, dass nur männliches Geschlecht (Odds ratio männlich/weiblich: 2,00, 95 % Konfidenzintervall (CI): 1,22 – 3,33, p = 0,007) und Alter (Odds ratio pro Jahr: 0,79, 95 % CI: 0,66 – 0,94, p = 0,008) mit dem Auftreten einer derartigen Diskrepanz assoziiert waren.

**Diskussion:** Eine Diskrepanz zwischen der Selbstangabe der Studienteilnehmer im Fragebogen und den Ergebnissen der biochemischen Analytik mit der Folge einer möglichen Fehlklassifikation bei ausschließlicher Erhebung des individuellen Raucherstatus basierend auf den Angaben des Fragebogens fand sich in 3,7 % der Studienteilnehmer. Auffällig ist, dass unterschiedliche Gruppen (Geschlecht, Alter) verschieden stark zu Fehlklassifikationen neigen. Die beobachtete Häufigkeit von Fehlklassifikationen liegt im Vergleich zu anderen Studien im unteren Bereich, doch ist zu berücksichtigen, dass die Häufigkeit einer Fehlklassifikation auch von der Art der Studie abhängt. Auch eine geringe Häufigkeit von Fehlklassifikationen bei einem wichtigen Risikofaktor wie Rauchen kann zu einer deutlichen Verzerrung der Studienergebnisse hin zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Bei der Erhebung des individuellen Raucherstatus ist daher eine biochemische Bestimmung gegenüber einer Selbstangabe seitens des Patienten mittels Fragebogen vorzuziehen.

## Introduction

Cigarette smoking is common in industrialised countries (Fig. 1) and an established risk factor for a large number of diseases, e. g. cancer (e. g. respiratory tract, lung, pancreas, urinary bladder), non-malignant lung diseases (e. g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma) and cardiovascular disease (e. g. myocardial infarction, stroke, peripheral vascular occlusion).

Therefore, analysis of smoking habits is a crucial part in studies investigating diseases for which smoking serves as a risk factor.

Evaluation of smoking habits (cigarettes per day, pack years) by means of a questionnaire is a simple method but it strongly depends on patient cooperation.

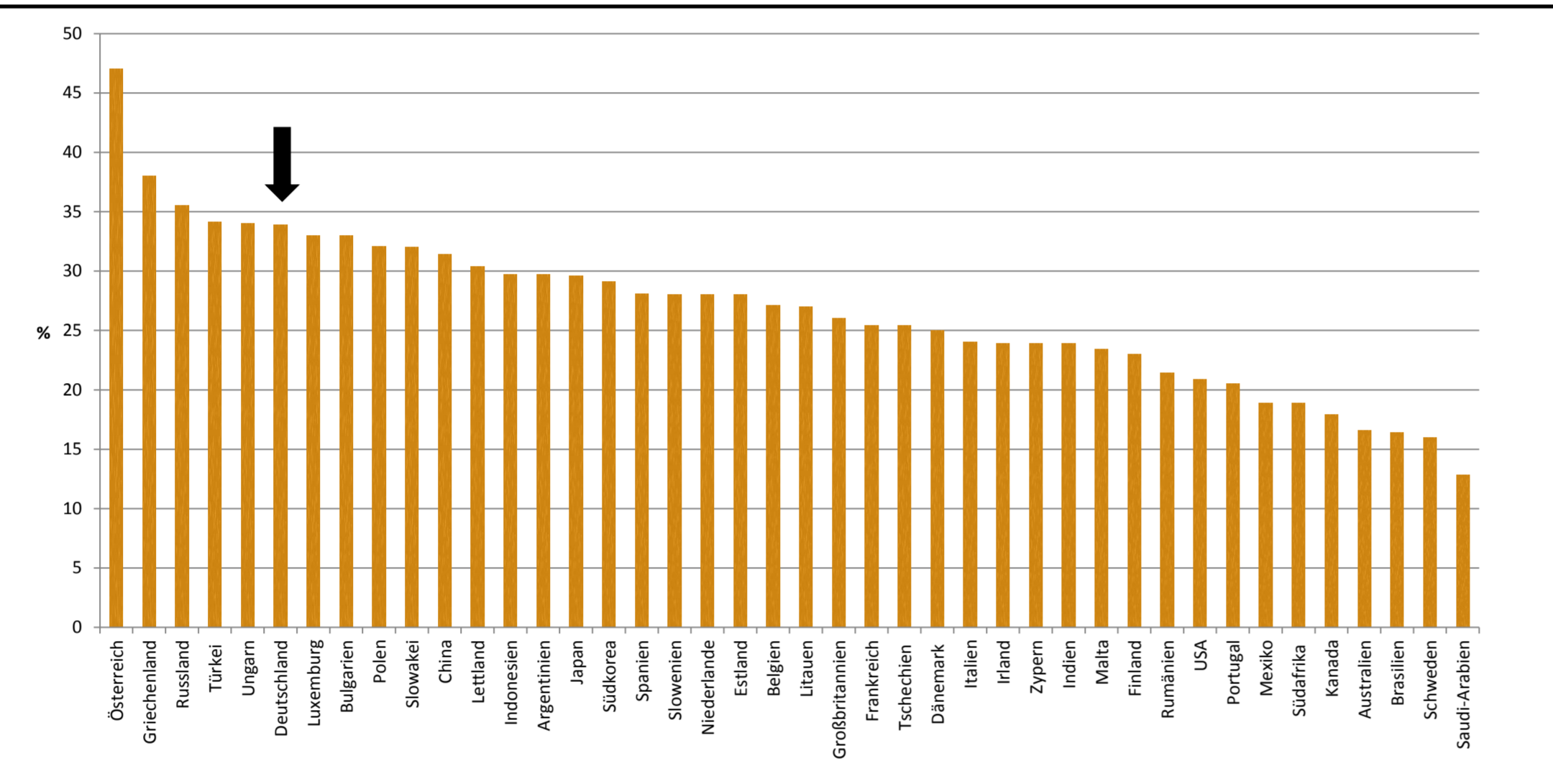
Smoking denial in studies would result in false negative results.

Biomarkers for smoking allow an objective evaluation of smoking habits but are more expensive.

Aim of our study was to evaluate the frequency of smoking denial in patients of the LURIC study.

Figure 1:

Frequency of cigarette smoking in industrialised countries (G20, in 2005).



## Methods

Inclusion of 3.316 study participants of the LURIC study, an ongoing prospective study with >3.300 individuals hospitalised for coronary angiography between June 1997 and May 2001.

Assessment of coronary angiographic status and anamnesis for prior myocardial infarction according to AHA standards.

Questionnaires for anamnesis and life style including smoking status.

Blood sampling by venipuncture in the early morning.

Determination of a large number of genetic and laboratory markers including serum cotinine.

Analysis of serum cotinine by radioimmunoassay (Nikotin-Metabolit RIA, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany).

Cut-off of 15 µg/ml for serum cotinine which resulted in best sensitivity (94.8 %) and specificity (95.6 %) to discriminate between smokers and nonsmokers according to literature.

Figure 2: Why to determine cotinine? Cotinine is the predominant metabolite of nicotine with sufficient stability and renal clearance.

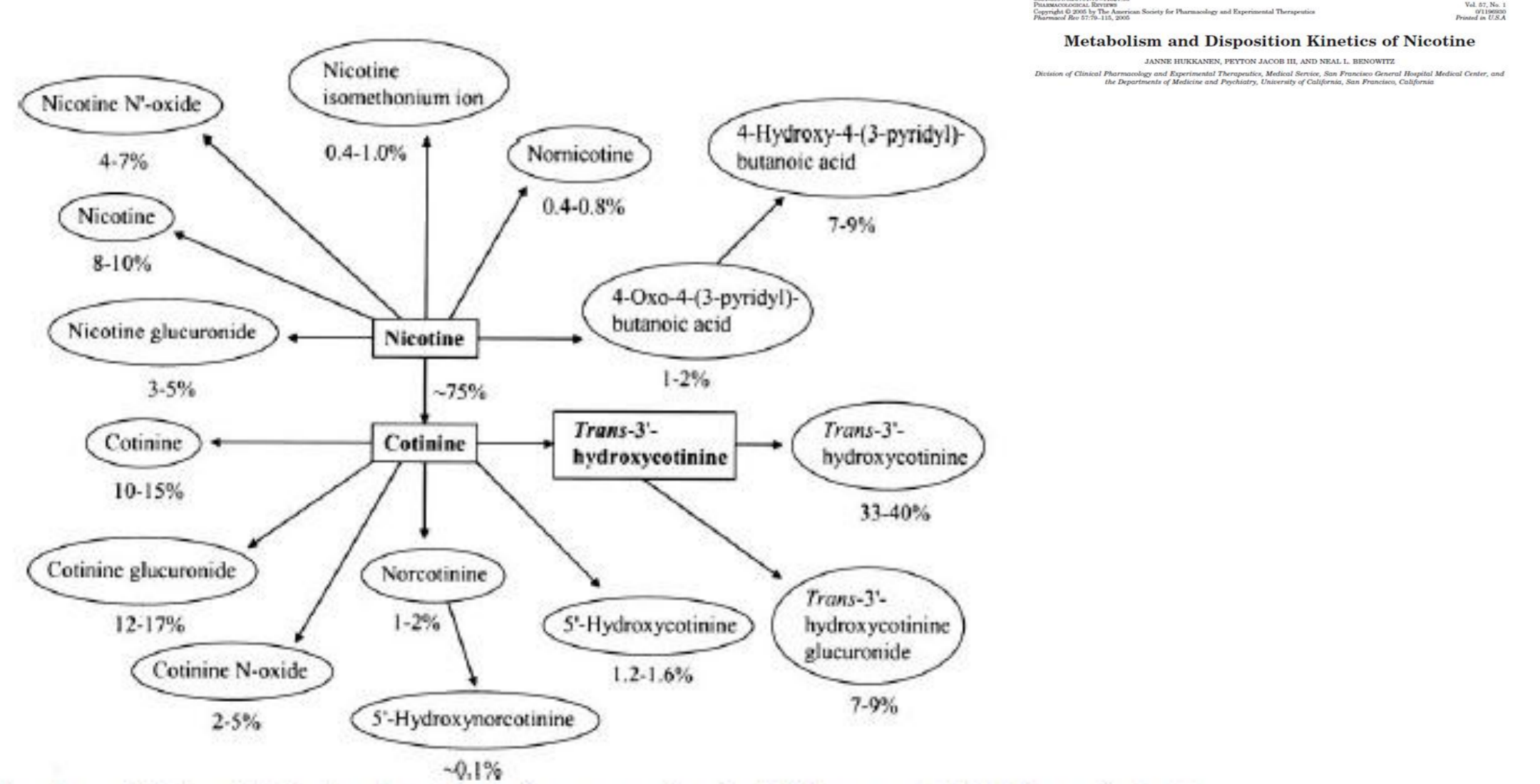


FIG. 7. Quantitative scheme of nicotine metabolism, based on estimates of average excretion of metabolites as percent of total urinary nicotine. As the data are gathered from several studies with differing methodologies, reader is advised to interpret them with caution. Data compiled from Neuhath et al., 1987; Curvall et al., 1991; Byrd et al., 1992, 1995a,b; Benowitz et al., 1994; Neuhath, 1994; Hecht et al., 1999b; Meger et al., 2002; and P. Jacob III, L. Yu, and N. L. Benowitz (unpublished data on 5'-hydroxynicotinone).

TABLE 2  
Pharmacokinetic parameters of (S)-nicotine, (S)-cotinine and (3R,S)-trans-3'-hydroxycotinine after intravenous administration

	Clearance	Renal Clearance	Nonrenal Clearance	Volume of Distribution (Steady State)	t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup>	References
Nicotine	1110-1500	35-90	1050-1460	l/kg 2.2-3.3	min 100-150	Benowitz and Jacob, 1993, 1994, 2000; Zevin et al., 1997; Benowitz et al., 1999, 2002a
Cotinine	42-85	3-9	36-52	0.69-0.93	770-1150	Benowitz and Jacob, 1994, 2000; Zevin et al., 1997; Benowitz et al., 1999, 2002a
Trans-3'-hydroxycotinine	82	50	32	0.66	396	Benowitz and Jacob, 2001

<sup>a</sup>t<sub>1/2</sub>, elimination half-life.

## Results

Questionnaires:

Total: 3.316.

Of these 1.194 (36.0 %) reported themselves as never-smoker  
1.468 (44.3 %) reported themselves as ex-smoker and  
654 (19.7 %) reported themselves as smoker.

Serum cotinine measurement:

Total: 3.316.

Of these 2.819 (85.0 %) had serum cotinine levels <15 µg/l and  
497 (15.0 %) had serum cotinine levels >15 µg/l.

Smoking denial:

The discrepancy between high cotinine levels and self-reported never- or ex-smoking status was classified as smoking denial.

In 123 subjects (3.7 %) serum cotinine levels were not conform with self-reported smoking behavior.

From these 107 were self-reported ex-smokers and 16 self-reported never-smokers.

Subjects with denial:

To identify factors associated with smoking denial a logistic regression analysis with step-wise inclusion of sex, age, CAD, previous myocardial infarction and educational level was performed.

Only male sex (odds ratio male/female: 2.0, 95 % CI 1.22 – 3.33, p=0.007) and age (odds ratio per year: 0.79, 95 % CI 0.66-0.94, p=0.008) were associated with smoking denial.

## Discussion

Interviews and questionnaires are frequently used and convenient methods for assessing use and exposure to tobacco smoke.

Their advantages are low costs even in large studies and availability of retrospective and long-term data of cigarette consumption.

Cotinine is the metabolic marker of choice for cigarette smoking and environmental exposure with values of sensitivity and specificity for discrimination between smokers and nonsmokers of 95 % at a cut-off of 15 µg/l in plasma and saliva.

Passive smoke exposition results in plasma levels much lower than the cut-off value (unexposed nonsmokers: 0.31 µg/l; exposed smokers 1.99 µg/l) making a bias due to passive smoking in our study unlikely.

Likely, social desirability and quitting expectations on the part of the healthcare team influence the integrity of the self-report resulting in a discrepancy between self-report and cotinine level.

Rates of misclassification in self-reported smokers seem to be greater in clinic-based studies than in population-based studies, e. g. 9.6 % in U.K. patients with oral cancer and 20 % of Arizona patients with colorectal cancer vs. 1.4 % and 2.7 % in two U.S. population-based studies and 5.2 % (females) and 6.3 % (males) in a Finnish population-based study.

In our study the rate of misclassification was 3.7 % and men were twice as likely to deny smoking than women possibly due to gender-specific differences in health consciousness.

## Conclusion

Smoking is one of the most prominent risk factors for cardiovascular diseases, comparable to diabetes, dyslipidemia and hypertension.

A misclassification rate of 3.7 % in the evaluation of such an important risk factor may lead to blurred effects and favor false negative study results.

The results of the present study substantiate the importance of biochemical markers for smoking assessment in cardiovascular studies.

## Selected references

Caraballo, R. S., Giovino, G. A., Pechacek, T. F., & Mowery, P. D. (2001). Factors associated with discrepancies between self-reports on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*, 153, 807-814.

Jarvis, M. J., Fidler, J., Mindell, J., Feyerabend, C., & West, R. (2008). Assessing smoking status in children, adolescents and adults: cotinine cut-points revisited. *Addiction*, 103, 1553-1561.

Martinez, M. E., Reid, M., Jiang, R., Einspahr, J., & Alberts, D. S. (2004). Accuracy of self-reported smoking status among participants in a chemoprevention trial. *Prev Med*, 38, 492-497.

Nondahl, D. M., Cruickshanks, K. J., & Schubert, C. R. (2005). A questionnaire for assessing environmental tobacco smoke exposure. *Environ Res*, 97, 76-82.

Sandhu, S., Humphris, G., Whitley, S., Cardozo, A., & Sandhu, A. (2004). Smoking habits in patient's who have been treated for an oral cancer: validation of self-report using saliva cotinine. *Oral Oncol*, 40, 576-578.

Vartiainen, E., Seppala, T., Lillsunde, P., & Puska, P. (2002). Validation of self reported smoking by serum cotinine measurement in a community-based study. *J Epidemiol Community Health*, 56, 167-170.

Wells, A. J., English, P. B., Posner, S. F., Wagenknecht, L. E., & Perez-Stable, E. J. (1998). Misclassification rates for current smokers misclassified as nonsmokers. *Am J Public Health*, 88, 1503-1509.