

# Tobakksrøyking og interaksjoner med legemidler

Tobakksrøyking induserer legemiddelmetaboliserende enzymer. Røykere har derfor høyere dosebehov enn ikke-røykere av for eksempel klorazepin, olanzapin og teofyllin. Ved røykeslutt oppheves denne induksjonen, med fare for bivirkninger dersom dosen ikke reduseres.

Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

Legemiddelinteraksjoner oppstår som oftest når to legemidler kombineres. Næringsmidler, naturmidler, rus- og nytelsesmidler kan imidlertid også påvirke effekten av legemidler. Et aktuelt eksempel er tobakksrøyking, som kan påvirke både farmakodynamikk og farmakokinetikk av legemidler (1–3). Den farmakodynamiske effekten er primært knyttet til blodtrykksstigning, den farmakokinetiske effekten skyldes økt metabolisme som følge av enzyminduksjon av cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) og uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT). I forhold til legemiddelinteraksjoner regnes den farmakokinetiske effekten av tobakksrøyking som viktigere enn den farmakodynamiske.

Selv om andelen tobakksrøykere gradvis er blitt redusert de siste 30 årene, er det fortsatt om lag en firedel av den norske befolkningen som røyker daglig. I enkelte pasientgrupper er andelen vesentlig større, og ved tilstander som kronisk obstruktiv lungesykdom og schizofreni er andelen røykere spesielt høy. Teofyllin, klorazepin og olanzapin er viktige eksempler på legemidler som brukes i disse pasientgruppene og som påvirkes av tobakksrøyking. Interaksjoner med disse og flere andre legemidler (tab 1) kan få betydelige kliniske konsekvenser. Her belyses aspekter ved interaksjoner mellom legemidler og tobakksrøyk som klinikere bør være klar over.

## Materiale og metode

Artikkelen bygger på forfatternes egen erfaring innen feltet, supplert med ikke-systematiske litteratursøk i PubMed.

## Hva induserer metabolismen?

Tobakksrøyk inneholder nærmere 5 000 ulike stoffer. I røyken foreligger 10 % av stoffene i gassfase, resten foreligger som partikler. Gassfasen inneholder blant annet karbonmonoksid, karbondioksid, ammoniakk og benzen. I partiklene finnes blant annet tjære, nikotin og polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH). Sistnevnte dannes ved ufullstendig forbrenning av organisk materiale og er ansvarlig for tobakksrøykens induksjon av metaboliserende enzymer (fig 1).

Induksjonen skjer ved at polysykliske aromatiske hydrokarboner aktiverer kjerne-reseptorer som regulerer avlesning (transkripsjon) av gener som koder for CYP1A1, CYP1A2 og UGT-enzymene. CYP1A1 aktiverer prokarsinogene stoffer, og den økte risikoen for lungekreft hos røykere er assosiert med tobakksrøykingens induksjon av dette enzymet (1). CYP1A2 er viktig i legemiddelmetabolisme, og tobakksrøykingens induksjon av dette enzymet er hovedårsaken til legemiddelinteraksjoner (1). UGT-enzymfamilien kobler glukuronsyre på endogene og eksogene stoffer. Den består av mange ulike enzymer, og en rekke av dem er involvert i omsetning av legemidler (4). Polysykliske aromatiske hydrokarboner har trolig ulik induserende effekt på forskjellige UGT-enzymene, og det er derfor variabelt i hvilken grad tobakksrøyking påvirker legemidler som glukuronideres (1).

## Induksjon og antall sigaretter

I noen få studier har man undersøkt om antall røykte sigaretter er av betydning for enzyminduksjonen. I en studie med CYP1A2-substratet koffein var det økende induksjonsgrad fra én til ti sigaretter per dag, men ingen vesentlig økning ved større forbruk enn dette (5). Tilsvarende ble det i en annen studie med CYP1A2-substratene klorazepin og olanzapin ikke observert forskjeller i plasmakonsentrasjonen hos schizofrene som røykte henholdsvis 7–12 og mer enn 12 sigaretter per dag (6). I denne studien var det ikke noen som røykte under sju sigaretter per dag. Hos ikke-røykerne var plasmakonsentrasjonen i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos røykerne.

De aller fleste røykere røyker rundt ti sigaretter eller mer per dag. Det betyr i praksis at det primært er røyking/ikke-røyking og i mindre grad antall sigaretter som er relevant i forhold til legemiddelinteraksjoner. Interaksjonsgraden av røyking varierer imidlertid mye mellom ulike individer, helt uavhengig av antall sigaretter per dag. Dette kan skyldes genetiske forhold, men foreløpig er det begrenset kunnskap om dette. Genanalyse av CYP1A2 er derfor ikke tilgjengelig som

et praktisk verktøy for å forutsi interaksjonsgrad mellom legemidler og tobakksrøyk.

## Varighet etter røykeslutt

Ved røykeslutt vil induksjonen reverseres og enzymaktiviteten gradvis reduseres tilbake til pasientens habitualnivå. I en studie fant man en halveringstid på omtrent to dager for reversering av induksjonseffekten (7). Det betyr at induksjonseffekten er omtrent halvert allerede etter to dager og redusert til 25 % etter fire. Etter omtrent ti dager vil induksjonseffekten være helt reversert.

Fordi det ikke er nikotinet i tobakksrøyken som er ansvarlig for induksjonen av metaboliserende enzymer, vil induksjonseffekten også opphøre ved overgang til andre nikotinholdige produkter, som snus eller legemidler.

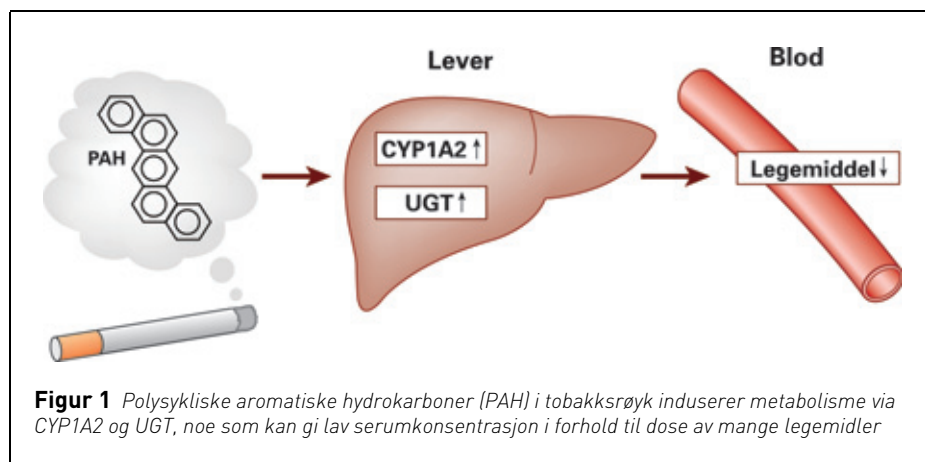
## Kliniske konsekvenser

Den induserende effekten av tobakksrøyking fører til lavere plasmakonsentrasjoner ved en gitt dosering av en rekke legemidler som metaboliseres av CYP1A2 og/eller UGT (tab 1). For de fleste røykere innebærer dette økt dosebehov for å oppnå tilfredsstillende terapeutisk effekt. Så lenge dosen er oppjustert for å kompensere for induksjonen, har imidlertid interaksjonen ingen praktisk betydning.

Et interessant fenomen er at mer enn 80 % av pasientene med schizofreni røyker (6). Det betyr at standard anbefalt dosering av klorazepin og olanzapin primært er tilpasset røykernes behov. Dermed kan ikke-røykerne være utsatt for en høyere bivirkningsrisiko ved bruk av vanlige standarddoser. Hos ikke-røykere er det derfor ekstra viktig å være oppmerksom på bivirkninger og moni-

## Hovedbudskap

- Tobakksrøyk inneholder stoffer som induserer metabolismen av en rekke legemidler via enzymene CYP1A2 og UGT
- Ved røykeslutt/midlertidig opphold er det fare for overdosering og bivirkninger av aktuelle legemidler hvis dosen ikke reduseres
- Siden enzyminduksjonen ikke skyldes nikotin, er faren for overdosering og bivirkninger den samme ved overgang til andre nikotinholdige produkter



**Figur 1** Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) i tobakksrøyk inducerer metabolisme via CYP1A2 og UGT, noe som kan gi lav serumkonsentrasjon i forhold til dose av mange legemidler

torere serumkonsentrasjonen etter oppstart av behandling med klozapin eller olanzapin.

Det er rapportert mange bivirkningstilfeller av klozapin i forbindelse med røykeslutt (8–11). Munntørrhet, forvirring, sedasjon, tåkesyn, muskelspasmer og krampeanfallet har typisk oppstått etter 10–14 dager når ikke dosereduksjoner er blitt foretatt. I det mest alvorlige tilfellet ble pasienten liggende i koma i flere dager som følge av et tonisk-klonisk anfall. I de rapporterte bivirkningstilfellene har serumkonsentrasjonen av klozapin vært økt til det 2–4-dobbelte etter røykeslutt.

**Tabell 1** Legemidler som påvirkes av tobakksrøyking gjennom induksjon av CYP1A2 og/eller UGT. I studier der effekten av tobakksrøyk er blitt undersøkt, er serumkonsentrasjonen av disse midlene rapportert å være omtrent halvert hos røykere sammenliknet med ikke-røykere

Legemiddel	CYP1A2	UGT <sup>1</sup>
Duloksetin	+	
Erlotinib	+	
Flekainid <sup>2</sup>	+	
Fluvoksamin	+	
Haloperidol	(+)	+
Klorpromazin	+	
Klozapin	+	(+)
Koffein	+	
Olanzapin	+	(+)
Oksazepam		+
Propranolol	+	+
Riluzol	+	
Ropinirol	+	
Teofyllin	+	
Warfarin <sup>2</sup>	+	

<sup>1</sup> Tobakksrøyk har varierende induserende effekt på ulike UGT-enzymmer. Derfor vil ikke alle legemidler som settes for glukuronidering via UGT påvirkes av røyking (to slike eksempler er morfin og paracetamol)

<sup>2</sup> Reduksjonen i serumkonsentrasjon vil for de fleste pasienter være mindre enn 50 %, men legemidlet har liten terapeutisk bredde. Interaksjonen med tobakksrøyk kan dermed likevel få betydelige kliniske konsekvenser

Tilsvarende økninger i serumkonsentrasjon er også rapportert av olanzapin (8), men det er publisert færre bivirkningstilfeller for olanzapin enn klozapin. Dosereduksjon, monitorering av ev. bivirkninger og serumkonsentrasjonsmålinger er uansett viktig for begge legemidlene i forbindelse med røykeslutt. Dette gjelder også ved temporært opphold eller kraftig reduksjon i røykingen, som ved innleggelse i institusjon.

Teofyllin og warfarin er det også grunn til å være spesielt oppmerksom på. Begge har smalt terapeutisk vindu og metaboliseres via CYP1A2. Teofyllin er fortsatt aktuelt i behandlingen av kronisk obstruktiv lungesykdom, der pasientene ofte er storrykere. Det er vist at røyking gir omtrent en dobling i omsetningshastigheten, og ved røykeslutt kan følgelig en dobling i plasmakonsentrasjonen forventes. Det er imidlertid store variasjoner fra person til person. Monitorering av symptomer og serumkonsentrasjonsmåling av teofyllin i forbindelse med røykeslutt er derfor viktig. Når det gjelder warfarin, er data om effekten av røyking og røykeslutt på INR-verdien motstridende. Dette kan skyldes at det er den minst aktive enantiomeren, R-warfarin, som er substrat for CYP1A2. Uansett vil det være god praksis å monitorere INR-verdien i forbindelse med røykeslutt.

De andre legemidlene i tabell 1 har større terapeutisk bredde, og konsekvensene av en fordobling av serumkonsentrasjonen vil være mindre for disse enn for midlene nevnt over. Likevel vil det være rasjonelt å gjøre en klinisk vurdering av eventuelle bivirkninger også av disse midlene i forbindelse med røykeslutt. For legemidler der monitorering av serumkonsentrasjonen er en del av kvalitets-sikringen av behandlingen, bør det gjøres kontrollmålinger ved behov.

I tillegg til at det inngår i noen legemidler, er koffein et sentralt innholdsstoff i kaffe. Det kan derfor også oppstå ubehagelige effekter av kaffedrikking i forbindelse med røykeslutt hvis ikke koffeininntaket reduseres.

## Konklusjon

Tobakksrøyking inducerer metabolismen av en rekke legemidler. Maksimal induksjons-

effekt oppnås ved røyking av 7–10 sigaretter daglig, og induksjonseffekten er fullstendig reversert omtrent ti dager etter røykeslutt. Interaksjonen med tobakksrøyk medfører høyere dosebehov av aktuelle legemidler blant røykere. Den innebærer i tillegg fare for overdosering og bivirkninger ved røykeslutt, også ved overgang til andre nikotinholdige produkter, som snus eller legemidler.

Røyking er helseskadelig, og interaksjon med legemidler må ikke bli en grunn til at pasienter ikke slutter å røyke. For legemidler som påvirkes er det imidlertid viktig å monitorere symptomer og eventuelt måle serumkonsentrasjonen av legemidlet i forbindelse med røykeslutt eller ved kraftig reduksjon i røykingen, for eksempel ved innleggelse i sykehus. I mange tilfeller vil også en dose-reduksjon være nødvendig.

## Espen Molden

espen.molden@farmasi.uio.no  
Farmasøytisk institutt  
Universitetet i Oslo  
Postboks 1068 Blindern  
0316 Oslo  
og  
Psykofarmakologisk avdeling  
Diakonhjemmet Sykehus

## Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs hospital  
og  
Institutt for laboratoriemedisin, barne- og  
kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 425–38.
- Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001; 15: 469–94.
- Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1917–21.
- Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 97–132.
- Tantcheva-Poor I, Zaigler M, Rietbrock S et al. Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 131–44.
- 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: 1049–53.
- Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 178–84.
- Zullino DF, Delessert D, Eap CB et al. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 141–3.
- Derenne JL, Baldessarini RJ. Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report. *Am J Ther* 2005; 12: 469–71.
- McCarthy RH. Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 210–1.
- Skogh E, Bengtsson F, Nordin C. Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 580–2.

Manuskriptet ble mottatt 8.8. 2008 og godkjent 8.1. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.