

# Litteratursøgning

**2010-opdatering af rapporten  
" Rygestop i psykiatrien. Er der evidens  
nok til at anbefale rygestopaktiviteter?"**

**Læge ph.d. MPH Charlotta Pisinger  
Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed**



## Introduktion

Psykiatriske patienter dør omkring 25 år tidligere end psykisk raske mennesker, og de dør primært af rygerelaterede sygdomme som hjertekarsygdom, lungesygdomme som KOL samt cancer <sup>1</sup>. Rygeprævalensen blandt psykiatriske patienter er meget høj, op til 80% hos skizofrene patienter <sup>2-7</sup>, og psykisk syge personer har et større dagligt tobaksforbrug og større nikotinafhængighed end ikke psykisk syge <sup>5;8</sup>. Det er blevet estimeret, at rygere med psykisk sygdom ryger næsten halvdelen af alle solgte cigaretter <sup>9</sup>.

Nikotin er et svært afhængighedsskabende stof, og nikotinafhængighed er registreret som en psykiatrisk diagnose (DSM-IV), som vi har pligt til at behandle. Der er behov for en intensiv og koordineret indsats overfor rygning blandt personer med psykiske sygdomme.

En tidligere rapport, "*Rygestop i psykiatrien. Er der evidens nok til at anbefale rygestopaktiviteter?*" <sup>10</sup> har konkluderet, at vi bør og kan forlade opfattelsen af nikotinafhængighed som en ubehandlelig manifestation af psykisk sygdom, og at det er svært at finde evidens i litteraturen for, at undlade at hjælpe psykisk syge rygere med at komme ud af deres svære nikotinafhængighed; selvom det ikke er let <sup>10</sup>. Der fandtes dog begrænset viden om hvilke rygestopaktiviteter der er effektive til psykisk syge rygere.

## Formål

Formålet med denne litteratursøgning er at opdatere rapporten "*Rygestop i psykiatrien. Er der evidens nok til at anbefale rygestopaktiviteter?*" som udkom i 2006 <sup>10</sup>.

## Litteratursøgningen – strategi

Hovedemne for søgningen var at vurdere effekten af rygestopinterventioner i psykiatrien/blandt personer med psykisk sygdom. Altså: hvilken rygestopintervention bør man anbefale til personer med psykisk sygdom.

Effekten af en rygestopintervention kan kun bedømmes korrekt i randomiserede kontrollerede undersøgelser, hvori der indgår en kontrolgruppe til sammenligning. Der blev ikke søgt efter artikler der primært omhandlede fx succes af en rygestopintervention uden en sammenlignelig kontrolgruppe (stor risiko for selektion), accept af rygestopinterventionen eller bivirkninger ved rygestopmedicin.

Der blev både søgt på forskellige udtryk for psykisk sygdom samt separat for depression og skizofreni. Søgningen var systematisk.

I søgning 1 og 2 inkluderede jeg både randomiserede kontrollerede studier og reviews. Dette blev gjort for at skabe overblik, og for at jeg kunne sammenligne litteraturlisterne i reviews med artikler fundet ved søgning. I alle efterfølgende søgninger inkluderede jeg kun randomiserede kontrollerede studier.

Søgningen blev startet d. 3.6.2010, og afsluttet d. 07.06.2010.

Afgrænsning af litteratur: de sidste 5 år, studier på engelsk og tysk.

**Tabel 1. Søgestrategi og resultater**

	<b>Søgeord og begrænsninger</b>	<b>Antal artikler identificeret</b>	<b>Antal artikler fundet relevante efter læsning af abstracts</b>	<b>Antal relevante randomiserede kontrollerede studier (efter nærlæsning)</b>	<b>Antal relevante reviews (efter nærlæsning)</b>
#1	"Smoking cessation"[MeSH Terms] AND "Mental disorders"[MeSH Terms] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "2005/06/05"[PDat] : "2010/06/03"[PDat])	530	29	9	9
#2	"Smoking cessation"[MeSH Terms] AND "Mentally ill persons"[MeSH Terms] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "2005/06/09"[PDat] : "2010/06/07"[PDat])	1	0	0	0
#3	Smoking[Title/Abstract] AND cessation[Title/Abstract] AND Depression[Title/Abstract] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2005/06/05"[PDat] : "2010/06/03"[PDat])	45	8	7	
#4	(Smoking[Title/Abstract] AND cessation[Title/Abstract] AND Schizophrenia[Title/Abstract] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2005/06/05"[PDAT] : "2010/06/03"[PDAT])	8	7	4	
#5	(Smoking[Title/Abstract] AND cessation[Title/Abstract] AND Mental[Title/Abstract] AND Disorder[Title/Abstract] AND	2	0	0	

	(Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2005/06/05"[PDAT] : "2010/06/03"[PDAT])				
#6	(Smoking[Title/Abstract] AND cessation[Title/Abstract] AND Mentally[Title/Abstract] AND Ill[Title/Abstract] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2005/06/05"[PDAT] : "2010/06/03"[PDAT])	1	0	0	
#7	(Smoking[Title/Abstract] AND cessation[Title/Abstract] AND Psychiatric[Title/Abstract] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2005/06/05"[PDAT] : "2010/06/03"[PDAT])	18	5	3	
#8	Smoking[Title/Abstract] AND cessation[Title/Abstract] AND Psychotic[Title/Abstract] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2005/06/05"[PDAT] : "2010/06/03"[PDAT])	1	1	1	
#10	Søgning i de læste artiklers litteraturlister (artikler der ikke blev fundet ved søgning i PubMed)		1	1 <sup>11</sup>	1 Cochrane review <sup>12</sup>
	<b>Identificerede relevante artikler I alt</b> (duplikater frasorteret)			<b>14</b>	<b>10</b>

Ved nærlæsning blev der ekskluderet artikler af følgende årsager: duplikater, breve til editors, anførte ikke resultatet af rygestopintervention, artiklerne var publiceret for mere end 5 år siden (med i tidligere rapport). Endvidere blev et par artikler omhandlende rygestop til patienter med post-traumatisk stress ikke medtaget.

Der er således blevet identificeret 14 randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT), der har evidensen 1b =meget høj.

## Rygestopinterventioner til rygere med depression

Der blev fundet otte randomiserede undersøgelser. De fleste studier inkluderede rygere med Major Depression/Major Depressiv Disease (MDD). Et enkelt medtog også anden selv-rapporteret psykisk sygdom som psykose og spiseforstyrrelse<sup>13</sup>. Fire studier inkluderede rygere der havde aktuelle depressive symptomer<sup>14-17</sup>. Der var meget forskel på hvilke måleredskaber/scores der blev brugt for at stille diagnosen depression, og enkelte gange var diagnosen selv-rapporteret<sup>13;18</sup>.

Der blev afprøvet ti typer rygestopinterventioner, ofte i kombination som rygerådgivning + medicinsk behandling. Alle studier på nær ét havde flere styrker af rygestopinterventioner, oftest af intensiv art, og der manglede således en reel kontrolgruppe der ikke blev intervenseret overfor. Derfor er det ganske vanskeligt at udtale sig om effekten af den enkelte intervention versus ingen intervention. Der blev opnået pæne rygestoprater, der dels afhang af opfølgingsvarigheden, dels intensiteten af interventionen og af deltagernes baseline karakteristika. De fleste studier havde en pæn størrelse, kun to inkluderede mindre end 100 rygere med depression. Alligevel var størrelsen flere gange et problem, da forskerne delte rygerne op i for mange grupper/interventionstyper, og derefter manglede styrke til at se signifikante forskelle.

To studier viste signifikant effekt af rygestopinterventionen. Det ene studie havde en reel kontrolgruppe med minimal intervention og selv-hjælp. Interventionen var: Staged Care Intervention Model kombineret med nikotinpræparater (Nicotine Replacement Therapy=NRT) og evt. Bupropion (=Zyban)<sup>17</sup>. Rygestopraten efter 18 måneder var 25%, dog sås også meget høj rygestoprate i kontrolgruppen, hvilket rejser spørgsmål om selektion. Staged Care Intervention Model består af flere elementer: fire sessioner med computer-genereret motiverende feedback tilpasset den motivationsfase rygeren befinder sig på, rygestopmedicin, psykologisk rådgivning (6 gange 30 minutter) samt gennemgang af temaer som på almindeligt rygestophold. Det andet studie der viste signifikant effekt benyttede rygestophold og Vareniclin (=Champix)<sup>13</sup>. Rygestopinterventionen havde en kontrolgruppe der gik på rygestophold og blev behandlet med NRT. Der var således i begge tilfælde tale om en intensiv kombineret intervention.

Fem ud af otte studier rapporterede positive effekter: sværhedsgraden af depressive symptomer prædikterede ikke røgfrihed<sup>17</sup>, depressions og stress score faldt også hos personer med MDD anamnese<sup>18</sup>, vedvarende lavere depressions score i BATS gruppen efter rygestop<sup>16</sup>, ingen rapport om forværring af psykisk sygdom<sup>13</sup>, sammenlignelige, høje rygestoprater som psykisk raske<sup>13</sup>, og ingen negativ psykisk effekt af rygestop<sup>19</sup>. To studier rapporterede forværring af psykiske symptomer: øget anspændthed, agitation, irritabilitet, vrede, uro, depression (Vareniclin)<sup>18</sup> og flere depressive symptomer ved rygestop end ved fortsat rygning (NRT, Bupropion)<sup>15</sup>.

### **Sammenholdt med tidligere rapport**

Den tidligere publicerede rapport<sup>10</sup> konkluderede at der var fundet effekt af Bupropion<sup>20</sup> og rygestoprådgivning tilpasset psykisk syge, fx kognitiv adfærdsterapi og stemningsstabiliserende terapi<sup>21;22</sup>. Ser vi på de nye undersøgelser, så har ét studie benyttet rygestoprådgivning tilpasset psykisk syge, men ikke fundet signifikant bedre effekt end ved almindelig gruppebaseret kognitiv adfærdsterapi<sup>23</sup>. De nye undersøgelser med Bupropion har alle været i kombination med andre rygestoptilbud, men ikke øget rygestopraten signifikant<sup>15;17;23</sup>.

### **Konklusion: rygestopinterventioner til rygere med depression**

Det er fortsat svært at udtale sig om den optimale rygestopintervention, til rygere med depression. Generelt har der været afprøvet mange slags rygestopinterventioner, men der er mange metodeproblemer der gør det svært at tolke og sammenligne effekten af interventionerne. Rygestopresultaterne er dog pæne. Enkelte studier har fundet forværring af de psykiske symptomer ved rygestop, men de fleste studier rapporterer ingen forværring eller positive ændringer. Formodentlig bør rygestopinterventionen være en kombination af intensiv rådgivning, gerne tilpasset psykisk syges specielle behov, og rygestopmedicin. Der er fundet signifikant effekt af både Bupropion (Zyban) og Vareniclin (Champix).

## **Rygestopinterventioner til rygere med skizofreni**

Der blev fundet fem randomiserede undersøgelser. Tre af studierne inkluderede kun rygere med skizofreni, og to inkluderede desuden også rygere med psykotisk sygdom<sup>24;25</sup>. De benyttede diagnostiske måleredskaber var lidt forskellige.

Der er afprøvet fem typer rygestopinterventioner, oftest i kombination som rådgivning + medicinsk behandling. Ét studie var ren rygestopmedicin-afprøvning med placebo til kontrolgruppen<sup>26</sup>. I tre studier var der en kontrolgruppe der fik ingen/minimal intervention, den ene er dog ringe beskrevet<sup>24-26</sup>. Tre ud af fem studier var meget små, inkluderende 10-50 rygere<sup>19;26;27</sup>, hvilket begrænser muligheden for at se signifikant effekt og generalisere. De små studier blev i lige så høj grad gennemført for at se på ændringer i psykiske/psykotiske symptomer. Det ene lille studie viste ikke desto mindre signifikant effekt af rygestopinterventionen<sup>19</sup>. Der blev opnået rimeligt pæne rygestoprater, taget i betragtning hvor syge og storrygende patienterne er.

Ét studie viste signifikant effekt af rygestopinterventionen<sup>19</sup>. Studiet var baseret på gruppebaseret rådgivning + Bupropion + NRT<sup>19</sup>, og kontrolgruppen fik ikke Bupropion, men ellers samme tilbud. Der var dog kun 10 ugers opfølgning, så langtidseffekten mangler at blive beskrevet. Ligesom ved depression var der her således tale om intensiv kombineret intervention. Alle fem studier rapporterede om positive effekter: ingen negativ psykisk effekt af rygestop<sup>19</sup>, ingen negativ psykisk effekt af rygestop, mindre akathisi og færre ekstrapyramidale symptomer i gruppen med Bupropion<sup>27</sup>, ingen forværring af psykiske symptomer<sup>24;26</sup>, ingen forværring af psykotiske symptomer og forbedring af nogle psykiske symptomer<sup>25</sup>.

Ingen undersøgelser rapporterede forværring af psykiske symptomer.

### **Sammenholdt med tidligere rapport**

Den tidligere publicerede rapport<sup>10</sup> konkluderede at der var fundet signifikant effekt af NRT (bedre effekt end placebo)<sup>28</sup> og Bupropion<sup>29;30</sup> (korttids-, men ikke langtidsopfølgning). Det nye studie der viste signifikant effekt benyttede gruppebaseret rådgivning + Bupropion + NRT<sup>19</sup>, men havde desværre også

kun kort follow-up, og var lille. NRT alene er ikke blevet afprøvet mod placebo i nyere undersøgelser.

### **Konklusion: rygestopinterventioner til rygere med skizofreni**

Der er fortsat svært at udtale sig om den optimale rygestopintervention til rygere med skizofreni. Generelt har der været afprøvet mange slags rygestopinterventioner, men der er mange metodeproblemer der gør det svært at tolke og sammenligne effekten af interventionerne. Rygestopresultaterne er dog rimelig pæne, så rygestop kan gennemføres også hos personer med alvorlig psykisk sygdom. Både de ældre og de nye undersøgelser viser, at rygestop hos patienter med skizofreni ikke medfører forværring af psykiske/psykotiske symptomer. Formodentlig bør rygestopinterventionen være en kombination af intensiv rådgivning, gerne tilpasset psykisk syges specielle behov, og rygestopmedicin. Der er fundet korttidseffekt af Bupropion (Zyban). Vareniclin (Champix) er angivelig endnu ikke afprøvet i randomiseret kontrolleret design.

### **Rygestopinterventioner til rygere med alvorlig psykisk sygdom**

Der blev fundet et enkelt randomiseret studie der inkluderede rygere med alvorlig psykisk sygdom, dog ikke nærmere defineret <sup>31</sup>. Undersøgelsen så på om otte ugers rygestoptilbud var bedre end fire ugers tilbud. Rygestopraten var høj, 19% efter et år, uden forskel i varighed af tilbud. Rygeafvænning til alvorligt psykisk syge ser således ud til at være gennemførbart med godt resultat. Ligesom ved depression og skizofreni var der her tale om intensiv kombineret intervention af rådgivning og medicin (NRT). Der var ingen forværring af de psykiske symptomer.

## **Andre relevante undersøgelser af betydning for psykisk sygdom og rygestop (ikke inkluderet i litteraturgennemgang)**

### **Rygestopinterventioner i en 'normalbefolkning' inkluderende personer med tidligere/kendt depression**

Undersøgelserne er vigtige at nævne, idet de fleste af disse studier har inkluderet rygere med 'history of depression', altså rygere der på et tidspunkt i deres liv har haft én/flere episoder af depression, men ikke har en akut opblussen af sygdommen <sup>12</sup>. Der er fundet god effekt både af rygestopmedicin og rygestoprådgivning. Begge virker enkeltvis, men effekten er størst ved kombination af behandlingen, hvilket derfor den anbefalede strategi ved rygestop <sup>32</sup>. Sandsynligheden for at opnå 6 måneders røgfrihed med medicinsk støtte er fundet at være ca. 2 gange så stor med nikotinprodukter (NRT), Bupropion (Zyban) og Nortriptylin samt ca. 3 så stor med Vareniclin (Champix).

### **Rygestop i en 'normalbefolkning' inkluderende personer med psykisk sygdom**

I en stor befolkningsbaseret undersøgelse oplyste 37% af personer der havde en sygdomshistorie med psykisk sygdom (depression, skizofreni, atypisk psykose, generaliseret angst, panik angst, misbrug m.m.) at de var holdt op med at ryge, sammenlignet med 43% der var holdt op med at ryge blandt personer der aldrig havde haft psykisk sygdom <sup>9</sup>. Røgfrihed opnås altså af rigtig mange personer med psykisk sygdom.

### **Specielle bemærkninger om Vareniclin (Champix)**

I november 2007 advarede det amerikanske FDA (U.S. Food and Drug Administration), at flere rygere der havde taget rygestoppillerne havde oplevet alvorlige psykiske bivirkninger, som nedtrykthed, selvmordstanker og selvmordsforsøg. Det foruroligende var, at enkelte af disse tilfælde blev rapporteret hos tidligere psykisk raske personer der endnu ikke var holdt op med at ryge (rygestop kan give depressive symptomer). I juli 2009 krævede FDA at Vareniclin-pakken indeholder en alvorlig advarsel om at pillerne kan medføre bivirkninger som nedtrykthed, selvmordstanker og selvmordsforsøg.

En stor befolkningsbaseret undersøgelse (ikke medicinal forsøg), publiceret i november 2009, inkluderede 80.660 rygere der havde forsøgt at holde op med at ryge, heraf havde de 10.973 benyttet Vareniclin <sup>33</sup>. Undersøgelsen fandt ingen evidens for øget risiko for depression, selv-skadende adfærd eller selvmord. En lille øgning kunne dog af statistiske grunde ikke helt udelukkes.

Et nyligt publiceret studie fra april 2010 inkluderede data fra alle publicerede randomiserede kontrollerede studier med Vareniclin (3.091 rygere). Incidensen af ny-rapporterede psykiatriske symptomer var 10,7% i gruppen der fik Vareniclin, og 9,7% i kontrolgruppen der fik placebo, RR=1.02 (95% CI 0,86-



1,22), altså ingen signifikant forskel. I tre ikke-randomiserede studier rapporteredes der dog to tilfælde af selvmordstanker og ét tilfælde af selvmord.

Der er igangværende studier med Vareniclin til psykiatriske patienter. Foreløbig bør alle læger der ordinerer Vareniclin til rygere, både psykisk raske og psykisk syge, advare om en mulig lille øget risiko for nedtrykthed og selvmordstanker, og opfordre rygeren til straks at seponere pillerne, hvis selvmordstanker optræder.

**Tabel 2**

**Gennemgang af rygestopinterventioner i psykiatrien/blandt personer med psykisk sygdom**

(kun randomiserede kontrollerede undersøgelser medtaget)

Førsteforfatter og reference	Psykisk sygdom	Intervention	Antal rygere inkluderet	Studiets design og inklusion af rygere	Rygestop-resultat	Andre fund (psykiske symptomer og bivirkninger)	Samlet vurdering
<b>McClure</b> <sup>18</sup>	Depression	1) Vareniclin + rådgivning pr. tlf. 2) Vareniclin + rådgivning pr. internet 1) Vareniclin + rådgivning pr. tlf. + internet	1.117 (661 med MDD)	RCT. Rygere fra almen befolkning Selv-rapporteret livstids major depression (MDD) registreret.  Ingen kontrolgruppe uden intervention.	3 måneders follow-up: samme RS-rater hos personer med (45%) og uden MDD (48%).	Depression - og stress score faldt efter RS - både hos personer med og uden MDD. Personer med MDD oplevede sign. flere 1) bivirkninger (konfusion, kvalme, søvnproblemer) og 2) psykiske problemer (anspændthed, agitation, irritabilitet, vrede, uro, depression).	Stort, veludført studie. Høje rygestoprater, men kort follow-up. Personer med formodet MDD tidligere i livet. Selvom der var flere almindelige bivirkninger end blandt personer end blandt personer med MDD, faldt depression og stress score også hos personer med MDD anamnese.
<b>Brown</b> <sup>23</sup>	Depression	1) almindelig gruppebaseret kognitiv adfærdsterapi + Bupropion eller 2) 1 + placebo eller 3) 1+ kognitiv adfærdsterapi for depression 4) 2 + kognitiv adfærdsterapi for depression	524 (108 med MDD)	RCT. Rygere fra almen befolkning. Tidligere eller tilbagevendende MDD. Rygere med anden psykisk sygdom eller i behandling for psykisk sygdom blev ekskluderet Ingen kontrolgruppe uden intervention..	12 måneders follow-up (CO og continin valideret): RS rate ikke oplyst separat for personer med MDD. Ikke øget RS-rate ved Bupropion eller kognitiv adfærdsterapi for depression.		Veludført studie, men for få personer med MDD i hver af de 4 behandlingsgrupper til at kunne konkludere noget sikkert
<b>Spring</b> <sup>34</sup>	Depression	1) gruppebaseret kognitiv adfærdsterapi + Fluoxentin (medicin) 2) 1 + placebo	147 (138 med MDD)	RCT. Ikke aktuelt deprimerede (Ham-D og BDI score), men enten aldrig eller tidligere MDD. Ingen kontrolgruppe uden intervention.	24 ugers follow-up (CO og cotinin valideret): sign. lavere RS-rater i gruppen der fik Fluoxentin. Også for personer med MDD.		Mindre veludført studie der viser at RS-intervention med Fluoxentin giver lavere RS-rater, også hos rygere med MDD.
<b>Vickers</b> <sup>14</sup>	Depression	1) kort RS-	60	RCT. Kvinder med	24 ugers follow-up:	Øget motion i gruppen	Lille studie kun for

		rådgivning + kursus i fysisk aktivitet 2) kort RS-rådgivning + kursus i helbred		depression ifølge CES-D score + meget lav fysisk aktivitet. Ptt. med andre psykiske sygdomme ekskluderet. Ingen kontrolgruppe uden intervention.	knap 7% i begge grupper.	med fysisk aktivitet.	depressive kvinder, som viser at rådgivning om fysisk aktivitet ikke er nok til at øge RS-raten.
<b>Evins</b> <sup>15</sup>	Depression	1) RS-hold + Bupropion + NRT (plaster) 2) RS-hold + Placebo + NRT	199 (90 med nuværende sygdom (de fleste MDD), 190 med tidligere sygdom)	RCT. Ptt. med unipolar depression. Ptt. i antidepressiv medicin eller med andre psykiske sygdomme ekskluderet. Ingen kontrolgruppe uden intervention.	13 ugers follow-up: RS-rate ikke forskellig ved NRT + Bupropion (36%) end ved NRT alene (31%). Ingen forskel i abstinensrate mellem aktuel og tidligere depression.	Ptt. med angst som comorbiditet havde lavere RS-rater. Sign. flere depressive symptomer ved RS end ved fortsat rygning, selv ved Bupropion behandling.	Mindre veludført studie blandt ptt. med aktuel eller tidligere depression, som ikke var i antidepressiv behandling. Pæne RS-rater. Ingen forskel på gruppen der fik Bupropion + NRT eller kun NRT. Forværring af depressive symptomer ved RS.
<b>McPherson</b> <sup>16</sup>	Depression	1) RS-hold + NRT (plaster) 2) BATS (behavioral activation treatment for smoking) + NRT	68	RCT. Rygere med Beck Depression Inventory (BDI)-II score på minimum 10. Ptt. med andre psykiske sygdomme ekskluderet. Ingen kontrolgruppe uden intervention.	6 MDDr's follow-up: sign. højere i BATS gruppen + NRT (14%) mod alm. RS-hold + NRT (0%).	Højere depressions score = lavere RS-rate. Vedvarende lavere depressions score i BATS gruppen efter RS.	Lille veludført studie blandt depressive ptt. Lang follow-up, men stort frafald. Sign. bedst effekt, og pæn RS-rate af et gruppebaseret forløb med fokus på aktivering + NRT.
<b>Hall</b> <sup>17</sup>	Depression	1) Staged care intervention model + NRT + evt. Bupropion 2) minimal intervention med selv-hjælps guide	322	RCT. Rygere diagnosticeret med aktuel unipolar depression ved PRIME-MD. Ikke nødvendigvis motiveret for RS.	18 måneder (CO valideret): 1) 25% 2) 19% p=0,04	Personer med MDD havde samme resultater som hele gruppen. Sværhedsgraden af depressive symptomer prædikterede ikke røgfrihed.	Pænt stort veludført studie med lang follow-up. Signifikant bedre effekt af en intensiv Staged care intervention model + NRT end minimal intervention. Meget høj RS-rate iagttages i kontrolgruppen (?)
<b>Stapleton</b> <sup>13</sup>	Depression Psykisk sygdom	1) RS-hold + Vareniclin	412 (111 med	RCT. Rygere fra almen befolkning	4 ugers follow-up: samme RS-rater for	Der sås ikke flere eller sværere bivirkninger i	Der ses i studiet på en sub-population af

		2) RS-hold + NRT	psykisk sygdom)	Selv-rapporteret psykisk sygdom: depression, bipolar sygdom, psykose, spiseforstyrrelse. Ingen kontrolgruppe uden intervention.	personer med psykisk sygdom med Vareniclin som for gennemsnitsrygere. Sign. højere RS-rate med Vareniclin (72%) end med NRT (55%).	gruppen med psykisk sygdom. Ingen rapport om forværring af psykisk sygdom ved Vareniclin behandling. Flere tilfælde med angst/panik i Vareniclin gruppen i forhold til NRT gruppen (men ikke forskel på raske og psykisk syge).	rygere med selvrapporteret psykisk sygdom (flere slags). Personer med psykisk sygdom havde sammenlignelige, høje RS-rater som psykisk raske, og sign. bedre effekt af Vareniclin end NRT. Ingen forværring af psykisk sygdom eller flere bivirkninger hos psykisk syge. Kort follow-up.
<b>George</b> <sup>19</sup>	Skizofreni	1) Gruppebaserede RS-hold + Bupropion + NRT (plaster) eller 2) Gruppebaserede RS-hold + Placebo + NRT	58	RCT. Ikke indlagte rygere med skizofreni og skizoaffektiv sygdom i stabil fase. Ingen kontrolgruppe helt uden intervention.	10 ugers follow-up: sign. højere RS-rater ved kombineret NRT + Bupropion (35%) end ved NRT alene (10%).	Ingen forskelle mellem grupperne mht. psykiske symptomer. Ingen negativ psykisk effekt af RS. Flere bivirkninger i Bupropion gruppen.	Lille veludført studie blandt ptt. med skizofreni. Pæne RS-rater i gruppen der fik Bupropion + NRT. Ingen forværring af psykisk sygdom. Kort follow-up.
<b>Evins</b> <sup>27</sup>	Skizofreni	1) Gruppebaserede RS-hold + Bupropion + NRT (højdosis kombination) 2) Gruppebaserede RS-hold + Placebo + NRT	51	RCT. Ikke indlagte rygere med skizofreni i stabil fase. Ptt. med MDD ekskluderet. Ingen kontrolgruppe uden intervention.	1 års follow-up: RS-rate højere ved kombineret NRT + Bupropion (12%) end ved NRT alene (8%). Dog ikke sign. (få deltagere) Min. 50% rygereduktion sign. højere ved kombineret NRT + Bupropion (32%) end ved NRT alene (8%).	Ingen forskelle mellem grupperne mht. psykiske symptomer. Ingen negativ psykisk effekt af RS. Mindre akathisi og færre ekstrapyramidale symptomer i gruppen med Bupropion. Ingen alvorlige bivirkninger.	Lille veludført studie blandt ptt. med skizofreni. Lang follow-up. Pæne RS-rater. Højest i gruppen der fik Bupropion + NRT. Ingen forværring af psykisk sygdom.
<b>Fatemi</b> <sup>26</sup>	Skizofreni	1) Bupropion 2) Placebo	10	RCT med cross-over design. Skizofreni eller skizoaffektiv sygdom ifølge DSM-IV. Rygere blev primært opfordret til rygereduktion,	8 ugers follow-up: Fald i cotinin ved Bupropion behandling = ryger mindre.	Ingen forværring af psykiske symptomer.	Meget lille og meget kortvarigt pilotstudie. Svært at konkludere andet end at Bupropion blev tålt godt af de skizofrene ptt.

				ikke rygestop.			
<b>Gallagher</b> <sup>24</sup>	Skizofreni Psykotisk sygdom	1) økonomisk godtgørelse ved røgfrihed (op til 580\$) 2) 1+ NRT (plaster) 3) selv-hjælps kontrolgruppe	181	RCT. Rygere diagnosticeret med DSM-IV Axis I psykotisk spektrum med alvorlige symptomer og funktionel nedsættelse.	36 ugers follow-up (CO valideret): 1) 37% 2) 43% 3) 8% (Cotinin valideret): 1) 7% 2) 2% 3) 5%	Ingen forværring af psykiske symptomer. Stor forskel mellem CO og cotinin validerede resultater, angivelig periodevis rygning.	Veludført studie, men lidt for lille til tre arme. De store forskelle mellem de to valideringsmetoder gør det vanskeligt at konkludere noget sikkert om effekt. NRT blev tålt godt.
<b>Baker</b> <sup>25</sup>	Skizofreni Psykotisk sygdom	1) motiverende samtale, kognitiv adfærdsterapi + NRT 2) kontrolgruppe (?)	298	RCT. Rygere diagnosticeret med (ikke akut) psykotisk sygdom ifølge ICD-10 og motiveret for RS.	12 måneders follow-up (CO valideret): 1) 11% 2) 7% Kun signifikant for personer der mødte op til alle sessioner	Ingen forværring af psykotiske symptomer. Forbedring af nogle psykiske symptomer.	Pænt stort veludført studie med lang follow-up. Lidt højere RS-rate ved intensiv individuel RS-intervention med NRT, men ikke sign. NRT blev tålt godt.
<b>Currie</b> <sup>31</sup>	Alvorlig psykisk sygdom	1) 4 ugers rygestopprogram tilpasset psykisk syge (rådgivning + NRT) 2) 8 ugers rygestopprogram tilpasset psykisk syge (rådgivning + NRT)	79	RCT. Rygere med alvorlig psykisk sygdom (ikke nærmere defineret). Ingen kontrolgruppe uden intervention.	12 måneders follow-up (CO valideret): 19% for begge.	Ingen forværring af psykiske symptomer.	Lille studie med lang follow-up der primært så på varighed af en RS-intervention. Pæne RS-rater efter 1 år.

MDD= major depressive disorder

RS = rygestop

CO = kulilte i udåndingsluften, bruges til validering af røgfrihed over kort tid

Cotinin = affaldsprodukt af nikotin, bruges til validering af røgfrihed over lang tid

NRT= nikotin replacement therapy (nikotinpræparater)

Vareniclin = Champix

Bupropion = Zyban

**Tabel 3**

**Kort oversigt over effekt af rygestopinterventioner psykiatrien/blandt personer med psykisk sygdom**

(kun randomiserede kontrollerede undersøgelser medtaget)

	Antal studier	Afprøvede rygestopinterventioner	Antal studier med signifikant effekt *	Type af rygestopintervention med signifikant effekt	Follow-up	Rygestoprater	Antal studier med positive iagttagelser	Antal studier med forværring af psykiske symptomer
<b>Depression</b>	8	<ol style="list-style-type: none"> <li>Vareniclin <sup>13;18</sup></li> <li>Bupropion <sup>15;17;23</sup></li> <li>Fluoxentin <sup>34</sup></li> <li>NRT <sup>13;15-17</sup></li> <li>Gruppebaseret rådgivning <sup>13;15;16;23;34</sup></li> <li>Kognitiv adfærdsterapi <sup>23;34</sup></li> <li>Kognitiv adfærdsterapi med adfærdsterapi for depression <sup>23</sup></li> <li>Behavioural Activation Treatment for Smoking (BATS) <sup>16</sup></li> <li>Staged Care Intervention Model <sup>17</sup></li> <li>Kursus i fysisk aktivitet <sup>14</sup></li> </ol>	2 <sup>17</sup>	<p>Gruppebaseret rådgivning + Vareniclin <sup>13</sup></p> <p>Staged care intervention model + NRT + evt. Bupropion <sup>17</sup></p>	<p>Kortest: 4 uger</p> <p>Længst: 18 måneder.</p>	<p>Lavest: 7% (½ år)</p> <p>Højest: 72% (4 uger)</p>	5 <sup>13;16-19</sup>	2 <sup>15;18</sup>
<b>Skizofreni</b>	5	<ol style="list-style-type: none"> <li>Bupropion <sup>19;26;27</sup></li> <li>NRT <sup>19;24;25;27</sup></li> <li>Gruppebaseret rådgivning <sup>19;27</sup></li> <li>Kognitiv adfærdsterapi <sup>25</sup></li> <li>Økonomisk incitament <sup>24</sup></li> </ol>	1 <sup>19</sup>	Gruppebaseret rådgivning + Bupropion + NRT <sup>19</sup>	<p>Kortest: 10 uger</p> <p>Længst: 12 måneder.</p>	<p>Lavest: 2% (36 uger)</p> <p>Højest: 35% (10 uger)</p>	5 <sup>19;24-27</sup>	0
<b>Alvorlig psykisk sygdom</b>	1	<ol style="list-style-type: none"> <li>NRT <sup>31</sup></li> <li>Gruppebaseret rådgivning tilpasset psykisk syge <sup>31</sup></li> </ol>	0	Ingen	12 måneder	19%	Ingen forværring af psykiske symptomer <sup>31</sup>	0

\* OBS. De fleste studier sammenlignede to eller flere intensive interventioner, og der var ingen kontrolgruppe med minimal intervention/selv-hjælp

## Reference List

- (1) Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006; 3(2):A42.
- (2) Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143(8):993-997.
- (3) Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284(20):2606-2610.
- (4) el Guebaly N, Hodgins DC. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 1992; 37(10):704-710.
- (5) de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 152(3):453-455.
- (6) Itkin O, Nemets B, Einat H. Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Israel. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4):269-272.
- (7) George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J et al. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(11):1835-1842.
- (8) Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997; 42(1):1-5.
- (9) Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284(20):2606-2610.
- (10) Pisinger C. Rygestop i psykiatrien. Er der evidens nok til at anbefale rygestopaktiviteter? 2006. Netværk af Forebyggende Sygehuse i Danmark.

Ref Type: Report

- (11) Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006; 96(10):1808-1814.
- (12) Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD000031.

- (13) Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, Smith R, Milbrandt A, Ratcliffe M et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008; 103(1):146-154.
- (14) Vickers KS, Patten CA, Lewis BA, Clark MM, Ussher M, Ebbert JO et al. Feasibility of an exercise counseling intervention for depressed women smokers. *Nicotine Tob Res* 2009; 11(8):985-995.
- (15) Evins AE, Culhane MA, Alpert JE, Pava J, Liese BS, Farabaugh A et al. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(6):660-666.
- (16) MacPherson L, Tull MT, Matusiewicz AK, Rodman S, Strong DR, Kahler CW et al. Randomized controlled trial of behavioral activation smoking cessation treatment for smokers with elevated depressive symptoms. *J Consult Clin Psychol* 2010; 78(1):55-61.
- (17) Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006; 96(10):1808-1814.
- (18) McClure JB, Swan GE, Jack L, Catz SL, Zbikowski SM, McAfee TA et al. Mood, side-effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *J Gen Intern Med* 2009; 24(5):563-569.
- (19) George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63(11):1092-1096.
- (20) Cox LS, Patten CA, Niaura RS, Decker PA, Rigotti N, Sachs DP et al. Efficacy of bupropion for relapse prevention in smokers with and without a past history of major depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19(8):828-834.
- (21) Patten CA, Martin JE, Myers MG, Calfas KJ, Williams CD. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy for smokers with histories of alcohol dependence and depression. *J Stud Alcohol* 1998; 59(3):327-335.
- (22) Hall SM, Munoz RF, Reus VI. Cognitive-behavioral intervention increases abstinence rates for depressive-history smokers. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62(1):141-146.
- (23) Brown RA, Niaura R, Lloyd-Richardson EE, Strong DR, Kahler CW, Abrantes AM et al. Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2007; 9(7):721-730.



- (24) Gallagher SM, Penn PE, Schindler E, Layne W. A comparison of smoking cessation treatments for persons with schizophrenia and other serious mental illnesses. *J Psychoactive Drugs* 2007; 39(4):487-497.
- (25) Baker A, Richmond R, Haile M, Lewin TJ, Carr VJ, Taylor RL et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation intervention among people with a psychotic disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163(11):1934-1942.
- (26) Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK, Murphy SE. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 76(2-3):353-356.
- (27) Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(4):380-386.
- (28) Chou KR, Chen R, Lee JF, Ku CH, Lu RB. The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud* 2004; 41(3):321-330.
- (29) George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52(1):53-61.
- (30) Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(3):218-225.
- (31) Currie SR, Karllyn J, Lussier D, de DE, Brown D, El-Guebaly N. Outcome from a community-based smoking cessation program for persons with serious mental illness. *Community Ment Health J* 2008; 44(3):187-194.
- (32) 2008 Update Panel LaS. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; 35(2):158-176.
- (33) Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339:b3805.
- (34) Spring B, Doran N, Pagoto S, McChargue D, Cook JW, Bailey K et al. Fluoxetine, smoking, and history of major depression: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2007; 75(1):85-94.