

Cigarette smoking, COPD and psychological problems : the use of antidepressants for smoking cessation in patients with COPD

Citation for published version (APA):

Wagena, E. J. (2005). Cigarette smoking, COPD and psychological problems : the use of antidepressants for smoking cessation in patients with COPD. Maastricht: Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2005

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting (Dutch Summary)

COPD is de afkorting van het Engelstalige begrip *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. In Nederland wordt doorgaans gesproken van chronisch obstructief longlijden, hoewel de afkorting COPD ook vaak wordt gebruikt. Het roken van sigaretten is de belangrijkste oorzaak voor het ontwikkelen van COPD. Schattingen laten zien dat roken verantwoordelijk is voor tenminste 90% van de patiënten met COPD. De ontwikkeling van COPD kan dus in de meeste gevallen worden voorkomen. Stoppen met roken is echter niet alleen de meest effectieve interventie voor het verminderen van het risico op het ontwikkelen van COPD. Voor rokers met COPD is stoppen met roken de enige interventie die de achteruitgang in longfunctie vertraagt. Ondanks het feit dat veel rokers met COPD de schadelijke gevolgen van roken kennen, zijn er veel patiënten die niet willen stoppen. Anderen die wel willen stoppen en het proberen, vallen vaak weer terug. Veel wetenschappers en behandelaars zijn van mening dat zelfs met intensieve gedragsmatige en farmacologische ondersteuning slechts een klein percentage van de patiënten met COPD die willen stoppen met roken, het ook daadwerkelijk lukt. Zij veronderstellen dat patiënten met COPD bepaalde kenmerken vertonen die het succes van een stoppoging negatief beïnvloeden. Zo vormt de aanwezigheid van psychische problemen zoals een depressie of depressieve klachten een belangrijke belemmering voor rokers om te stoppen. Onderzoek heeft aangetoond dat de aanwezigheid van een depressie de kans op een succesvolle stoppoging aanzienlijk verkleint. Nicotine heeft naast een stimulerende werking, ook een positief effect op de ernst van de psychische klachten. Men veronderstelt daarom dat rokers met psychische problemen blijven roken om deze klachten te reduceren.

Het doel van dit proefschrift was tweeledig. In eerste instantie wilden wij het verband bestuderen tussen het roken van sigaretten, COPD en psychische problemen. De aanwezigheid van psychische problemen bij rokende patiënten met COPD zou een verklaring kunnen zijn voor een eventuele lage kans om te stoppen met roken. In tweede instantie wilden wij weten wat de effectiviteit is van antidepressiva voor stoppen met roken, voornamelijk indien deze gebruikt worden door patiënten met COPD.

Deel 1 van het proefschrift bevat drie studies waarin de relatie tussen het roken van sigaretten, COPD en psychische problemen wordt bestudeerd. Hiertoe maakten wij gebruik van gegevens uit de Maastrichtse cohortstudie. Dit was een grootschalig, longitudinaal onderzoek met een heterogene populatie van werknemers uit Brabant en Limburg. In **hoofdstuk 2** rapporteren we dat de rokers met astma en COPD een grotere kans hadden op een depressieve stemming dan de

personen die niet rookten. Bovendien hadden de rokers met astma, chronische bronchitis of emfyseem een grotere kans zich depressie te voelen dan rokers die bekend waren met een hartziekte, hypertensie en/of een myocardinfarct en in vergelijking met personen met reumatoïde artritis. Hoewel deze studie niet een causaal verband kan aantonen, levert het wel bewijs dat het hebben van een chronische longziekte samengaat met depressieve klachten, voornamelijk indien men rookt. De vraag blijft echter of patiënten met COPD een grotere kans hebben om depressief te zijn dan patiënten met astma. Hoewel astma ook gekenmerkt wordt door een chronische ontsteking van de luchtwegen, verschilt de aard van de ontsteking in vergelijking met die bij patiënten met COPD.

Aangezien in hoofdstuk 2 gegevens met betrekking tot angst ontbraken en uit de literatuur bekend is dat er een sterke relatie bestaat tussen angst, depressie en roken, hebben we onder de deelnemers aan de Maastrichtse cohortstudie aanvullend onderzoek uitgevoerd. In **hoofdstuk 3** vergeleken we de prevalentie van psychische problematiek (angst en depressie) in de groep patiënten met COPD met de prevalentie in de groep astmapatiënten en personen zonder luchtwegklachten. We vonden dat patiënten met COPD een grotere kans hadden op het hebben van depressieve of angstsymptomen dan de patiënten met astma en de personen zonder luchtwegklachten. Correctie voor de aanwezigheid van een of meer (andere) chronische ziekten gaf geen verandering in de sterkte van het verband. Vervolgens onderzochten we of de kans op depressieve of angstsymptomen afhankelijk was van de rookstatus van personen. Dit bleek inderdaad zo te zijn. We zagen dat de kans op depressieve of angstsymptomen in de groep patiënten met COPD ten opzichte van de personen zonder luchtwegklachten aanzienlijk verhoogd was onder de rokers en ex-rokers. Vanwege de relatief kleine groep astmapatiënten in de studie konden we niet bestuderen of de kans op depressieve of angstsymptomen in deze groep verschilde van die in de groep patiënten met COPD.

In de hoofdstukken 2 en 3 hebben we de relatie tussen het roken van sigaretten, COPD en psychische problemen bestudeerd. We hebben beschreven hoeveel personen met chronische luchtwegklachten psychische problemen rapporteerden in vergelijking met andere chronisch zieke patiënten en gezonde personen. Daarnaast hebben we onderzocht of rokers meer psychische klachten rapporteerden in vergelijking met personen die niet rookten. In beide hoofdstukken waren alle onderzoeksvariabelen op hetzelfde tijdsmoment gemeten. Relaties konden dus niet in de tijd worden bestudeerd. In **hoofdstuk 4** hebben we bestudeerd of patiënten met COPD een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van depressieve of angstsymptomen. Daarnaast wilden we weten of de incidentie van deze symptomen hoger was onder de rokers in vergelijking met de niet-rokers. We konden aantonen dat de patiënten met COPD niet alleen een grotere kans hebben

om depressieve symptomen te ontwikkelen, maar ook een grotere kans hebben om angstig te worden. Verder zagen we dat het roken van sigaretten deze problemen lijkt te versterken.

Bij patiënten met een chronische (lichamelijke) aandoening zoals COPD, wordt de aanwezigheid van psychische klachten vaak over het hoofd gezien. Veel zorgverleners beoordelen deze klachten namelijk als kenmerkend voor de chronische ziekte. Dit is begrijpelijk omdat bijvoorbeeld een depressie ook gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van somatische klachten zoals vermoeidheid, gebrek aan energie, slapeloosheid en somatische preoccupatie, klachten die verondersteld worden veelvuldig voor te komen bij patiënten met een ernstige obstructie van de luchtwegen. In **hoofdstuk 5**, het laatste hoofdstuk van deel 1, bestuderen we welk type symptomen (somatisch of cognitief/affectief) kenmerkend zijn voor depressie bij patiënten met en personen zonder chronische obstructie van de luchtwegen. We konden aantonen dat bij patiënten met ernstig COPD, de aanwezigheid en ernst van de depressieve symptomen vooral veroorzaakt worden door somatische klachten. Patiënten met ernstige COPD rapporteerden meer somatische klachten dan patiënten met mild tot matig ernstige COPD en personen zonder chronische obstructie van de luchtwegen. Bovendien vonden we geen verschillen tussen de drie groepen met betrekking tot de cognitief/affectieve symptomen. Omdat de toename in depressieve symptomen vooral werd veroorzaakt door de aanwezigheid en ernst van somatische klachten, bestaat de kans dat patiënten met (ernstige) COPD ten onrechte als depressief worden gekarakteriseerd. Voordat de diagnose depressie wordt gesteld, dienen we ons er van te verzekeren dat de somatische klachten (ook) een psychische oorzaak hebben en niet (enkel) veroorzaakt worden door een somatische aandoening.

In deel 2 van dit proefschrift wordt het onderzoek beschreven naar de effectiviteit van antidepressiva voor stoppen met roken en of deze middelen van nut zijn voor patiënten met COPD die willen stoppen met roken. Tot op heden is enkel voor het antidepressivum bupropion registratie aangevraagd en verkregen voor de indicatie stoppen met roken. Sinds de registratie van bupropion voor stoppen met roken is er veel klinisch experimenteel onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van dit middel. Opvallend is dat ongeveer evenveel overzichtsartikelen zijn verschenen waarin het gebruik van bupropion voor stoppen met roken sterk werd aanbevolen. Een aantal overzichtsartikelen blijkt echter slechts een willekeurige selectie van de uitgevoerde experimenten te bevatten. Daarnaast zijn andere overzichtsartikelen over bupropion geschreven door medewerkers van de fabrikant van het middel of zijn wetenschappers betaald door de fabrikant om een overzichtsartikel te schrijven. Deze bevindingen waren voor ons aanleiding vraagtekens te plaatsen bij de resultaten van veel van het (experimenteel) onderzoek

naar de effectiviteit van bupropion. Wij hebben daarom een onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van bupropion in relatie tot financiële ondersteuning door de fabrikant van het middel en methodologische kwaliteit van de afzonderlijke experimenten. Wij wilden weten of de klinische experimenten die gesponsord waren door de fabrikant, een groter positief effect vonden van bupropion voor stoppen met roken in vergelijking met de experimenten die niet door de fabrikant zijn ondersteund. Bovendien wilden we weten of de methodologische kwaliteit van de experimenten die gefinancierd zijn door de fabrikant, beter of slechter is dan die van de andere experimenten. In **hoofdstuk 6** rapporteren we dat zowel de experimenten die gesponsord zijn door de fabrikant als de overige experimenten het gebruik van bupropion voor de indicatie stoppen met roken ondersteunen. De experimenten die financieel waren ondersteund door de fabrikant, vonden echter wel een groter positief effect van bupropion dan de overige experimenten. Rokers die wilden stoppen met roken en deelnamen aan de studies die gesponsord waren door de fabrikant hadden gemiddeld een 1.9 keer zo grote kans om na minimaal 6 maanden nog steeds gestopt te zijn in vergelijking met de rokers die een nepmiddel kregen. De rokers die deelnamen aan de overige studies hadden gemiddeld slechts een 1.3 keer zo grote kans dan de rokers die een nepmiddel kregen om het stoppen met roken minimaal 6 maanden vol te houden. Dit verschil in effectiviteit konden we niet verklaren door een verschil in kwaliteit van de studies. Hoewel bupropion een effectief middel blijkt te zijn om rokers te ondersteunen tijdens een stoppoging, lijkt het effect toch aanzienlijk kleiner dan in veel artikelen is verondersteld.

Een jaar nadat de eerste studie naar de effectiviteit van bupropion voor stoppen met roken was gepubliceerd, verschenen in 1998 de resultaten van de eerste studie naar de effectiviteit van nortriptyline voor deze indicatie. De onderzoekers vonden een positief effect van nortriptyline en concludeerden dat het een veelbelovend middel was om rokers te ondersteunen tijdens een stoppoging. In de jaren die volgden is echter aanzienlijk minder onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van nortriptyline dan naar bupropion. Nortriptyline is een generiek antidepressivum en is veel goedkoper dan bupropion. Het is daarom de moeite waard om te bepalen of nortriptyline effectief is als hulpmiddel voor stoppen met roken. Voornamelijk ook omdat het onderzoek dat is beschreven in hoofdstuk 6 aantoont dat ongeveer 80% van de rokers die willen stoppen met roken en bupropion gebruikt, niet slagen. In **hoofdstuk 7** geven we antwoord op de vraag of nortriptyline een effectief middel is om rokers te ondersteunen tijdens een stoppoging en of nortriptyline meer of minder effectief is dan bupropion. Op basis van de tot dit moment gepubliceerde experimenten, blijkt nortriptyline een effectief middel voor stoppen met roken. In vergelijking met rokers die een nepmiddel gebruikten, hadden rokers die nortriptyline gebruikten gemiddeld een 2.4 keer zo

grote kans om te stoppen met roken en dit minimaal 6 maanden vol te houden. We vonden echter slechts een experiment waarin de effectiviteit van nortriptyline was vergeleken met die van bupropion. In de betreffende studie kon geen verschil in effectiviteit worden aangetoond. Voor rokers die willen stoppen met roken, kan nortriptyline een goed alternatief zijn in plaats van bupropion.

Stoppen met roken is de meest effectieve interventie voor het verminderen van het risico op het ontwikkelen van COPD. Bovendien is het de enige interventie die de achteruitgang in longfunctie vertraagt. Veel wetenschappers en behandelaars zijn van mening dat slechts een klein percentage van de patiënten met COPD dat wil stoppen met roken, ook daadwerkelijk slaagt. Of dit veroorzaakt zou kunnen worden door een gebrek aan effectieve interventies voor stoppen met roken voor deze groep patiënten, is echter onduidelijk. In **hoofdstuk 8** presenteren we de resultaten van een literatuurstudie naar het effect van gedragsmatige interventies, farmacologische interventies en combinaties van beide, indien deze gebruikt worden door patiënten met COPD. We vonden slechts vijf experimenten naar de effectiviteit van interventies voor stoppen met roken bij rokers met COPD. De resultaten suggereren dat een intensieve gedragsmatige interventie, gecombineerd met nicotinekauwgom en een programma om terugval te voorkomen, de meest effectieve interventie is om rokers met COPD van het roken af te helpen. Na 5 jaar leverde deze interventie ruim 15% meer succesvolle stoppers op in vergelijking met geen interventie. De rokers die de betreffende interventie ontvingen, hadden ongeveer een 4 keer zo grote kans om na 5 jaar nog steeds niet te roken dan de rokers die geen interventie ontvingen. Of bupropion gebruikt zou moeten worden om rokers met COPD te ondersteunen tijdens een stoppoging, is nog de vraag. In een van de vijf experimenten werd het gebruik van bupropion vergeleken met een nepmiddel. Hoewel rokers met COPD die bupropion gebruikten wel een grotere kans hadden om na 6 maanden niet te roken, was dit verschil na 12 maanden verdwenen. Of rokers met ernstige COPD meer baat hebben bij het gebruik van bupropion in vergelijking met rokers met minder ernstige COPD, is eveneens nog onduidelijk. We vonden geen experiment waarin het effect van nortriptyline was bestudeerd.

De observatie dat: 1) rokers met COPD een verhoogde kans hebben om een depressie te ontwikkelen, 2) nicotineverslaving en een depressie of depressieve symptomen regelmatig tegelijkertijd voorkomen en 3) nicotine antidepressieve effecten heeft, is reden het gebruik van antidepressiva voor stoppen met roken door patiënten met COPD te stimuleren. Zoals hierboven aangegeven zijn er weinig tot geen aanwijzingen die het gebruik van dergelijke medicamenten door patiënten met COPD rechtvaardigen. Om antwoord te geven op de vraag of bupropion en nortriptyline effectieve hulpmiddelen zijn om rokers met COPD te ondersteunen

tijdens een stoppoging, presenteren we in **hoofdstuk 9** de resultaten van een door ons uitgevoerd experiment. Met dit experiment wilden we bovendien bestuderen of de effectiviteit van deze middelen afhankelijk is van de ernst van de luchtweg-obstructie en de ernst van depressieve symptomen. In vergelijking met het gebruik van een nepmiddel, leverde het gebruik van bupropion na zes maanden ongeveer 19% meer stoppers op en het gebruik van nortriptyline iets meer dan 13%. Zoals verwacht hadden de rokers met COPD meer problemen met stoppen met roken in vergelijking met de rokers zonder chronische obstructie. De resultaten lijken er op te wijzen dat vooral de rokers met COPD profiteren van het gebruik van bupropion en nortriptyline. Bovendien vonden we onder de rokers die als depressief waren geclassificeerd, dat het gebruik van bupropion tot bijna 15% meer stoppers leidde dan het gebruik van een nepmiddel. Het aantal depressieve rokers in de nortriptyline groep was te klein om te bestuderen of dit ook het geval was bij gebruik van nortriptyline.

Hoofdstuk 10 bevat de algemene discussie van het proefschrift. Na een korte samenvatting van de belangrijkste bevindingen van de studies in dit proefschrift richt het hoofdstuk zich op de implicaties van de gevonden resultaten en worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek naar psychische klachten bij patiënten met COPD en hoe deze informatie kan worden gebruikt om de effectiviteit van interventies voor stoppen met roken te vergroten.