

Rökning kan minska effekten av läkemedel

Att rökning kan orsaka många sjukdomar är allmänt känt. Att rökning dessutom kan minska effekten av flera läkemedel är inte lika välkänt. I de flesta fall beror den minskade effekten på ökad metabolism av läkemedel. Interaktioner mellan rökning och läkemedel har framför allt belagts hos cigarrettrökare. Man anser att det är tjärämnen i den inhalerade röken som inducerar vissa metaboliserande enzymer, troligen också vissa transportproteiner (se 1).

Snabbare metabolism via enzymet CYP1A2

Det är sedan länge belagt att rökare metaboliserar **koffein** och **teofyllin** mycket snabbare än icke-rökare. Båda substanserna metaboliseras i hög grad via enzymet CYP1A2. Clearance av koffein är dubbelt så hög hos vanerökare (mer än 12 cigaretter per dag) än hos icke-rökare. För att uppnå samma nivå av koffein i serum, måste rökare därför dricka ungefär dubbelt så mycket kaffe per dag, jämfört med icke-rökare (2,3).

Rökning ökar kraftigt metabolismen av **klozapin** (Leponex). Vid en given dos av klozapin får rökare i genomsnitt knappt hälften så höga nivåer i serum. Även **olanzapin** (Zyprexa) metaboliseras snabbare hos rökare, men effekten är mindre uttalad än för klozapin. Eftersom den antipsykotiska effekten i viss grad är relaterad till serumnivåerna av läkemedlen kan rökare behöva behandlas med högre doser än icke-rökare (4,5).

Även **melatonin** (Circadin), **ropinirol** (Requip, Adartrel), **duloxetin** (Cymbalta, Yentreve), **propranolol** (Inderal) och **mexiletin** (Mexitil) metaboliseras via CYP1A2, och man har sett att metabolismen är snabbare hos rökare (6-10). Det finns en klar risk för att behandlingseffekten blir mindre hos rökare. Man kan behöva öka dosen.

Erlotinib (Tarceva) är en tyrosinkinashämmare som används mot pancreascancer. Hos rökare blir arean under plasmakurvan bara cirka hälften så stor som hos icke-rökare, vilket i praktiken innebär att de får hälften så hög dos. Det är alltså hög risk för sämre behandlingseffekt hos patienter som röker (11, 12)!

Cinacalcet (Mimpara) metaboliseras delvis via CYP1A2 (13). Det är oklart hur mycket det betyder för effekten på parathormonnivån, men det är troligt att rökvanorna påverkar dosbehovet.

Zolmitriptan (Zomig) metaboliseras via CYP1A2, men det tycks inte vara utrett i vilken grad rökning påverkar farmakokinetiken eller effekten (14).

Sämre effekt av TNF-alfa-antagonister

Det är känt att rökare har högre risk att insjukna i reumatoid artrit, och får oftast svårare symtom. De tycks också få sämre svar på TNF-alfa-antagonister, jämfört med icke-rökare (15). Mekanismen bakom detta är inte klarlagd. Rökning tycks öka TNF-alfa-produktionen i kroppen (16).

Rökstopp kan leda till överdosering

När man slutar röka normaliseras funktionen hos CYP1A2 på 1-2 veckor (17). Då finns det anledning att dra ner på kaffedrickandet, för att inte riskera överdosering av koffein. Det kan också finnas behov att minska dosen av några läkemedel för att undvika att plasmanivåerna stiger alltför högt.

Vissa läkemedel kan ha motsatt effekt

Det är känt att **kombinerade P-piller** i viss mån kan hämma effekten av CYP1A2, och motverka rökningens effekt på metabolismen av teofyllin (18). Men kombinationen P-piller och rökning är förstås inte att rekommendera!

Starka hämmare av enzymet CYP1A2 är **fluvoxamin** (ett SSRI-preparat) och **ciprofloxacin**. Även H2-blockaren **cimetidin** och de antiarytmiska medlen **mexiletin** (Mexitil) och **propafenon** (Rytmonorm) hämmar CYP1A2 (19-22). Hämmad enzymaktivitet kan leda till höga nivåer och allvarliga biverkningar av läkemedel som metaboliseras via CYP1A2. Hur stor nettoeffekten blir beror på genetiska faktorer, alternativa eliminationsvägar, annan samtidig medicinering, kostvanor och rökvanor. Men var beredd på att doserna kan behöva justeras nedåt!

Ellen Vinge, klinisk farmakolog

Läkemedelsnytt 2010; nr 7 (20 augusti)

Referenslista till "Rökning och läkemedel":

1. Molden E, Spigset O. Tobakksrøyking og interaksjoner med legemidler. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009;129(7):632-3.
2. Parsons WD, Neims AH. Effect of smoking on caffeine clearance. Clin Pharmacol Ther. 1978; 24(1):40-5.
3. Cusack B, Kelly JG, Lavan J, Noel J, O'Malley K. Theophylline kinetics in relation to age: the importance of smoking. Br J Clin Pharmacol. 1980;10(2):109-14.
4. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(12): 1049-53.
5. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. Clin Pharmacokinet. 2007;46(5):359-88.
6. Ursing C, von Bahr C, Brismar K, Røjdmark S. Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61(3):197-201.
7. Juergens TM. Adverse effects of ropinirole-treated restless leg syndrome (RLS) during smoking cessation. J Clin Sleep Med. 2008;4(4):371-2.
8. Cymbalta. FASS-text (www.FASS.se)
9. Walle T, Walle UK, Cowart TD, Conradi EC, Gaffney TE. Selective induction of propranolol metabolism by smoking: additional effects on renal clearance of metabolites. J Pharmacol Exp Ther. 1987;241(3):928-33.
10. Nakajima M, Kobayashi K, Shimada N, Tokudome S, Yamamoto T, Kuroiwa Y. Involvement of CYP1A2 in mexiletine metabolism. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(1):55-62.
11. Waller LL, Miller AA, Petty WJ. Using erlotinib to treat patients with non-small cell lung cancer who continue to smoke. Lung Cancer. 2010;67(1):12-6.
12. Hughes AN, et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. J Clin Oncol. 2009;27(8):1220-6.
13. Mimpara. FASS-text (www.FASS.se)
14. Dixon R, French S, Kemp J, Sellers M, Yates R. The metabolism of zolmitriptan: effects of an inducer and an inhibitor of cytochrome p450 on its pharmacokinetics in healthy volunteers. Clin Drug Investig. 1998;15(6):515-22.
15. Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. J Clin Rheumatol. 2010;16(1):15-8.
16. Tanni SE, Pelegrino NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. J Inflamm (Lond). 2010;7:29
17. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(2):178-84.
18. Tornatore KM, Kanarkowski R, McCarthy TL, Gardner MJ, Yurchak AM, Jusko WJ. Effect of chronic oral contraceptive steroids on theophylline disposition. Eur J Clin Pharmacol. 1982;23(2):129-34.
19. Chiu CC, Lane HY, Huang MC, Liu HC, Jann MW, Hon YY, Chang WH, Lu ML. Dose-dependent alternations in the pharmacokinetics of olanzapine during coadministration of fluvoxamine in patients with schizophrenia. J Clin Pharmacol. 2004;44(12): 1385-90.
20. Labbé L, Robitaille NM, Lefez C, Potvin D, Gilbert M, O'Hara G, Turgeon J. Effects of ciprofloxacin on the stereoselective disposition of mexiletine in man. Ther Drug Monit. 2004;26(5):492-8.
21. Konishi H, Morita K, Minouchi T, Yamaji A. Preferential inhibition of CYP1A enzymes in hepatic microsomes by mexiletine. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1999;24(2):149-53.
22. Michaud V, Mouksassi MS, Labbé L, Bélanger PM, Ferron LA, Gilbert M, Grech-Bélanger O, Turgeon J. Inhibitory effects of propafenone on the pharmacokinetics of caffeine in humans. Ther Drug Monit. 2006;28(6):779-83.

Tillägg 2013-01-09:

Astma-KOL:

Rökare med lindrig astma hade sämre effekt av flutikason (Chalmers et al. Thorax 2002;57:226–230)

Prednisolon 40 mg/dag i 2 veckor gav sämre effekt hos astma-patienter som var aktiva rökare (Chaudhuri R, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(11):1308-11.

Inhalationssteroider har sämre effekt hos KOL-patienter är aktiva rökare (Van Overveld FJ et al. J Physiol Pharmacol 2006; 57 (Supp 4): 273-282).

Gastroenterologi:

Sämre resultat av eradikering av H pylori hos rökare än hos icke-rökare (Kamada T et al. Helicobacter. 1999;4(3):204-10; Namiot DB et al. Adv Med Sci. 2008;53(2):310-5. doi: 10.2478/v10039-008-0043-7.).

Ingen statistisk skillnad i eradikeringsgrad mellan rökare och icke-rökare, men chansen för lyckad eradikering av H pylori tycks vara omvänt relaterad till antalet cigaretter per dag (Sereni G et al. World J Gastroenterol. 2012; 18(33): 4542–4548).

Psykiatri

Aktiva rökare eliminerar perfenazin (Trilafon) snabbare än icke-rökare, oavsett ras (Jin Y et al. Journal of Clinical Pharmacology, 2010;50:73-80).

Rökstopp ledde till akut metadon-överdosering hos en patient som länge haft stabil metadon-behandling på grund av smärta (Wahawisan J et al. Ann Pharmacother. 2011 Jun;45(6):e34. doi: 10.1345/aph.1P759).

Översiktsartiklar:

Kroon L. Drug interactions with smoking. Am J Health Syst Pharm. 2007 Sep 15;64(18):1917-21.

Petros WP et al. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment. Pharmacotherapy 2012;32:920-921).