

Øget forekomst af depression hos patienter med reumatoid arthritis

Line Thorndal Moll¹, Lise Gormsen^{2,3} & Mogens Pfeiffer-Jensen¹

OVERSIGTSARTIKEL

1) Reumatologisk Afdeling U, Aarhus Universitetshospital,
2) Psykiatrisk Afdeling N, Aarhus Universitetshospital, Risskov, og
3) Dansk Smerteforskningscenter, Aarhus Universitetshospital

RESUME

Patienter med kroniske smerter lider ofte samtidig af depression. Mens tværsnitsprævalensen af depression er ca. 4% hos baggrundsbefolkningen, viser denne systematiske litteraturnemgang en øget hyppighed af depression på 15-40% hos patienter med reumatoid arthritis (RA). Forekomsten af depression ved RA er relateret til smerteintensitet, passive eller manglende coping-strategier og nedsat funktionsniveau. Omkostningerne for patienterne er især nedsat livskvalitet og kortere levetid. For samfundet fører depression hos RA-patienter til øgede sundhedsudgifter.

Det er velkendt, at kroniske smerter og depression ofte forekommer samtidig. Deprimerede patienter har ofte smerter, og patienter med kroniske smerter er ofte deprimerede [1]. Generelt varierer forekomsten af depression hos kroniske smertepatienter fra 1,5% til 100%. Patienter med organisk årsag til smerter har den laveste prævalens af depression, nemlig 14%, mens patienter med ikkeorganiske smerter har en prævalens på 54% [2]. Hos patienter med reuma-

toid arthritis (RA) er der en velbelyst organisk årsag til patienternes smerter, og i denne oversigtsartikel belyses forekomsten af depression hos patientgruppen. Der er især sat fokus på sammenhængen mellem smerter og depression. Spørgsmål, der søges besvaret, er: 1) Hvad er hyppigheden af depression hos patienter med RA? 2) Er der en sammenhæng mellem patienternes smerter og en eventuel depression? 3) Hvis der i litteraturen er rapporteret om en sammenhæng mellem smerter og depression, hvad kommer så først – smerterne eller depressionen?

MATERIALE OG METODER

Artiklen bygger på en systematisk søgning i databasen PubMed den 27. januar 2011 med følgende *medical subject headings* (MeSH)-ord: *rheumatoid arthritis, depression, depressive disorder* og *pain*.

Begrænsningerne var *humans*, sprogene engelsk, dansk, norsk og svensk samt alder > 19 år. Søgningen gav 106 artikler, hvoraf der ved gennemlæsning af abstrakter blev udvalgt 24 relevante artikler. Inklusionskriterierne var undersøgelse af sammenhængen mellem smerter og depression hos RA-patienter samt brug af anerkendte skalaer til vurdering af depression og/eller depressive symptomer. Af de 24 artikler kunne en artikel ikke fremskaffes, og en blev ekskluderet, da RA og osteoarthritis blev behandlet under et. Ved gennemgang af litteraturlisterne blev der fundet et ekstra relevant arbejde [3] (Figur 1). I Cochrane Library foreligger der ikke noget relevant review.

GENNEMGANG AF LITTERATUREN

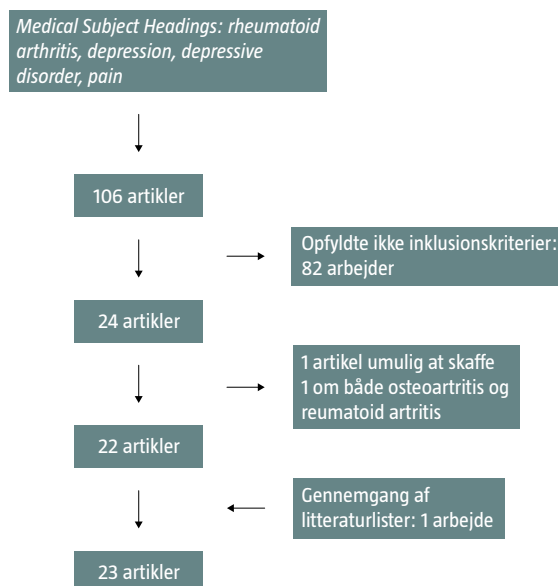
Betydningen af depression ved RA

Depression hos RA-patienter har klinisk betydning. For RA-patienten medfører depression tab af livskvalitet, og også levetiden påvirkes, idet der er en øget mortalitet, også når der korrigeres for en øget risiko for selvmord [4]. Samtidig stiger omkostningerne for samfundet, da depression betyder flere kontakter til sundhedsvæsenet. Det fører til, at sundhedsudgifterne øges mere end proportionalt med udgifterne til behandling af depressionen [4, 5].

Mens tværsnitsprævalensen af depression hos baggrundsbefolkningen er ca. 4%, varierer prævalensen ved RA fra 15% til 40% [6-8] (Figur 2). Det an-

FIGUR 1

Flowdiagram, der beskriver udvælgelsen af relevante artikler om sammenhængen mellem smerter og depression hos patienter med reumatoid arthritis.



slås, at der er 35.000 patienter med RA i Danmark, og jævnfør ovennævnte tal kan det forventes, at 5.000-14.000 af dem er deprimerede. Man kunne måske indvende, at litteraturens fund af overhyppighed kunne skyldes publikationsbias, men dette udelukkes i en metaanalyse fra 2002, hvor man fandt, at RA-patienter var signifikant mere deprimerede end raske kontrolpersoner, også når der blev kontrolleret for køn, alder og socioøkonomiske faktorer [3]. I metaanalysen fandt forfatterne også en signifikant korrelation mellem smerter og depression, men pointerede, at man i studiet ikke har kunnet undersøge, om funktionsnedsættelse har indflydelse på denne korrelation. Endelig fandt de, at sværhedsgraden af depression varierede betragteligt afhængigt af den anvendte depressionsskala.

Om smerter og depression

I en tværsnitsundersøgelse fra 2009 fandt *Kojima et al* en sammenhæng mellem smerter, inflammation og selvrapporterede depressive symptomer [9]. De fandt, at depressive symptomer og C-reaktivt protein (CRP) uafhængigt af hinanden er korreleret til smerteintensitet.

Også *Wolfe & Michaud* fandt, at smerter var associeret med depression. I et niårigt studie med 22.131 RA-patienter fandt de, at tværsnitsprævalensen af depression var 15%, mens den kumulative risiko over ni år var næsten 40% [7]. Trods studiets longitudinelle design var der ikke foretaget nogen analyse af kausalitet. Tværsnitsanalyser viste, at den variabel, der var stærkest associeret med depression, var symptomintensitet (dvs. graden af smerter og træthed tilsammen) efterfulgt af komorbiditet og smerter alene.

Covic et al fandt, at depressionsprævalensen var 40% hos RA-patienter [8]. De hævdede, at prævalensen var stabil over tid [10]. Flere variabler var associerede med depression; de to vigtigste kliniske variabler var træthed og smerter. Endvidere fandtes deprimerede RA-patienter at have mindre tiltro til behandlingens effekt og flere bekymringer om bivirkninger. Studiet bekræftede resultaterne fra *Brown*, hvor det blev fundet, at RA-patienter havde flere depressive symptomer end baggrundsbefolkningen [11]. I studiet var der indici på, at smerter kunne have betydning for den øgede forekomst af depressive symptomer.

I *Ødegård et al's* studie blev patienterne fulgt over ti år, og som det eneste studie blev der her ikke fundet nogen sammenhæng mellem smerter og depression [12]. Smerter kunne forklares ud fra angst, kvindeligt køn, forhøjet CRP og gribestyrke, mens depression kunne forklares ud fra angst, gribestyrke og alder.

FIGUR 2



Hyppigheden af depression hos patienter med reumatoid arthritis er 15-40% og dermed 4-10 gange så stor som hos baggrundsbefolkningen.

Et af de få studier, hvor man har udtalt sig om retningen af sammenhængen mellem smerter og depression, er *Schieir et al's* studie [13]. Her blev gennemført seks måneders opfølgning af patienter med tidlig inflammatorisk arthritis. Forfatterne fandt, at de mest solide prædiktorer for hhv. smerter og depressive symptomer ved seks måneder var *baseline*-værdien af hver af disse. Endvidere fandt de, at *baseline*-depressive symptomer forudsagde smerteintensiteten ved seks måneders opfølgningen, mens *baseline*-smerter ikke signifikant kunne prædikere udviklingen af de øvrige parametre. Studiets væsentligste svagheder er, at kun 23% opfyldte American College of Rheumatology-kriterierne for RA, og 46,7% af patienterne havde fået prednison, hvilket grundet præparatets bivirkninger kan konfundere vurderingen af depressive symptomer.

At tidligere depressioner har betydning for senere oplevelse af øget smerteintensitet er også påvist af *Zautra et al* [14], som viste, at forekomsten af to eller flere tidligere depressioner var forbundet med øget intensitet af smerter.

I *Frantom et al's* behandlingsstudie blev RA-patienter hhv. med og uden psykiatrisk anamnese inddelt i tre interventionsgrupper: en, som udelukkende fik farmakologisk antidepressiv behandling, og to, som fik farmakologisk antidepressiv behandling kombineret med forskellige typer terapi [15]. Ved alle tre

typer behandling blev der fundet et signifikant fald i depressionsscore fra 0 til 15 måneders opfølgning gældende for både patienter med og uden psykiatrisk anamnese. I gruppen uden psykiatrisk anamnese blev der endvidere fundet et signifikant fald i smerteintensitet ved alle tre typer intervention – det blev ikke genfundet i gruppen af patienter med psykiatrisk anamnese.

I forbindelse med *Zautra et al's* studie foretog man et 30-dages prospektivt delstudie [14, 16], hvor patienterne skulle føre dagbog over bl.a. deres smerteintensitet og *coping*-strategier. Desuden blev de scoret med hensyn til tidligere depression samt aktuelle depressive symptomer og angstsymptomer. Her fandt man, at tidligere depression var associeret med flere aktuelle depressive symptomer og nedsat smertekontrol. Desuden blev det påvist, at tidligere depression havde betydning for sammenhængen mellem daglige smerter og henholdsvis humør og *coping*-strategier.

Funktionsniveau spiller også en rolle

Foruden smerter er funktionsniveauet væsentligt for udvikling af depression. *MacKinnon et al* viste, at funktionsmæssige begrænsninger var associeret med en øget forekomst af depression [17]. Det var i højere grad tabet af »værdsatte aktiviteter«, der var afgørende, end det var en nedsat evne til »almindelige« aktiviteter repræsenteret ved en øgning i Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score [18]. Faktisk havde en øget HAQ-score kun betydning for udvik-

ling af depression, hvis der samtidig var tale om et tab af værdsatte aktiviteter. Det er i tråd med betydningen af værdsatte aktiviteter og funktionsniveau generelt, at der findes en sammenhæng mellem oplevet hjælpeløshed og depression [19].

Covic et al undersøgte effekten af hjælpeløshed, passiv *coping* og funktionsnedsættelse på smerter og depression [10]. På tværsnitsniveau fandt de, at de tre variabler bidrog med 52-94% af variabiliteten i smerter og 37-71% af variabiliteten i depression. På longitudinelt niveau blev der fundet tilsvarende bidrag til variabilitet på henholdsvis 29-43% og 21-33%. Fysisk funktionsnedsættelse havde direkte effekt på både smerter og depression. Af indirekte effekter var passiv *coping* den stærkeste prædikator for depression. Om det indbyrdes forhold mellem smerter og depression konkluderede de, at der var en inkonsistent interaktion.

Resultaterne tyder altså på, at ikke alene smerter, men også måden, som smerterne håndteres på, har betydning for depression. Dette blev også fundet af *Brown et al*, som påviste, at funktionsnedsættelse bidrog signifikant til udvikling af depressive symptomer [20]. Endvidere fandt de, at smerter og passive *coping*-strategier både sammen og hver for sig var signifikant associeret med depression.

Rupp et al fandt på tværsnitsniveau en signifikant association mellem depressionssymptomer og funktionsnedsættelse, som dog ikke blev genfundet på longitudinelt niveau [21]. *Smedstad et al* fandt en stærk korrelation mellem smerter og depression [22]. De fandt samtidig, at der var en korrelation mellem inflammation og depression, også når der blev kontrolleret for smerter. På denne baggrund mener de, at årsagssammenhængen sandsynligvis er, at øget inflammation giver øget angst og depression, og at dette medieres via smerter. De brugte data fra endnu et studie, hvor de fandt, at 20% af RA-patienterne mod kun 6% af raske kontrolpersonerne havde angst eller depression [23]. Efter kontrol for smerter, funktionsnedsættelse og træthed fandtes der imidlertid ikke længere nogen signifikant forskel mellem patienter og kontrolpersoner, hvorfor forfatterne udledte, at netop disse tre parametre var stærkt associeret med angst og depression. Med udgangspunkt i samme kohorte foretog forfatterne et longitudinelt studie, hvor smerter og funktionsnedsættelse hver især fandtes associeret med depressive symptomer [24].

Wolfe & Hawley fandt i deres studie, at både hvad angik ændringer i depression (sværhedsgrad) og såkaldt absolut depressionsniveau, var funktionsnedsættelse og smerter de to variabler med stærkest korrelation [25]. I et studie af *Nicassio & Wallston* fandt man på tværsnitsniveau en korrelation mellem smer-



FAKTABOKS

Definitioner og begreber brugt i artiklen

Reumatoid arthritis

Klassifikationskriterier (der er vedtaget nye reumatoid arthritis-kriterier. De tidligere kriterier er dem, der er benyttet i den litteratur, der gennemgås):

1. Morgenstivhed af led i over en time
2. Arthritis i mindst tre ledområder
3. Arthritis i hændernes led: håndled, fingrenes grundled eller mellemled
4. Symmetrisk arthritis
5. Reumatoide noduli
6. Reumafaktor i serum
7. Karakteristiske røntgenforandringer af led

Symptomerne i punkt 1-4 skal have været til stede i over seks uger

Smerte

International Association of the Study of Pains definition af smerte:

»Smerte er en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse, der er forbundet med faktisk eller potentiel vævsskade eller beskrevet i lignende termer«.

Depression

International Classification of Diseases 10's definition af depression

»I en typisk depressiv episode lider personen ofte af nedtrykt sindsstemning, tab af interesse og glæde og reduceret energi, der leder til øget træthedsgrad og mindsket aktivitet«.

teintensitet og søvnproblemer [26]. Denne interaktion har betydning longitudinelt, hvor den er nært forbundet med depression. Det er værd at bemærke, at når der blev kontrolleret for smerter, havde søvnproblemer alene ikke betydning for depression, så smerterne er altså en afgørende faktor. Med hensyn til smerter og kognitiv funktion fandt *Brown et al*, at smerter havde en negativ indflydelse på kognitive evner [27]. I tråd med dette fandt man i et helt nyt studie fra 2010, at øgning i smerter medførte fald i visse kognitive funktioner [28]. Men hvor *Brown et al* fandt, at depression var en medierende faktor mellem smerter og tab af kognitive evner, fandt *Abeare et al*, at depression hverken medierede eller konfunderede denne sammenhæng [28].

DISKUSSION

Der er væsentlige metodologiske problemer i flere studier, f.eks.: 1) Er det symptomer på depression eller regelret depressionsdiagnose, der måles? 2) Der mangler angivelse af type og sværhedsgrad af depression. 3) Der mangler beskrivelse af depressionens symptomer, idet der kan opstå overlap af symptomer, især somatiske. 4) I nogle undersøgelser bruger man selvrapporterede symptomer, i andre lægefaglige vurderinger. 5) Ved selvrapportering er det ofte uklart, hvor længe patienterne har haft symptomer. 6) Der mangler eller sker inkonsekvent kontrol for konfunderere, det gælder f.eks. væsentlige socioøkonomiske forskelle på case- og kontrolgruppe i flere studier.

Et af de helt afgørende problemer i kortlægningen af relationen mellem smerter og depression er, at flertallet af studier er tværprævalensbaserede. Der findes ofte en sammenhæng mellem depression og smerter, men qua designet er det ikke muligt at afgøre den udløsende årsag.

Et andet centralt problem er risikoen for overdiagnosticering af depression. Det kan som nævnt afhænge af, hvilken depressionsskala der bruges [3]. Desuden kan det ske, hvis man måler depressive symptomer her og nu og forveksler dem med den egentlige depressionsdiagnose, hvor et tidsperspektiv også indgår. En tredje mulighed er brug af spørgeskemaer, hvori der indgår somatiske symptomer, som også kan forekomme hos RA-patienter uden depression, f.eks. søvnproblemer og træthed.

Mange af studierne kan enkeltvist kritiseres for insufficient kontrol for konfunderere. Men når den foreliggende litteratur betragtes overordnet, viser det sig, at RA-patienter er mere deprimerede end raske kontrolpersoner, når der kontrolleres for køn, alder og socioøkonomiske faktorer [3]. Depression hos RA-patienter er for eksempel mindst lige så udbredt som hos en anden stor patientgruppe med smerter, nemlig



TABEL 1

Prævalenser for depression. I skemaet er angivet tværprævalenser for depression. For longitudinale studier er *baseline*-prævalensen angivet.

Reference	Tværprævalens af depression, %
<i>Dickens et al</i> , 2002 [3]	13-17 (review)
<i>Bruce</i> , 2008 [4]	13-42 (review)
<i>Dickens & Creed</i> , 2001 [5]	13-20 (review)
<i>Wolfe & Michaud</i> , 2009 [7]	15
<i>Covic et al</i> , 2006 [8]	40
<i>Ødegård et al</i> , 2007 [12]	9,7 ^a
<i>Schieir et al</i> , 2009 [13]	26,7 eller 40,6 afhængig af CES-D skærings-baseline-værdier (longitudinelt studie)
<i>MacKinnon et al</i> , 1994 [17]	28,7
<i>Smedstad et al</i> , 1996 [23]	11 ^b , 22 ^c

CES-D = Center for epidemiologic Studies Depression Scale.

a) Det er et longitudinelt studie. De 9,7% repræsenterer tværprævalensen ved *baseline*.

b) 11% har sandsynlig depression.

c) 22% har mulig depression.

patienter, der har haft akut myokardieinfarkt, hvor hyppigheden af depression er 20% [29].

Hvad hverken *Dickens et al* eller *Covic et al* har beskæftiget sig med, er mulig konfundering i forbindelse med kompliance [3, 8]. *Covic et al* fandt, at deprimerede RA-patienter har mindre tiltro til medicinen og flere bekymringer om bivirkninger end øvrige patienter. Dette kan tænkes at have en negativ indflydelse på compliance og måske ad den vej føre til, at de deprimerede patienter oplever højere niveauer af træthed, smerter og funktionsnedsættelse.

KONKLUSION

Svarene på vores indledende spørgsmål er:

Ad 1) Prævalensen af depression hos patienter med RA varierer mellem 15% og 40%. Ad 2) Fraset et enkelt studie [12] gælder det for den samlede litteratur på området, at der findes en sammenhæng mellem smerter og depression. Ad 3) Imidlertid er det på baggrund af litteraturen ikke muligt at konkludere noget om retningen af denne association.

Der foreligger ikke dansk forskning inden for dette område, men hvis resultaterne fra den internationale litteratur overføres til danske RA-patienter, er der dokumentation for, at danske RA-patienter har en overhyppighed af depression (på 15-40%) (Tabel 1). Der er også dokumentation for, at forekomsten af depression er relateret til graden af smerter. Ikke alene smerterne, men også manglende eller passive *coping*-strategier har betydning for udvikling af depression. Endelig spiller nedsat funktionsniveau og især tab af værdsatte aktiviteter en væsentlig rolle.

Som for andre patienter gælder det også for RA-



FAKTABOKS

Hypigheden af depression i baggrundsbefolkningen er 4%, mens den er 15-40% hos patienter med reumatoid arthritis (RA).

Forekomsten af depression ved RA er relateret til smerteintensitet, coping-strategier og reduktion i funktionsniveau.

Depression medfører for RA-patienter nedsat livskvalitet og levetid, også når der korrigeres for øget risiko for selvmord.

patienter, at depression medfører en væsentlig nedsættelse af livskvaliteten. Depression medfører øget mortalitet og et øget antal kontakter til sundhedsvæsenet med deraf følgende stigende omkostninger for samfundet – omkostninger, som stiger mere end »blot« svarende til depressionen. Med den foreliggende viden er der således god grund til at øge opmærksomheden på smerter og depression hos RA-patienter. Forskningsmæssigt er det påfaldende, at en væsentlig del af litteraturen på området er af ældre dato, hvorfor også denne oversigtsartikel er baseret på disse data. Der foreligger ikke litteratur, hvori man beskriver forekomsten af depression hos RA-patienter, der er i biologisk behandling. Her ville man kunne forestille sig, at behandlingen via reduktion i inflammation og dermed smerter også kunne have en positiv effekt på hypigheden af depression.

Det modsatte scenarie kan også tænkes: Biologisk medicin kan have depression som bivirkning. Det ses beskrevet i en nyligt publiceret kasuistik, hvor en patient med Stills sygdom kort efter påbegyndelse af behandling med anakinra fik svære depressive symptomer [30]. Da brug af biologisk medicin vinder stadigt større indpas i behandlingen af RA, er spørgsmålet relevant. I klinikken vil en regelmæssig screening af RA-patienter for depressive symptomer tidligt kunne afsløre en eventuel depression og give mulighed for hurtigt at sætte ind med relevant behandling.

Gevinsterne vil være mange. For patientens vedkommende først og fremmest bedring af livskvalitet og forventet levetid, sandsynlig bedring af oplevet smerteintensitet samt bedring af kompliance, og for samfundets vedkommende færre udgifter.

KORRESPONDANCE: Line Thorndal Moll, Reumatologisk Afdeling U, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C.

E-MAIL: linethorndal@hotmail.com

ANTAGET: 7. juni 2011

FØRST PÅ NETTET: 8. august 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Bair MJ, Robinson RL, Katon W et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
2. Gormsen I, Jensen TS, Bach FW et al. Smerter og depression. *Ugeskr Læger* 2006;168:1967-9.

3. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D et al. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002;64:52-60.
4. Bruce TO. Comorbid depression in rheumatoid arthritis: pathophysiology and clinical implications. *Curr Psych Rep* 2008;10:258-64.
5. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1327-30.
6. Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand* 2004;2:96-103.
7. Wolfe F, Michaud K. Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Rheum* 2009;61:667-73.
8. Covic T, Tyson G, Spencer D et al. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *J Psychosom Res* 2006;60:469-76.
9. Kojima M, Kojima T, Suzuki S et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1018-24.
10. Covic T, Adamson B, Spencer D et al. A biopsychosocial model of pain and depression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1287-94.
11. Brown GK. A causal analysis of chronic pain and depression. *J Abnorm Psychol* 1990;99:127-37.
12. Ødegård S, Finset A, Mowinckel P et al. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1196-201.
13. Schieir O, Thoms BD, Hudson M et al. Symptoms of depression predict the trajectory of pain among patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:231-9.
14. Zautra A, Parrish BP, Van Puymbroeck CM et al. Depression history, stress, and pain in rheumatoid arthritis patients. *J Behav Med* 2007;30:187-97.
15. Frantom CG, Parker JC, Smarr KL et al. Relationship of psychiatric history to pain reports in rheumatoid arthritis. *Int J Psychiatry Med* 2006;36:53-67.
16. Conner TS, Tennen H, Zautra AJ et al. Coping with rheumatoid arthritis pain in daily life: within-person analyses reveal hidden vulnerability for the formerly depressed. *Pain* 2006;126:198-209.
17. MacKinnon JR, Avison WR, McCain GA. Pain and functional limitations in individuals with rheumatoid arthritis. *Int J Rehabil Res* 1994;17:49-59.
18. Katz PP, Yelin EH. The development of depressive symptoms among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:49-56.
19. Serbo B, Jajic I. Relationship of the functional status, duration of the disease and pain intensity and some psychological variables in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1991;10:419-22.
20. Brown GK, Nicassio PM, Wallston KA. Pain coping strategies and depression in rheumatoid arthritis. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:652-7.
21. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ et al. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol* 2006;35:175-81.
22. Smedstad LM, Vaglum P, Kvien TK et al. The relationship between self-reported pain and sociodemographic variables, anxiety, and depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:514-20.
23. Smedstad LM, Moum T, Vaglum P et al. The impact of early rheumatoid arthritis on psychological distress. *Scand J Rheumatol* 1996;25:377-82.
24. Smedstad LM, Vaglum P, Moum T et al. The relationship between psychological distress and traditional clinical variables: a 2 year prospective study of 216 patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:1304-11.
25. Wolfe F, Hawley DJ. The relationship between clinical activity and depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:2032-7.
26. Nicassio PM, Wallston KA. Longitudinal relationships among pain, sleep problems, and depression in rheumatoid arthritis. *J Abnorm Psychol* 1992;101:514-20.
27. Brown S, Glass JM, Park DC. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain* 2002;96:279-84.
28. Abear CA, Cohen JL, Axelrod BN et al. Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. *Clin J Pain* 2010;26:683-9.
29. Echols MR, O'Connor CM. Depression after myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:185-93.
30. Jonville-Bera AP, Guilmoit JL, Aspe G et al. Is exogenous administration of IL-1ra (anakinra) likely to induce severe depression? *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:213-4.