

# Medfører rygeophør recidiv blandt patienter med tidligere 'major depression'?

A Pottegård<sup>BSc Pharm, 1</sup>, AH Clausen<sup>BSc Pharm, 1</sup>, MA Kristensen<sup>BSc Pharm, 1</sup>, HG Larsen<sup>BSc Pharm, 1</sup>,  
PM Meegaard<sup>BSc Pharm, 1</sup>, LHV Holck<sup>BSc Pharm, 1</sup>, TL Hedegård<sup>BSc Pharm, 1</sup> og KB Stage<sup>MD Ph.D., 2</sup>

<sup>1</sup> Det sundhedsvidenskabelige fakultet SDU, <sup>2</sup> Klinisk institut SDU

## Indledning

Det er velkendt, at der er en høj forekomst af depression og andre psykiatriske lidelser blandt rygere (1). I et fremtidigt projekt ønskes det afdækket, i hvor høj grad alment praktiserende læger samt rygestopsrådgivere på danske apoteker inddrager viden om disse comorbiditeter i rådgivningen af patienter.

I denne forbindelse blev det i litteraturen undersøgt, hvorvidt rygestop medfører recidiv blandt patienter, der er kendt med 'major depression'.

## Materiale/Metode

Litteratursøgning foretages via The Cochrane Library og Pubmed.org.

I The Cochrane Library anvendes følgende søgestreng: Smoking Cessation AND Depression. Resultater begrænses til Cochrane reviews, øvrige reviews samt clinical trials.

I Pubmed.org anvendes følgende søgestreng: Smoking Cessation AND Major Depression. Her anvendes alle resultater.

De fremkomne artikler gennemlæses og resultater vedr. incidens for depressionsrecidiv afrapporteres.

## Resultater

Der blev via Cochrane fundet 161 artikler, heraf seks Cochrane reviews, et øvrigt review og 154 kliniske forsøg. Via Pubmed blev fundet 288 artikler, heraf 47 reviews og 241 øvrige artikler. Ved gennemlæsning fandtes syv relevante studier samt to reviews. Alle syv studier har depressionsrisiko som sekundært effektmål eller er udført som posthoc-analyser. De syv studier er opsummeret i tabel 1.

Laje et al. (1) har i et review fra 2001 opsummeret den generelle sammenhæng mellem rygning og depression. Det ses, at prævalensen af depression er væsentligt højere blandt rygere end ikke-rygere, samt at rygere, der har haft depression tidligere, har sværere ved at stoppe rygningen, og rygere scorer højere på depressionsskalaer. Der er set en dosis-respons sammenhæng mellem nikotin og følelsen af eufori. Præklinisk evidens antyder, at nikotin har visse egenskaber til fælles med antidepressive lægemidler, og at man kan sammenligne disse i forhold til tilbagefald ved stop af disse. Desuden ses, at deltagere til rygestopsstudier ofte er personer med tidligere depression (op til 60%) (1).

Artiklerne af Covey et al. (2) fra 1998 og Glassman et al. (3) fra 2001 startede diskussionen af, hvorvidt rygeophør medførte recidiv blandt patienter kendt med tidligere major depression. Det vises, at succes ved rygestop øger risikoen for recidiv (3) især blandt patienter med periodiske depressioner (2). Der er værd at bemærke, at der er tale om forholdsvis små studier med begrænset validitet og begrænset generaliserbarhed, samt at begge artikler kommer fra samme forskningsgruppe.

I de efterfølgende studier har fokus været på Glassman et al.s (3) postulat om betydningen af succesfuldt rygestop. Der er ikke siden fundet evidens for denne sammenhæng (4), mens flere studier omvendt har vist tendens til bedring ved succesfuldt rygeophør sammenlignet med non-abstinente (5; 6; 7).

Årsagen til denne diskrepans skal sandsynligvis findes i de vidt forskellige inklusionskriterier for de forskellige studier, ligesom det er værd at bemærke den mulige confounding i dette resultat. Den anden påstand, at tidligere depression øger risikoen for

at opleve en ny depression ved rygeophør, er blevet eftervist gentagne gange (6; 7), samt en yderligere øget risiko ved periodiske depressioner sammenlignet med en enkelt tidligere depression (4).

Ofte skelnes der dog ikke mellem forsøgspersoner med enkelte og periodiske depressionsepisoder. For de to grupper samlet angives recidivrater på hhv. 22 % (7), 15 % (4), 20 % (2) og 24 % (6).

Follow-up-perioderne veksler i studierne mellem 1-12 måneder, men der ses tendens til, at de fleste depressioner opstår inden for de første tre måneder efter forsøg på rygestop.

I et interessant studie har Burgess et al. (8) foretaget en post-hoc eksplorativ klyngeanalyse af data fra studiet af Kahler et al. (4). Der identificeres fem forskellige forløb efter rygestop. Det ene af disse er karakteriseret ved høj forekomst af periodiske depressioner, lav alder for første depression og hurtig og vedvarende stigning i depressionsscore efter rygeophør. Studiets format kan dog udelukkende anses for at være hypotese-genererende, og der kan således ikke drages egentlige konklusioner fra det.

I et review fra 2007 vurderer Hughes (9) de foreliggende studier. Hughes påpeger en række centrale problemer med overestimering, lav sample-size, stærkt begrænsende metodik samt flere eksempler på confounding, der ikke er taget højde for. Det understreges, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at danne en konklusion, men at data antyder en sammenhæng. Hughes opfordrer til, at der udarbejdes en trial, der har den mulige sammenhæng som primært fokus, i modsætning til de nuværende studier som alle er udført som sekundære analyser.

Tabel 1

Reference	Inklusion	Antal deltagere	Primær fokus	Sammenligning	Endepunkt	Followup (måneder)	Resultater	Kommentar
Glassmann et al., 2001 (3)	Rygere kendt med tidligere depression	76	Effekten af sertralin ved rygestop	Forekomst af depression i forhold til abstinens	Udvikling af ny depression (DSM-III-R)	3 og 6	OR = 7,17 [1,5-34,5] Større risiko for udvikling af ny depression for abstinente	Stort frafald Sub-depression blandt non-abstinente Meget selektiv studiegruppe
Torres et al., 2010 (7)	Rygere uden nuværende depression	3056	Effekten af fire internetbaserede interventioner ved rygestop	Forekomst af depression i forhold til abstinens	Udvikling af ny depression målt ved MDE-screener samt CES-D	1, 3, 6 og 12	OR = 1,36 [1,04-1,78] Let øget risiko for udvikling af ny depr. for non-abstinente	Meget stort "loss to follow-up" Ikke alle blev testet for depression Ca. 22 % recidiv ved tidligere depression
Kahler et al., 2002 (4)	Rygere kendt med tidligere depression	179	Effekten af supplerende kognitiv terapi ved rygestop	Forekomst af depression i forhold til abstinens samt tidligere cigaretforbrug	Depression målt ved BDI	1, 6 og 12	Ingen signifikant sammenhæng mellem rygeophør og depression	15,3 % udviklede ny depression RR = 4,78 ved sammenligning mellem enkelt tidligere MDD og recurrent MDD
Covey et al., 1998 (2)	Rygere med og uden tidligere depression	126	Effekten af klonidin ved rygestop	Forekomst af depression i forhold til tidligere depressionsmønster	Depression målt ved BDI	3	2 % uden tidl. depression 16 % ved tidl. depression 30 % ved gentagne depressioner	Ikke redegjort ordentligt for materiale Meget store usikkerheder på %-satser
Blalock et al., 2008 (5)	Rygere med nuværende depression	21	Effekten af mood management counseling ved rygestop	Udvikling i depressions- og abstinenssymptomer i forhold til abstinens	Depression målt ved CES-D og BDI	3	Intet signifikant! Tendens til bedring af symptomer for abstinente	Stort frafald Meget lille studiegruppe Kun personer med nuværende depression
Tsoh et al., 2000 (6)	Rygere med og uden tidligere depression	304	Effekten af nortriptylin ved rygestop	Forekomst af ny depression i forhold til abstinens og tidligere depression	Ny depression målt ved "Inventory to diagnose depression" (DSM-III-R)	12	OR = 2,39 [1,15-4,97] For tidl. depression i forhold til ingen tidl. depression	Abstinens viste ingen signifikans 24 % recidiv med tidligere depression 10 % recidiv uden tidligere depression
van der Meer et al., 2010 (10)	Rygere kendt med tidligere depression	485	Effekten af supplerende humørkontrol ved rygestop	Forekomst af ny depression i forhold til abstinens og intervention	Depression målt ved CES-D	6 og 12	Ingen effekt af intervention Nonsignifikant tendens til bedring ved abstinens	Resultater kun angivet for CES-D-score og dermed ikke for antallet af egentligt depressive

## Diskussion

Der eksisterer for nuværende ingen dansk behandlingsrekommendation, der dækker denne problemstilling, ligesom der ikke i litteraturen gives et entydigt svar på, hvordan depressionsrecidiv forebygges bedst muligt under disse specifikke omstændigheder. Det anbefales derfor, at man hos patienter med periodiske depressioner anvender forebyggende medicinsk antidepressiv behandling i forbindelse med rygestop, tilsvarende den behandling der tidligere er fundet at have effekt hos den enkelte patient. Er dette ikke muligt, anvendes som udgangspunkt bupropion (Zyban) eller nortriptylin (Noritren). Der er evidens for, at disse præparater er effektive antidepressiva og samtidig letter rygestoppet (11, 12, 13).

## Konklusion

De tilgængelige studiers værdi er begrænset af en række faktorer, heraf primært forskelle i studierne fokus, inklusionskriterier og generelt høje frafald.

Der er ikke evidens for, at succesfuldt rygeophør er en selvstændig risikofaktor for depressionsrecidiv. Derimod må forsøg på rygestop anses som en risikofaktor med en recidivrater på ca. 20 % over 3-12 måneder. Dette er muligvis forårsaget af en subgruppe af patienter med periodiske depressioner.

## Referencer

1. Laje RP, Berman JA, Glassman AH. Depression and Nicotine: Preclinical and Clinical Evidence for Common Mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2001; 3(6): 470-474. 2. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette Smoking and Major Depression. *J Addict Dis* 1998; 17(1): 35-46. 3. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 1929-1932. 4. Kahler CW, Brown RA, Ramsey SE, Niaura R, Abrams DB, Goldstein MG, Mueller TI, Miller IW. Negative Mood, Depressive Symptoms, and Major Depression After Smoking Cessation Treatment in Smokers With a History of Major Depressive Disorder. *J Abnorm Psychol* 2002; 111(4): 670-675. 5. Blalock JA, Robinson JD, Wetter DW, Schreindorfer LS, Cinciripini PM. Nicotine Withdrawal in Smokers With Current Depressive Disorders Undergoing Intensive Smoking Cessation Treatment. *Psychol Addict Behav* 2008; 22(1): 122-128. 6. Tsoh JY, Humfleet GL, Muñoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of Major Depression After Treatment for Smoking Cessation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 368-374. 7. Torres LD, Barrera AZ, Deluchi K, Penilla C, Pérez-Stable EJ, Muñoz RF. Quitting smoking does not increase the risk of major depressive episodes among users of Internet smoking cessation interventions. *Psychol Med* 2010; 40: 441-449. 8. Burgess ES, Brown RA, Kahler CW, Niaura R, Abrams DB, Goldstein MG, Miller IW. Patterns of Change in Depressive Symptoms During Smoking Cessation: Who's at Risk for Relapse? *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(2): 356-361. 9. Hughes JR. Depression during tobacco abstinence. *Nicotine Tob Res* 2007; 9(4): 443-446. 10. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P, Schippers GM. Effectiveness of a mood management component as an adjunct to a telephone counselling smoking cessation intervention for smokers with a past major depression: a pragmatic randomized controlled trial. *Addiction* 2010; 105(11): 1991-1999. 11. Hall SM, Lightwood JM, Humfleet GL, Bostrom A, Reus VI, Munoz R. Cost-effectiveness of bupropion, nortriptyline, and psychological intervention in smoking cessation. *J Behav Health Serv Res*. 2005 Oct-Dec; 32(4): 381-92. 12. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res*. 2005 Aug; 7(4): 491-9. 13. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24; 165(19): 2286-92.

