

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V02220117

Rygnings og rygestopmidlers interaktion med lægemidler

Helle Karkov Lindberg Madsen¹, Mette Gulløv², Ingeborg Farver-Vestergaard³, Peter Hjort⁴, Lars Peter Nielsen⁵, Anders Løkke³ & Maija Bruun Haastrup¹

1) Farmakologi – Odense Universitetshospital, 2) Psykiatriens Medicinrådgivning, Psykiatrien i Region Syddanmark, 3) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt Vejle, 4) Psykiatrisk Afdeling Vejle, 5) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V02220117

HOVEDBUDSKABER

- Klinikere kan have formodning om, at en række lægemidler påvirkes af rygning, rygestop eller rygestopmidler, og på den baggrund være tilbageholdende med at tilbyde hjælp til rygestop.
- Klinisk relevant påvirkning af rygning, rygestop eller rygestopmidler begrænser sig dog til få lægemidler.
- Der bør altid anbefales og gives støtte til rygestop, da disse interaktioner kan håndteres med dosisjustering.

Der er en stor andel af daglige rygere i Danmark. I 2020 røg 13% af danskerne dagligt og 6% lejlighedsvis tobak [1]. Rygestatus er væsentlig viden for behandleren, både hvad angår vurdering af risiko for fremtidig sygdom [2-4], prognose for nuværende sygdom [4] og for behandlingen i sig selv. Sidstnævnte skyldes bl.a., at rygning kan påvirke omsætningen af lægemidler og dermed behandlingseffekt og/eller forekomst af bivirkninger.

Patientens lægemiddelbehandling bør ikke stå i vejen for eller give anledning til væsentlig bekymring om rygestop. Dog skal man være opmærksom på, at nogle lægemidlers omsætning kan påvirkes af rygning, og at dosisjustering i forbindelse med ændring i rygestatus derfor kan være nødvendig.

TOBAKSRØG

Man vidste allerede for over 50 år siden, at rygning kan påvirke lægemiddelomsætningen hos mennesker [5]. Dette skyldes polycykliske aromatiske kulbrinter (PAH), der dannes i forbindelse med ufuldstændig afbrænding af organisk materiale. Der er identificeret over 500 PAH, og foruden indirekte effekter er flere af dem karcinogene [6]. PAH i tobak inducerer specifikke enzymer, især CYP1A2, men også i mindre grad CYP3A4 og CYP2C19 [7], hvilket kan medføre behov for højere doser af nogle lægemidler hos rygere end hos ikkerygere. Det er ikke undersøgt nærmere i denne sammenhæng, men denne mekanisme sandsynliggør, at også cannabisrygning har tilsvarende effekt på leverenzymene [8].



Tobaksrygning kan forårsage alvorlige lægemiddelinteraktioner. Illustration: I. Farver

CYP-ENZYMER

Leveren er ansvarlig for metabolisme og evt. udskillelse af de giftstoffer, som kroppen udsættes for [9]. Det vigtigste enzymesystem, der katalyserer metabolismen af lægemidler, er cytokrom-P450 (CYP) [10, 11]. I sammenhæng med rygning er det CYP1A-familien, der er interessant, da denne enzymfamilie i væsentlig grad induceres af PAH gennem øget genekspression [8].

CYP1A

CYP1A1 findes primært i ekstrahepatisk væv, mens CYP1A2 primært findes i leveren [8, 10, 12] og kan tilskrives ca. 4% af lægemiddeloxidation hos mennesker [10]. Enzymniveauet reguleres bl.a. via en aromatisk kulbrintereceptor (aromatic hydrocarbon receptor (AhR)), der i varierende grad kan induceres af en lang række kemikalier. En AhR fungerer som en ligandkoblet transkriptionsfaktor, der ved aktivering translokeres ind i cellen, interagerer med promotorregionen på CYP1A-generne og genererer øget transkription og translation af CYP1A-enzymet [8, 12]. CYP1A2/1A1 katalyserer foruden omdannelse af lægemidler bl.a. omdannelsen af endogene forbindelser som steroider og retinoler samt eksogene forbindelser som karcinogener, PAH og andre prokarcinogener til bl.a. aktive karcinogener [10, 12, 13].

Der er stor individuel variation i CYP1A2-medieret lægemiddelomsætning, og 35-75% af variationen kan formentlig tilskrives genetiske faktorer. Der er fundet forskelle i CYP1A2 mRNA- og proteinekspresion på 15-40 gange i leveren hos mennesker [10]. Det er sandsynligt, at dette har klinisk betydning, både hvad angår

lægemiddelomsætning, og hvad angår omsætning af prokarcinogener – med mulig forøget risiko for cancer hos individer med genetisk variant af CYP1A2 med høj inducerbarhed [10].

Niveauet af CYP1A2-induktion afhænger også af antal daglige cigaretter, der ryges. Således viste et populationsbaseret studie med 863 rygere, at 11-20 cigaretter dagligt øger CYP1A2-aktiviteten 1,66 gange [10], mens man i et andet studie med 73 patienter med skizofreni fandt, at 7-12 cigaretter dagligt var nok til at inducere omsætning af clozapin og olanzapin maksimalt. I sidstnævnte studie fandt man således ingen forskel i clozapins plasmakoncentrationer mellem patienter, der røg 7-12 cigaretter dagligt, og patienter, der røg > 20 cigaretter dagligt [14], hvilket betyder, at en ændring i dagligt tobaksforbrug fra f.eks. 40 til 20 cigaretter ikke vil påvirke enzyminduktionen og dermed ikke kræve dosisjustering.

Betydningen af CYP1A2-induktion i forhold til påvirkning af lægemidlers plasmakoncentration afhænger bl.a. af, om lægemidlet har et smalt terapeutisk indeks, samt om det har andre omsætningsveje end kun CYP1A2. F.eks. omsættes clozapin primært af CYP1A2 og har et smalt terapeutisk indeks, mens olanzapin – foruden CYP1A2 – også omsættes af bl.a. CYP3A4 [7]. Derfor bliver interaktionen mellem rygestop og clozapin mere klinisk relevant end interaktionen mellem rygestop og olanzapin.

NIKOTIN

Nikotin, hovedingrediensen i tobak, giver anledning til nydelsen ved tobak og er svært afhængighedsskabende [15].

Nikotin binder til nikotinerge acetylkolinreceptorer i hjernen. Disse opreguleres ved regelmæssig eksponering for nikotin [4], således at der udvikles tolerans. I hjernen har nikotin en stimulerende effekt via påvirkning af locus caeruleus og en belønningseffekt medieret af det limbiske system [16]. Derudover er nikotinpåvirkning på den korte bane vist at forbedre kognitive funktioner, herunder forbedret årvågenhed, hukommelse og opmærksomhed. Der er desuden mulige neuroprotektive effekter af nikotin på neurodegenerative sygdomme [4].

Den maksimale farmakodynamiske effekt af nikotin opnås allerede inden for fem minutter efter inhalation [8]. Nikotin omsættes i stor grad til forskellige metabolitter af det hepatiske enzym CYP2A6. Herefter udskilles det i urinen [8]. Nikotin kan have farmakodynamiske interaktioner med lægemidler, f.eks. takykardi ved samtidig brug af adenosin [17], men ved opslag i en interaktionsdatabase synes kun nikotins interaktion med bupropion for nuværende at være vurderet af klinisk relevans [18].

RYGESTOPMIDLER

Rygere, der ryger mere end 8-10 cigaretter dagligt, og som ryger den første cigaret inden for en halv time efter at være stået op, karakterises som afhængige af nikotin, og de bør tilbydes rygestopmedicin. De bedste resultater i forbindelse med rygestop opnås ved medicinsk behandling kombineret med professionel rygestopvejledning. Førstevalgsbehandling af rygestop er vareniclin og nikotinerstatningsprodukter, efterfulgt af bupropion som andetvalg [19].

Vareniclin

Vareniclin fungerer som partiel, selektiv agonist på nikotinacetylkolinreceptorerne, hvorved den virker som kompetitiv agonist til nikotin, når dette er til stede. Således nedsættes såvel abstinenssymptomer som nydelsen ved rygning [19].

Bupropion

Bupropion er oprindeligt registreret som et antidepressivum, der siden viste sig effektivt til anvendelse ved rygestop. Bupropion hæmmer genoptagelsen af noradrenalin og dopamin fra synapser i centralnervesystemet samt har antagonistisk effekt på nikotinreceptoren. Det er dog uvist, præcis hvilken mekanisme der forårsager den rygestopmedierende effekt [19, 20].

INTERAKTIONER MELLEM TOBAKSRØG OG LÆGEMIDLER

Relevante lægemidler i denne sammenhæng er lægemidler, der omsættes af CYP1A2. Den inducerende effekt af PAH kan medføre behov for øget dosis for at opnå tilstrækkelig plasmakoncentration. Omvendt vil kraftig reduktion i antal cigaretter eller pludseligt rygeophør kunne medføre nedsat eller ophørt induktion af CYP1A2, medførende forøgelse af plasmakoncentrationen med risiko for bivirkninger.

Enzyminduktion pga. rygning opstår over 1-2 uger. Nikotinsubstitutionspræparater og e-cigaretter er uden virkning på enzymet [21, 22].

Der er ikke mange lægemidler, som interagerer med tobaksrøg. Til gengæld er den heterogen og udgøres af en række lægemidler, der i øvrigt har meget lidt til fælles. Således spænder indikationer og virkningsmekanismer bredt. I nærværende artikel er interaktionsdatabasen Stockley's Interactions Checker primært anvendt til fremsøgning af interaktioner [18]. Denne lavpraktiske tilgang er valgt, da det er en omfattende database, som er lettilgængelig, og som mange klinikere har til rådighed, og da den medtager både farmakokinetiske og -dynamiske interaktioner. Der er således ikke anvendt primærlitteratur. På baggrund af søgningen i Stockley's er der lavet en inddeling i lægemidler, som hhv. har klinisk betydende interaktioner med rygning (**Tabel 1**) og lægemidler, hvor der muligvis er en klinisk betydende interaktion (**Tabel 2**). Lægemidler, hvor der ikke vurderes at være en (mulig) klinisk betydende interaktion, er helt udeladt af tabellerne. Alle beskrevne lægemidler er efterfølgende slået op i opslagsværket Micromedex [16].

TABEL 1 Oversigt over koffein og lægemidler, hvor interaktion med rygning vurderes at være klinisk betydende [18].

Lægemiddel	Håndtering ved ændring i rygestatus
Koffein	Informer patienten om øget effekt af caffein i forbindelse med rygestop med øget risiko for »kaffebetinget« ubehag
Clozapin	Dosisjustering med ca. 50% i forbindelse med ændring i rygestatus, justeret efter plasmakoncentration
Theophyllin	Dosis bør sænkes med 25-33% 1 uge efter rygestop

TABEL 2 Alfabetisk oversigt over lægemidler, hvor interaktion med rygning vurderes at være muligt klinisk betydende, og den opmærksomhed, det forudsætter [18].

Lægemiddel	Kommentarer	Håndtering ved ændring i rygestatus
Agomelatin	Ved rygning af > 15 cigaretter om dagen nedsættes eksponeringen for agomelatin	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Cinacalcet	Cinacalcet metaboliseres af CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4 [21], og clearance er fundet at være ca. 37% højere hos rygere i forhold til ikkerygere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Duloxetin	Duloxetin metaboliseres af CYP1A2 og CYP2D6 Der er påvist 64% lavere gennemsnitlig plasmakonzentration for rygere i forhold til ikkerygere på trods af at rygerne var i behandling med en højere gennemsnitlig dosis Befolkningsfarmakokinetiske analyser har vist at rygere har næsten 50% lavere plasmakonzentrationer sammenlignet med ikkerygere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Erlotinib	Hos patienter med ikkesmåcellet lungecancer var mindsteværdien af steady state-plasmakonzentrationer 50% lavere i rygere i forhold til ikkerygere og clearance var 24% højere hos rygere Rygere er fundet at have nedsat effekt: progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse, af behandling sammenlignet med ikkerygere i kliniske studier	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Flecainid	CYP1A2-induktion af rygning: clearance af flecainid er 50% højere hos rygere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Irinotecan	Hos rygere er der fundet 18% hurtigere clearance af irinotecan, 40% lavere AUC af SN-38 samt øget omdannelse af SN-38 til SN-38G i forhold til ikkerygere, således er der mulig nedsat effekt hos rygere Mekanismen bag er ukendt	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Melatonin	Rygning nedsætter eksponeringen for melatonin AUC er 3 x højere efter 1 uges rygestop (n = 8) Melatonin er formentlig mindre effektivt hos rygere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Mexiletin	Rygning reducerer eliminations-T½: 1,1-1,7, 2 h, men påvirker ikke absorption eller distribution (n = 14)	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Naratriptan ^b	Producenten angiver, at rygning øger clearance med 30%	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Olanzapin	Olanzapin metaboliseres til inaktive metabolitter via CYP1A2 og CYP2D6 Flere enslydende studier har vist at rygere har behov for op mod 46% højere doser samt har ca. 34% lavere dosiskorrigerede serumkoncentrationer end ikkerygere Clearance er fundet at være 50% højere hos rygere end ikkerygere CYP1A2-aktivitet er fundet at være 6 x højere Dosiskorrigerede steady state-konzentrationer 5 x lavere hos rygere sammenlignet med ikkerygere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering på ca. 25% ved ændring i rygestatus Anvend TDM til at dosisjustere efter
Opioider	Rygere er fundet at have behov for højere postoperative opioiddoser efter CABG (n = 20 rygere og 69 ikkerygere) ved patientkontrolleret forbrug Rygere der ikke havde adgang til at ryge havde øget opioidbehov i de første 48 h på 29-33%, det skyldes muligvis enzyminduktion af hepatiske enzymer men potentielt også at nikotin muligvis nedsætter smerteperceptionen For codein endvidere: metabolisme af enkelt dosis 25 mg var ens (n = 18), rygere havde dog lidt højere glukuronidering, ingen forskel i systemisk eksponering (n = 22) Muligvis let øget clearance hos rygere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus. Doser efter effekt som vanligt
Perphenazin	I et farmakokinetisk modelleringsstudie med data fra et klinisk studie med 156 patienter bliver beregnet 33% hurtigere perphenazinclearance	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Phenylbutazon	Ved enkelt dosis var T½ for phenylbutazon forkortet til 37 h hos rygere i modsætning til 64 h hos ikkerygere og clearance var fordoblet hos rygerne	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Pirfenidon	Pirfenidon metaboliseres af CYP1A2 til inaktive metabolitter Eksponeringen for pirfenidon er fundet at være 50% mindre hos rygere sammenlignet med ikkerygere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Propranolol: betablokkere	Rygning kan reducere plasmakonzentrationen af propranolol med 25-50% i forhold til ikkerygende fase AUC for 80 mg propranolol er fundet 38% lavere hos 6 rygere i forhold til 7 ikkerygere, samme effekt ikke set for atenolol Desuden mindre effekt på hjertefrekvens, blodtryk samt på ST-depression hos rygere da rygning har modsatrettet effekt: øget puls, blodtryk og forværring af iskæmi	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Quinin, udleverings-tilladelse	Et studie viser ingen ændring i farmakokinetik og effekt (n = 10 + 12) men et andet viser nedsat AUC (44%), øget clearance (77%) og kortere T½ (7,5 vs. 12 h) hos rygere i forhold til ikkerygere (n = 10 + 10)	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Rasagilin	Teoretisk mulighed for at rygning nedsætter plasmakonzentrationen pga. CYP1A2-induktion	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Riluzol	Producenten anfører at rygning øger clearance med 20% In vitro-studier antyder at riluzol omsættes af CYP1A2	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Riociguat	Riociguat omsættes af bl.a. CYP1A1 og CYP3A4/5 til den aktive metabolit M1 Eksponeringen for riociguat er fundet at være 50-60% lavere hos rygere Hos rygere er AUC og Cmax af riociguat op til hhv. 69% og 49% lavere i forhold til ikkerygere, hvorimod AUC og Cmax af M1 hos rygere er fundet at være hhv. 67% og 69% højere	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus

Fortsættes >

TABEL 2 FORTSAT Alfabetisk oversigt over lægemidler, hvor interaktion med rygning vurderes at være muligt klinisk betydende, og den opmærksomhed, det forudsætter [18].

Lægemiddel	Kommentarer	Håndtering ved ændring i rygestatus
Ropinirol	Rygning øger muligvis clearance af ropinirol AUC hos rygere er 38% lavere og Cmax 30% lavere end hos ikkerygere (n = 7 + 11)	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
SSRI	Minimale effekter på fluvoxamin: rygning nedsætter AUC og Cmax med 30% (n = 12 + 12) Storrygning: > 20 cigaretter pr. dag, er fundet at nedsætte steady state-koncentrationer med 60% ved 50 mg Ingen påvirkning af rygning ved 150-200 mg Ukendt årsag da SSRI ikke omsættes af CYP1A2 Usikkert om der er påvirkning af farmakokinetikken af citalopram eller andre SSRI	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus
Warfarin	CYP1A2 omsætter i mindre grad den mindre aktive R-enantiomer og rygning forårsager en lille øgning i clearance af warfarin: 10% Farmakokinetisk studie (n = 9) viser at rygeophør i 6 uger øger steady state-warfarinniveauet med 13%, nedsætter clearance med 13% og øger T _{1/2} med 23%, dog ingen ændringer i protrombintid Et andet studie (n = 174) finder ingen forskel Muligvis behov for højere dosis ved rygning (13% øgning, n = 2.133), evt. behov for dosisnedsættelse ved rygestop	Opmærksomhed på behov for dosisjustering ved ændring i rygestatus Doseres efter INR som vanligt

AUC = area under the curve, arealet under en plasmakoncentrationstidskurve efter lægemiddelindgift; CABG = koronar bypassoperation; INR = international normaliseret ratio; SSRI = selektive serotoninopptagshæmmere; TDM = therapeutic drug monitoring, terapistyring vha. lægemidlers plasmakoncentration.

a) Den mere potente metabolit af irinotecan.

b) Ikke de øvrige triptaner.

De præparater, hvor der er vist størst påvirkning af rygning, er clozapin, theophyllin og koffein (ikke kun som lægemiddel). Derfor fremgår disse af Tabel 1. Det antipsykotiske lægemiddel clozapin er særskilt interessant pga. den store forekomst af rygning blandt psykiatriske patienter [3], den store påvirkning, rygning har på omsætningen af clozapin, og de potentielt alvorlige bivirkninger af lægemidlet, herunder agranulocytose, myokarditis, kardiomyopati, ekg-forandringer, kramper og malignt neuroleptikasyndrom [18].

Clozapin omsættes bl.a. af CYP1A2 [16]. Plasmakoncentrationen af clozapin er vist at øges med 48% hos ikkerygere i forhold til rygere. Dette betyder, at rygere har behov for højere dosis end ikkerygere for at opnå tilsvarende plasmakoncentrationer. Ved rygestop vil man se stigende plasmakoncentration med risiko for bivirkninger og toksicitet [7], og omvendt ved genoptagelse af rygning vil man forvente nedsat antipsykotisk effekt. Ved rygestop anbefales dosisreduktion med op til 50% over 2-4 uger [18]. Ideelt set bør man følge plasmakoncentrationerne af clozapin før og efter rygestop, så behandlingen løbende tilrettes, og plasmakoncentrationen kan holdes så stabil som muligt.

Theophyllin er indiceret til behandling af astma og KOL, men er pga. alvorlige bivirkninger ikke længere et særlig anvendt lægemiddel [20]. Det omsættes stort set kun af CYP1A2 [16]. Halveringstiden er hos rygere 4,3 timer sammenlignet med 7 timer hos ikkerygere, og rygning øger clearance med 126%. Rygere har derfor behov for øget dosis, og i forbindelse med rygestop bør dosis reduceres med 25-30% efter en uge [18].

Koffein nævnes også pga. det store forbrug af kaffe i Danmark, og fordi koffeinbivirkninger kan risikere at forhindre et ellers succesfuldt rygestop. Koffein omsættes også af CYP1A2, og plasmakoncentrationen af koffein er fundet at være 2-3 gange højere hos ikkerygere end hos rygere [18]. Rygestop vil forventeligt øge koffeinrelaterede bivirkninger som hovedpine, anspændthed, uro og søvnproblemer, især hvis rygestoppet giver anledning til øget kaffeforbrug.

INTERAKTIONER MELLEM RYGESTOPMIDLER OG ANDRE LÆGEMIDLER

Der er ikke beskrevet alvorlige interaktioner mellem nikotin og lægemidler. Sammen med bupropion kan hypertension forekomme, hvorfor blodtryk bør monitoreres ved samtidig behandling [18].

Der er ikke fundet nogen beskrevne lægemiddelinteraktioner med vareniclin [18].

Bupropion er en potent hæmmer af CYP2D6, hvorfor interaktioner med lægemidler, der omsættes af dette enzym, kan forekomme. Hæmning af CYP2D6 kan medføre forhøjet koncentration af f.eks. ADHD-midler (atomoxetin), en række antidepressiva (herunder især de tricykliske antidepressiva (TCA) og vortioxetin), antipsykotika (aripiprazol, brexpiprazol), antiarytmika (propafenon, flecainid, metoprolol) samt eliglustat og tetrabenazin. Hæmning kan ligeledes medføre nedsat omdannelse af inaktive lægemidler til aktive substanser, f.eks. tamoxifen, tramadol og kodein [23].

Farmakodynamisk er der ved kombination med serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI, opioider, monoaminoxidase (MAO)-hæmmere) øget risiko for serotonerge bivirkninger, herunder serotonergt syndrom. MAO-hæmmere (f.eks. linezolid, rasagilin, isocarboxazid) medfører desuden risiko for hypertensive reaktioner via effekt på katekolaminsystemet [23].

Kramper er en kendt bivirkning ved bupropion, og samtidig behandling med lægemidler, der sænker krampetærsklen, frarådes [23].

Interaktioner mellem bupropion og andre lægemidler er, som for rygning, fundet via opslag i Stockley's Interactions Checker og fremgår af **Tabel 3** [18].

TABEL 3 Alfabetisk oversigt over lægemiddelgrupper, der har interaktion med bupropion, og den opmærksomhed, det forudsætter [18].

Lægemiddel	Kommentarer	Opmærksomhed på
<i>ADHD-midler</i>		
Atomoxetin	Atomoxetin omsættes primært af CYP2D6 En anden potent CYP2D6-hæmmer: paroxetin, er vist at øge AUC 6,5 x, Cmax 3,5 x og T _{1/2} 2,5 x for atomoxetin	Bivirkninger og effekt og dermed behov for dosisjustering
Lisdexamfetamin	Der er en teoretisk forøget mulighed for serotoninergt syndrom ved anvendelse af de 2 lægemidler samtidig	Serotonerge symptomer: kvalme, opkast, diarré, palpitationer, agitation, og dermed behov for dosisjustering
<i>Antidepressiva</i>		
SSRI	For citalopram er der set øgning af AUC med 39% og Cmax med 30% ved tillæg af bupropion Der er ikke påvist ændringer i Cmin af fluoxetin eller paroxetin Der er en mulig risiko for serotoninergt syndrom ved administration af bupropion samtidig med serotonerge stoffer, dette er dog kun dokumenteret kasuistisk og skyldes formentligt, at bupropion kan øge disse stoffers plasmakoncentrationer nærmere end det skyldes additive serotonerge effekter	Serotonerge symptomer: kvalme, opkast, diarré, palpitationer, agitation, og dermed behov for dosisjustering
NaSSA: mirtazapin, mianserin	Nedbrydes af CYP2D6 Ved samtidig anvendelse med bupropion må der forventes højere plasmakoncentration af NaSSA, ligesom der er en teoretisk forøget mulighed for serotoninergt syndrom	Serotonerge symptomer: kvalme, opkast, diarré, palpitationer, agitation, og dermed behov for dosisjustering
TCA	De fleste omsættes i væsentlig grad af CYP2D6 til aktive og/eller inaktive metabolitter Bupropionbehandling er vist at forøge Cmax og AUC af en enkelt dosis desipramin hhv. 2 og 5 x i et farmakokinetisk studie Andre TCA er ikke regelret undersøgt, hvorfor en klasseeffekt ikke kan fastslås Der er kasuistiske rapporter om 3-4 x forøgede plasmakoncentrationer af hhv. nortriptylin og imipramin ved samtidig brug af bupropion	Serotonerge symptomer: kvalme, opkast, diarré, palpitationer, agitation, og dermed behov for dosisjustering Overvej at nedsætte startdosis af TCA med 50% ved samtidig brug af CYP2D6-hæmmere
SNRI: venlafaxin, duloxetin	Nedbrydes af CYP2D6 Ved samtidig anvendelse med bupropion er der teoretisk forøget mulighed for serotoninergt syndrom Venlafaxin omsættes til en ækvipotent metabolit: ODV, af CYP2D6, en forandret ratio mellem venlafaxin og ODV bør dog ikke ændre på den kliniske effekt, da de er ækvipotente Hos 3 patienter er der dog beskrevet forhøjede plasmaniveauer ved opstart af bupropion, hvoraf 2 oplevede serotonerge bivirkninger	Serotonerge symptomer: kvalme, opkast, diarré, palpitationer, agitation, og dermed behov for dosisjustering
Vortioxetin	Vortioxetin omsættes af CYP2D6 Samtidig brug af bupropion øger Cmax og AUC for vortioxetin ca. 2 x	Serotonerge symptomer: kvalme, opkast, diarré, palpitationer, agitation, og dermed behov for dosisjustering
<i>Antipsykotika</i>	Generelt anbefaler producenten af bupropion at eftersom både bupropion og antipsykotika kan sænke krampetærsklen bør bupropiondosis højst være 150 mg dgl. ved samtidig behandling Dette er baseret på teoretiske antagelser og er ikke fundet beskrevet i klinisk sammenhæng	
Aripiprazol og brexpiprazol	Begge omsættes af CYP3A4 og CYP2D6 AUC og Cmax forventes teoretisk at øges 4,5-5 x ved samtidig anvendelse af en stærk CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmer	Dosis bør halveres hos patienter, der tager potente CYP2D6-hæmmere Ved samtidig behandling med en CYP3A4-hæmmer oveni anbefales 1/4 dosis Depotinjektionsbehandling, aripiprazol: Dosis bør nedsættes med 100 mg ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmer alene Ved både CYP2D6-hæmmer og CYP3A4-hæmmer bør dosis halveres
Antiarytmika: betablokkere, propafenon, flecainid	Samtidig anvendelse af antiarytmika der omsættes af CYP2D6 medfører forøget risiko for bivirkninger	Bivirkninger og dermed behov for dosisjustering
Elioglutat	Elioglutat omsættes af CYP2D6 og CYP3A4 Samtidig brug med CYP2D6-hæmmeren paroxetin er vist at øge AUC og Cmax hhv. 8,9 og 7,3 x og en lignende effekt må forventes ved samtidig anvendelse med bupropion	Bivirkninger og dermed behov for dosisjustering Samtidig brug af stærke-moderate CYP2D6-hæmmere sammen med stærke-moderate CYP3A-hæmmere er kontraindiceret
Tetrabenazin	Paroxetin ^a øger AUC hhv. 3 og 9 x og Cmax op til 2,4 x for tetrabenazins 2 aktive metabolitter	Bivirkninger og dermed behov for dosisjustering Maks.-dosis bør ikke overstige 50 mg
Carbamazepin ^b	Carbamazepin er vist at nedsætte Cmax og AUC for bupropion med hhv. 87% og 90% sammenlignet med placebo, til gengæld blev de samme parametre for den aktive metabolit hydroxybupropion øget med hhv. 50% og 71% Effekten skyldes muligvis, at carbamazepin inducerer CYP2B6 og dermed øger bupropions omsætning Hydroxybupropion er 1/2 så potent som moderstoffet, hvorfor interaktionen umiddelbart ville forventes at medføre nedsat effekt af bupropion, men produktresuméet angiver, at de kliniske konsekvenser af ændringer i bupropion-hydroxybupropion-forholdet endnu ikke kendes	Manglende effekt af bupropion samt bivirkninger af hydroxybupropion og dermed behov for dosisjustering
MAO-hæmmere: isocarboxazid, linezolid, selektive MAO-B-hæmmere	På teoretisk basis kan samtidig anvendelse af bupropion og MAO-hæmmere medføre forøget risiko for bivirkninger i form af især hypertensive reaktioner, da de begge påvirker katekolamintransmittersystemer via forskellige mekanismer Interaktionen er dog primært teoretisk og der foreligger ikke klinisk evidens	Samtidig brug er kontraindiceret Der bør gå ≥ 14 dage mellem seponering af irreversible MAO-hæmmere og opstart af bupropion
Tramadol, codein	Manglende effekt pga. nedsat dannelse af aktiv metabolit Der er en teoretisk forøget mulighed for serotoninergt syndrom ved anvendelse af de 2 lægemidler samtidig hvilket der dog ikke foreligger klinisk evidens for	Serotonerge symptomer: kvalme, opkast, diarré, palpitationer, agitation, og dermed behov for dosisjustering

Fortsættes >

TABEL 3 FORTSAT Alfabetisk oversigt over lægemiddelgrupper, der har interaktion med bupropion, og den opmærksomhed, det forudsætter [18].

Lægemiddel	Kommentarer	Opmærksomhed på
Tamoxifen	Tamoxifen omsættes i leveren af CYP2D6 og CYP3A4/5 til aktive metabolitter, hvoraf 2, herunder endoxifen, er 30-100 × mere potente end moderstoffet. Der er fundet ca. 75% lavere endoxifenplasmakonzentration hos patienter med CYP2D6 poor metabolizer status hvilket kan medføre nedsat behandlingseffekt, tilsvarende er der risiko for interaktion ved samtidig administration af CYP2D6-hæmmere, herunder bupropion. Således er endoxifenplasmakonzentrationen fundet at være 12 × højere før opstart af paroxetin* hos patienter der tog tamoxifen.	Samtidig behandling med tamoxifen og potente CYP2D6-hæmmere bør undgås.
Valproat	Ved samtidig administration er det vist, at plasmakonzentrationen af bupropions metabolit, hydroxybupropion, fordobles uafhængigt af bupropion. De kliniske konsekvenser af ændringer i bupropion-hydroxybupropion-forholdet kendes ikke.	Bivirkninger og dermed behov for dosisjustering.

AUC = area under the curve, arealet under en plasmakonzentrations-tids-kurve efter lægemiddeldindgift; C_{max} = den maks. plasmakonzentration efter lægemiddeldindgift; C_{min} = den min. plasmakonzentration efter lægemiddeldindgift; MAO-B = monoaminooxidase type B; NaSSA = noradrenerge og specifikke serotonerge antidepressiva; ODV = O-desmethylvenlafaxin; SSRI = selektive serotoninreoptagshæmmere; TCA = tricykliske antidepressiva.

a) En anden CYP2D6-hæmmer.

b) Gælder muligvis også fosphenytoin og phenobarbital, dog ikke påvist.

KONKLUSION

Tobaksrygning kan påvirke plasmakonzentrationen af lægemidler omsat via enzymet CYP1A2 som f.eks. clozapin og theophyllin. Dette betyder, at rygestop kan medføre stigende plasmakonzentration af disse lægemidler og dermed bivirkninger, mens genoptagelse af rygning kan medføre nedsat effekt.

Blandt rygestopmidler har bupropion en række mere eller mindre klinisk betydende interaktioner, især i forhold til psykofarmaka. Øvrige rygestopmidler har ingen klinisk betydende interaktioner.

Man kan tage højde for ovennævnte interaktioner, hvis blot patienter og behandlere i forbindelse med større ændringer i patientens rygestatus er opmærksomme på behov herfor – vurderet ud fra det kliniske billede af effekt og bivirkninger samt evt. plasmakonzentrationsmålinger.

Korrespondance *Maija Bruun Haastrup*. E-mail: majja@rsyd.dk

Antaget 21. juni 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. august 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V02220117

SUMMARY

Smoking cessation and drug interactions

Helle Karkov Lindberg Madsen, Mette Gulløv, Ingeborg Farver-Vestergaard, Peter Hjort, Lars Peter Nielsen, Anders Løkke & Maija Bruun Haastrup

Ugeskr Læger 2022;184:V02220117

Tobacco smoke can cause drug interactions by induction of CYP1A2, which metabolizes drugs like clozapine, olanzapine and theophylline. This means that smokers need higher doses to achieve the same plasma concentrations as non-smokers. Furthermore, smoking cessation can cause an increase in plasma concentrations of drugs metabolised by CYP1A2, which in turn may lead to adverse effects. Of the drugs used for smoking cessation only bupropione has clinically relevant interactions. All of these situations may be handled by dose adjustment.

REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen, 2021. Danskernes rygevaner 2020. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Danskernes-rygevaner-2020-del-1> (15. dec 2021).
2. Hecht SS, DeMarini DM. Tobacco smoke and its constituents. I: Baan RA, Stewart BW, Straif K, red. Tumour site concordance and mechanisms of carcinogenesis. International Agency for Research on Cancer, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570328/> (15. dec 2021).
3. Sundhedsstyrelsen, 2018. Forebyggelsespakke – tobak. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2018/Forebyggelsespakker/Tobak.ashx> (15. dec 2021).
4. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):259-73.
5. Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1978;6(1):7-39.
6. Miljøstyrelsen. Basisviden om PAH, 2002. <https://www2.mst.dk/udgiv/publikationer/2002/87-7972-303-9/html/kap03.htm> (15. dec 2021).
7. Sundhedsstyrelsen. Rygestop og psykiatri, 2021. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Rygestop-og-psykiatri> (15. dec 2021).
8. Anderson GD, Chan L-N. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(11):1353-1368.
9. Drugs and the liver: metabolism and mechanisms of injury – UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury?search=cyp1a2&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (15.12.2021).
10. Wang B, Zhou S-F. Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development. *Curr Med Chem*. 2009;16(31):4066-218.
11. Skov K, Laursen T. Interaktioner og Interaktionsdatabasen. *Rationel farmakoterapi* nr. 6, 2015.
12. Monostory K, Pascucci J-M, Kóbori L, Dvorak Z. Hormonal regulation of CYP1A expression. *Drug Metab Rev*. 2009;41(4):547-72.
13. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(6):425-38.
14. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L et al. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(12):1049-53.
15. Kræftens Bekæmpelse. Nikotin, 2021. <https://www.cancer.dk/forebyg/undga-roeg-og-rygning/fakta-om-rygning/nikotin/> (15. dec 2021).
16. IBM Micromedex (R) DRUGDEX (R) (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. <https://www.micromedexsolutions.com>.
17. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*. 2001;15(6):469-94.
18. Stockley's Drug Interactions Database. <https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-interactions-checker/>.
19. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Rygeophør, 2020 (rev. udg. 2022). <https://lungemedicin.dk/rygeophoer/> (15.12.2021).
20. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/798>.
21. Van der Plas A, Pouly S, Blanc N et al. Impact of switching to a heat-not-burn tobacco product on CYP1A2 activity. *Toxicol Rep*. 2020;7:1480-1486.
22. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Peng M et al. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):836-8.
23. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé. www.produktresume.dk (15. dec 2021).