



## Rygestop og psykiatri



Betydning af tobaksrygning og rygestop for  
psykiatriske symptomer og behovet for psykofarmaka

## **Rygestop og psykiatri**

Betydning af tobaksrygning og rygestop for psykiatriske symptomer og behovet for psykofarmaka

© Sundhedsstyrelsen, 2021.  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

**Elektronisk ISBN:** 978-87-7014-356-1  
**Den trykte versions ISBN:** 978-87-7014-356-1

**Sprog:** Dansk  
**Version:** 1  
**Versionsdato:** 14. juni 2021  
**Format:** pdf

Rapporten er udarbejdet af Institut for Lægemediddesign og Farmakologi ved Københavns Universitet, på vegne af Sundhedsstyrelsen.

For Institut for Lægemediddesign og Farmakologi, Københavns Universitet:  
Jesper Tobias Andreasen

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,  
Juni 2021

# Indholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>7</b>
<b>Resume</b> .....	<b>8</b>
<b>Summary</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Hvorfor er rygestop i psykiatrien relevant?</b> .....	<b>12</b>
<b>2. Introduktion</b> .....	<b>14</b>
<b>3. Tobaksrøg: indholdsstoffer, effekter og betydningen for psykiatriske symptomer</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1. Nikotin</b> .....	<b>17</b>
3.1.1. Farmakodynamik .....	17
<i>Nikotin efterligner hjernens signalstof acetylcholin</i> .....	17
<i>Længerevarende nikotinfbrug opregulerer antallet af receptorer</i> .....	18
<i>Effekter af akut og kronisk nikotin</i> .....	19
3.1.2. Farmakokinetik .....	20
<b>3.2. Andre stoffer i tobaksrøg</b> .....	<b>21</b>
<b>3.3. Tobaksafhængighed og psykisk sygdom</b> .....	<b>21</b>
3.3.1. Rusmiddelafhængighed og 'dobbelt-diagnoser' .....	21
3.3.2. Rusmiddelafhængighed hænger tæt sammen med andre psykiatriske diagnoser .....	22
3.3.3. Nikotinafhængighed: dopamin og kontekst er nøglefaktorer .....	23
<b>4. Årsagssammenhænge mellem tobaksrygning og psykiske lidelser</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1. Hypoteser om årsagssammenhænge</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2. Hvordan kan årsagssammenhænge mellem tobaksafhængighed og psykiske lidelser belyses?</b> .....	<b>26</b>
4.2.1. Observationsstudier .....	26
4.2.2. 'Risk ratio', 'hazard ratio' or 'odds ratio' som mål for graden af association mellem eksponering og udfald .....	26
4.2.3. Interventionsstudier på mennesker og dyr .....	28
4.2.4. Genome-Wide Association Study og Mendelsk randomisering .....	28
<b>4.3. Angst og tobaksrygning</b> .....	<b>30</b>
4.3.1. Selvmedicinering .....	31
4.3.2. Toksicitet af tobak og nikotin .....	32
<b>4.4. Unipolar depression og tobaksrygning</b> .....	<b>34</b>
4.4.1. Selvmedicinering .....	34
4.4.2. Toksicitet af tobak og nikotin .....	35
<b>4.5. Bipolar lidelse og tobaksrygning</b> .....	<b>37</b>
4.5.1. Selvmedicinering .....	38
4.5.2. Toksicitet af tobak og nikotin .....	38
<b>4.6. Skizofreni og tobaksrygning</b> .....	<b>39</b>
4.6.1. Selvmedicinering .....	40
4.6.2. Toksicitet af tobak og nikotin .....	41
<b>4.7. ADHD og tobaksrygning</b> .....	<b>42</b>
4.7.1. Selvmedicinering .....	43
4.7.2. Toksicitet af tobak og nikotin .....	44
<b>4.8. Teenagere er en særlig risikogruppe</b> .....	<b>44</b>

4.9. Samlet om associationen mellem sindslidelser og tobaksrygning .....	46
<b>5. Tobaksrøg: indholdsstoffer og deres betydning for omsætningen og effekten af psykofarmaka.....</b>	<b>51</b>
5.1. Farmakodynamiske interaktioner mellem tobaksrøg og psykofarmaka .....	51
5.2. Farmakokinetiske interaktioner mellem tobaksrøg og psykofarmaka.....	52
5.2.1. Opsummering .....	53
<b>6. Effekt af tobaksrygning eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka .....</b>	<b>53</b>
6.1. Tricykliske antidepressiva (TCA) .....	54
6.1.1. Amitriptylin og nortriptylin .....	54
6.1.2. Clomipramin.....	54
6.1.3. Doxepin.....	55
6.1.4. Imipramin og desipramin.....	55
6.2. Selektive serotonin-optags-hæmmere (SSRI) .....	56
6.2.1. Citalopram og escitalopram .....	56
6.2.2. Fluoxetin .....	56
6.2.3. Fluxoxamin .....	56
6.2.4. Sertralin.....	57
6.3. Dual-uptake-hæmmere (SNRI/DNRI).....	57
6.3.1. Venlafaxin .....	57
6.3.2. Duloxetin.....	58
6.3.3. Bupropion .....	58
6.4. Atypiske antidepressiva .....	58
6.4.1. Agomelatin.....	58
6.4.2. Trazodon.....	59
6.4.3. Mianserin .....	59
6.4.4. Mirtazapine .....	59
6.5. Monoamin-oxidase-hæmmere .....	59
6.5.1. Moclobemid .....	60
6.5.2. Rasagilin .....	60
6.6. Typiske antipsykotika .....	60
6.6.1. Chlorpromazin .....	60
6.6.2. Haloperidol.....	60
6.6.3. Perphenazin .....	61
6.6.4. Pimozid .....	61
6.7. Atypiske antipsykotika.....	62
6.7.1. Amisulprid .....	62
6.7.2. Clozapin .....	62
6.7.3. Olanzapin.....	65
6.7.4. Quetiapin .....	68
6.7.5. Risperidon.....	69
6.7.6. Ziprasidon .....	69
6.7.7. Zotepin (ikke markedsført i DK) .....	70
6.8. Benzodiazepiner og barbiturater .....	70
6.8.1. Alprazolam.....	70
6.8.2. Chlordiazepoxid.....	70
6.8.3. Diazepam.....	71

6.8.4. Lorazepam.....	71
6.8.5. Midazolam .....	72
6.8.6. Nitrazepam .....	72
6.8.7. Oxazepam .....	72
6.8.8. Phenobarbital .....	73
6.8.9. Triazolam .....	73
<b>6.9. Samlet om effekt af rygning eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka.....</b>	<b>73</b>
6.9.1. Substrater af CYP1A2.....	74
6.9.2. Substrater af CYP2C19 og CYP3A4 .....	75
6.9.3. Konklusion .....	75
<b>7. Farmakologisk rygestopbehandling.....</b>	<b>76</b>
<b>7.1. Nikotin-substitutionsterapi (NST).....</b>	<b>76</b>
7.1.1. Farmakologisk effekt, farmakokinetik og interaktion med psykofarmaka.....	76
7.1.2. Terapeutisk effekt og bivirkninger.....	76
<b>7.2. Bupropion .....</b>	<b>77</b>
7.2.1. Farmakologisk effekt, farmakokinetik og interaktion med psykofarmaka.....	77
7.2.2. Terapeutisk effekt og bivirkninger.....	78
<b>7.3. Vareniclin .....</b>	<b>80</b>
7.3.1. Farmakologisk effekt, farmakokinetik og interaktion med psykofarmaka.....	80
7.3.2. Terapeutisk effekt og bivirkninger.....	80
<b>8. Effekt af rygestopmedicin på farmakokinetikken af psykofarmaka .....</b>	<b>81</b>
<b>8.1. Studier på bupropions interaktion med psykofarmaka.....</b>	<b>81</b>
8.1.1. Effekt af bupropion på imipramin og desipramin – en case-rapport.....	81
8.1.2. Effekt af bupropion på lamotrigin - open-label cross-over-studie .....	81
8.1.3. Effekt af bupropion add-on på fluoxetin, paroxetin og venlafaxin – en open-label add-on trial .....	82
8.1.4. Effekt af bupropion på sertralin og venlafaxin – en case-rapport om serotonin syndrom .....	82
8.1.5. Effekt af bupropion på dextromethorphan – randomiseret placebokontrolleret forsøg .....	83
8.1.6. Effekt af bupropion på venlafaxin – case-rapport med tre cases .....	83
8.1.7. Effekt af bupropion på vortioxetin – en open-label add-on trial .....	84
8.1.8. Effekt af bupropion på atomoxetin – en open-label add-on trial .....	84
8.1.9. Effekt af bupropion på clozapin – en case-rapport .....	84
<b>8.2. Konklusion.....</b>	<b>85</b>
<b>9. Rygestop blandt personer med psykiske lidelser .....</b>	<b>86</b>
<b>9.1. Afhængighed, motivation og succesrate .....</b>	<b>86</b>
<b>9.2. Psykiatriske symptomer eller nikotin-abstinenser? .....</b>	<b>86</b>
<b>9.3. Terapeutiske effekter og neuropsykiatriske bivirkninger ved NST, bupropion, vareniclin og placebo.....</b>	<b>88</b>
<b>9.4. Succesrater fordelt på psykiatriske diagnoser .....</b>	<b>90</b>
<b>9.5. Angst og rygestop .....</b>	<b>92</b>
<b>9.6. Depression og rygestop .....</b>	<b>94</b>
<b>9.7. Bipolar lidelse og rygestop .....</b>	<b>95</b>

9.8. Skizofreni og rygestop .....	96
9.9. ADHD og rygestop .....	98
9.10. Psykiatrisk prognose og livskvalitet efter rygestop .....	99
9.11. Samlet om rygestop og rygestopmidler .....	101
10. Konklusion .....	103
11. Litteratursøgning .....	105
11.1. Baggrund og rationale .....	105
11.2. Søgestrategi og søgestrengte.....	105
11.3. Søgeresultat .....	108
12. Tabel over studier på effekt af tobaksrygning eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka.....	109
13. Tabel over effekten af bupropion på farmakokinetikken af psykofarmaka.....	136

# Forord

Rygning er langt mere udbredt blandt borgere med psykiske lidelser sammenlignet med den øvrige befolkning. Borgere med psykiske lidelser ryger også flere cigaretter dagligt og er ofte mere afhængige af nikotin. Det medfører blandt andet, at disse borgere oplever mere sygdom, og har en kortere middellevetid end andre borgere. For eksempel er tobaksrygning den væsentligste årsag til øget dødelighed og den ca. 15-20 år kortere forventede levetid hos borgere med skizofreni.

Forskning viser, at et rygestop – også for borgere med psykiske lidelser – har en række positive følgevirkninger, såsom bedre psykisk helbred, færre sygdomstilfælde og lavere dødelighed. Vi ved også, at borgere med psykiske lidelser har omtrent ligeså stort et ønske om rygestop, som andre der ryger, og når de går i gang med et rygestopforløb, så stopper relativt mange af dem.

Denne rapport er primært henvendt til sundhedsprofessionelle i regioner og kommuner, som er i kontakt med borgere med psykiske lidelser i deres hverdag, men den er også relevant for eksempelvis rygestoprådgivere i kommunerne.

Rapporten indeholder blandt andet vigtig viden om, hvordan rygning og rygestop påvirker forskellige psykiatriske symptomer, om effektivitet og bivirkninger ved rygestopmidler hos personer med psykiske lidelser, og sidst men ikke mindst samler rapporten den viden, der findes om, hvordan rygestop og rygestopmidler påvirker behovet for psykofarmaka.

Rapporten udgør dermed et vigtigt redskab i arbejdet med at klæde sundhedsprofessionelle på til at iværksætte den rette hjælp og støtte til borgere med psykiske lidelser, som gerne vil stoppe med at ryge.



Niels Sandø  
Enhedschef, Forebyggelse og Ulighed, Sundhedsstyrelsen

# Resume

Denne rapport er resultatet af en systematisk litteraturgennemgang, som har til formål at afdække, hvordan rygestop og brug af rygestopmidler blandt personer med psykiske lidelser påvirker behovet for psykofarmaka. Fokus ligger på, hvorvidt rygestop og rygestopmidler påvirker kroppens omsætning af psykofarmaka. Den systematiske litteraturgennemgang omfatter derfor også studier af effekten af tobaksrygning på omsætningen – og dermed doseringen – af psykofarmaka.

Inden gennemgangen af de studier, der er identificeret ved den systematiske litteratursøgning, giver rapporten et overblik over relationen mellem tobaksrygning og psykisk lidelse. Fokus ligger her på evidensen for årsagssammenhænge. I den forbindelse belyses relationen mellem rusmiddelafhængighed og andre psykiske lidelser, og nikotinafhængighed diskuteres her mere specifikt.

Derudover belyser rapporten betydningen af kortvarigt og langvarigt rygestop for psykiatriske symptomer, samt behovet for, at dosis af visse psykofarmaka ændres ved rygestop. Endelig belyses effektiviteten og bivirkningerne af de tre godkendte rygestopmidler – nikotin-substitutionsterapi (NST), bupropion og vareniclin – hos personer med psykiske lidelser.

Herunder følger et kort resumé af de vigtigste budskaber i rapporten.

Symptomer på afhængighed overlapper i høj grad med symptomer på andre psykiske lidelser. Dette fænomenologiske overlap afspejler et overlap i de bagvedliggende neurobiologiske mekanismer. Afhængighed er en selvforstærkende proces, der forværrer - og forværres af - psykiatriske symptomer.

Tobaksrygning og nikotinafhængighed er stærkt overrepræsenteret blandt personer med psykiske lidelser, og omvendt er psykiske lidelser hyppigere blandt personer, der ryger. Nikotin kan kortvarigt lindre visse psykiatriske symptomer, såsom koncentrationsbesvær, nedsat evne til at føle nydelse (anhedoni), tristhed, ængstelighed, øget stressfølsomhed, uro og impulsivitet. Det har ført til en hypotese om, at tobaksrygning anvendes som et forsøg på selvmedicinering af psykiatriske symptomer. Imidlertid er der en slående lighed mellem symptomer på nikotinabstinenser og psykiatriske symptomer, og det kan let lede til fejltolkninger. Når personer med psykiske lidelser oplever en umiddelbar forbedring af personens funktionsniveau og trivsel i forbindelse med tobaksrygning, er en stor del af forklaringen formodentlig, at tobaksrygning dulmer abstinenssymptomer.

Et omfattende antal studier har leveret evidens for, at tobaksrygning øger risikoen for at udvikle og forværre psykisk sygdom, særligt hvis tobaksrygning påbegyndes i teenageårene, hvor hjernen undergår en omfattende modningsproces.

Ved rygestop kan abstinenssymptomerne opleves som en oplussen af psykiatriske symptomer. Abstinensperioden klinger dog af inden for én til to uger, og en række undersøgelser peger på, at længerevarende rygestop forbedrer psykiatriske symptomer. Effektiv behandling af psykiske lidelser kan reducere risikoen for at begynde at ryge, reducere risikoen for at blive afhængig af nikotin og øge chancen for at stoppe med at ryge. Det understreger vigtigheden af, at rygestopbehandling integreres med den psykiatriske behandling.

Blandt personer med psykiske lidelser er der en moderat nedsat chance for succesfuldt rygestop. Rygestopmidler øger markant chancen for succesfuldt rygestop. Nikotin-substitutionsterapi (NST) og bupropion øger generelt chancen med ca. 50-100%, dvs. op til det dobbelte. Vareniclin er mere effektivt end både NST og bupropion og øger chancen for rygestop med faktor 2-5. Disse effekter



gælder for både personer med og uden psykiske lidelser. Vareniclin's effektivitet som rygestopbehandling er særligt udtalt hos personer med skizofreni eller bipolar lidelse. Behandling med rygestopmidler ud over de almindeligt anbefalede 12 uger har vist gavnlige effekter hos personer med psykiske lidelser. Eksempelvis har et dobbeltblindt studie på patienter med skizofreni eller bipolar lidelse undersøgt tilbagefaldsrisikoen hos de patienter, der blev røgfri af 12 ugers vareniclin-behandling. Patienterne blev efter de 12 uger randomiseret til fortsat vareniclin-behandling eller skift til placebo-behandling i yderligere et 52 uger. Et år senere var 60% af vareniclin-gruppen stadig røgfri, imens kun 20% af placebo-gruppen var røgfri.

Tobaksrygning og rygestop kan nødvendiggøre ændring af dosis af psykofarmaka. Stoffer i tobaksrøgen kaldet PAH øger produktionen af forskellige leverenzymmer, især CYP1A2, men formodentlig også CYP3A4 og CYP2C19. Det betyder, at lægemidler, der omsættes af disse enzymer, vil blive omsat hurtigere, hvorfor det normalt er nødvendigt at behandle med højere doser af disse lægemidler hos personer, der ryger. Af psykofarmaka er især clozapin, olanzapin og imipramin relevante i den sammenhæng, da de omsættes af ovennævnte enzymer, men tobaksrygning påvirker også en række andre psykofarmaka. Ved rygestop forsvinder den stimulerende effekt på de omtalte leverenzymmer, og deres aktivitet normaliseres inden for ca. en uge. Det er derfor afgørende, at rygestop altid foregår i samråd med den ansvarlige behandler, således at dosis af psykofarmaka nedjusteres sideløbende med rygestoppet. Alternativt risikerer patienten, at den sædvanlige dosis vil udvikles til en overdosering, hvilket i nogle tilfælde kan være farligt.

Bupropion er en kraftig hæmmer af leverenzymet CYP2D6, og interagerer derfor med alle lægemidler, der omsættes af det enzym. Det betyder, at dosis for lægemidler, der omsættes af CYP2D6, skal reduceres, hvis bupropion anvendes som rygestopmiddel.

NST og vareniclin har ingen relevant interaktion med psykofarmaka.

Rygestopmidler er generelt effektive og veltolererede blandt personer med psykiske lidelser. Enkelte case-rapporter har rejst mistanke om, at rygestopmidlerne bupropion og vareniclin er associeret med alvorlige psykiatriske bivirkninger, herunder selvmordstanker og –adfærd. Imidlertid har ingen kontrollerede og systematiske undersøgelser kunnet eftervise dette; en række større undersøgelser har således dokumenteret, at bupropion og vareniclin ikke øger forekomsten af psykiatriske symptomer, hverken hos personer med eller uden psykiske lidelser.

**Konklusion:** Tobaksrygning er med til at udløse, vedligeholde og forværre psykiske lidelser. Abstinenser i forbindelse med rygestop kan opleves som en kortvarig forværring. Længerevarende rygestop er generelt ikke forbundet med risiko for symptomforværring – tværtimod tyder de fleste studier på en forbedring. Rygestopmidler er effektive og ikke forbundet med risiko for forværring af psykiske lidelser. Rygestop og rygestopmidler kan nødvendiggøre justering af dosis af psykofarmaka og bør derfor altid foregå i samråd med den ansvarlige behandler.

# Summary

This report is the result of a systematic literature review, which serves to elucidate to what extent smoking cessation and the use of smoking cessation agents changes the need for psychiatric medication. To this end, the major focus has been on pharmacokinetic aspects, i.e. to what extent smoking cessation and smoking cessation agents alter the metabolism of psychiatric medication. The systematic search therefore also includes studies on the effect of tobacco smoking on the metabolism – and thereby the dosing – of psychiatric medication.

Before covering the studies identified in the systematic literature search, the report provides an overview of the relation between tobacco smoking and mental illness. Here, the focus is on scientific evidence of causal relationships. In this regard, the phenomenological and neurobiological relation between drug addiction and other mental illnesses is described, and nicotine addiction is then described more specifically.

Moreover, the report discusses the short-term and long-term effects of smoking cessation on psychiatric symptoms. Finally, the report presents results from clinical studies on the efficacy and adverse side effects of the three smoking cessation agents approved in Denmark – nicotine replacement therapy (NST), bupropion, and varenicline – among people with mental illness.

A short summary of the most important messages in the report will be given below.

Symptoms of addiction show many of the same characteristics as symptoms of other psychiatric disorders. This phenomenological overlap reflects shared neurobiological underpinnings. Addiction is a self-perpetuating condition that exacerbate – and is exacerbated by – psychiatric symptoms.

The prevalence of tobacco smoking and nicotine addiction is much higher among people with mental illness. Conversely, mental illness is much more common among people who smoke tobacco. Nicotine is able to transiently alleviate certain psychiatric symptoms, such as problems concentrating, reduced capacity to experience pleasure (anhedonia), sadness, apprehension and anxiety, increased stress sensitivity, restlessness and impulsivity. This has led to a hypothesis that tobacco smoking is used in an attempt to self-medicate psychiatric symptoms. However, symptoms of nicotine withdrawal show a striking similarity with psychiatric symptoms, and this easily leads to misinterpretations. When people with mental illness experience an improved level of functioning and wellbeing during tobacco smoking a more likely explanation is that tobacco smoking served to alleviate withdrawal symptoms.

A vast number of studies have provided evidence that tobacco smoking increases the risk of developing and exacerbating mental illness, especially if tobacco smoking is initiated during adolescence, where the brain undergoes an extensive maturation process.

Initial withdrawal symptoms during smoking cessation may be experienced as a worsening of psychiatric symptoms. However, the withdrawal phase typically only lasts for 1-2 weeks, and several studies have shown that prolonged abstinence improves psychiatric symptoms. Effective treatment of mental illness reduces the risk of smoking initiation, reduces the risk of developing nicotine addiction, and increases the likelihood of successful smoking cessation. This emphasises the importance of integrating smoking cessation with the psychiatric treatment.

People with mental illness show a moderately reduced quit rate. Smoking cessation medication markedly improve quit rates. Nicotine replament therapy (NRT) and bupropion generally increase quit rates by 50-100%, i.e. up to a doubling of the chance. Varenicline is more effective than NRT and bupropion and leads to a 2-5-fold increase in quit rates. This higher efficacy of varenicline is most pronounced in people with schizophrenia or bipolar disorder.

Using smoking cessation medication beyond the typically recommended 12 weeks of treatment has shown beneficial effects among people with mental illness. For example, a double-blinded study on patients with schizophrenia or bipolar disorder examined the relapse risk among those who initially showed successful quitting after 12 weeks varenicline treatment. After the 12 weeks, patients were randomized to either continued varenicline treatment or a shift to placebo treatment for another 52 weeks. After the additional 52 weeks, 60% of the varenicline-treated patients were still abstinent, while only 20% of the placebo group remained abstinent.

Tobacco smoking and smoking cessation may necessitate a change in the dose of psychopharmacological medication. Tobacco smoke contains so-called PAH, which increases the production of the liver enzyme CYP1A2, and possibly also CYP3A4 and CYP2C19. Drug that are metabolized by these enzymes will therefore be eliminated faster, and consequently, patient who smoke typically need treatment with higher doses of such drugs. Among psychopharmacological drugs this is especially relevant for clozapine, olanzapine and imipramine, as they are metabolized by the aforementioned enzymes.

During smoking cessation the stimulatory effect of these enzymes disappears, and their activity normalizes within approximately one week. It is therefore essential that smoking cessation is always coordinated with those who are responsible for the psychopharmacological treatment, so the dose can be gradually reduced alongside the smoking cessation. Alternatively, there is a risk that the usual dose turns into an overdose, which in some cases may be dangerous.

Bupropion is a potent inhibitor of the liver enzyme CYP2D6 and therefore interacts with all drugs metabolized by this enzyme. For drugs that are primarily metabolized by CYP2D6, the dose should therefore be reduced is bupropion is used for smoking cessation.

NRT and varenicline show no relevant interaction with psychopharmacological medication.

Smoking cessation medication is generally effective and safe among patient with mental illness. Different case reports have raised suspicion that bupropion and varenicline are associated with serious psychiatric side effects, including suicidal thoughts and behaviour. However, this has not been confirmed by any of the controlled and systematic studies examining this. Several large studies on both people with and without mental illness have documented that bupropion and varenicline do not increase psychiatric symptoms.

**Conclusion:** Tobacco smoking contributes to causing, maintaining and exacerbating mental illness. Nicotine withdrawal during quit attempts can be experiences as a worsening of psychiatric symptoms. Prolonged abstinence is not associated with worsening of symptoms - on the contrary, several studies indicate an improvement. Smoking cessation medication is effective and not associated with a risk of worsening mental illness. Smoking cessation and smoking cessation medication may necessitate an adjustment of the dosing of psychopharmacological drugs and should therefre always involve those who are responsible for the psychopharmacological treatment.

# 1. Hvorfor er rygestop i psykiatrien relevant?

Imens hyppigheden af tobaksrygning i den generelle befolkning har været støt faldende igennem de seneste 50 år, har man ikke set et mærkbart fald blandt personer med psykiske lidelser (Szatkowski and McNeill, 2015). Kløften imellem forekomsten af rygning i denne gruppe og i den generelle befolkning har derfor været støt stigende. Sammenlignet med den generelle befolkning estimeres hyppigheden af tobaksrygning i Vesten til at være ca. dobbelt så høj hos patienter med angstlidelser, unipolær depression eller attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), og tre til fem gange højere hos patienter med bipolar lidelse, skizofreni eller stofafhængighed (af andre stoffer end nikotin), herunder alkoholafhængighed (Annamalai et al., 2015; de Leon and Diaz, 2005; Jackson et al., 2015; Kearns et al., 2018; Mendelsohn et al., 2015; Peacock et al., 2018; Thomson et al., 2015; van Amsterdam et al., 2018). Tilsvarende viser en dansk undersøgelse, at 38,8% af danskere med psykisk sygdom ryger dagligt, mens det tilsvarende tal i baggrundsbefolkningen er 19,8 % (Nordentoft et al., 2015). Det gør tobaksafhængighed til den hyppigste form for rusmiddelafhængighed blandt borgere med psykiske lidelser. En amerikansk undersøgelse har vist, at ikke-rygende personer med psykisk lidelse i gennemsnit lever 5 år kortere end ikke-rygende personer uden psykisk lidelse. Desuden viser undersøgelsen, at tobaksrygning er forbundet med yderligere 10 år kortere levetid blandt personer med psykisk lidelse (Tam et al., 2016).

Hos mange personer forekommer flere sindslidelser samtidig (komorbidt), hvilket øger sandsynligheden for tobaksafhængighed. En undersøgelse fra USA fandt, at andelen af personer, der røg, var 18,3% blandt personer uden psykiske lidelser, 31,9% blandt personer med én psykisk lidelse, 41,8% blandt personer med to og 61,4% blandt personer med tre eller flere psykiske lidelser (McClave et al., 2010). Dette afspejler en 'dosisafhængig' sammenhæng mellem graden af psykisk lidelse og hyppigheden af tobaksrygning. Ifølge en amerikansk undersøgelse er tobaksrygning årsag til ca. halvdelen af alle dødsfald blandt personer med psykiske lidelser, hvilket gør tobaksrygning til den primære årsag til overdødelighed blandt denne gruppe (Callaghan et al., 2014). Ud over de veldokumenterede somatiske helbredsfordele ved rygestop forbedres også mental sundhed på sigt, hvis patienterne forbliver røgfri. Dette er også gældende, når der korrigeres for graden af eventuelle psykiatriske symptomer umiddelbart før rygestoppet (Ahmed et al., 2011; Prochaska, 2010; 2014; Ragg et al., 2013; Secades-Villa et al., 2017; Taylor et al., 2014b). Symptomforbedringerne er dosisafhængige, således at symptomerne forbedres i nogen grad ved langvarig reduktion i antal daglige cigaretter, mens en mere markant forbedring ses ved et langvarigt totalt rygestop (Lechner et al., 2019).

Ønsket om at stoppe med at ryge er lige så højt blandt patienter med psykiatriske diagnoser som i den øvrige befolkning (Szatkowski and McNeill, 2015). I Danmark er en målrettet behandling af tobaksafhængighed hos patienter med psykiatriske diagnoser dog ofte ikke en integreret del af den psykiatriske behandling. Tilsvarende er den psykiatriske morbiditet i mange tilfælde ikke tilstrækkeligt inddraget i rygestopbehandling af denne gruppe. Koordinerede forløb, der integrerer den psykiatriske behandling med behandling af afhængighed, er vigtigt af flere grunde. En væsentlig faktor er, at tobaksrygning kan påvirke effekten af psykofarmaka, dels ved at ændre omsætningen (metaboliseringen) af en række psykofarmaka, og dels ved at påvirke selve effekten af visse psykofarmaka. Disse faktorer skal tages i betragtning ved planlægning af rygestop blandt personer, der er i behandling med psykofarmaka.

Rygestopmidlerne nikotin-substitutionsterapi (NST), bupropion og vareniclin øger markant sandsynligheden for et succesfuldt rygestop hos borgere med psykiske lidelser. Vareniclin er signifikant mere effektivt end NST og bupropion, både hos personer med og uden psykiske lidelser. Vareniclin er desuden det eneste rygestopmiddel, der har dokumenteret langtidseffekt (over 6 måneder) (Anthenelli et al., 2016; Pearsall et al., 2019).

## 2. Introduktion

Der er en udtalt overhyppighed af tobaksafhængighed og en reduceret sandsynlighed for et succesfuldt rygestop blandt borgere med psykisk sygdom. Ønsket om rygestop blandt denne gruppe af borgere er lige så stort som i den generelle befolkning. Borgere med psykiske lidelser kan dog have brug for anden og mere støtte i forbindelse med rygestop end den generelle befolkning, og der kan være faktorer, som den professionelle omkring borgeren skal være opmærksom på. En væsentlig faktor er, at behovet for psykofarmaka kan ændre sig. Det er på denne baggrund, at Sundhedsstyrelsen har bedt Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi ved Københavns Universitet om, at foretage en litteraturgennemgang og på baggrund heraf udarbejde en rapport, der systematisk belyser følgende to spørgsmål:

### **1. Hvordan rygestop påvirker behovet for psykofarmaka hos borgere med psykiske lidelser**

### **2. Hvordan rygestopmedicin påvirker behovet for psykofarmaka hos borgere med psykiske lidelser**

I udgangspunktet kan disse spørgsmål belyses ved at afsøge litteratur på studier, der direkte rapporterer ændringer i dosis eller type af psykofarmaka i forbindelse med rygestop – med eller uden samtidig behandling med rygestopmedicin. Imidlertid kan andre faktorer informere om behovet for psykofarmaka, uanset om der konkret er foretaget ændringer i en eksisterende behandling. Rapporten belyser systematisk to faktorer, som kan have betydning for behovet for psykofarmaka ved rygestop:

- **Farmakokinetiske interaktioner mellem tobaksrøg og psykofarmaka**
- **Farmakokinetiske interaktioner mellem rygestopmedicin og psykofarmaka**

Ovenstående belyses på baggrund af et systematisk litteraturstudie med danske og internationale studier. Litteraturstudiet er baseret på en søgestreng, der i bred forstand omfatter emneblokkene; 1) psykofarmaka, 2) tobaksrygning, rygestop og rygestopmedicin og 3) kliniske studier, case-rapporter og review-artikler. Søgestrengen blev suppleret med manuelle søgninger (se detaljeret beskrivelse i kapitel [11](#)).

Desuden vil en væsentlig del af rapporten belyse følgende spørgsmål:

### **3. Hvilke faktorer bidrager til det hyppige sammenfald mellem tobaksrygning og psykisk sygdom?**

Herunder beskrives undersøgelser af årsagssammenhænge og samspillet mellem rygning og psykiatriske symptomer. Endelig belyses succesrater og udfordringer forbundet med rygestop i denne gruppe samt ændringer i psykiatriske symptomer som konsekvens af rygestop. Ændringer i psykiatriske symptomer kan indikere bidrage til at vurdere, hvorvidt rygestop er forbundet med ændret behov for psykofarmaka (punkt 1 ovenfor).

Ved belysning af punkterne 1-3 søger rapporten at give et overblik over faktorer, der særligt gør sig gældende ved rygestop blandt borgere med psykiske lidelser.

### 3. Tobaksrøg: indholdsstoffer, effekter og betydningen for psykiatriske symptomer

Tobaksrøg indeholder 4000-7000 kemiske forbindelser, herunder en række flygtige gasser, metaller og organiske forbindelser. Nikotin er den primære psykoaktive substans i tobak og også den primære årsag til tobaksafhængighed. Imidlertid er nikotin ikke den primære årsag til de fysiske helbredsmæssige konsekvenser af tobaksrygning (se afsnit om farmakodynamik). I dette kapitel beskrives først effekterne af nikotin og andre stoffer i tobaksrøg. Herefter beskrives nikotinafhængighed og de mulige årsagssammenhænge mellem tobaksrygning samt de enkelte psykiske lidelser.

Da et af rapportens hovedemner omhandler betydningen af tobaksrygning for omsætningen og effekten af psykofarmaka, og da nikotin i sig selv er et farmakologisk aktivt stof, findes en kort forklaring af de vigtigste farmakologiske begreber samlet i [Tabel 3.1](#).

**Tabel 3.1.** Farmakologiske termer.

## FARMAKODYNAMISKE OG FARMAKOKINETISKE TERMER

### Farmakodynamiske termer og definitioner

**Farmakodynamik** omhandler farmakologiske stoffers effekter på kroppens systemer. De fleste psyko-farmaka udøver deres effekt ved at påvirke hjernens receptorer, transportører, enzymer eller ionkanaler.

**Agonist:** et stof, der aktiverer en receptor. Hjernens egne signalstoffer (neurotransmittere) er endogene agonister. Et eksempel er acetylkolin, som bl.a. aktiverer nikotinerge acetylkolinreceptorer (nAChR). Udefrakommende stoffer som aktiverer receptorer, kaldes eksogene agonister. Nikotin er en eksogen agonist på nAChR.

**Antagonist:** et stof, der binder sig til en receptor uden at aktivere denne (0% efficacy). En antagonist forhindrer agonister i at binde til og aktivere receptoren. Bupropion er en nAChR antagonist.

**Efficacy:** En agonist, der giver fuld aktivering af en receptor, kaldes en fuld agonist og siges at have en efficacy på 100%. En agonist, der kun giver delvis receptor-aktivering (under 100% efficacy) kaldes en partiel agonist. Nikotin og ACh er fulde agonister på nAChR. Vareniclin er en partiel nAChR agonist. En antagonist har en efficacy på 0.

**Inhibitor/inducer :** et stof, der hæmmer produktionen eller aktiviteten af enzymer eller transportører, kaldes en inhibitor eller en hæmmer. Et stof, der øger aktiviteten eller antallet af enzymer eller transportere, kaldes en inducer.

**Potens:** Potensen af et stof angiver hvor høj dosis/koncentration, der skal til for, at stoffer har effekt. Hvis et stof har effekt ved lave koncentrationer/doser, betegnes stoffet som potent.

### Farmakokinetiske termer og definitioner

**Farmakokinetik** omhandler kroppens effekt på stoffet, dvs. absorption, distribution, metabolisme og udskillelse.

**Biotilgængelighed** angiver den del af et administreret eller indtaget stof, som absorberes og når uændret frem til det systemiske blodkredsløb.

$t_{1/2}$  = **plasma-halveringstid** = den tid, der går fra at stof har en given koncentration i blodbanen til stoffets koncentration er halveret.

**Plasma-clearance** = det volumen plasma (blodvæske), som indeholder den per minut udskilte mængde (mL/min). En høj clearance betyder, at stoffet hurtigt elimineres fra kroppen.

$C_{max}$  = maksimal plasmakoncentration.

$t_{max}$  = tiden fra indgift af stoffet og til den maksimale plasmakoncentration er nået.

**AUC = area under the curve** = arealet under den kurve, der viser plasmakoncentrationen som funktion af tiden. Et mål for den samlede eksponering for stoffet.



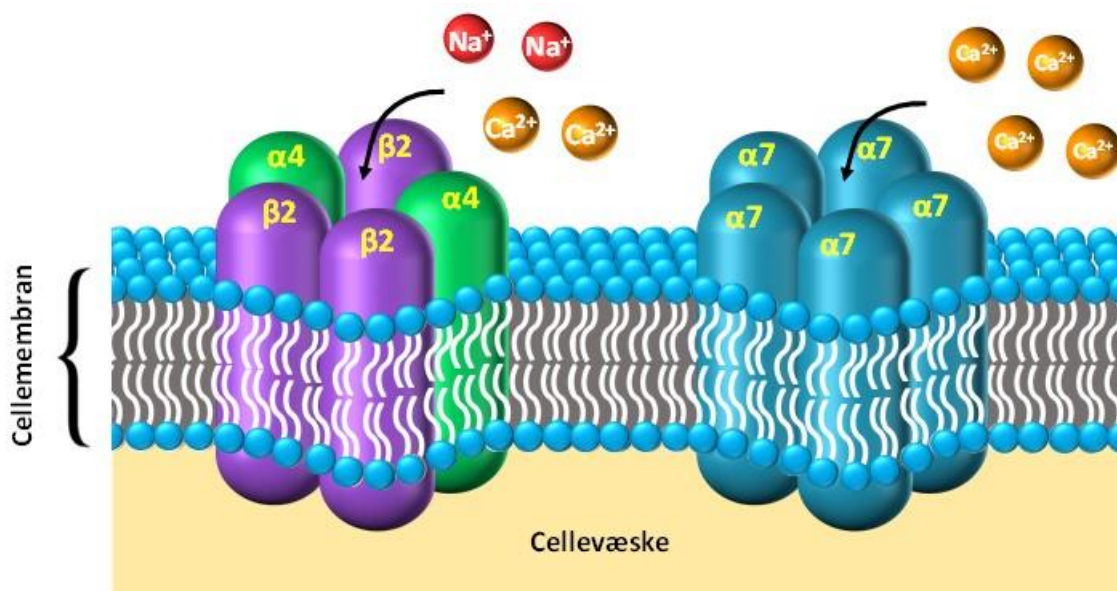
## 3.1. Nikotin

### 3.1.1. Farmakodynamik

#### Nikotin efterligner hjernens signalstof acetylkolin

Nikotin er et potent stof, hvilket betyder, at det viser effekt ved selv lave doser. Tobaksrygning vil typisk svare til optag af doser på 1-20 mg nikotin, afhængig af mængden og styrken af den tobak, der ryges. Den dødelige dosis nikotin i mennesker er ca. 1 mg/kg kropsvægt. Nikotin efterligner i nogen grad kroppens eget signalstof acetylkolin ved at aktivere en gruppe af acetylkolin-receptorer. På grund af receptorenes følsomhed for nikotin har de fået betegnelsen nikotinerge acetylkolin-receptorer, nAChR, men ofte benyttes den kortere betegnelse nikotinreceptorer.

Når nervesystemets eget signalstof acetylkolin binder til en nikotinreceptor på en celled overflade, aktiveres receptoren fuldt ud. Acetylkolin kaldes derfor en *fuld agonist*. Aktivering af nikotinreceptorer medfører, at receptorens centrale kanal åbnes, og de positivt ladede ioner natrium ( $\text{Na}^+$ ) og calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) strømmer gennem kanalen og ind i cellen (Figur 3.1 og Figur 3.2). Dette virker stimulerende på celleaktivitet. Effekten på nikotinreceptorerne er dog kortvarig (typisk brøkdelen af et sekund) og stramt tidsmæssigt styret: acetylkolin nedbrydes meget hurtigt af enzymet acetylkolin esterase, hvorved nikotinreceptorenes returnerer til deres hvile-tilstand, hvor kanalen er lukket og receptorerne er klar til igen at kunne aktiveres (Hurst et al., 2013).

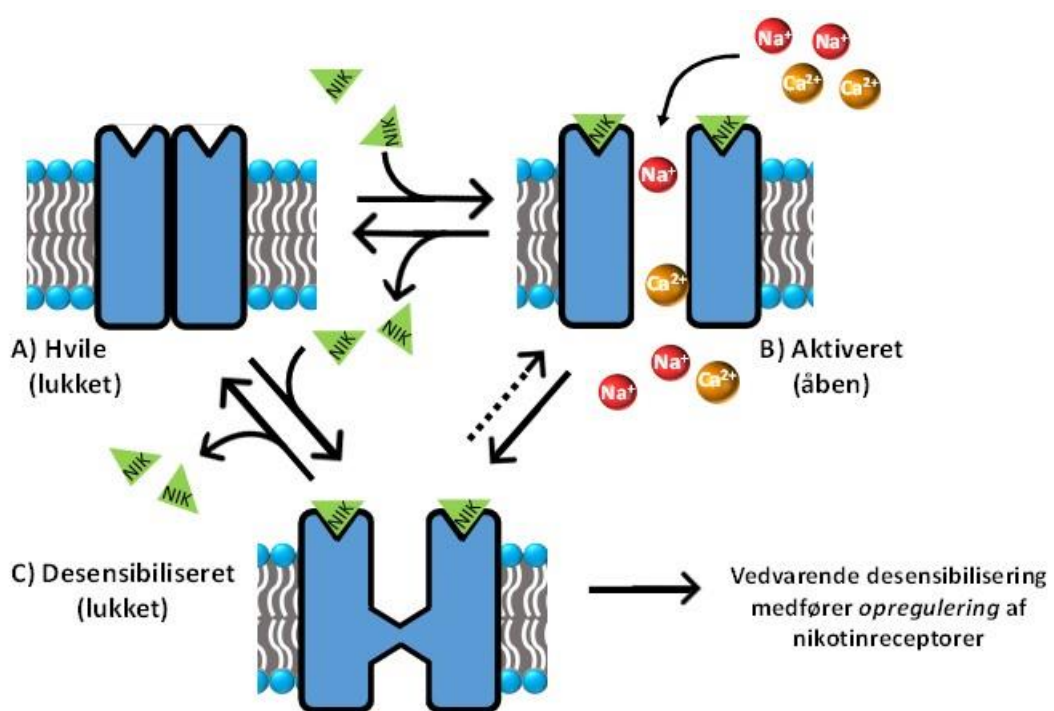


Figur 3.1. Nikotinreceptorer sidder i celledmembranen og fungerer som aktiverende ionkanaler. Kanalen åbnes kortvarigt, når en agonist (f.eks. nikotin eller kroppens egen acetylkolin) binder sig til receptoren. Disse receptorer består af fem proteiner (subunits) arrangeret som femkanter (pentamerer) omkring en central kanal, hvorigennem natrium- ( $\text{Na}^+$ ) og calciumioner ( $\text{Ca}^{2+}$ ) strømmer, når receptoren aktiveres. Figuren viser eksempler på de to mest almindelige typer nAChR i hjernen: den heteromere type  $\alpha4\beta2$  (bestående af 2-3  $\alpha4$  subunits og 2-3  $\beta2$  subunits) og typen  $\alpha7$  (der typisk består af 5  $\alpha7$  subunits, dvs. er homomer). Receptorerne aktiveres normalt af den endogene (indefrakommende) agonist acetylkolin, som er nervesystemets eget signalstof. Nikotin eller andre eksogene (uddefrakommende) agonister efterligner acetylkolin og kan derved helt eller delvist aktivere nAChRs.

Nikotin er ligeledes en fuld agonist og efterligner derved acetylcholin. Til forskel fra acetylcholin nedbrydes nikotin dog ikke af acetylcholin-esterase og forbliver derved bundet til receptorerne i længere tid. Dette betyder imidlertid ikke, at nikotinreceptorerne vedbliver med at være aktive således, at der kan strømme ioner igennem dem. Hvis nikotin sidder bundet til en nikotinreceptor, vil den initiale åbning af kanalen hurtigt (millisekunder til sekunder) afløses af en lukket såkaldt *desensibiliseret* tilstand, hvor nikotin stadig sidder bundet, men hvor kanalen er lukket, og hvor receptoren ikke kan aktiveres (Figur 3.2). Således har niktins effekt en indbygget modsætning bestående af en kortvarig aktivering efterfulgt af en længerevarende desensibilisering (inaktivering) af nikotinreceptorer, så længe nikotin er til stede i kroppen (Hurst et al., 2013).

### Længerevarende nikotinformbrug opregulerer antallet af receptorer

Ved den nikotinkoncentration, der opnås ved blot at ryge en enkelt cigaret, vil en stor del af hjernens nikotinreceptorer således være i en desensibiliseret tilstand, hvor de ikke kan aktiveres af acetylcholin, før nikotin forsvinder fra kroppen (halveringstiden,  $t_{1/2}$ , er ca. 2 timer). Hvis daglig vedvarende nikotinformbrug står på i længere tid (uger), vil hjernen kompensere ved at danne flere nikotinreceptorer. Dette betegnes som, at antallet af receptorer *opreguleres* (Figur 3.2). Opregulering af receptorer står i modsætning til effekten af de fleste andre afhængighedsskabende stoffer, bl.a. opioider, alkohol, og benzodiazepiner, idet receptorerne for disse stoffer *nedreguleres* ved længerevarende brug.



Figur 3.2 Skematisk fremstilling af tre tilstande, en nikotinreceptor kan være i. Lukket hviletilstand ændres til åben tilstand, når to agonist-molekyler binder til receptoren - her illustreret som to nikotinmolekyler (NIK). I den åbne tilstand kan natrium- ( $\text{Na}^+$ ) og calcium-ioner ( $\text{Ca}^{2+}$ ) strømme ind i cellen og derved aktivere cellen. Hvis agonisten straks fjernes igen (inden for brøkdele af et sekund), går receptoren tilbage til hviletilstanden. Dette gælder normalt for hjernens egen agonist acetylcholin. Hvis agonisten derimod forbliver bundet i længere tid, går receptoren i en desensibiliseret tilstand og kan ikke aktiveres, så længe agonisten er bundet. Dette gælder bl.a. for nikotin. Først når agonisten er væk igen, kan receptoren returnere til hviletilstanden, hvorfra den igen kan aktiveres. For agonisten nikotin tager det normalt flere timer, da nikotinshalveringstid i kroppen er ca. to timer.

Nikotin elimineres fra kroppen i et samspil mellem nedbrydning vha. leverenzymmer og udskillelse via nyrerne (se afsnit [3.1.2](#) om farmakokinetik). Ved en periode på flere timer uden nikotin vil koncentrationen af nikotin derfor falde gradvist, hvorved receptorerne returnerer til deres hviletilstand. Her kan de atter aktiveres af acetylkolin – eller af den udefrakommende agonist, nikotin. Efter langvarigt nikotinfbrug vil det opregulerede antal nikotinreceptorer medføre komplekse ændringer i acetylkolin-signaler og hjernens funktion generelt (se kapitel [0](#)). Når nikotinkoncentrationen er lav nok til, at størstedelen af nikotinreceptorerne er i deres hviletilstand (typisk om morgenen efter en nat uden tobaksrygning), vil det øgede antal receptorer betyde, at nikotin nu har en kraftigere virkning. Det kan betyde, at virkningen af den første cigaret efter en periode på adskillige timer uden nikotin opleves som mere intens end efterfølgende cigaretter. Denne intensivering af nikotins effekt spiller en væsentlig rolle for nikotins psykisk afhængighedsskabende effekt (Benowitz, 2010) (se afsnit [3.3.3](#)).

### Effekter af akut og kronisk nikotin

Aktivering af hjernens nikotinreceptorer spiller en vigtig rolle for affektregulering og kognitive funktion. Disse egenskaber foregår delvist via en stimulerende effekt på frisætning af monoaminerne serotonin, noradrenalin og dopamin (Pistillo et al., 2015). For personer med psykiske lidelser vil nikotins effekter generelt opleves symptomlindrende. Den intensiverede effekt ved den første cigaret, der ryges efter en periode med afholdenhed og eventuelle abstinenser, bestyrker oplevelsen af symptomlindring og bestyrker derved afhængigheden.

Nikotins afhængighedsskabende effekt involverer en hurtig stimulering af dopamin-frisætning i hjernens belønningscentre (se afsnit [3.3.1](#) og [3.3.3](#)). Her er det vigtigt at skelne mellem nikotin og tobak. Da nikotinafhængighed ofte skyldes tobaksrygning, medfører nikotinafhængigheden en øget eksponering for tobaksrøg, som er klart det farligste ved rygning. På den måde har nikotin en indirekte skadelig effekt via tobaksrøg, og tobaksrøgen kaldes derfor en *mediator* for rygningens skadelige effekter (se [Figur 4.1](#)). Nikotin har dog også i sig selv skadelige virkninger, da nikotin bl.a. forstyrrer blod-hjerne-barrierens<sup>1</sup> integritet og derved fører til øget produktion af frie radikaler i hjernen. I lighed med methamfetamin og kokain øger nikotin desuden neuroinflammatoriske processer, dvs. betændelseslignende tilstande i hjernen (Sajja et al., 2016). Frie radikaler fører til såkaldt oxidativt stress af hjernens celler, som bl.a. er forbundet med depression og en accelereret ældning af hjernen (Nunes et al., 2013). Humane studier har vist, at tobaksrygning er associeret med langvarige ubalancer i hjernen, bl.a. i de kredsløb, der er centrale for kognitiv funktion, affektregulering, regulering af beslutningsprocesser, og evnen til at vurdere og opleve nydelse. Det er også vist, ændringerne korrelerer med omfanget af rygningen. Dyreeksperimentelle studier har dokumenteret, at kronisk nikotinbehandling fremkalder forandringer i hjernen magen til dem, der er fundet hos mennesker, der ryger. Disse studier er bl.a. sammenfattet i Scarlata et al. (2021) og Wang et al. (2015) (Scarlata et al., 2021; Wang et al., 2015) (se også kapitel [4](#)).

Studier på gnavere har indikeret, at nikotin kan være en 'gateway' til misbrug af farligere rusmidler såsom alkohol eller kokain (Kandel and Kandel, 2014; Thomas et al., 2018). 'Gateway'-hypotesen har dog endnu ikke kunnet eftervises i mennesker (Verweij et al., 2018). Som beskrevet i afsnittene [4.3](#) - [4.9](#) er nikotin sandsynligvis en medvirkende årsag til, at tobaksrygning på sigt kan udløse eller forværre psykiatriske symptomer.

<sup>1</sup> *Blod-hjerne-barrieren* adskiller hjernevævet fra blodet. I hjernen udgør karvæggens inderste lag, endotheliet, en sammenhængende membran, som i modsætning til endotheliet i de fleste andre organer i kroppen ikke har huller og sprækker mellem de enkelte celler, men er meget tæt. Barrieren sørger for streng kontrol med, hvad der trænger ind i hjernen og har derved en afgørende rolle i at sikre et konstant og optimalt kemisk miljø i hjernen.

Imidlertid har nikotin, ud over den kortvarigt lindrende effekt på psykiatriske symptomer, også været associeret med mere langsigtede gavnlige effekter, herunder en neuroprotektiv virkning. Nikotins beskyttende virkning på nerveceller er umiddelbart i modstrid med ovennævnte rapporter om, at nikotin øger oxidativt stress af hjernens celler. Den neuroprotektive virkning lader dog til at skyldes det primære nedbrydningsprodukt (metabolit) af nikotin, som kaldes **cotinin**. Cotinin har en mere indirekte aktiverende effekt på nikotinreceptorer, men fremmer, ligesom nikotin, også signalering med monoaminer, herunder dopamin. Cotinin er dog ikke afhængighedsskabende, og talrige studier har præsenteret evidens for terapeutiske effekter af cotinin inden for såvel psykiatriske som neurologiske sygdomme (for review, se Moran, 2012 og Echeverria et al., 2016). Der er bl.a. fundet antidepressive, anxiolytiske og antipsykotiske effekter. Desuden modvirker cotinin flere af de inflammatoriske (=betændelseslignende) og neurodegenerative processer, der menes at være centrale for sygdomsprogression ved psykiatriske tilstande såsom unipolar og bipolar depression, post-traumatisk stresssyndrom (PTSD) og de neurologiske sygdomme Alzheimers og Parkinsons syge (Echeverria et al., 2016; Echeverria and Zeitlin, 2012; Mendoza et al., 2018; Moran, 2012; Thomsen et al., 2016).

### 3.1.2. Farmakokinetik

Nikotin optages meget effektivt og hurtigt ved inhalering, særligt ved tobaksrygning. Biotilgængeligheden<sup>2</sup> er 80-90% ved cigaretrygning og 55-70% ved nikotin-inhalator eller næsespray. Herved opnås den maksimale plasmakoncentration efter blot fem minutter. Transdermal nikotin (nikotinplaster) giver også et effektivt optag med en biotilgængelighed på 68-100%. Transdermal nikotin optages imidlertid langsommere, og der går længere tid, før den maksimale plasmakoncentration nås. Ved brug af nikotintyggegummi optages en del af nikotinen gennem slimhinden i munden, hvilket giver høj biotilgængelighed. Herudover vil man uundgåeligt synke en del af nikotinen, og da nikotin ikke optages lige så effektivt gennem fordøjelsessystemet, er den samlede biotilgængelighed ved nikotintyggegummi på 51-78% (Hukkanen et al., 2005).

Efter optag i kroppen nedbrydes nikotin primært af enzymerne CYP2A6 og CYP2B6 og i mindre grad af CYP2E1 (Hukkanen et al., 2005). Herved omdannes nikotin til nedbrydningsprodukterne cotinin, nornikotin og nikotin-n-oxid, hvoraf cotinin udgør langt hovedparten. Niveauerne af plasma-cotinin benyttes derfor typisk som mål for at monitorere effekten af rygestopbehandling på nikotin-indtaget. Cotinin er, som nævnt, et farmakologisk aktivt stof og omsættes videre til inaktive stoffer, som udskilles af nyrerne.

Nikotins halveringstid ( $t_{1/2}$ ) er ca. to timer. Metaboliseringen af nikotin via CYP2A6 afhænger bl.a. af race og køn. Personer med kaukasisk og latinamerikansk oprindelse metaboliserer nikotin hurtigere end personer med asiatisk eller afrikansk oprindelse. Kvinder metaboliserer generelt nikotin hurtigere end mænd. Studier har vist, at en hurtigere metabolisering af nikotin er forbundet med øget grad af nikotinafhængighed, og det har inspireret til undersøgelser af, hvorvidt CYP2A6-hæmmende stoffer, såsom selegiline, kan benyttes til rygeafvænning (Kahn et al., 2012; Siu and Tyndale, 2008; Weinberger et al., 2010).

Ud over at metabolisere nikotin til cotinin spiller CYP2A6 også en central rolle for omdannelsen af nitrosaminer i tobakken til kræftfremkaldende stoffer.

<sup>2</sup> Biotilgængelighed angiver den del af et administreret eller indtaget stof, som uændret når frem til det systemiske blodkredsløb.

## 3.2. Andre stoffer i tobaksrøg

I tobaksrøgen findes organiske forbindelser, der hæmmer hjernens monoamin oxidase (MAO) enzymer, som normalt bidrager til en naturlig nedbrydning af monoaminer efter deres frisætning (Hogg, 2016). Når denne MAO-hæmmende effekt af tobaksrøgen optræder sammen med nikotins og cotinins stimulerende effekt på monoamin-frisætning, opstår en synergistisk stimulerende effekt på niveauerne af monoaminer i hjernen. De fleste psykofarmaka virker netop ved at stimulere/modulere monoamin-signalering; det er derfor sandsynligt, at tobaksrygnings umiddelbare (akutte) terapeutiske effekt på psykiatriske symptomer til dels kan forklares ved ligheden med effekten af psykofarmaka. Baseret på disse virkningsmekanismer samt på baggrund af resultater på mus og rotter (Kapelewski et al., 2011), har det også været foreslået, at hæmning af MAO-enzymet forstærker den afhængighedsskabende effekt af nikotin. Desuden kan klinisk anvendte MAO-hæmmere (der bruges i bl.a. depressionsbehandling) have en gavnlig effekt i forhold til rygestopbehandling muligvis ved at fungere som substitution for tobakkens MAO-hæmmende virkning (Kahn et al., 2012; Siu and Tyndale, 2008; Weinberger et al., 2010). Senere studier har dog ikke kunne eftervise dette (Hogg, 2016). En vigtig komponent af tobaksrøg er de såkaldte polycykliske aromatiske kulbrinte-forbindelser (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH), der skabes ved ufuldstændig forbrænding af organisk materiale. PAH interagerer med flere af de enzymer, der nedbryder psykofarmaka, særligt leverenzymet. Dette beskrives yderligere i kapitel 6.

## 3.3. Tobaksafhængighed og psykisk sygdom

I det følgende beskrives centrale aspekter ved afhængighed i almindelighed og ved nikotinafhængighed i særdeleshed. Herefter gennemgås hypoteser om sammenhængen mellem de hyppigste psykiatriske diagnoser og tobaksrygning.

### 3.3.1. Rusmiddelafhængighed og 'dobbelt-diagnoser'

Rusmidler er en betegnelse for alle stoffer, der kan give en rus eller det, der somme tider beskrives som et 'sus' eller en euforisk følelse. Stimulerende rusmidler omfatter bl.a. kokain, amfetamin, MDMA ('ecstasy') og nikotin, mens beroligende/sløvende rusmidler bl.a. omfatter alkohol, morfika (heroin/morfin, fentanyl mm) og benzodiazepiner. Rusmidler har meget forskelligartede biologiske effekter, men fælles for dem er, at de direkte eller indirekte stimulerer de dele af hjernens dopaminsystem, der forstærker følelsen af belønning og nydelse. Stimuleringen af dopamin er en nødvendighed for, at afhængighed kan opstå, og jo hurtigere og mere brat stimuleringen sker, des mere afhængighedsskabende er rusmidlet.

I forståelsen af rusmiddelafhængighed skelnes der mellem en fortrinsvist fysisk afhængighed (på engelsk 'dependence') og dels en fortrinsvist psykisk afhængighed (på engelsk 'addiction').

Fysisk afhængighed skyldes, at hjernen og resten af kroppen har tilpasset de biologiske systemer efter, at rusmidlet er til stede. Det giver anledning til forbigående abstinenssymptomer ved afholdenhed, indtil de biologiske systemer igen finder tilbage til deres grundtilstande. Typen, sværhedsgraden og varigheden af abstinenssymptomer afhænger dels af typen af rusmiddel og dels af den daglige dosis, kroppen har vænnet sig til. Udover fysisk ubehag manifesterer abstinenser sig også ved tristhed, anspændthed, øget stressfølsomhed og koncentrationsbesvær.

Psykisk afhængighed omfatter den vanedannende effekt af rusmidler, og manifesterer sig som ændringer i adfærd og fastlåste tanker om rusmidlet. Følelsen af, at man ikke kan fungere uden rusmidlet, er central og gør, at tanker og adfærd kredser om rusmidlet. Tanken om ikke at kunne

indtage rusmidlet kan fremkalde både fysiske og psykiske reaktioner i form af uro og ængstelighed. Denne reaktion kaldes trang (på engelsk 'craving') og kan med tiden føre til ritualiseret og tvangspræget adfærd (kompulsivitet) (Brooks et al., 2017; Fontenelle et al., 2011; Napier and Persons, 2019). Som ved andre kompulsive tilstande forstærkes trangen og den tvangsprægede adfærd af stress. Omvendt lindres både trangen og stress-følelsen kortvarigt ved indtagelse af rusmidlet, og derved forstærkes oplevelsen af, at man ikke kan fungere uden, og at stress nødvendiggør brug af rusmidlet. De psykiske manifestationer af rusmiddelabstinenser bidrager til udvikling og fastholdelse af de låste og ritualiserede tanke- og adfærdsmønstre, der karakteriserer psykisk afhængighed. Rusmiddelafhængighed er en psykiatrisk tilstand, som ofte optræder komorbid med andre psykiatriske tilstande. Denne komorbiditet betegnes også som 'dobbeltdiagnose' selvom det i nogen grad er en misvisende betegnelse, idet afhængighed i sig selv er en psykiatrisk tilstand, men også fordi det kan fejltolkes som en generel betegnelse for det at have to psykiatriske diagnoser.

### 3.3.2. Rusmiddelafhængighed hænger tæt sammen med andre psykiatriske diagnoser

Rusmiddelafhængighed er en selvforstærkende tilstand karakteriseret ved symptomer, som også ses ved andre psykiske lidelser, herunder øget impulsivitet (Brooks et al., 2017; Kozak et al., 2019; Noda et al., 2020; Trifilieff and Martinez, 2014), motivationsforstyrrelser (Kalivas and Volkow, 2005; Koob and Volkow, 2016), tvangsprægede (kompulsive) tanker og adfærd (Brooks et al., 2017; Fontenelle et al., 2011; Napier and Persons, 2019), kognitive forstyrrelser, såsom opmærksomhedsforstyrrelser, opmærksomheds-bias og nedsat kognitiv fleksibilitet (Anselme and Robinson, 2020; Koob and Volkow, 2016; Trout et al., 2018; Verdejo-García et al., 2006), nedsat positiv affekt, såsom reduceret evne til at føle nydelse (anhedoni) (Destoop et al., 2019; Garfield et al., 2014; Koob and Kreek, 2007; Koob, 2013) angst og øget negativ affekt (Gomez-Coronado et al., 2018b; Koob and Kreek, 2007; Koob and Volkow, 2016; Torres-Berrio et al., 2018), ustabil humør (Parrott, 2018) og øget stress-følsomhed (Goldstein and Volkow, 2011; Lovallo, 2006; Preston et al., 2018; Ruisoto and Contador, 2019; Sharp, 2017). Disse karakteristika kendetegner i udbredt grad også andre psykiske lidelser og er såkaldt trans-diagnostiske symptomer, dvs. symptomer der går på tværs af diagnoser. Det fænomenologiske overlap mellem afhængighed og andre psykiske lidelser afspejler et udtalt overlap mellem tilgrundliggende neurobiologiske mekanismer (Adisetiyo and Gray, 2017; Balhara et al., 2017; Gomez-Coronado et al., 2018a; Goode and Maren, 2019; Maria-Rios and Morrow, 2020; Noda et al., 2020; Stoychev, 2019; Thoma and Daum, 2013).

Afhængighed skal derfor betragtes som manifestationer af samme underliggende dynamikker som andre psykiske lidelser og ikke som et særskilt fænomen. Dette afspejles af, at ca. halvdelen af alle personer med en psykiatrisk diagnose er afhængige af ét eller flere rusmidler, hvoraf nikotinafhængighed er det hyppigste. Mange af de ovenstående psykiatriske symptomer ved rusmiddelafhængighed forværres umiddelbart ved afholdenhed og lindres ved rusmiddelindtag. De oplevede fordele ved rusmiddelbrug repræsenterer derfor fortrinsvis en lindring af abstinenssymptomer (Parrott, 2018). Da nikotinabstinenser er karakteriseret ved irritabilitet, anspændthed, angst, depression og koncentrationsbesvær (Hall et al., 2015; Shiffman et al., 2004), er nikotinabstinenser et godt eksempel på dette. Ligheden mellem abstinenssymptomer og psykiatriske symptomer udgør en særlig udfordring ved rygestop for personer med psykiske lidelser; dette er nærmere beskrevet i afsnittene [9.2](#) og [9.5 - 9.9](#).

Imens de akutte effekter af rusmidler kan opleves som symptomlindrende, er de langvarige effekter modsatrettede. Gentagne perioder med abstinenser og umiddelbar symptomlindring ved rusmiddelindtag skaber emotionel ustabilitet og bestyrker den oplevede association mellem rusmidlet

og velbefindende. Desuden reduceres gradvist evnen til at opleve naturlig nydelse. Disse ændringer bidrager til udviklingen af en opmærksomheds-bias i retning af rusmiddelrelaterede stimuli og selve indtaget af rusmidlet. Afhængighed er derfor ikke alene en tilstand, der symptomatisk og biologisk overlapper med andre psykiske lidelser, men også en tilstand der, qua sin selvforstærkende natur, på sigt kan forværre psykiatriske symptomer.

Rusmiddelafhængighed vil således både forstærke og forstærkes af sindslidelse (for nikotin er dette yderligere beskrevet i kapitel 0). Der er derfor et behov for en intensiveret indsats for at behandle denne komorbiditet som ét samlet fænomen. I behandling af personer med psykiske lidelser og rusmiddelafhængighed er det afgørende, at personalet har kompetencer inden for begge områder.

### 3.3.3. Nikotinafhængighed: dopamin og kontekst er nøglefaktorer

Nikotin er blandt de mest psykisk afhængighedsskabende (vanedannende) rusmidler, der findes, og nikotinafhængighed adskiller sig på visse punkter fra andre former for rusmiddelafhængighed. Det er vigtigt at understrege, at der kan være mange årsager til, at effekten af nikotin er appellerende (Garcia-Rivas and Deroche-Gamonet, 2019). Hvis man ser på den akutte effekt, kan nikotin forbedre kognitiv funktion, særligt opmærksomhed (Levin, 2013; Valentine and Sofuoglu, 2018), dæmpe anspændthed og angst (Buckner et al., 2019; Evatt and Kassel, 2010; Leventhal and Zvolensky, 2015; Mathew et al., 2015), løfte humøret (Heckman et al., 2015; Mathew et al., 2017; Mineur and Picciotto, 2010), nedsætte appetit samt kropsvægt (Cepeda-Benito, 2020) og give en umiddelbart stimulerende og belønnende effekt ved bl.a. at stimulere hjernens dopaminsystemer (Benowitz, 2010). Som ved andre afhængighedsskabende stoffer vil længere tids brug lede til abstinenssymptomer ved afholdenhed, hvilket i sig selv er en motiverende faktor for fortsat at søge nikotin. Som beskrevet i afsnit 3.1.1 medfører længerevarende nikotinforbrug opregulering af nikotinreceptorer, og den deraf ændrede acetylkolin-signalering bidrager til nikotinafhængighed.

Det er velkendt, at en hurtig stimulering af dopaminsignalering er centralt for udvikling af afhængighed. Ved rygning er nikotins dopaminstimulerende effekt hurtig, men forholdsvis begrænset i forhold til effekten af andre dopaminstimulerende stoffer (f.eks. kokain), og det kan derfor virke paradoksalt, at nikotin er blandt de mest afhængighedsskabende stoffer, man kender. Forklaringen ligger dels i, at nikotin optages hurtigt ved rygning og derved stimulerer dopaminsystemet meget brat, men en væsentlig forklaring er sandsynligvis også, at nikotins belønnende effekt er meget kontekst-bestemt. Ved alle former for rusmiddelafhængighed bliver trangen til indtag af rusmidlet gradvist associeret med bestemte situationer eller emotionelle tilstande – også kaldet konteksten. Denne form for betinget læring ('konditionering') er helt central for udvikling af rusmiddelafhængighed og gælder i særlig grad for nikotin (Benowitz, 2010; Garcia-Rivas and Deroche-Gamonet, 2019). Selvom nikotin har en begrænset stimulerende effekt på dopamin, virker nikotin forstærkende på andre former for belønning og nydelse. Derved skabes en associativ læring, hvor det rare ved bestemte situationer forstærkes af nikotin (Garcia-Rivas and Deroche-Gamonet, 2019).

På sigt vil nydelse forbundet med naturlig belønning og dagligdagsaktiviteter i stigende grad betinges af nikotin, således at disse situationer delvist mister værdi i sig selv, når nikotin ikke er til stede. Efterhånden som naturlig belønning devalueres, øges trangen til nikotin for at normalisere evnen til at mærke belønning. Det er vist, at trangen til nikotin er korreleret med graden af anhedoni (Peechatka et al., 2015). Der skabes på den måde engentagen og ritualiseret adfærd og et tvangspræget fokus på tobaksrygning som en nødvendig forstærker for at kunne opleve nydelse. Situationer, der almindeligvis giver nydelse, udløser derfor ofte en stærk rygetrang karakteriseret

ved irritabilitet, rastløshed og anspændthed (Benowitz, 2010; Besson and Forget, 2016; Garcia-Rivas and Deroche-Gamonet, 2019). Når man dertil lægger abstinenssymptomer, kan der skabes en ond cirkel, hvor tobaksrygning opleves som en nødvendighed for at kunne fungere, idet det umiddelbart afhjælper disse symptomer, men samtidig på sigt forstærker symptomerne (Besson and Forget, 2016; Esmaeelzadeh et al., 2018; Leventhal and Zvolensky, 2015).

Samlet set udgør nikotinafhængighed og behandlingen af denne en særlig udfordring hos personer med psykiske lidelser, dels fordi symptomer på nikotinafhængighed – herunder nikotinabstinenenser – minder om symptomer ved psykiske lidelser, dels fordi nikotins umiddelbare (akutte) effekt opleves som symptomlindrende.

## 4. Årsagssammenhænge mellem tobaksrygning og psykiske lidelser

Sammenlignet med den generelle befolkning er hyppigheden af tobaksrygning i Vesten 2-5 gange højere blandt personer med psykiske lidelser (Annamalai et al., 2015; de Leon and Diaz, 2005; Jackson et al., 2015; Kearns et al., 2018; Mendelsohn et al., 2015; Peacock et al., 2018; Thomson et al., 2015; van Amsterdam et al., 2018). En undersøgelse af tobaksrygning i Danmark rapporterede, at 38,8% af personer med psykisk sygdom ryger dagligt, mens det tilsvarende tal i baggrundsbefolkningen er 19,8% (Nordentoft et al., 2015).

### 4.1. Hypoteser om årsagssammenhænge

**Overordnet kan hypoteser for årsager til overhyppigheden af tobaksrygning blandt borgere med psykiske lidelser inddeles i:**

**1) Selvmedicineringshypotesen**

Psykisk lidelse medfører/forværrer tobaksafhængighed. Tobaksrygning bruges til at dæmpe psykiske symptomer eller modvirke bivirkninger af psykofarmaka.

**2) Toksicitetshypotesen**

Tobaksrygning medfører/forværrer psykisk lidelse eller er medvirkende årsag til de psykiske symptomer.

**3) Fælles sårbarhed**

Der er et overlap mellem risikofaktorer, både arvelige og miljømæssige, der øger risikoen for tobaksafhængighed og psykisk lidelse, uagtet om tobaksafhængighed og psykisk lidelse er kausalt forbundne eller ej.

Det skal understreges, at disse tre hypoteser ikke udelukker hinanden. I dette kapitel søges hypoteserne belyst. I afsnittene [4.2.1](#) - [4.2.4](#) gives en kort beskrivelse af grundlæggende antagelser om årsagssammenhænge (kausalitet) samt hvilke typer undersøgelser, der kan belyse sådanne sammenhænge. Herefter gennemgås i afsnittene [4.3](#) - [4.7](#) den vigtigste litteratur på studier, der belyser sammenhængen mellem tobaksrygning og hhv. angst, depression, bipolar lidelse, skizofreni



og ADHD. Af hypoteserne nævnt ovenfor lægges hovedvægten i gennemgangen på hypotese **1)** og **2)**.

## 4.2. Hvordan kan årsagssammenhænge mellem tobaksafhængighed og psykiske lidelser belyses?

### 4.2.1. Observationsstudier

I undersøgelser af, hvorvidt der er kausale sammenhænge mellem rygning og psykiske lidelser, har man ofte ikke mulighed for at lave randomiserede undersøgelser, hvor man kan kontrollere for, hvad der er årsag/eksponering ('exposure'), og hvad der er virkning/udfald ('outcome'). De fleste kliniske studier på sammenhængen mellem rygning og psykiske lidelser er derfor *observationsstudier*.

I *tværsnitstudier* ser man f.eks. på hyppigheden af rygning blandt patienter med angst eller hyppigheden af angst blandt personer, der ryger. Studierne giver en indikation på et sammenfald af to eller flere fænomener, men giver ikke umiddelbart information om årsagssammenhænge (kausalitet).

*Kohortestudier (prospektive studier)* er generelt bedre egnet til at undersøge kausale sammenhænge end tværsnitstudier og bruges til at undersøge, hvilke risikofaktorer, der er for udvikling af sygdom. I kohortestudier følges en gruppe, der har været eksponeret for en given påvirkning, og i én eller flere opfølgende undersøgelser (follow-up) sammenlignes gruppen med en gruppe, der ikke var eksponeret. Et eksempel kunne f.eks. være en undersøgelse af, om personer, der har røget cigaretter i teenageårene (eksponering), har øget/nedsat risiko for senere at udvikle en psykisk lidelse (udfald), sammenlignet med personer, der ikke har røget.

*Case-kontrol-studier* minder om kohortestudier, men er retrospektive. Et eksempel kunne være en undersøgelse af, om voksne personer med depression tidligere i livet (f.eks. som teenagere) røg flere eller færre cigaretter, sammenlignet med personer, der ikke har udviklet depression.

### 4.2.2. 'Risk ratio', 'hazard ratio' or 'odds ratio' som mål for graden af association mellem eksponering og udfald

I epidemiologisk forskning opgøres graden af association mellem eksponering og udfald normalt ved at sammeligne hyppigheder af observationer. **Risk ratio (RR, også kaldet relative risk), hazard ratio (HR), incidence rate ratio (IRR) og odds ratio (OR)** er hyppigt anvendte mål i epidemiologiske undersøgelser.

**RR** angiver sandsynligheden for et udfald i en bestemt periode (f.eks. risikoen for at udvikle angst) blandt personer, der har været eksponeret (f.eks. for tobaksrygning), i forhold til sandsynligheden blandt ikke-eksponerede personer (kontrolgruppen). Hvis  $RR = 1$ , er sandsynligheden den samme for eksponerede og ikke-eksponerede personer. Hvis  $RR = 0,5$ , er sandsynligheden halvt så stor for de eksponerede, og hvis  $RR = 2$ , er sandsynligheden dobbelt så stor. RR kan også bruges til at estimere effekt af en medicinsk behandling, uanset om det er en ønsket eller uønsket effekt - selvom det kan lyde selvmodsigende, at sandsynligheden for en ønsket effekt opgøres som *risk ratio*.

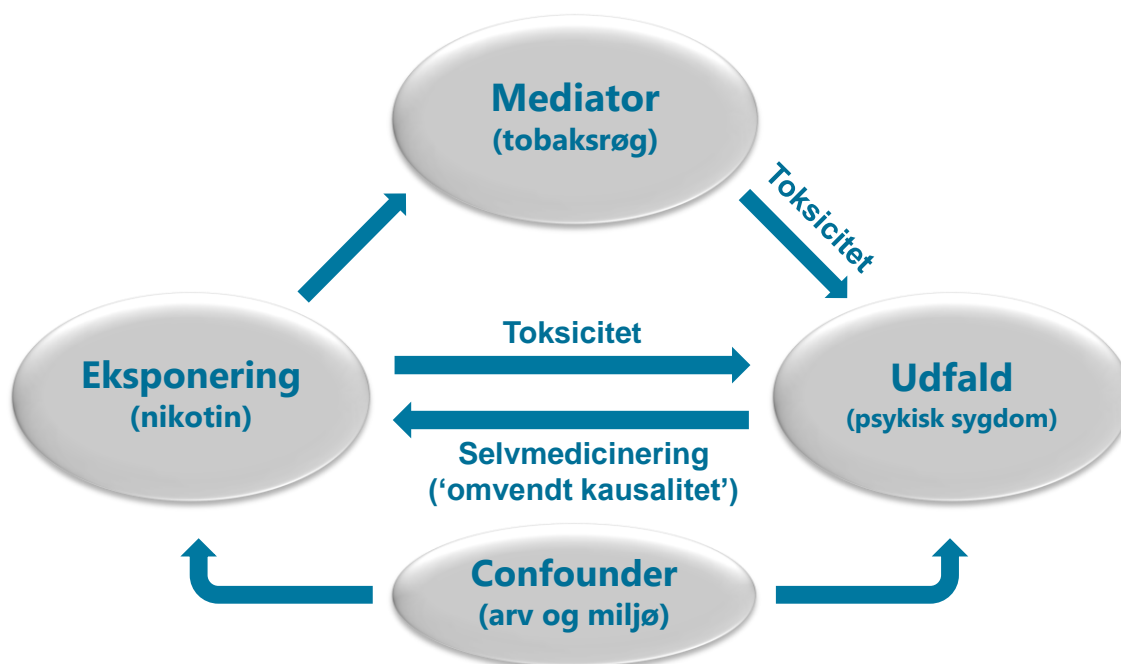
**HR** minder om RR og vil i mange tilfælde kunne tolkes på samme måde. Forskellen er, at RR blot siger noget om, hvorvidt udfaldet indtræffer i en given periode, imens HR tager højde for, *hvor tidligt eller sent* udfaldet indtræffer, dvs. tager tidsfaktor med i betragtning i vurderingen af sandsynligheden for udfaldet. Hvis udfaldet indtræffer tidligere, vil det øge HR. På den måde skal HR altid tolkes i lyset af, hvor lang tid der er mellem eksponering og opfølgelse af et udfald ved follow-up.

**IRR** vil for alle praktiske formål være lig med HR.

**OR** udtrykker odds for at være blevet udsat for en given eksponering (f.eks. risikofaktor eller behandling) blandt personer, der viser et givent udfald (f.eks. sygdom eller behandlingseffekt), i forhold til odds hos dem, der ikke viser udfaldet.

HR og IRR tager således udgangspunkt i eksponeringen (har personen været eksponeret eller ej) og ser på sandsynlighed for udfald, hvorimod OR tager udgangspunkt i udfaldet (har personen udfaldet eller ej) og ser på sandsynligheden for, om der har været en eksponering.

Resultater fra kohortestudier og case-kontrol-studier kan i nogen grad bruges til at formulere hypoteser om kausale sammenhænge. I en sammenligning mellem personer, der ryger cigaretter, og personer, der ikke ryger, er de to eksponeringer imidlertid ikke udvalgt ved lodtrækning (randomisering). Nogle af de faktorer, der påvirker risikoen for at begynde med at ryge, kan sandsynligvis også påvirke risikoen for udvikling af psykisk lidelse. Faktorer, der påvirker både eksponering og udfald, betegnes 'confoundere' (Figur 4.1). Confoundere kunne i dette eksempel være f.eks. genetiske faktorer, forældrenes rygevaner eller forskellige socioøkonomiske/sociodemografiske forhold. Det er vigtigt at understrege, at confoundere kan give anledning til effektforveksling, dvs. fejlagtige fortolkninger af årsagssammenhænge.



Figur 4.1. I dette simplificerede eksempel på kausale sammenhænge er nikotin et eksempel på 'eksponering', og psykisk sygdom er et eksempel på 'udfald'. Hvis nikotin/tobak øger risikoen for psykisk sygdom, er der tale om toksicitet. Selvmedicinering betegnes som 'omvendt kausalitet'. I eksemplet går pilene i begge retninger, og der kunne således lige så godt have stået 'psykisk sygdom' under 'eksponering' og 'nikotin' under 'udfald'. Eksempler på confounders er arvelige (gener) og miljømæssige (f.eks. stress) faktorer. Somme tider er skadeligheden (også) indirekte via en mediator. Tobaksrøg er et eksempel på en mediator.

Observationsstudier kan altså ikke med sikkerhed fastslå kausale sammenhænge, selvom man ofte kan gøre meget for at korrigere for confoundere og mediatorer og derved sandsynliggøre en kausalitet. F.eks. er nogle af de genetiske faktorer, der øger risikoen for rusmiddelafhængighed, også involveret i risikoen for udvikling af psykisk lidelse (Hartz et al., 2018; Liu et al., 2019). Det genetiske overlap er derfor en confounder (Figur 4.1), når man undersøger eventuelle årsagssammenhænge mellem tobaksrygning og psykiske lidelser (jf. hypotese 3) om fælles sårbarhed).

### 4.2.3. Interventionsstudier på mennesker og dyr

Interventionsstudier er prospektive og involverer typisk en randomisering af forsøgspersoner til en interventionsgruppe og en kontrolgruppe. Når kliniske undersøgelser af f.eks. behandlingseffekt er baseret på interventionsstudier, hvor forsøgsparticipanterne er randomiserede til behandling eller placebo, kan man bedre konkludere, om der er en kausal sammenhæng mellem behandling (eksponering) og terapeutisk effekt eller bivirkning (udfald/outcome). Et interventionsstudie er særlig stærkt, hvis det er dobbeltblindet, dvs., at hverken forsøgsparticipantere eller dem, der giver behandlingen, ved, hvilke forsøgspersoner, der får aktiv behandling, og hvilke, der får placebo.

Når interventionen/eksponeringen er en skadelig påvirkning, som f.eks. tobaksrygning, er det af etiske grunde ikke muligt at foretage forsøget på mennesker. Her kan dyreeksperimentel forskning bidrage til at afdække årsagssammenhænge. Et eksempel på dette er sammenhængen mellem nikotineksponering af et foster (prænatal nikotineksponering, PNE) og risiko for udvikling af ADHD. Baseret på tværsnitstudier på mennesker er der en velkendt association, men da man selvsagt ikke kan randomisere gravide kvinder til nikotin eller placebo, kan man ikke fuldt fastslå en kausal sammenhæng. Eksempler på mulige confoundere kunne her være socioøkonomisk/demografisk baggrund, uddannelsesniveau eller forældres misbrug af rusmidler. For nylig kunne et studie på mus imidlertid demonstrere, at når musemødre havde været behandlet med nikotin før og under drægtigheden, havde afkommet klassiske ADHD-lignende symptomer som hyperaktivitet, impulsivitet, opmærksomhedsvanskeligheder og øget angst, når man sammenlignede med unger af kontrolmødre, der havde fået placebo (Polli et al., 2020). Dette er et eksempel på, at observationsstudier i mennesker og randomiserede, placebokontrollerede forsøg i dyr tilsammen kan belyse kausale sammenhænge, når kontrollerede forsøg ikke er muligt på mennesker.

### 4.2.4. Genome-Wide Association Study og Mendelsk randomisering

Et vigtigt værktøj til at undersøge genetisk baggrund for sygdomme er **Genome-Wide Association Study (GWAS)**, som på tværs af hele genomet ser på sammenhængen mellem genetiske varianter og bestemte fænotypiske træk. Typisk undersøges enkeltvariationer i de såkaldte nucleotider, der afgør DNA-molekylets genetiske kode. Disse variationer kaldes **single-nucleotide polymorphism (SNP)**. GWAS har bl.a. været anvendt til at undersøge genetiske baggrunde for sammenhængen mellem rygning og psykiske lidelser (Chang et al., 2019; Liu et al., 2019).

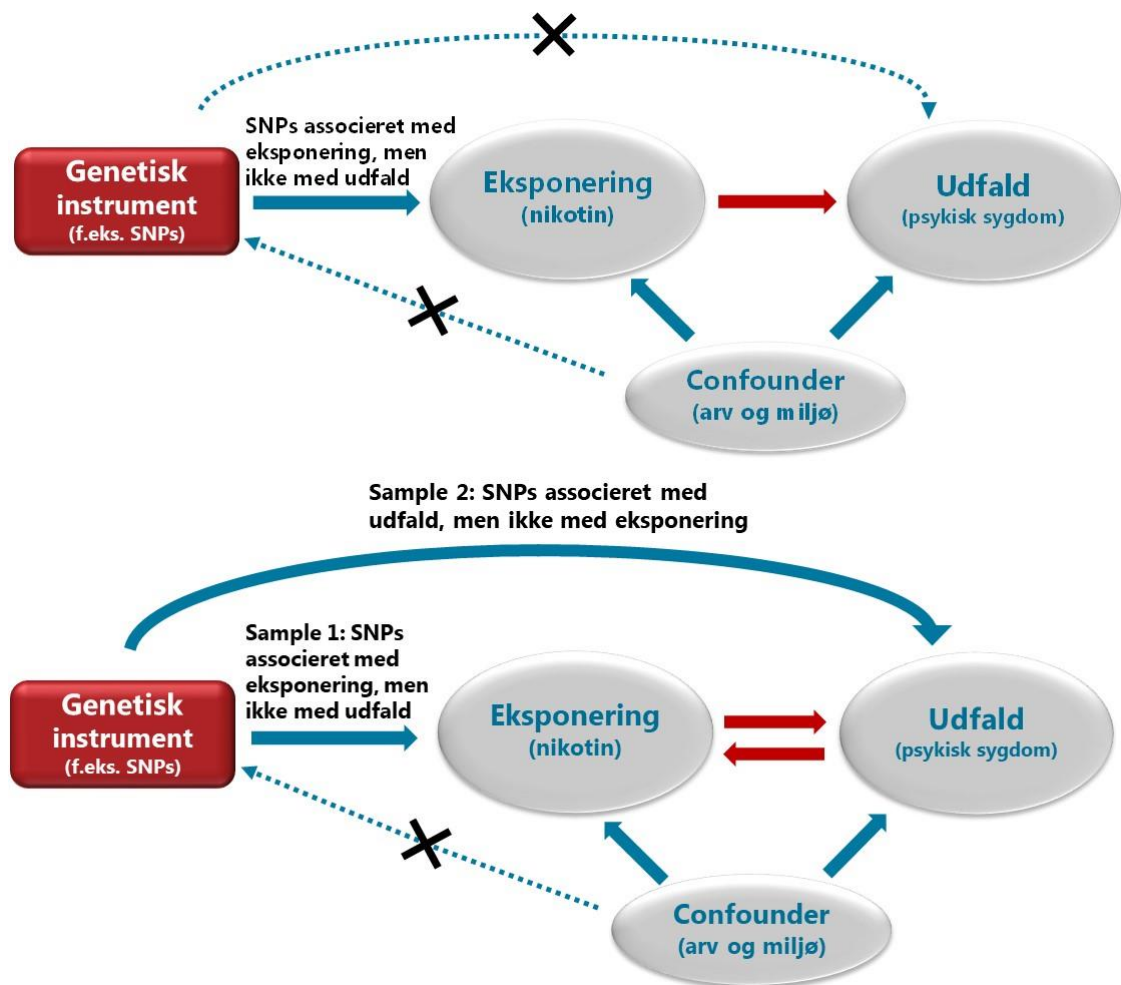
En indirekte metode til at undersøge, om der er en kausal sammenhæng mellem en miljøpåvirkning (eksponering) og et givent fænotypisk træk eller sygdom (udfald), er ved hjælp af **Mendelsk randomisering**, opkaldt efter genetikeren Gregor Mendel (Smith and Ebrahim, 2003). Mendelsk randomisering har bl.a. været brugt til at undersøge, om tobaksrygning øger risikoen for psykisk sygdom, og om psykisk sygdom øger risikoen for tobaksrygning (hhv. toksicitetshypotesen og selvmedicineringshypotesen; se også afsnit [4.1](#) og [4.3 - 4.7](#)).

Når Mendelsk randomisering anvendes til at undersøge kausaliteten mellem to fænomener, forudsættes det, at visse genetiske markører er knyttet til det ene fænomen, men ikke det andet ([Figur 4.2](#)). Metoden baserer sig på, at et individ arver genetiske egenskaber tilfældigt fra sine to forældre. En robust genetisk markør, f.eks. en SNP, der er associeret med risiko for at blive tobaksryger, kan på den måde fungere som anker for en sammenligning mellem personer, der ryger, og personer, der ikke ryger. Blandt individer med en genetisk variant, der er knyttet til risiko for at initiere rygning eller udvikle nikotinafhængighed, men ikke associeret med en given sygdom, kan man sammenligne hyppigheden af den sygdommen blandt personer, der ryger, og personer, der ikke

ryger. Den eller de genetiske varianter/genetiske markører kaldes også det 'genetiske instrument', og vil typisk være udvalgte SNPs.

Idet alle de sammenlignede personer har den genetiske variant, der disponerer for nikotinafhængighed, vil forskelle i forekomsten af psykisk lidelse mellem rygende og ikke-rygende personer med stor sandsynlighed kunne tilskrives selve rygningen. Her er det afgørende, at de genetiske markører, der er associeret med risiko for at udvikle nikotinafhængighed *ikke* er associeret med hverken den psykiske lidelse eller eventuelle confounders ([Figur 4.2A](#)). Mendelsk randomisering er derfor blevet betegnet som naturen eget lodtrækningsforsøg (randomiseret forsøg). Metoden kan udbygges til at estimere kausalitet i begge retninger, en såkaldt '**two-sample**' **Mendelsk randomisering** ([Figur 4.2B](#)). Her vil det andet 'sample' være genetiske markører, der er associeret med risiko for den psykiske lidelse, men *ikke* med hverken tobaksrygning eller confounders. For at vælge relevante genetiske markører bygger Mendelsk randomisering på studier som GWAS, der har identificeret klare og robuste associationer mellem bestemte genetiske markører og bestemte træk/sygdomme. Jo flere SNPs, der indgår i et Mendelsk randomiseringsstudie, jo stærkere bliver konklusionerne om eventuelle kausale sammenhænge.

I observationsstudier kan Mendelsk randomisering bruges til at 'efterligne' et randomiseret klinisk forsøg og derved belyse, hvorvidt sammenhængen mellem f.eks. rygning og psykiske lidelser blot er associerede fænomener udløst af andre faktorer (confoundere), eller om der er direkte årsags-sammenhænge. Mendelsk randomisering er den stærkeste metode til at etablere kausalitet ud fra observationelle data.



Figur 4.2. Princippet i Mendelsk randomisering (MR). A) De vigtigste antagelser er, at den/de genetisk markør(er) ("genetic instrument", typisk SNPs) påvirker Eksposering (f.eks. tobaksrygning), men hverken påvirker Udfald (f.eks. psykisk lidelse) direkte eller er associeret med kendte confundere (f.eks. socioøkonomiske faktorer). Den/de genetisk markør(er) må kun påvirke 'Udfald' indirekte via en påvirkning af 'Eksposering'. På den måde kan man opnå viden om, hvorvidt Eksposering er årsag til Udfald B) Et MR-design hvor SNP-Eksposering-associationer og SNP-Udfald-associationer identificeres fra to separate GWAS kaldes "two-sample MR". Dette kan bruges til at estimere kausalitet i begge retninger, f.eks. både estimere om rygning medfører psykisk lidelse, og om psykisk lidelse medfører rygning. Røde pile indikerer evidens for kausale sammenhænge. GWAS = genome-wide association studies; SNP = single nucleotide polymorphism. Figur inspireret af Treur et al. (2019).

I det følgende beskrives sammenhængen mellem tobaksrygning og psykisk lidelse med fokus på evidensen for [Selvmedicineringshypotesen](#) og [Toksicitetshypotesen](#) (hypotese 1) og 2) beskrevet i afsnit [4.1](#) ovenfor).

### 4.3. Angst og tobaksrygning

Blandt personer med angst er hyppigheden af tobaksrygning ca. dobbelt så høj som hos personer uden psykiatriske diagnoser (Lasser et al., 2000; Moylan et al., 2012). Den øgede hyppighed ses på tværs af forskellige angsttilstande, hvor hyppigheden af tobaksrygning er dobbelt så høj ved socialfobi, specifikke fobier, panikangst, PTSD og generaliseret angst sammenlignet med personer uden psykiatriske diagnoser (Kearns et al., 2018; Moylan et al., 2012; Piper et al., 2011).

Patienter med angst påbegynder rygning i en tidligere alder (Patton et al., 1998) og har større risiko for, at initiering/eksperimenteren udvikler sig til fast tobaksrygning og regulær nikotinafhængighed (McKenzie et al., 2010). Endvidere udvikler personer med angst generelt afhængighed efter færre cigaretter end personer uden psykiatriske diagnoser (Kushner et al., 2012). Endelig har personer med angst nedsat succesrate ved rygestop sammenlignet med personer uden psykiatriske diagnoser (Langdon et al., 2016; Schlam et al., 2019; West et al., 2018). Nedenfor gennemgås den vigtigste evidens, der foreligger for, at tobaksrygning skyldes selvmedicinering, hhv. og at tobaksrygning kan være medvirkende til udvikling eller forværring af angst. Det er vigtigt at understrege, at evidensen i de fleste tilfælde er baseret på associationer. Derfor er der i vurderingen lagt vægt på studier, der har taget højde for potentielle confoundere, jf. afsnit [4.2](#).

### 4.3.1. Selvmedicinering

Det er velkendt, at akut nikotin har en angstdæmpende og stress-reducerende effekt hos personer, der ryger. Dette gælder i særlig grad for personer med angst (Buckner et al., 2019; Evatt and Kassel, 2010; Leventhal and Zvolensky, 2015; Mathew et al., 2015). Det er stadig ikke fuldt afklaret, hvorvidt symptomer på angst er en særskilt risikofaktor for at påbegynde tobaksrygning. Angstlidelser er ofte karakteriseret ved, at personen benytter sig af en såkaldt sikkerhedsadfærd for at undvige eller dulme angstsymptomer. Desværre er adfærden på sigt med til at fastholde og forstærke angsten. For eksempel kan personer med social angst anvende cigaretter som falsk sikkerhedsadfærd med henblik på at afværge symptomer fremkaldt af sociale situationer (Buckner et al., 2019).

Prospektive studier har bekræftet associationen mellem angst og såvel tobaksrygning som nikotinafhængighed, og enkelte studier har vist, at angst er en prædikator for initiering af tobaksrygning og senere udvikling af nikotinafhængighed (McKenzie et al., 2010; Patton et al., 1998; Patton et al., 2006). De fleste prospektive studier har dog ikke kunnet påvise denne association, når der justeres for sociale og familiære faktorer, psykiatrisk komorbiditet og afhængighed af andre stoffer, såsom alkohol, (DiFranza et al., 2007; Goodwin et al., 2004; Pedersen and von Soest, 2009; Woodward and Fergusson, 2001). Et enkelt 10-årigt prospektivt studie viste dog, at angst samlet set (OR = 1,9 (1,3-2,8)<sup>3</sup>, panikangst (OR = 2,0 (1,1-3,8)), socialfobi (OR = 1,6 (1,0-2,5)), specifik fobi (OR = 1,9 (1,2-2,9)) og generaliseret angst (GAD) (OR = 3,0 (1,2-7,6)), men ikke PTSD, var signifikant associeret med øget risiko for at påbegynde tobaksrygning, mens angst samlet set (OR = 1,3 (0,9-1,7)), PTSD (OR = 1,6 (1,1-2,4)), socialfobi (OR = 1,4 (1,0-1,9)) og specifik fobi (OR = 1,5 (1,1-1,9)) var signifikant associeret med udvikling af nikotinafhængighed (Swendsen et al., 2010). Dette studie korrigerede for andre psykiske lidelser og sociodemografiske forhold, men ikke for afhængighed af andre stoffer.

Associationen mellem tobaksrygning og angst kan altså muligvis forklares ved, at rygning bruges til kortvarigt at selvmedicinere angstsymptomer med nikotin – i hvert fald når afhængigheden først er etableret. En vigtig confounder i den forbindelse er, at afhængighed er tæt knyttet til stress/angst, og at symptomerne ved nikotinabstinenser i høj grad minder om primære angstsymptomer (Hall et al., 2015). Tobaksrygning vil lindre abstinenssymptomerne og kan på den

<sup>3</sup> I eksemplet, hvor angst er associeret med øget risiko for at begynde at ryge, skal angst ses som eksponeringen og rygning som udfaldet. Således betyder en odds ratio (OR) på 1,9, at angst var 1,9 gange hyppigere blandt dem, der efterfølgende begyndte at ryge, end blandt dem, der ikke begyndte at ryge. Se [4.2.2](#) for yderligere forklaring af OR og andre mål for association mellem eksponering og udfald.

måde forstærke en oplevelse af, at nikotin dæmper angst. Det gør det svært at skelne imellem selvmedicinering af angstsymptomer og lindring af abstinenssymptomer (se også afsnit [9.2](#)).

#### 4.3.2. Toksicitet af tobak og nikotin

Tobaksrygning er associeret med højere risiko for senere at udvikle generaliseret angst (Breslau and Klein, 1999; Cuijpers et al., 2007; Johnson et al., 2000; Sonntag et al., 2000). Et prospektivt studie på 7.076 voksne viste, at tobaksrygning var signifikant associeret med senere udvikling af angstlidelser generelt (IRR = 1,77 (1,10-2,86)) (se afsnit [4.2.2](#) for forklaring af IRR og andre mål for association mellem eksponering og udfald). Studiet viste, at der var øget risiko for generaliseret angst (IRR = 3,80 (1,09–13,21)), mens stigningen ikke var signifikant for andre angstlidelser (Cuijpers et al., 2007). Et senere studie på 4.561 personer fandt dog, at nikotin ved 16-årsalderen ikke var associeret med generelt øget forekomst af angst ved 18-årsalderen (Gage et al., 2015).

For associationen mellem tobaksrygning og panikangst er det vist, at tobaksrygning starter før panikangst i ca. 2/3 af tilfældene, mens panikangst starter før, tobaksrygning påbegyndes i ca. 1/3 af tilfældene (Bernstein et al., 2007). Dette kunne tyde på, at en kausal sammenhæng mellem tobaksrygning og panikangst går begge veje, men at toksicitet af tobak forklarer en større del af associationen, end selvmedicinering gør (Vorspan et al., 2015). I denne sammenhæng viste en sammenligning af teenagere, der røg enten mindre eller mere end 20 cigaretter dagligt, at gruppen, der røg mere end 20 cigaretter dagligt, havde markant højere risiko for at have udviklet en angstlidelse ved follow-up 5-7 år senere. For angst samlet set var OR = 10,78 (1,48-78,55)), heraf var OR = 5,53 (1,84-16,66) for generaliseret angst og OR = 15,58 (2,31-105,14) for panikangst. I beregningerne var der korrigeret for alder, køn, angst eller depression i teenage-årene, forældres tobaksforbrug, brug af alkohol eller andre stoffer, samt uddannelsesniveau (Johnson et al., 2000). Som det fremgår af resultaterne, var associationen med panikangst mest udtalt. Et andet prospektivt studie på teenagere bekræftede sammenhængen mellem tobaksrygning og panikanfald, men ikke panikangst (Isensee et al., 2003).

Et senere prospektivt studie på panikanfald fulgte 2.100 voksne henover en 10-årig periode og fandt, at der ved follow-up efter 10 år var en signifikant højere risiko for forekomst af gentagne panikanfald hos personer, der havde røget dagligt i det første år (OR = 1,9 (1,1-3,3)) eller daglig vedvarende igennem alle 10 år (OR = 2,6 (1,4-4,8)), når der blev korrigeret for alder, køn og brug af alkohol eller andre rusmidler. Ydermere viste studiet, at rygestop markant reducerede risikoen for både ny forekomst af panikanfald (OR = 0,6 (0,4-0,97)) og gentagne panikanfald (OR = 0,2 (0,1-0,5)) (Bakhshaei et al., 2016). Selvom dette ikke direkte påviser kausalitet, er det en styrke, at kohorten følges så lang tid, at man får information af langtids-associationer, at der er korrigeret for confoundere, og at kohorten fungerer som sin egen kontrol ved, at den modsatte effekt sås ved rygestop i samme kohorte.

Et prospektivt populationsstudie på ofre for en ulykke viste, at personer, der var tobaksrygere på ulykkestidspunktet, havde øget risiko for at have udviklet svære angstsymptomer (OR = 2,32 (1,19-4,53)) og ulykkesrelateret PTSD (OR = 2,64 (1,05-6,62)) ved en follow-up fire år senere, når der korrigeredes for faktorer såsom symptomer før ulykken og livsbegivenheder, der kan være associeret med risiko for PTSD (Van der Velden et al., 2007). Dette bekræfter et tvillingestudie på



6.744 krigsveteraner, som viste, at nikotinafhængighed var associeret med øget risiko for at udvikle PTSD som konsekvens af traumatiske oplevelser (hazard ratio<sup>4</sup> (HR) = 1,98 (1,61-2,42)) (Koenen et al., 2005). Omvendt var traumer (HR = 1,49 (1,35-1,64)) og PTSD (HR = 1,36 (1,14-1,61)) også signifikant associeret med øget risiko for nikotinafhængighed – om end de lavere HR-værdier indikerer, at disse associationer var mindre udtalte (Koenen et al., 2005).

For nylig blev et studie publiceret, hvor kausaliteten mellem initiering af tobaksrygning og psykisk lidelse blev undersøgt i begge retninger ved hjælp af two-sample Mendelsk randomisering baseret på 348 SNPs fra et større GWAS (for beskrivelse af disse metoder henvises til afsnit [4.2.4](#)). Studiet belyser en kausal sammenhæng og peger på, at initiering af rygning, men ikke vedvarende rygning eller nikotinafhængighed, er årsag til en svagt øget risiko for angst (OR = 1,17 (0,98-1,40)) (Yuan et al., 2020).

Ud over selvmedicinering og toksicitet kan fælles genetiske faktorer disponere for både angst og nikotinafhængighed. Dette gælder i særdeleshed for PTSD, hvor et studie fandt, at fælles genetisk prædisposition forklarer 63% af associationen mellem nikotinafhængighed og PTSD (Koenen et al., 2005). For generaliseret angst, fobier og panikangst er en genetisk prædisposition formodentlig mindre udtalt end for PTSD og for psykiatriske lidelser som helhed (Fluharty et al., 2017). Derfor er det for angstlidelserne vanskeligere at bruge genetiske metoder som Mendelsk randomisation og GWAS til at belyse retningen af årsagssammenhængen mellem nikotin/tobaksrygning og angst (Fluharty et al., 2017).

Dyreeksperimentelle studier er ikke i samme grad begrænsede af sådanne confoundere og kan bidrage med mere konklusive undersøgelser af årsagssammenhænge. Forsøg på gnavere bekræfter således, at nikotin kortvarigt er i stand til både at reducere og inducere angst, afhængig af dosis og kontekst. Præmorbid (dvs. før der er sygdomstegn) angstniveauer i mus er ikke prædiktive for graden af senere oralt nikotinindtag (Abreu-Villaça et al., 2006), hvilket rejser spørgsmål om angstsymptomer som årsag til at starte med at ryge tobak. Derimod er angstniveauer under nikotinabstinenser i mus prædiktivt for senere nikotinindtag (Manhães et al., 2008), og langvarig nikotin-eksponering bidrager til både udviklingen og vedligeholdelsen af angst (Kutlu and Gould, 2015). Det kunne indikere, at nikotin via abstinenser i højere grad bidrager til at vedligeholde angsten end til at udløse den. En mulig forklaring på nikotin-induceret vedligeholdelse og eventuel forværring af angst er, at længerevarende nikotinformbrug fremkalder adaptive ændringer i de kredsløb i hjernen, der håndterer angst og stress (Molas et al., 2017; Moylan et al., 2012).

Íñiguez et al. (2009) rapporterede, at kronisk nikotinbehandling af unge rotter inducerede depressions-lignende adfærd og øget følsomhed for angstfremkaldende stimuli. Endvidere kunne disse forstyrrelser kortvarigt normaliseres af nikotin (Íñiguez et al., 2009). Dette er i overensstemmelse med den højere forekomst af tobaksrygning, angst og depression blandt personer, der har røget tobak som teenagere. I modsætning til effekten på unge rotter har kronisk nikotinbehandling af voksne rotter vist at kunne modvirke den depressions-fremkaldende effekt af kronisk stress (Andreasen et al., 2011a) (se også [4.4.1](#)).

## Opsummering

De humane studier peger samlet på, at kausaliteten mellem tobaksrygning og angst går begge

<sup>4</sup> Hazard Ratio (HR) er sandsynligheden for et givent udfald (f.eks. angst) blandt dem, der blev udsat for en given eksponering (f.eks. tobaksrygning) i forhold til sandsynligheden for udfaldet blandt dem, der ikke blev eksponeret (kontrolgruppen). Hvis der er taget højde for alle tænkelige confounder, giver HR en indikation på, hvor meget eksponeringen øger risikoen for udfaldet. I eksemplet ovenfor indikerer en HR på 1,96, at risikoen for at udvikle PTSD som følge af en traumatisk oplevelse er ca. dobbelt så høj blandt dem, der er nikotinafhængige.

veje. Dette vil sige, at der er evidens for både selvmedicinering med nikotin og for toksicitet af nikotin, men evidensen for, at nikotin bidrager til at fremkalde eller forværre angst (toksicitet) er samlet set stærkere end evidensen for selvmedicinering (Moylan et al., 2012). For detaljeret gennemgang af humane studier, der belyser kausaliteten mellem tobaksrygning og angst henvises til Moylan et al., 2012.

#### 4.4. Unipolar depression og tobaksrygning

Der er en klar sammenhæng mellem depression og rygning. Blandt personer med depression er hyppigheden af tobaksrygning omtrent dobbelt så høj som blandt personer uden depression. Depressive symptomer er associeret med øget risiko for senere at begynde at ryge, og omvendt er rygning associeret med øget risiko for senere at udvikle depression, særligt hvis rygningen påbegyndes tidligt (Audrain-McGovern et al., 2015). En metaanalyse af 15 longitudinale studier på teenagere underbyggede denne tovejs-relation og konkluderede endvidere, at depression som risikomarkør for risikoen for at begynde at ryge (OR = 1,73 (1,32-2,40)) er moderat højere end effekten af rygning på risikoen for at udvikle depression (OR = 1,41 (1,21-1,63)) (Chaiton et al., 2009). Disse associationer fortæller imidlertid ikke entydigt, hvorvidt sammenhængene er kausale, eller om sammenhængen mellem depression og rygning skyldes confoundere, dvs. om de uafhængigt af hinanden er udløst af fælles disponerende faktorer. Tvillingestudier har således vist, at der er signifikant overlap mellem genetiske og miljømæssige risikofaktorer (f.eks. psykosociale stressfaktorer), der disponerer for depression og tobaksafhængighed (Edwards and Kendler, 2012; Edwards et al., 2011). Den genetiske komponent stiger med alderen, mens den miljømæssige komponent er mest udtalt i teenageårene og aftager med alderen (Tully et al., 2010). Herudover er der også evidens for kausale sammenhænge, hvor depression leder til tobaksrygning (selvmedicinering), og at tobak/nikotin kan udløse eller forværre depressive symptomer (toksicitet). Studier på sådanne kausale sammenhænge omtales i de følgende afsnit.

##### 4.4.1. Selvmedicinering

Depression omfatter en række symptomer, som kan inddeles i øget negativ affekt, reduceret positiv affekt og kognitive problemer. Øget negativ affekt omfatter bl.a. ensomhedsfølelse, ringe selvtillid og selvværd, tristhed, irritabilitet, pessimisme og selvmordstanker/-handlinger. Positiv affekt omfatter bl.a. nydelse, energi, entusiasme, engagement og motivation. Kognitive vanskeligheder omfatter bl.a. planlægningsbesvær, koncentrationsbesvær og hukommelsesproblemer. Nikotin kan kortvarigt reducere negativ affekt, men kan også øge positiv affekt, f.eks. øge evnen til at føle nydelse, øge energiniveauet, løfte humøret mm. (Heckman et al., 2015; Mathew et al., 2017; Mineur and Picciotto, 2010).

Antidepressive effekter af akut nikotin har været vist i flere humane studier (McClernon et al., 2006; Salin-Pascual et al., 2003). I en række dyreeksperimentelle studier har akut nikotin også vist positive resultater, bl.a. i museadfærdstests for antidepressive effekter (Andreasen and Redrobe, 2009a; Suemaru et al., 2006; Tizabi et al., 1999; Tizabi et al., 2000; Vazquez-Palacios et al., 2004; 2005). I rotter modvirker længerevarende nikotinbehandling både anhedoni (nedsat/manglende evne til at føle nydelse) og opmærksomhedsproblemer fremkaldt af kronisk stress (Andreasen et al., 2011a; Xiao et al., 2018). Endvidere har dyreeksperimentelle resultater peget på, at nikotin kan forstærke effekten af antidepressiv medicin (Andreasen et al., 2009; Andreasen and Redrobe, 2009b). Disse studier har imidlertid ikke undersøgt adfærden efter ophør med nikotinbehandling (se [4.4.2](#)).

Nikotin har vist robuste – om end oftest kortvarige – kognitionsfremmende effekter, særligt på opmærksomhed (Levin, 2013; Valentine and Sofuoglu, 2018). Dette bidrager formentlig til, at tobaksrygning som selvmedicinering kan være appellerende for patienter med depression, hvor kognitive vanskeligheder hyppigt forekommer.

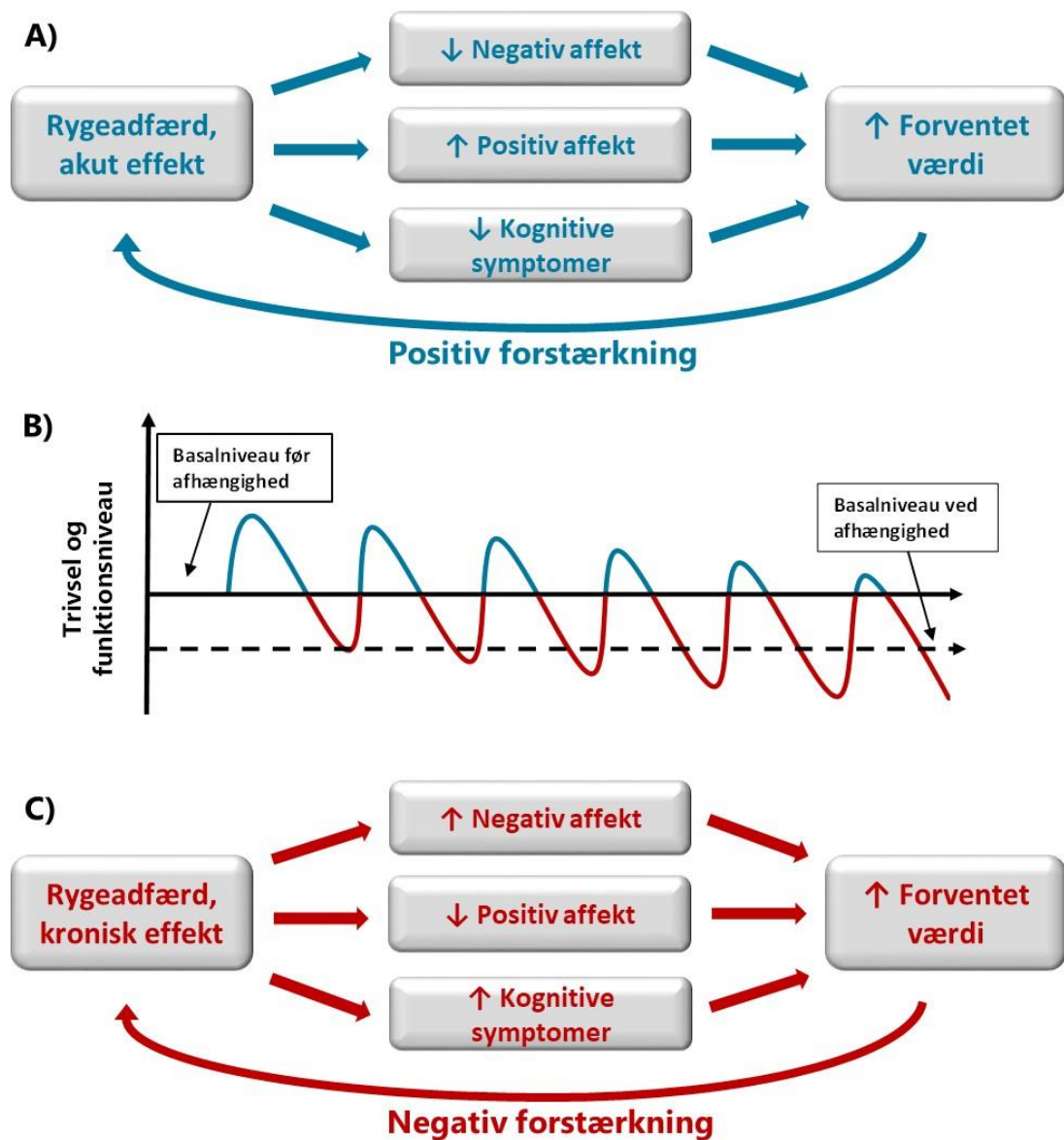
Anhedoni er også et almindeligt symptom ved depression og viser sig som nedsat evne til at føle nydelse ved almindelige aktiviteter og deraf manglende motivation. Anhedoni er knyttet til nedsat dopaminaktivitet i hjernens belønnings- og motivationssystemer, sådan at naturlige belønninger ikke tillægges tilstrækkelig betydning og derfor ikke opleves motiverende. Stimulerende rusmidler som nikotin og kokain øger dopaminsignaler i disse systemer, hvorved følsomheden for andre nydelsesfulde stimuli øges – man kan bedre ”mærke livet” (Kenny and Markou, 2006). Det er formentlig en del af forklaringen på, at især anhedoni er en sårbarhedsmarkør for udvikling og vedligeholdelse af nikotinafhængighed (Leventhal and Zvolensky, 2015; Stone et al., 2017).

Personer med sårbarhed for depression har en stærkere oplevelse af, at nikotin øger positive sindsstemninger og dæmper negative sindsstemninger end personer uden en sådan sårbarhed (Spring et al., 2008). En nylig systematisk litteraturgennemgang bekræftede, at øget rygning blandt patienter med depression er motiveret af øget negativ affekt (f.eks. stress, anspændthed, tristhed, bekymring), nedsat positiv affekt (anhedoni, manglende interesse og engagement) og kognitive vanskeligheder (koncentrationsbesvær, hukommelsesproblemer, manglende fokus og planlægningbesvær) (Mathew et al., 2017).

Samlet set er der god evidens for en hypotese om rygning som middel til at selvmedicinere depressive symptomer, særligt anhedoni.

#### 4.4.2. Toksicitet af tobak og nikotin

Selvom nikotin og andre dopaminstimulerende stoffer akut kan lindre anhedoni, er det karakteristisk for alle former for stofafhængighed, at evnen til at opleve glæde og motivation ved andre belønnende stimuli gradvist falder, efterhånden som afhængigheden af rusmidlet tager til. Desuden aftager nydelsen ved rusmidlet også – den såkaldte allostase-model for udvikling af afhængighed (Koob, 2013). Udvikling af nikotinafhængighed kan derfor være medvirkende årsag til udvikling og forværring af anhedoni samt andre depressive symptomer (Koob, 2013; Markou and Kenny, 2002). I reviewet af Mathew et al., nævnt ovenfor, fremsætter forfatterne en teori om affekt-motiveret læring som drivkraft (Mathew et al., 2017). Da nikotin kortvarigt er i stand til at forbedre øget negativ affekt, nedsat positiv affekt og kognitive vanskeligheder, skabes en oplevelse af – og derved læring om – at nikotin virker symptomlindrende (Figur 4.3A). Det forstærker den forestillede og motivationelle værdi af rygning og fremmer en vedvarende og gentagen målrettet adfærd med henblik på rygning. I abstinensfasen er der en overdreven forventning om belønningen ved rygning, hvilket afspejler en hukommelses- og opmærksomheds-bias, som giver en stærk motivation for rygeadfærden. Den kroniske rygeadfærd giver hyppige abstinenser, der ligeledes er karakteriseret af affektive og kognitive forstyrrelser, som så igen lindres ved hjælp af mere rygning. Over tid kan disse fluktuationer dog reducere evnen til at regulere sin affektive tilstand, og derved forværre de negative affekt, den manglende positive affekt og de kognitive vanskeligheder. Det, der hos nogle starter som selvmedicinering, kan derfor ende som en negativ spiral (Figur 4.3B-C) (Koob, 2013; Mathew et al., 2017).



Figur 4.3 Affekt-motiveret læring som baggrund for associationen mellem tobaksrygning og depressive symptomer. (A) Akut og (B) kronisk effekt af rygning hos personer med depression. (A) Processerne karakteriseres af 'motiveret indlæring', hvor specifikke tilstande (f.eks. negativ affekt, nedsat positiv affekt, kognitive forstyrrelser) umiddelbart lindres af nikotin og derfor forstærker den forestillede og motivationelle værdi af rygning. (B) Langvarig rygning igangsætter såkaldt allostatiske processer (= processer, der driver en tilstand gradvist længere væk fra en stabil ligevægt), som forværrer den patologiske tilstand, der var med til at starte adfærden. (C) Denne forværring øger motivationen for at søge imod rygning for at opnå lindring, hvorved en ond cirkel af vedvarende og gentagen rygeadfærd er skabt. Modificeret fra (Koob, 2013; Mathew et al., 2017).

Immunsystemet spiller en vigtig rolle i patologien af depression, hvor der generelt er en øget immunaktivering og specifikke inflammatoriske processer i hjernen, herunder aktivering af mikroglia (Cattaneo et al., 2015; Rodrigues et al., 2014). Mikroglia-aktivering leder til øget produktion af frie radikaler og oxidativt stress af hjernen, som accelererer ældningsprocesser. Der er stærk evidens for, at tobaksrøg også øger produktionen af frie radikaler og oxidativt stress (Nunes et al., 2013), og tobaksrygning er associeret med dårligere langtidsprognose hos patienter med depression (Leventhal and Zvolensky, 2015).

Enkelte studier har undersøgt kausaliteten mellem tobaksrygning og depression ved hjælp af metoden Mendelsk randomisering (beskrevet i [4.2.4](#)) og har ikke fundet evidens for en toksisk effekt af tobaksrygning på angst eller depression (Bjorngaard et al., 2013; Taylor et al., 2014a). Disse studier har været begrænset af, at de kun er baseret på et begrænset antal genetiske risikomarkører, der disponerer en person for at påbegynde eller blive afhængig af tobaksrygning. For nylig blev denne metode udvidet betragteligt til at omfatte 378 genetiske markører SNPs fra et omfattende genome-wide association studie (GWAS), der inkluderede information om initiering af rygning og livstidseksponering for tobak og rygestop (Liu et al., 2019). Det høje antal SNPs udgør et langt mere solidt grundlag end tidligere kausalitetsstudier, der har anvendt Mendelsk randomisering. Endvidere har tidligere studier fokuseret på initiering og ikke medtaget livstidseksponering for tobaksrøg. De 378 SNPs identificeret i studiet af Liu et al. er blevet anvendt i en two-sample Mendelsk randomisering for at undersøge dels, om tobaksrygning øger risikoen for depression, dels om depression øger risikoen for tobaksrygning (Wootton et al., 2019). Studiet undersøgte altså kausaliteten i begge retninger og er til dato det stærkeste kausalitetsstudie på observationelle data. Det konkluderedes, at tidligere eller nuværende rygning signifikant øger risikoen for depression (OR = 1,99 (1,71–2,32)). Initiering (tidligere debutalder) var også kausalt forbundet med risiko for depression (OR = 1,54 (1,44–1,64)). Der var også evidens for den omvendte kausalitet, dvs. at depression øger risikoen for tobaksrygning, om end dette var mindre statistisk signifikant (Wootton et al., 2019).

Trods en omfattende evidens for tobaksrygnings psykiske skadevirkninger har nikotin - og navnlig nikotins primære nedbrydningsprodukt cotinin - vist neuroprotektive effekter. Dette menes at være medvirkende årsag til, at forekomsten af neurodegenerative sygdomme som Alzheimers og Parkinsons syge er lavere blandt tobaksrygere (Echeverria and Zeitlin, 2012; Kawamata and Shimohama, 2011; Posadas et al., 2013). Cotinin undersøges derfor som potentiel behandling af både neuropsykiatriske lidelser og neurodegenerative sygdomme (Echeverria et al., 2016; Moran, 2012).

### Opsummering

Samlet set er der god evidens for, at personer med depression anvender nikotin til at modvirke flere af symptomerne ved depression. Samtidig er der fremkommet stadig mere tungtvejende evidens for toksicitet inden for de senere år. Toksiciteten er dog ikke entydig. På den ene side giver afhængighed en forværring af anhedoni; på den anden side har flere prækliniske studier på gnavere fundet, at kronisk nikotin kan have en beskyttende effekt imod langvarig stress. Nikotins primære metabolit, cotinin, spiller muligvis en rolle for de beskyttende effekter.

## 4.5. Bipolar lidelse og tobaksrygning

Tobaksrygning er tre til fire gange hyppigere blandt personer med bipolar lidelse (Jackson et al., 2015) og succesrater ved rygestop er lavere (Jackson et al., 2015; Thomson et al., 2015) (se afsnit [9.7](#)). Endvidere er tobaksrygning associeret med tidligere sygdomsdebut (Ostacher et al., 2006), mere udtalte affektive (humørmæssige) symptomer og ringere langtidsprognose (Berk et al., 2008) samt højere risiko for at blive afhængig af andre rusmidler (Cassidy et al., 2001). En række studier har vist sammenhæng mellem rygning og impulsivitet, herunder selvmordsadfærd, ved bipolar lidelse (Dodd et al., 2010; Heffner et al., 2012; Ostacher et al., 2006). Impulsivitet og tobaksrygning var i et studie blandt de mest prædikative faktorer for fremtidige selvmordshandlinger (Oquendo et al., 2004). Rygning i denne gruppe påbegyndes oftest i teenageårene og tidligere end personer, som ikke udvikler en psykiatrisk lidelse. Idet bipolar lidelse typisk diagnosticeres i

midt-20'erne (Type I) eller slut-20'erne (Type II), er det usandsynligt, at selve initieringen af rygning skyldes selvmedicinering, men tobaksrygning som selvmedicinering spiller muligvis en rolle, når bipolar lidelse først er udviklet. De ovennævnte associationer mellem tobaksrygning og bipolar lidelse kan ikke i sig selv tolkes som indikation på, at rygning bruges som selvmedicinering eller øger risikoen for at udvikle/forværre bipolar lidelse, da association ikke nødvendigvis fortæller noget om kausalitet. I det følgende omtales hypoteserne om kausale sammenhænge mellem bipolar lidelse og tobaksrygning.

#### 4.5.1. Selvmedicinering

Indikationer på selvmedicinerings-hypotesen er, at nikotin øger frisætning af signalstofferne serotonin, noradrenalin og dopamin i hjernen og har kortvarige antidepressive, angstdæmpende og stress-reducerende effekter. Tobaksrøg indeholder også såkaldte polycykliske aromatiske kulbrinte-forbindelser (polyaromatiske hydrocarboner, PAH, se afsnit 3.2), som bl.a. hæmmer hjernens MAO-enzymet og derved bidrager til at øge niveauerne af serotonin, noradrenalin og dopamin. Det er sandsynligt, at disse effekter har en kortvarig antidepressiv effekt hos patienter med bipolar lidelse. Kognitive deficits, herunder koncentrations- og opmærksomhedsproblemer, er hyppige ved bipolar lidelse. Da nikotin har kognitionsfremmende effekter (Levin, 2013; Valentine and Sofuoglu, 2018), er det sandsynligt, at patienter bruger nikotin til at selvmedicinere kognitive vanskeligheder. Endelig er den øgede impulsivitet ved bipolar lidelse et karakteristiskum, der plausibelt kan forklare den tidligere initiering af tobaksrygning. Om end dette ikke umiddelbart kan betragtes som selvmedicinering, hører impulsivitet som risikofaktor for tobaksrygning under en kausal sammenhæng, hvor et bestemt træk leder til tobaksrygning.

#### 4.5.2. Toksicitet af tobak og nikotin

I et nyligt studie baseret på GWAS og Mendelsk randomisering (se afsnit 4.2.4) blev initiering af rygning, omfanget af rygning, rygning gennem livet og rygestop sammenholdt med risikoen for bipolar lidelse. Det blev konkluderet, at initiering og livstidsrygning meget signifikant øger risikoen for bipolar lidelse (hhv. OR = 1,46 (1,28-1,66) og OR = 1,72 (1,29-2,28)). Der var ikke evidens for, at bipolar lidelse øger risikoen for initiering og kun svag evidens for en øget risiko for vedvarende rygning (Vermeulen et al., 2019).

En omfattende litteratur på plausible biologiske mekanismer kobler nikotin og tobaksrøg til øget risiko for bipolar lidelse. Nikotin-inducerede neurofysiologiske ændringer kan bidrage til at skabe en emotionel sårbarhed og derved øge risikoen for bipolar lidelse og andre affektive lidelser (Adan et al., 2004; Molas et al., 2017; Moylan et al., 2012). I lighed med andre psykostimulanser kan nikotin desuden give emotionel ustabilitet ved hyppig brug – en uundgåelig konsekvens af de konstante fluktuationer mellem abstinenser og lindring af abstinenser ved rusmiddelindtag (Parrott, 2015). En sådan destabiliserende virkning af rusmidler bidrager til den dysregulerede affekt hos personer med bipolar lidelse og er associeret med værre symptomer (Cassidy et al., 2001).

Nikotin forstyrrer døgnrytmen bl.a. ved at forsinke indsovning samt reducere søvnkvalitet og –varighed (Adan et al., 2004; Gordon, 2019). Døgnrytmeforstyrrelser og især nedsat søvn er velkendte risikofaktorer for udløsning af mani og forværring af bipolar lidelse (DeWeerd, 2013; Jagannath et al., 2013; McClung, 2013). Endvidere er bipolar lidelse ligesom unipolar depression karakteriseret ved forstyrrelser i immunsystemet, herunder øgede inflammatoriske processer, der bl.a. resulterer i forhøjede niveauer af frie radikaler og heraf følgende oxidativt stress i hjernens celler (Andreazza et al., 2013; Cattaneo et al., 2015; Kato, 2017; Nunes et al., 2013; Rodrigues et al., 2014; Slyepchenko et al., 2016). Det er veldokumenteret, at tobaksrygning ligeledes øger in-

flammatoriske processer og produktion af frie radikaler. Denne effekt skyldes bl.a. nikotins skadelige effekt på blod-hjerne-barrierens integritet (Sajja et al., 2016), hvorfor tobaksrygning sandsynligvis vil accelerere sygdomsprogressionen ved unipolar og bipolar depression (Nunes et al., 2013; Slyepchenko et al., 2016). Det kan muligvis også forklare den tidligere sygdomsdebut hos personer med bipolar lidelser, der ryger (Ostacher et al., 2006). For et omfattende overblik over overlappet imellem neurobiologiske processer ved bipolar lidelse og tobaksrygning henvises til artiklen af Slyepchenko et al. (2016).

### Opsummering

Der er evidens for en kausal sammenhæng mellem bipolar lidelse og tobaksrygning (primært for toksicitetshypotesen). Associationen skyldes også et væsentligt overlap mellem genetiske risikofaktorer, der disponerer for udvikling af såvel bipolar lidelse som tobaksrygning (Liu et al., 2019).

## 4.6. Skizofreni og tobaksrygning

Med en hyppighed på 60-80% er tobaksrygning hyppigere ved skizofreni end ved nogen anden psykisk lidelse (Mendelsohn et al., 2015; Pal and Balhara, 2016). Samtidig ryger personer med skizofreni i gennemsnit flere cigaretter og ekstraherer mere nikotin fra hver cigaret end andre rygere (Williams et al., 2005). En højere grad af nikotinafhængighed og lavere succesrate ved forsøg på rygestop gør tobaksrygning til det alvorligste sundhedsproblem i denne gruppe (Peckham et al., 2017). Til trods for, at tobaksrygning er den væsentligste årsag til en øget mortalitet og ca. 15-20 år kortere forventet levetid hos personer med skizofreni, mangler der systematiske tilbud om rygestop til denne gruppe (Tidey et al., 2018).

Skizofreni er en neuropsykiatrisk forstyrrelse med en forekomst i den generelle befolkning på ca. 1%. Symptomerne er karakteriseret ved fragmenteret tænkning og følelsesliv og en ændret virkelighedsopfattelse. Almindeligvis inddeles kernesymptomer i positive symptomer (bl.a. vrangforestillinger, hallucinationer og tankeforstyrrelser), negative symptomer (bl.a. nedsat interesse, initiativ og motivation, anhedoni, affektaffladning og social tilbagetrukkethed) og kognitive symptomer (bl.a. vanskeligheder med planlægning, abstrakt tænkning, problemløsning, prioritering og koncentrationsbesvær, samt kognitiv rigiditet). Kognitive deficits er udtalt ved skizofreni og er en væsentlig årsag til nedsat funktionsniveau (Keefe and Harvey, 2012). Kognitive deficits er bl.a. forbundet med forstyrrelser i hjernens sensoriske filtrering (sensory gating), der sørger for, at hjernen kan bortfiltrere irrelevant information (Featherstone and Siegel, 2015). Hertil kommer emotionel dysregulering, der kan manifestere sig som symptomer på angst eller depression, og som er associeret med værre positive symptomer (Hartley et al., 2013). Mange af disse symptomer er forbundet med forstyrrelser i dopaminsignalering. Dette gælder i særlig grad positive symptomer. Der er dog også en omfattende litteratur på forstyrrelser i kolinerg signalering i skizofreni og især på nikotinreceptorers rolle (AhnAllen, 2012; Beck et al., 2015; Gibbons and Dean, 2016; Parikh et al., 2016). En del af associationen mellem tobaksrygning og skizofreni kan forklares med overlap mellem genetisk disposition for tobaksrygning og disposition for skizofreni, dvs. associationen er delvist confounded af genetisk overlap (Chen et al., 2016; Liu et al., 2019; Sagud et al., 2019; Wootton et al., 2019).

Antipsykotisk medicin dæmper aktiviteten af dopaminreceptorer og behandler fortrinsvist positive symptomer. En forbedring af det generelle funktionsniveau er dog i højere grad betinget af en effektiv behandling af negative og kognitive symptomer, men disse symptomer lindres kun i beskedent omfang af eksisterende antipsykotisk medicin (Green and Harvey, 2014; Kahn and Keefe,

2013). Desuden er forværring af anhedoni en almindelig bivirkning ved de såkaldt typiske (førstegenerations-) antipsykotika. Denne gruppe stoffer kan også give motoriske bivirkninger, såkaldt ekstrapyramidale symptomer (EPS), såsom parkinsonistiske symptomer og ufrivillige repetitive bevægelser (dyskinesier). EPS skyldes den dopaminreceptor-hæmmende effekt af typiske antipsykotika i hjernens motoriske kontrolsystemer. Atypiske antipsykotika er en gruppe stoffer, der har mindre udtalt dopamin-blokerende effekt, og som er defineret ved en lavere risiko for EPS.

#### 4.6.1. Selvmedicinering

Nikotin har en kraftig dopaminstimulerende effekt, som kortvarigt kan reducere anhedoni og forbedre kognitiv funktion (Faure et al., 2014; Lucatch et al., 2018). I tobaksrøgen findes desuden organiske forbindelser, PAH, der hæmmer MAO-enzymet.

Sammen med MAO-hæmmere i tobaksrøgen virker nikotin synergistisk på dopaminsignaler i de motoriske kontrolsystemer i hjernen, men også i de kredsløb, der driver positive symptomer. Studier har således påvist, at personer, der ryger, har mindre udtalt EPS, men værre positive symptomer (Huang et al., 2019). Desuden ses en tendens til, at rygning reducerer behovet for at blive behandlet for EPS, selvom der blev indtaget høje doser af antipsykotisk medicin (Mallet et al., 2017). Det er derfor tænkeligt, at tobaksrygning også bruges til at selvmedicinere motoriske bivirkninger af typiske antipsykotika. Særligt behandling med typiske antipsykotika er associeret med øget nikotinafhængighed (Wijesundera et al., 2014). Tobaksrygning bruges muligvis også til at mindske bivirkningerne ved at fremme elimineringen af antipsykotika (clearance). En kritik af denne hypotese er, at tobaksrygning i denne gruppe oftest starter flere år før diagnosen stilles og eventuel medicinering starter. I givet fald vil det kun kunne forklares, hvis nikotinafhængigheden stiger, når antipsykotisk behandling starter. Interaktionen mellem tobaksrøg og psykofarmaka behandles mere indgående i kapitel 5 og 6.

Nikotin er et af de mest veldokumenterede kognitionsfremmende stoffer (Levin, 2013; Valentine and Sofuoglu, 2018). I eksperimentelle studier på patienter med skizofreni har nikotin kortvarigt forbedret forskellige kognitive færdigheder, særligt opmærksomhed og arbejdshukommelse (Featherstone and Siegel, 2015). Nikotin normaliserer kortvarigt neurofysiologiske markører for reduceret sensorisk filtrering af sansestimuli (prepulse inhibition og P50-gating) (Featherstone and Siegel, 2015; Olincy and Freedman, 2012; Pinnock et al., 2015), hvilket også er fundet i dyremodeller (Andreasen et al., 2006; Pinnock et al., 2015). At konventionelle antipsykotika har manglende eller somme tider endda forværende effekt på kognitive symptomer, understreges af, at patienter med skizofreni beskriver, at de ryger cigaretter for at forbedre koncentrationsbesvær (Beck et al., 2015). Personer med skizofreni fortæller, at forbedret evne til at fokusere er en motivator for at ryge, men i modsætning til raske kontrolpersoner, der ryger, er der ikke sammenhæng mellem nikotin-status (afholdenhed eller adgang til nikotin) og koncentrationsevne (Hahn et al., 2013). Der er desuden ingen sammenhæng mellem kronisk tobaksrygning og kognitiv funktion hos personer med debutterende skizofreni (Hickling et al., 2018). Blandt patienter med skizofreni er der fundet bedre opmærksomhed som baseline hos dem, der ryger. Imens nikotin akut givet til personer med skizofreni forbedrede opmærksomheden hos ikke-rygere, blev den værre hos rygere (Segarra et al., 2011). Disse fund sår tvivl om kognitiv funktion som motivator for selvmedicinering.

Hypotesen om selvmedicinering har i årtier været den fremherskende forklaring på sammenhængen mellem tobaksrygning og skizofreni. Ud over de nævnte kognitive effekter af nikotin hos personer med skizofreni, er der andre aspekter, der ikke umiddelbart kan forklares ud fra en hypotese om selvmedicinering. Tobaksrygning påbegyndes oftest flere år før, skizofreni-diagnosen stilles, og debutalderen for tobaksrygningen er lavere blandt personer, der sidenhen diagnosticeres med



skizofreni sammenlignet med personer uden en psykiatrisk diagnose (Mallet et al., 2017). Det skal nævnes, at prodromale symptomer, såsom angst, anhedoni og især kognitive symptomer, ofte optræder længe før de første psykotiske symptomer træder frem, og diagnosen stilles. Det har derfor været undersøgt, hvorvidt tobaksrygning kan forklares ud fra selvmedicinering af funktionstab i den prodromale fase. Et studie viste imidlertid, at 80% af de 65 personer med skizofreni, som røg, begyndte at ryge i gennemsnit 5 år før, der var tegn på funktionstab (Smith et al., 2009). Dette peger på, at associationen mellem tobaksrygning og kognitive forstyrrelser i højere grad forklares af en fælles genetisk prædisposition (confounder) og/eller en toksisk effekt af tobaksrygning på personer, der er disponerede for skizofreni. Som beskrevet i afsnittene [4.3](#) - [4.5](#) om angst og affektive forstyrrelser virker nikotin dog også kortvarigt antidepressivt og angstdæmpende, og kan derved lindre visse affektive symptomer. Anhedoni er ofte udtalt ved skizofreni og er formodentlig en væsentlig årsag til tobaksrygning i denne gruppe borgere. Blandt personer, der ryger, er trangen til nikotin større hos personer med nedsat evne til at føle nydelse, uanset om de har en psykisk lidelse (Peechatka et al., 2015). Når disse faktorer sammenholdes med evidensen for forstyrrelser i hjernens acetylkolin-system (kolinerge forstyrrelser) ved skizofreni (Parikh et al., 2016), er der således indikatorer på, at tobaksrygning er en form for selvmedicinering i denne patientgruppe, men sandsynligvis primært af de affektive symptomer. Der har dog i stigende grad været rejst tvivl om hypotesen om tobaksrygning som selvmedicinering af symptomer ved skizofreni. For en detaljeret evaluering af dette henvises til Manzalla et al. (Manzella et al., 2015).

#### 4.6.2. Toksicitet af tobak og nikotin

Et omfattende prospektivt observationsstudie i Sverige demonstrerede en dosisafhængig sammenhæng mellem rygning og skizofreni. Efter 7,9 års opfølgningstid var moderat rygning hos kvinder (1-10 cigaretter/dag) associeret med en ca. fordoblet risiko (HR = 1,92 (1,59–2,33)), mens storrygning var associeret med næsten 3-dobbelt risiko (HR = 2,77 (2,34–3,43)) gange højere risiko for skizofreni. Blandt mænd var risikoen marginalt lavere, men stadig betragtelig, hhv. HR = 1,62 (1,00–2,62) og HR = 2,21 (1,11–4,42). Studiet korrigerede for genetiske og miljømæssige confoundere, såsom alder, familiære omstændigheder, socioøkonomisk status og misbrug af andre rusmidler (Kendler et al., 2015). Meta-analyser har bekræftet, at tobaksrygning er associeret med en 2-3 gange højere risiko for senere at udvikle skizofreni og foreslår, at sammenhængen er kausal (Gurillo et al., 2015; Hunter et al., 2018). Senere studier har fundet, at den dosisafhængige association stadig er signifikant, når der korrigeres for misbrug af alkohol, cannabis og andre rusmidler, samt for forældrenes misbrug (Mustonen et al., 2018). På basis af disse undersøgelser diskuteres det, i hvilket omfang associationen skyldes, at rygning i sig selv øger risikoen for skizofreni, og i hvilket omfang rygning blot er en prædiktiv markør for senere udvikling af skizofreni. Det er i den forbindelse blevet foreslået, at forstyrrelser i det kolinerge system ved skizofreni gør nikotin til en specifik risikofaktor (Parikh et al., 2016).

I de senere år har flere større undersøgelser styrket evidensen for en kausal sammenhæng, hvor tobaksrygning er en direkte medvirkende årsag til psykoser, særligt hvis rygning påbegyndes i teenageårene. Otte longitudinelle studier, der har undersøgt om tobaksrygning øger risikoen for skizofreni, er for nyligt blevet analyseret for deres evidens for kausalitet. I seks af de otte studier fandtes en signifikant sammenhæng, efter der var korrigeret for bl.a. alder, køn, socioøkonomiske faktorer, fælles genetiske risikomarkører og brug af cannabis eller andre stoffer. Det konkluderes derfor, at den fordoblede risiko sandsynligvis er kausal (Scott et al., 2018). Flere af de studier, der har undersøgt kausaliteten, har anvendt metoden Mendelsk randomisering og har korrigeret for brug af cannabis. For nylig blev denne metode udvidet betragteligt til at omfatte 378 SNPs fra et GWAS, der inkluderer information om initiering af rygning, livstids-eksponering for tobak, og ryge-

stop (Liu et al., 2019). Dette muliggør en mere omfattende undersøgelse end tidligere kausalitetsstudier, som fokuserede på initiering af rygning og kun inkluderede enkelte SNPs. De 378 SNPs blev anvendt i en two-sample Mendelsk randomisering til belysningen af kausalitet i begge retninger. Studiet konkluderer, at tidligere eller nuværende rygning signifikant øger risikoen for skizofreni (OR = 2,27 (1,67–3,08)). Initiering (tidligere debutalder) var også kausalt forbundet med risiko for skizofreni (OR = 1,53 (1,35–1,74)). Der var evidens for en konsistent, men svag kausal effekt i den omvendte retning, hvor skizofreni leder til tobaksrygning; dette galdt fortrinsvis for vedvarende rygning, imens effekten af skizofreni på risikoen for at begynde at ryge er lav (Wootton et al., 2019). Studiet bekræftede således de ovennævnte undersøgelser, der konkluderede, at tobaksrygning omtrent fordobler risikoen for skizofreni.

Dyreeksperimentelle studier har vist, at hjernens frontostriatale kredsløb, som er involveret i beslutningsprocesser og emotionel regulering, er særligt sårbare over for nikotin i perioden, der svarer til teenageårene hos mennesker (Schochet et al., 2005). Nikotin i denne periode giver kognitive dysfunktioner i voksenlivet (Counotte et al., 2011a; Counotte et al., 2009). Dette er bekræftet af senere studier på signalering via nikotinreceptorer, som viser, at nikotineksposering af hjernen, mens den er under udvikling, skaber varig dysfunktion af de netværk, der regulerer opmærksomhed (Poorthuis et al., 2013; Poorthuis and Mansvelder, 2013). Et prospektivt humant studie på énæggede tvillinger fandt, at tvillinger, som røg tobak i teenageårene, udviklede flere kognitive problemer end deres ikke-rygende tvilling (Treur et al., 2015). Det indikerer, at nikotin ikke alene kan anvendes til selvmedicinering af kognitive problemer, men også være medvirkende til deres udvikling.

En mulig biologisk forklaring på, at nikotin øger risiko for psykoser er, at nikotin øger følsomheden af dopamin D2 receptorer (Novak et al., 2010). Denne såkaldte dopamin-receptor 'supersensitivitet' er et velbeskrevet fænomen, der er associeret med psykoser (Nakata et al., 2017; Seeman and Seeman, 2014; Seeman, 2011).

### Opsummering

Der er nogen evidens for, at overhyppigheden af tobaksrygning kan forklares ud fra selvmedicinering, primært af anhedoni. Evidensen for toksicitet er mere robust, særligt med de større genetiske studier, der er fremkommet inden for de senere år. Endelig skyldes en del af associationen en fælles genetisk sårbarhed, dvs. at en genetisk sårbarhed for at udvikle skizofreni i nogen grad overlapper med en genetisk disposition for at udvikle nikotinafhængighed. Nikotinafhængighed hos personer med skizofreni hænger altså uløseligt sammen med sygdomstilstanden og dens progression – og muligvis også med den antipsykotiske behandling. Den tætte sammenhæng mellem forstyrrelser i nikotinreceptor-signalering og skizofreni har været grobund for årtiers forskning for at udvikle lægemidler, der påvirker nikotinreceptorer med henblik på en forbedret behandling af skizofreni og nedsætte incitamentet for at ryge (Boggs et al., 2014; Dineley et al., 2015; Olincy and Freedman, 2012).

## 4.7. ADHD og tobaksrygning

ADHD er en neuropsykiatrisk udviklingsforstyrrelse karakteriseret ved opmærksomhedsforstyrrelser, impulsivitet og emotionel dysregulering. Tidligere har ADHD været betragtet som noget, der hovedsageligt forekom hos børn, og tobaksrygning har derfor ikke været et tilstrækkeligt fokuspunkt i behandlingen af denne gruppe. Dog ved man i dag, at omtrent to ud af tre personer med ADHD fortsat har ADHD som voksne (Faraone et al., 2015). Blandt denne gruppe er tobaksryg-

ning ca. dobbelt så hyppigt som i den generelle befolkningen (van Amsterdam et al., 2018). Overhyppigheden skyldes bl.a. en øget impulsivitet og tendens til at imitere andres rygeadfærd (forældre, venner m.m.), og at rygningen påbegyndes ca. to år tidligere (og helt ned til 12-årsalderen) end hos unge uden ADHD (Milberger et al., 1997; Pomerleau et al., 2003). Der er også fundet stort genetisk overlap mellem ADHD og risikoen for tobaksrygning (Liu et al., 2019). Tobaksrygning er associeret med nedsat opmærksomhed og arbejdshukommelse (Jacobsen et al., 2005) og øget impulsivitet (Kale et al., 2018). Impulsivitet er specifikt koblet til øget risiko for initiering og vedligeholdelse af rygeadfærd, større grad af afhængighed og reduceret chance for afholdenhed (Doran et al., 2007; Mitchell, 1999; Perkins et al., 2008; Reynolds et al., 2007). Studier på teenagere har vist, at øget impulsivitet forekommer før initiering af rygning, hvilket gør impulsivitet til en risikofaktor for at starte med at ryge (Bloom et al., 2014). Dette er også fundet i et studie på rotter (Diergaarde et al., 2008). Omvendt fører kronisk nikotinformbrug og nikotinabstinenser til øget impulsivitet (Bloom et al., 2014), hvilket også er i tråd med studier på rotter (Counotte et al., 2011a; Counotte et al., 2009) (se afsnit [4.7.2](#) nedenfor).

#### 4.7.1. Selvmedicinering

ADHD er biologisk beslægtet med stofafhængighed (Liu et al., 2019; van der Burg et al., 2019). Begge psykiske lidelser er karakteriseret ved nedsat impulsivitet, øget angst og nedsat evne til at opleve nydelse ved naturligt belønnende stimuli. Der er således en anhedonisk tilstand, der fænomnologisk og biologisk delvist overlapper med anhedoni ved depression (Sternat and Katzman, 2016). Derved deler både ADHD og stofafhængighed, herunder nikotinafhængighed, flere af de samme grundlæggende tilstande – og mekanismer – som de affektive forstyrrelser. Ligesom depression er ADHD karakteriseret ved forstyrrelser i både dybe hjerneregioner (bl.a. i belønningssystemet) og i pandelappen (Sternat and Katzman, 2016). Dopamin i dybe hjerneregioner er vigtig for motivation og evnen til at opleve nydelse ved naturlig belønning, mens især dopamin i pandelappen er vigtig for kognitive færdigheder, såsom at koncentrere sig, holde opmærksomheden, planlægge og prioritere. Nikotin har en stimulerende effekt på begge dopaminsystemer og gør derfor tobaksrygning appellerende for personer med ADHD, da de derved kan selvmedicinere både den anhedoniske og demotiverede tilstand og de kognitive forstyrrelser (van Amsterdam et al., 2018). Udover dopamin har nikotin en stimulerende effekt på serotonin- og noradrenalinfrisætning - signalstoffer, der spiller en vigtig rolle i affektregulering. Som beskrevet i afsnittene om angst og depression er det veldokumenteret, at nikotin har en umiddelbart positiv effekt på angst og depressive symptomer. Disse symptomer er også en almindelig del af symptombilledet ved ADHD. En række studier har vist, at patienter med ADHD oplever bedre humør, lavere stress og anspændthed, mindre angst, bedre søvn og øget nydelse, når de ryger (Gehricke et al., 2007; Glass and Flory, 2010; Liebreinz et al., 2014). Der er derfor stærk evidens for, at tobaksrygning bruges af ADHD-patienter som et middel til at affektregulere.

Nikotin virker akut kognitionsforbedrende, særligt på opmærksomhed, hvor nikotin har vist konsistent positive effekter (Levin, 2013; Valentine and Sofuoglu, 2018). Nikotins aktivering af hjernens nikotinreceptorer virker dels direkte opmærksomhedsfremmende, men øger også arousal, bl.a. ved at fremme aktiviteten i hjernens noradrenalin- og dopaminsystemer. Da de arousal-fremmende effekter minder om effekten af ADHD-medicin, er det sandsynligt, at nikotin anvendes af ADHD-patienter til også at selvmedicinere opmærksomhedsproblemer. Interviews med patienter med ADHD bekræfter dette (Liebreinz et al., 2014). I laboratoriestudier har man fundet en positiv, om end begrænset, effekt af nikotin på opmærksomhed og impulsivitet hos personer med ADHD (Connors et al., 1996; Levin et al., 1996; Potter and Newhouse, 2004; 2008).

Hos personer, der ryger og har ADHD, finder man, at hyperaktive og impulsive symptomer er forbundet med et øget fokus på positive effekter af rygning, såsom forbedring af humør, nedsat

angst og nedsat kedsomhed. Hos piger ses en øget forventning om vægttab. Opmærksomhedsproblemer er derimod især forbundet med en reduceret erkendelse af rygningens negative konsekvenser (Foster et al., 2012).

#### 4.7.2. Toksicitet af tobak og nikotin

Kliniske og dyreeksperimentelle studier har vist, at kronisk eksponering for nikotin og tobak kan give langvarige symptomer på ADHD, hvis eksponeringen sker i teenage-perioden, hvor hjernen undergår omfattende forandringer. Nikotin og tobak medfører i denne periode forstyrrelser vedrørende opmærksomhed (Counotte et al., 2011a; Counotte et al., 2009; Fountain et al., 2008; Jacobsen et al., 2005), motivation (Counotte et al., 2011b), indlæring (Fried et al., 2006; Jacobsen et al., 2005; Pickens et al., 2013; Portugal et al., 2012), og øget impulsivitet (Counotte et al., 2011a; Counotte et al., 2009; Fountain et al., 2008; Jacobsen et al., 2005). Disse forstyrrelser er stadig er til stede i voksenlivet. Senere studier har fundet, at nikotineksponeering af hjernen, mens den er under udvikling, skaber varig dysfunktion af de netværk, der regulerer opmærksomhed (Poorthuis et al., 2013; Poorthuis and Mansvelder, 2013). Evidens for en skadelig effekt af tobak blev bekræftet af et prospektivt studie på enæggede tvillinger, som fandt, at tvillinger, der røg tobak i teenageårene udviklede flere kognitive problemer end deres ikke-rygende tvilling (Treur et al., 2015). Selvom dette studie ikke giver svar på, hvorvidt de kognitive problemer skyldes nikotin eller andre stoffer i tobakken, er resultatet i tråd med skadelige effekter af langvarig nikotin vist i ovenfor nævnte dyreforsøg.

Et nyligt publiceret studie anvendte resultaterne fra det nyligt publicerede GWAS (Liu et al., 2019) i en 'two-sample' Mendelsk randomisering for at undersøge kausaliteten mellem tobaksrygning og ADHD. Der blev fundet stærk evidens for, at ADHD øger risikoen for såvel initiering som omfanget af rygning og reducerer chancen for rygestop (og øger risikoen for cannabis-rygning). Således leverede studiet evidens for, at ADHD er en risikofaktor for tobaksrygning. I den modsatte retning var der svag evidens for, at rygning øger risikoen for at udvikle ADHD (Treur et al., 2019).

Ud over evidensen for kausale sammenhænge mellem tobaksrygning og ADHD er der fælles genetiske faktorer, der disponerer for både ADHD og tobaksrygning, særligt gener, der regulerer dopaminsignaler og nikotinreceptorer (van Amsterdam et al., 2018; Vink et al., 2020; Liu et al., 2019).

#### Opsummering

Rusmiddelafhængighed overlapper både biologisk og fænomenologisk med ADHD. Tobaksafhængighed er hyppigere hos personer med ADHD, hvilket både skyldes arvelige og miljømæssige faktorer. Ud over et genetisk samspil og overlap mellem risiko for tobaksafhængighed og ADHD er der evidens for, at eksponering for nikotin, primært under hjernens udvikling, øger ADHD-symptomer som impulsiv adfærd og kognitive samt affektive forstyrrelser. Omvendt øger impulsivitet risikoen for at begynde at ryge, og sammen med kognitive og affektive forstyrrelser reducerer det chancen for rygestop. Der er således evidens for både selvmedicinering, toksicitet og fælles sårbarhed.

#### 4.8. Teenagere er en særlig risikogruppe

Teenagere er en særlig risikogruppe. Ca. 90 % af alle personer, der ryger, begyndte, før de fyldte 18 år, og i gennemsnit er debutalderen omkring 13 år for første eksperimenten med nikotin eller tobak. Initiering før 14-års alderen er associeret med over fem gange højere risiko for at fortsætte

med at ryge (Korpi et al., 2015). Teenage-perioden er en kritisk periode for initiation af tobaksrygning og risikoen for senere at blive nikotinafhængig (Buchmann et al., 2013; Kendler et al., 2013).

Cigaretrygning i teenageårene medfører varige ændringer i hjernen, herunder i belønningssystemet (Leslie, 2020; Lydon et al., 2014; Salmanzadeh et al., 2020; Yuan et al., 2015). En række studier på mus og rotter har vist patologiske forandringer i hjernen som følge af nikotinesponering i en periode, der svarer til teenage-perioden hos mennesker; for en detaljeret gennemgang af studierne henvises til oversigtsartikler af Salmanzadeh et al. (2020) og Spear (2016) (Salmanzadeh et al., 2020; Spear, 2016).

Forandringerne omfatter især hjerneområder og transmittersystemer, der er vigtige for kognitiv funktion, belønning og emotionel regulering (Holliday et al., 2016; Slotkin, 2004; Slotkin et al., 2014; Slotkin and Seidler, 2009; Trauth et al., 2000; Xu et al., 2001). Det afspejles dels i lavere succesrate ved rygestop sammenlignet med personer, der først begyndte at ryge som voksne (Abdolahinia et al., 2012; Khuder et al., 1999), dels i en øget risiko for senere misbrug af andre rusmidler (Hanna et al., 2001; Lewinsohn et al., 1999). Således viste en amerikansk undersøgelse, at teenagerygning var associeret med fem gange højere risiko for senere misbrug af illegale stoffer, herunder tre gange højere risiko for cannabismisbrug (Merrill et al., 1999). Det understøtter 'gateway'-teorien om, at tobaksrygning sensibiliserer teenagere til at bruge andre rusmidler (Huang et al., 2013; Huang et al., 2014; Kandel et al., 1992; Zipori et al., 2017), selvom sådanne associationer kan være confounded af andre faktorer, dvs. ikke nødvendigvis et udtryk for kausale sammenhænge. For nylig blev nogle omfattende studier dog publiceret, som kunne demonstrere, at nikotin givet til 'teenage-mus' medfører varige ændringer i samspillet mellem det hæmmende signalstof GABA og dopamin. Ændringerne resulterede desuden i øget alkoholindtag som voksen (Thomas et al., 2018). Lave doser nikotin givet få gange til unge rotter, i alderen svarende til teenagealderen hos mennesker, fremkalder også forandringer i hjernen, der øger effekten af kokain i voksenlivet - en effekt der ikke sås, når tilsvarende nikotinbehandling blev givet til voksne rotter (McQuown et al., 2007; McQuown et al., 2009). Disse langtidseffekter skyldes varige forandringer i hjernens belønningssystem, herunder en sensibilisering af bl.a. hjerneregionen amygdala, der spiller en central rolle i udviklingen af afhængighed og affektive lidelser (Huang et al., 2013; Huang et al., 2014; Kandel and Kandel, 2014).

Kliniske og dyreeksperimentelle studier har vist, at kronisk eksponering for nikotin og tobak i denne periode medfører forstyrrelser i opmærksomhed, motivation og indlæring samt en øget impulsivitet. Forstyrrelserne var stadig til stede i voksenlivet, længe efter at nikotinesponeringen var ophørt (Counotte et al., 2011a; Counotte et al., 2011b; Counotte et al., 2009; Fountain et al., 2008; Fried et al., 2006; Jacobsen et al., 2005; Pickens et al., 2013; Portugal et al., 2012; Renaud et al., 2015). Effekten på impulsivitet og opmærksomhed er knyttet til langvarige synaptiske ændringer (Counotte et al., 2011a). Nikotin givet i en periode til voksne rotter medfører dog ikke samme langvarige kognitive forstyrrelser, som når det gives til unge rotter (Counotte et al., 2011a; Holliday and Gould, 2017). Disse effekter af langvarig nikotinesponering står i kontrast til de kognitionsfremmende effekter af akut nikotin (Levin, 2013; Valentine and Sofuoglu, 2018). De negative kognitive følger af nikotin i teenage-alderen kan være medvirkende årsag til at fortsætte med nikotin i voksenlivet. Dette kan være et udtryk for et forsøg på at kompensere for de kognitive vanskeligheder, som nikotin har forårsaget (Holliday and Gould, 2017).

Nikotin givet til mus og rotter i en periode svarende til teenage-alderen medfører en stigning i angst- og depressions-lignende adfærd, når musene blev undersøgt som voksne (Abreu-Villaça et al., 2015; Holliday et al., 2016; Jobson et al., 2019).

Samlet set understøtter disse fund de prospektive studier, der omtales i afsnittene [4.3](#) - [4.7](#).

## 4.9. Samlet om associationen mellem sindslidelser og tobaksrygning

Med henvisning til afsnit [4.1](#) og [4.3](#) - [4.7](#) om kausalitet er det generelle billede, at tobaksrygning kan bruges som selvmedicinering af psykiatriske symptomer – en såkaldt 'omvendt kausalitet'. Samtidig var evidensen for en skadelig effekt af tobaksrygning også stærk. Hertil kommer et genetisk overlap mellem risiko for tobaksrygning og risiko for psykisk lidelse (Liu et al., 2019).

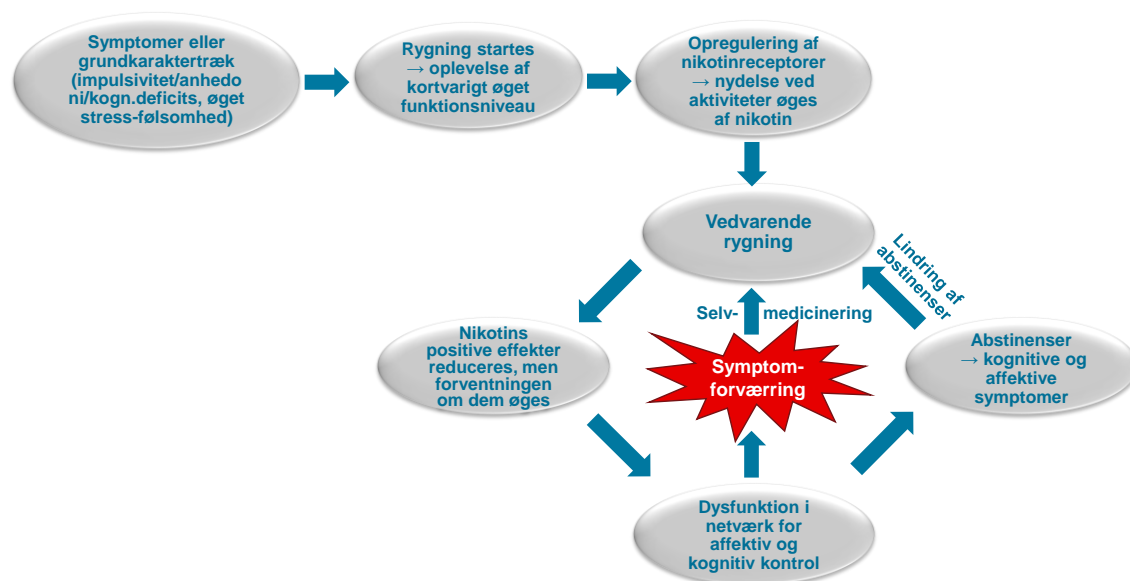
For affektive symptomer er der generelt stærkere evidens for toksicitet af tobaksrygning end for selvmedicinering. Ligeledes er der stærkere evidens for, at affektiv dysregulering på sigt fastholdes eller forværres af tobaksrygning. Her er nikotin formodentlig en vigtig spiller, da den afhængighedsskabende effekt akkurat som for andre former for rusmiddelafhængighed starter et allostatisk skred i retning af mere angst, uro, anhedoni og uflexible rutiner, der substantieres af gentagne episoder med abstinenser. Nikotin kan betragtes som et stimulerende stof med en akut affektregulerende virkning. Denne egenskab er formodentlig en del af forklaringen på, at tobaksrygning og nikotinafhængighed ikke alene er overrepræsenteret ved affektive forstyrrelser, men også ved skizofreni og ADHD, som begge er psykiske lidelser, hvor emotionel dysregulering er blandt de mest almindelige symptomer. Fælles for de affektive symptomer er således, at tobaksrygning kortvarigt kan bruges som selvmedicinering af symptomer, men samtidig på sigt kan forværre den grundlæggende tilstand.

For kognitive symptomer er evidensen mere blandet. Der er god evidens for, at rygning bruges til at selvmedicinere kognitive vanskeligheder på tværs af diagnoser. Evidensen for, at tobaksrygning er toksisk, for så vist angår kognitiv funktion, afhænger af alderen for eksponering. Den unge hjerne er mere sårbar end den fuldt udviklede hjerne.

Ud over studier på sammenhængen mellem tobaksrygning og psykiatriske diagnoser beskrevet i afsnit [4.3](#) - [4.7](#) er sammenhængen med selvmordsforsøg også undersøgt. Tidligere tobaksafhængighed er signifikant associeret med selvmordsforsøg, også når der justeres for anden psykisk lidelse, fysisk sygdom og sociodemografiske faktorer (adjusted odd-ratio (AOR) = 1,78 (1,48 - 2,15)). Dette gælder også tobaksafhængighed og selvmordsforsøg inden for det seneste år (AOR = 1,77 (1,02 - 3,06)). Omvendt er rygestop associeret med markant lavere forekomst af selvmordsforsøg (AOR = 0,15 (0,05 - 0,43)) (Yaworski et al., 2011).

Endelig er der evidens for, at fælles genetisk prædisposition forklarer en del af associationen mellem tobaksrygning og psykiske lidelser. Den fælles sårbarhed lader til at være stærkest for skizofreni og bipolar lidelse, mens den er mere moderat ved ADHD og unipolar depression og mindst udtalt ved angstlidelserne.

Som nævnt i afsnit [3.1.1](#) har humane studier vist, at nikotin fremkalder langvarige ubalancer i hjernen, bl.a. i de kredsløb, der er centrale for kognitiv funktion, affektregulering, regulering af beslutningsprocesser, og evnen til at vurdere og opleve nydelse (Scarlata et al., 2021; Wang et al., 2015). [Figur 4.4](#) viser en model for samspelet mellem tobaksrygning og psykiske lidelser.



Figur 4.4. Model for samspillet mellem psykisk sygdom og nikotinafhængighed. Visse symptomer eller grundlæggende karaktertræk, såsom impulsivitet, øger risikoen for at begynde at ryge. Rygning giver en umiddelbar oplevelse af øget trivsel/funktionsniveau og aktiviteter opleves mere nydelsesfulde. Dette fører til vedvarende rygning. Ved langvarig rygning betinges fornøjelsen af aktiviteter i stigende grad af nikotin, således at de opleves mindre intense end tidligere, når nikotin ikke er til stede. Som ved andre former for afhængighed bliver de kredsløb i hjernen, der er vigtige for kognitive funktioner og emotionel kontrol gradvist mere dysfunktionelle. Desuden opleves fraværet af nikotin som en forværring af symptomerne og bestyrker oplevelsen af, at nikotin er nødvendig for at kunne fungere. Figur baseret på information fra bl.a. (Brujinzeel, 2012; Hall et al., 2015; Kutlu et al., 2015; Mathew et al., 2015; Mathew et al., 2017; Molas et al., 2017; Parikh et al., 2016; Scarlata et al., 2021; Wang et al., 2015)

Tabel 4.1 sammenfatter kort evidensen for kausale sammenhænge mellem tobaksrygning og psykiske lidelser, som er gennemgået i afsnittene [4.3](#) - [4.7](#). Desuden sammenfatter tabellen de kort-sigtede og langsigtede effekter af rygestop på psykiatriske symptomer. Dette behandles mere indgående i afsnittene [9.2](#) og [9.5](#) - [9.10](#).

Tabel 4.1. Opsummering af evidens for kausale sammenhænge mellem psykisk lidelse og tobaksrygning samt effekten af rygestop på symptomer.

	Evidens for, at psykisk lidelse fører til tobaksrygning	Evidens for tobaksrygning fører til psykisk lidelse	Påvirkning af symptomer ved abstinenser og effekt på chancen for succesfuldt rygestop	Påvirkning af symptomer ved langvarigt rygestop
<b>Angst</b>	<p>Angst øger risikoen for senere at begynde at ryge, og øger markant risikoen for at udvikle nikotinafhængighed.</p> <p>Nikotin kan kortvarigt reducere angst og uro ved lave/moderate doser hos rygere (dvs. efter toleranceudvikling).</p>	<p>Tobaksrygning øger risikoen for senere udvikling af angst, især hvis det påbegyndes i teenage-årene.</p> <p>Nikotinformbrug ændrer de kredsløb i hjernen, der håndterer angst og stress og øger stressfølsomhed. Sker nikotinformbrug i teenage-årene, er ændringerne varige.</p>	<p>Koncentrationsbesvær, søvnløshed og kraftigere stigning i angst/uro sammenlignet med personer uden en angstlidelse.</p> <p>Fysiske reaktioner under abstinensfasen opleves særligt angstfremkaldende i denne gruppe.</p> <p>Øget forventning om rygnings angstdæmpende effekt.</p> <p>Stress er den væsentligste hindring for succesfuldt rygestop.</p>	<p>Efter abstinensfasen forventes en gradvis forbedring af symptomer af omtrent samme størrelse som ved antidepressiv behandling.</p>
<b>Unipolar Depression</b>	<p>Moderat øget risiko for at udvikle nikotinafhængighed.</p> <p>Nikotin modvirker kortvarigt negativ affekt (stress, anspændthed, tristhed, bekymring, m.m.), og forbedrer manglende positiv affekt (anhedoni, interesse, engagement, m.m) og kognitive vanskeligheder (koncentrationsbesvær, hukommelsesproblemer, manglende fokus).</p>	<p>Tobaksrygning associeret med omtrent dobbelt så høj risiko for udvikling af depression</p> <p>Langvarig rygning (= gentagne abstinensfaser) er associeret med forværring af depression.</p> <p>Nikotinformbrug ændrer de kredsløb i hjernen, der håndterer angst og stress og øger stressfølsomhed. Sker nikotinformbruget i teenage-årene, er ændringerne varige.</p>	<p>Forværring af anhedoni, koncentrationsbesvær, irritabilitet, søvnløshed og tristhed.</p> <p>Øget forventning om nikotins antidepressive effekter.</p> <p>Anhedoni er den væsentligste hindring for succesfuldt rygestop.</p>	<p>Når abstinensfasen er ovre efter nogle uger forventes en gradvis forbedring af symptomer af omtrent samme størrelse som ved antidepressiv behandling.</p> <p>Perioder med reduceret rygning er associeret med færre symptomer.</p>



	Evidens for, at psykisk lidelse fører til tobaksrygning	Evidens for tobaksrygning fører til psykisk lidelse	Påvirkning af symptomer ved abstinenser og effekt på chancen for succesfuldt rygestop	Påvirkning af symptomer ved langvarigt rygestop
<b>Bipolar lidelse</b>	<p>Impulsivitet øger risikoen for at begynde at ryge.</p> <p>Kausalitetsstudie kunne ikke vise, at bipolar depression øger risikoen for rygning, muligvis fordi rygning oftest initieres inden diagnosen stilles.</p> <p>Mulig selvmedicinering: tobaksrygning har kortvarige anti-depressive, angst-dæmpende, stress-reducerende, kognitionsfremmende og muligvis stemningsstabiliserende effekter.</p>	<p>Konstante fluktuationer mellem nikotin-abstinenser og lindring af disse giver emotionel ustabilitet. Nikotin-inducerede ændringer i hjernen øger emotionel sårbarhed.</p> <p>Nikotin reducerer søvnkvalitet og søvnvarighed, hvorved risiko for mani øges.</p> <p>Rygning er stærk prædikator for selvmordsadfærd.</p> <p>Mendelsk randomisering har demonstreret, at tobaksrygning markant øger risikoen for bipolar lidelse.</p>	<p>Forbigående forværring af depressive symptomer, koncentrationsbesvær, impulsivitet, irritabilitet og søvnløshed.</p> <p>Depressive kognitive symptomer og nedsat opmærksomhed reducerer chancen for succesfuldt rygestop. Øget angst, irritabilitet og nedsat stress-tolerance i forbindelse med abstinenser besværliggør rygestop, særligt hos de mange bipolar-patienter, der har comorbid angst.</p> <p>Enkelte case-rapporter peger på, at rygestop kan øge risikoen for mani eller depression.</p>	<p>Endnu ikke direkte belyst.</p> <p>Blandt personer med bipolar depression er tobaksrygning dog associeret med dårligere prognose og nedsat effekt af stemningsstabiliserende medicin.</p>
<b>Skizofreni</b>	<p>Skizofreni er associeret med 3-4 gange højere risiko for tobaksrygning.</p> <p>Nikotin forbedrer kortvarigt anhedoni og kognitive og affektive symptomer, dog primært hos personer med skizofreni, der normalt ikke ryger.</p> <p>Nogen evidens for, at skizofreni øger risikoen for tobaksafhængighed, men ikke risikoen for at begynde at ryge.</p>	<p>Tobaksrygning associeret med dobbelt så høj risiko for skizofreni. Kausalitetsstudie bekræfter, at tobaksrygning fordobler risikoen.</p> <p>Blandt personer med skizofreni har rygere flere kognitive problemer end ikke-rygere.</p> <p>Teenagere særlig risikogruppe.</p>	<p>Kraftigere abstinenssymptomer end hos personer uden skizofreni, især øget rygetrang, angst og koncentrationsbesvær.</p> <p>Søvnløshed. Agitation.</p> <p>Særligt de forbigående forværring af kognitive symptomer og anhedoni nedsætter chancen for succesfuldt rygestop.</p>	<p>Endnu ikke direkte belyst.</p> <p>Blandt personer med skizofreni er tobaksrygning dog associeret med dårligere prognose og effekt af antipsykotisk behandling.</p>

	Evidens for, at psykisk lidelse fører til tobaksrygning	Evidens for tobaksrygning fører til psykisk lidelse	Påvirkning af symptomer ved abstinenser og effekt på chancen for succesfuldt rygestop	Påvirkning af symptomer ved langvarigt rygestop
<b>ADHD</b>	<p>ADHD er associeret med en dobbelt så høj risiko for tobaksrygning.</p> <p>Kausalitetsstudie (Mendelsk randomisering) viser, at ADHD øger initiering og omfanget af rygning og reducerer chancen for rygestop.</p> <p>Selvmedicinering: nikotin forbedrer kortvarigt kognitive symptomer (særligt opmærksomhedsforstyrrelser) og affektive symptomer.</p>	<p>Der er evidens for, at rygning øger risikoen for at udvikle ADHD; dog er effekten lille og konklusionen usikker, da ADHD oftest manifesterer sig inden rygning initieres.</p> <p>Teenagere er en særlig risikogruppe, og rygning i teenageperioden er forbundet med varige ændringer i opmærksomhed, impulsivitet, samt symptomer på angst og depression, hvorved ADHD-symptomer kan forværres.</p>	<p>Kraftigere abstinenssymptomer end hos personer uden psykiske lidelser; særligt øget rygetrang, koncentrationsbesvær og forværring af impulsivitet.</p> <p>Især forværring i kerne-symptomerne impulsivitet og koncentrationsbesvær reducerer chancen for succesfuldt rygestop.</p>	Endnu ikke direkte belyst.

## 5. Tobaksrøg: indholdsstoffer og deres betydning for omsætningen og effekten af psykofarmaka

Tobaksrøg indeholder flere tusinde kemiske forbindelser, herunder en række flygtige gasser, metaller og organiske forbindelser. Nogle af disse stoffer vil kunne interagere med psykofarmaka, og her skelnes der mellem farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner. I dette kapitel beskrives de vigtigste interaktioner mellem tobaksrøg og psykofarmaka. Kapitlet danner baggrund for kapitel 6, som gennemgår studier, der har undersøgt effekten af rygning eller rygestop på behovet for psykofarmaka. Basale farmakologiske begreber er forklaret i [Tabel 3.1](#).

### 5.1. Farmakodynamiske interaktioner mellem tobaksrøg og psykofarmaka

Farmakodynamiske interaktioner er interaktioner, hvor flere stoffer påvirker hinandens farmakologiske effekter. I tobaksrøg findes organiske forbindelser, der hæmmer hjernens MAO-enzym, dvs. hæmmer de enzymer, der naturligt bidrager til nedbrydning af monoaminer (Hogg, 2016). Således er der i tobaksrøg en effekt, som minder om effekten af klinisk anvendte MAO-hæmmere, der bruges i depressionsbehandling, om end tobaksrøgs MAO-hæmmende virkning er mindre udtalt. Ved at hæmme nedbrydning af monoaminerne dopamin, noradrenalin og serotonin vil MAO-hæmning forstærke effekten af de psykofarmaka, der på anden vis øger niveauet af monoaminer, f.eks. via transporter-hæmning (f.eks. antidepressiva af typen SSRI, SNRI eller tricykliske antidepressiva). På den måde kan tobaksrygning virke synergistisk med disse typer lægemidler.

Nikotins interaktion med psykofarmaka er fortrinsvist farmakodynamisk, men kun i begrænset omfang farmakokinetisk. To eksempler på farmakodynamiske interaktioner er med visse typer af hhv. antidepressiv og antipsykotisk medicin. De hyppigst anvendte antidepressiva, der bl.a. anvendes til behandling af angst og depression, virker ved at reducere genoptag af monoaminerne serotonin, noradrenalin og dopamin (SSRI, SNRI, TCA, NDRI, mm), mens de mindre hyppigt anvendte MAO-hæmmere reducerer nedbrydningen af monoaminer. Idet nikotin stimulerer frisætning af monoaminer, vil det virke synergistisk med disse lægemidler på niveauerne af monoaminer. Dyreeksperimentelle tests for antidepressive effekter har således vist, at stimulering af nikotinreceptorer med nikotin eller andre agonister akut forstærker terapeutiske effekter af SSRI, SNRI og NRI antidepressiva (Andreasen et al., 2011b; Andreasen et al., 2009; Andreasen and Redrobe, 2009b). Det er tænkeligt, at nikotin også forstærker terapeutiske effekter af antidepressiva i mennesker, men muligvis også forstærker bivirkningerne.

Nikotin interagerer også farmakodynamisk med antipsykotisk medicin, særligt første-generationsantipsykotika (også kaldet typiske antipsykotika eller neuroleptika). Denne gruppe virker ved at dæmpe dopaminsignaler i bestemte hjerneregioner, der er involveret i psykoser, men også kredsløb, der regulerer bevægelser (se afsnit [4.6.1](#) og [4.6.2](#)). Almindelige bivirkninger omfatter motoriske symptomer, herunder parkinsonisme, men også anhedoni og nedsat motivation ([4.6](#)). Nikotin øger generelt dopamin-signaler i hele hjernen og kan derfor i nogen grad modvirke disse bivirkninger (Yang et al., 2002).

## 5.2. Farmakokinetiske interaktioner mellem tobaksrøg og psykofarmaka

En anden vigtig interaktion mellem tobaksrøg og psykofarmaka skyldes de såkaldte polycykliske aromatiske kulbrinte-forbindelser (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH), som skabes ved ufuldstændig forbrænding af organisk materiale. PAH interagerer med flere af de enzymer, der nedbryder psykofarmaka, særligt leverenzymet. En vigtig gruppe af disse enzymer er dem, der hører til det såkaldte cytochrome P450 system (CYP), hvorunder der findes en lang række undertyper. PAH i tobaksrøgen binder sig med høj affinitet til en cytosolisk (i cellevæsken) kulbrinte-receptor (aryl hydrocarbon receptor), hvorefter komplekset translokteres til cellekernen, hvor det medfører en kraftig induktion af genet for enzymet CYP1A2 (Zhou et al., 2009). Således har tobaksrygning en stimulerende effekt på produktionen af CYP1A1- og CYP1A2-enzymet, hvilket oftest betegnes som, at tobaksrøg *inducerer* disse enzymer. Af de to underformer er CYP1A2 klart den mest udtrykte og udgør ca. 15% af den samlede mængde CYP-enzymet i leveren, hvis man ikke ryger (Anderson and Chan, 2016). Betydningen af tobaksrygning for induktionen af CYP1A2 har vist sig at afhænge af variationer i genet, der koder for CYP1A2. Dette betyder, at bestemte genetiske varianter er mere inducerbare af tobaksrøg. En hyppigt forekommende variant af CYP1A2-genet inderholder en SNP kaldet "-163C → A", fordi nucleotiden cytosin, C, der sidder i position 163, er erstattet med nucleotiden arginin, A. Genvarianten betegnet som *CYP1A2\*1F allelen*. Denne variant gør CYP1A2-enzymet mere inducerbart af tobaksrøg (Sachse et al., 1999).

Tobaksrøg inducerer desuden CYP2E1. Det er dog uvist, om dette skyldes PAH eller andre stoffer i røgen, f.eks. opløsningsmidlet toluen (Anderson and Chan, 2016; Zevin and Benowitz, 1999). Endvidere induceres i mindre grad CYP3A4 (Kumagai et al., 2012; Rahmioglu et al., 2011) og sandsynligvis også CYP2C19 (Scherf-Clavel et al., 2019b). Omvendt hæmmes CYP2A6-aktivitet i nogen grad af tobaksrøg. Dette skyldes ikke som tidligere antaget nikotin, om end nikotin kan virke som kompetitiv hæmmer, idet nikotin selv metaboliseres af CYP2A6 (Hukkanen et al., 2005).

Tobaksrøg vil altså i særlig grad påvirke omsætningen af psykofarmaka og andre lægemidler, der omsættes af CYP1A2 og CYP2A6 enzymer og i mindre grad stoffer, der omsættes af CYP3A4 og CYP2C19. I praksis betyder det, at tobaksrygning ofte *øger* plasma-clearance (hastigheden hvormed et stof elimineres fra plasma) og dermed sænker plasmakoncentrationen samt forkorter halveringstiden for psykofarmaka, der omsættes af CYP1A2, herunder clozapin, fluvoxamin, haloperidol, imipramin, mirtazapin og olanzapin (se kapitel 6 og [Tabel 12.1](#)). Samtidig *reducerer* tobaksrygning plasma-clearance og forlænger halveringstiden for psykofarmaka, der omsættes af CYP2A6 enzymer. Disse er dog langt færre, men omfatter carbamazepin, valproat og nikotin. Disse effekter er klinisk relevante, hvis en patient starter eller stopper med at ryge eller blot reducerer tobaksrygning. CYP1A2-enzymet har en estimeret halveringstid på 30-40 timer (Faber and Fuhr, 2004), hvilket betyder, at CYP1A2-niveauerne falder til normalniveauer allerede inden for de første 3-5 dage efter rygestop. For lægemidler, der omsætter CYP1A2, vil en gradvis dosisreduktion i løbet af den første uge efter rygestop derfor ofte være relevant. Modsat kan brat rygestop i visse tilfælde medføre op til 2-3-fold ændringer i plasmakoncentrationer af psykofarmaka og kan give alvorlige bivirkninger eller ændringer i symptomer, hvis der ikke dosisjusteres sideløbende med rygestoppet. Særligt bør der tages forholdsregler for lægemidler med smalt terapeutisk indeks. Eksempelvis er der to uger efter rygestop rapporteret clozapin-toksicitet med

Tobaksrygning vil ofte sænke plasmakoncentrationen for psykofarmaka, der omsættes af CYP1A2, herunder clozapin, fluvoxamin, haloperidol, imipramin, mirtazapin og olanzapin.

For disse psykofarmaka vil en dosisreduktion i løbet af den første uge efter rygestop derfor ofte være relevant.

svær sedation (ekstrem sløvhed) og en tredobling af plasmakoncentration af clozapin og norclozapin hos en storrygende patient, der brat stoppede tobaksrygning (Bondolfi et al., 2005). Ligeledes er der rapporteret om tegn på forhøjede plasmaniveauer og pludseligt indtræffende ekstrapyramidale symptomer hos en patient i olanzapin-behandling, som reducerede rygning fra 40 til 10 cigaretter dagligt (Zullino et al., 2002). Disse og andre studier, der har undersøgt effekt af rygning eller rygestop på dosis eller plasmakoncentration af psykofarmaka, beskrives i kapitel 6 og er samlet i [Tabel 12.1](#).

### 5.2.1. Opsummering

Samlet set har tobaksrygning og nikotin væsentlige farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner med en række psykofarmaka. Såvel nikotin som tobaksrøgens MAO-hæmmende effekt kan muligvis forstærke effekten af monoamin-baserede antidepressiva og dæmpe bivirkninger ved typiske antipsykotika. PAH'er i tobaksrøgen øger nedbrydningen af især psykofarmaka, der nedbrydes af CYP1A2, hvilket reducerer den aktive koncentration. Det kan give færre bivirkninger, men også mindre terapeutisk effekt. I lyset af disse potentielt markante effekter er det relevant at inddrage rygestatus i studier på kliniske effekter af psykofarmaka (Weinberger et al., 2012), ligesom det også er afgørende, at rygestatus tages i betragtning ved valg af psykofarmakologisk præparat og dosis.

## 6. Effekt af tobaksrygning eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka

Som beskrevet i kapitel 3 og 5.2 indeholder tobaksrøg PAH, som inducerer forskellige enzymer, særligt CYP1A2, men også i nogen grad CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19. I dette kapitel gennemgås studier, der har belyst effekten af tobaksrygning eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka. Kapitlets indhold er opsummeret i [Tabel 12.1](#).

Vigtig information om termerne i dette kapitel og kapitel 7 samt tilhørende [Tabel 12.1](#) og [Tabel 13.1](#):

- I modsætning til størstedelen af den øvrige rapport er termerne 'rygere' og 'ikke-rygere' valgt her. Sundhedsstyrelsen bestræber sig på at undgå disse begreber og i stedet benytte formuleringer som "personer, der ryger/ikke ryger" ud fra en betragtning om, at rygning ikke er noget, man er, men noget, man gør. Af formidlingsmæssige hensyn er det dog valgt i kapitel 6 og 7 og i [Tabel 12.1](#) og [Tabel 13.1](#) at anvende termerne 'rygere' og 'ikke-rygere'.
- Af pladshensyn anvendes generelt forkortelser for stofnavne samt den kemiske notation "[stof]" i stedet for 'stofkoncentrationen'. For eksempel vil plasmakoncentrationen af amitriptylin oftest skrives kort som "[AMI]". Notationen [stof] er en gængs måde at angive kemiske koncentrationer på.
- Både termerne 'plasmakoncentration' og 'serumkoncentration' anvendes. I praksis kan de forstås som synonymmer i denne sammenhæng.

- For at kvantificere ændringer i plasma-/serum-koncentrationerne som konsekvens af rygning eller rygestop har de fleste studier taget medicindosis i betragtning. Den dosis-korrigerede koncentration betegnes C/D-ratio, og er en mere informativ og sammenlignelig parameter på tværs af personer og studier.

## 6.1. Tricykliske antidepressiva (TCA)

Mange studier har undersøgt effekten af TCA på rygestop (Hughes et al., 2014), der blev omvendt ikke fundet studier på effekten af rygestop på disse stoffers farmakokinetik eller kliniske effekt. Dog blev der identificeret studier på effekten af rygning på TCA. Blandt TCA'ere blev der fundet studier på effekten af tobaksrygning på plasmakoncentrationen af amitriptylin (AMI), nortriptylin (NTR), clomipramin (CLOM), doxepin (DOX), imipramin (IMI) og desipramin (DES).

### 6.1.1. Amitriptylin og nortriptylin

Amitriptylin (AMI) metaboliseres primært af CYP2C19 og CYP2D6 og i mindre grad af CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4. Den primære metabolit nortriptylin (NTR) er farmakologisk aktiv med kraftigere noradrenerg profil og metaboliseres af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018). AMI og NTR er undersøgt i syv studier, hvoraf fem havde meget små samples, og flere viste ingen signifikant effekt af rygning på plasmakoncentrationerne.

Et studie undersøgte effekten af rygning på plasmakoncentrationen af AMI og NTR. AMI blev givet til 18 rygere og 17 ikke-rygere, og NTR blev givet til 18 rygere og 11 ikke-rygere. Der var ingen signifikant effekt af rygning ( $\geq 10$  cigaretter/dag) på hverken plasma [AMI] eller [NTR]; i gruppen, der fik AMI, blev effekten på metabolitten NTR ikke rapporteret (Ziegler and Biggs, 1977). Tilsvarende fandt et studie på 74 patienter i behandling med AMI (53 kvinder, 21 mænd) ingen signifikant korrelation mellem antal cigaretter/dag og plasma [AMI] eller [NTR]. Der var i korrelationsanalysen ingen angivelse af selve antallet af rygere og ikke-rygere (Rickels et al., 1983). I et studie på 22 rygere (20 kvinder, to mænd) og 31 ikke-rygere (22 kvinder, ni mænd) rapporteredes også, at rygning ikke var forbundet med ændring i plasma [NTR] (Norman et al., 1977). Et lignende studie viste dog signifikant (25%) lavere total plasma [NTR] hos 9 personer, der gennemsnitligt røg 36 cigaretter/dag (5 kvinder, 4 mænd) end hos 15 personer, der ikke røg (9 kvinder, 6 mænd). Der blev ikke fundet signifikant forskel i frit plasma [NTR] eller  $t_{1/2}$  (Perry et al., 1986). Studiet var confundet af, at rygerne var signifikant yngre end ikke-rygerne. Et enkelt studie på 50 rygere og 38 ikke-rygere, viste dog, at rygerne havde signifikant (32%) lavere samlet plasmakoncentration af AMI+NTR hos patienter behandlet med kombinationen AMI+NTR og signifikant (43%) lavere NRT hos patienter i monoterapi med NTR (Linnoila et al., 1981). Effekten på patienter i monoterapi med NTR er overraskende, da NTR metaboliseres af CYP2D6, som almindeligvis ikke påvirkes af rygning. Et nyligt større studie på 163 rygere og 340 ikke-rygere, og med omtrent ligelig kønsfordeling, viste, at rygning var forbundet med 20% lavere plasma [AMI] og 24% højere [NTR]/[AMI] ratio (Scherf-Clavel et al., 2019b).

**Opsummering:** Baseret på de fund kan rygestop forventes at resultere i en moderat stigning i plasma [AMI], som i nogle tilfælde kan give anledning til dosisreduktion.

### 6.1.2. Clomipramin

Clomipramin (CLOM) metaboliseres af CYP2D6 og CYP2C19 og i mindre grad af CYP1A2, CYP3A4 og UGTB10 (Hiemke et al., 2018). CLOM er undersøgt i tre studier. I et studie på 36 rygere og 22 ikke-rygere sås, at CLOM givet i fast daglig dosis (75 mg) gennem 4 uger var bedre tolereret hos rygere (8% dropouts, 8% måtte reducere dosis) end hos ikke-rygere (36% dropouts, 22% måtte reducere dosis). Der var ikke signifikant forskel i plasmakoncentrationerne, men der er en mulig bias i sammenligningen, da det er sandsynligt, at den større andel dropouts blandt ikke-

rygere repræsenterer en hyppigere forekomst af høje plasma-koncentrationer og dermed bivirkninger i denne gruppe (Luscombe and John, 1980). I et tilsvarende studie havde rygere (n=38) ca. halvt så lav (52% lavere) plasma [CLOM] og tolererede behandlingen bedre sammenlignet med ikke-rygere (n=29) (hhv. 10% og 32% dropouts) (John et al., 1980). Endelig fandt et studie, at rygere (n=97) havde 34% højere oral clearance end ikke-rygere (n=50) (Gex-Fabry et al., 1990).

**Opsummering:** Studierne er få og mangler information om kønsfordelingen blandt rygere og ikke-rygere, hvilket gør det vanskeligt at vurdere effekten af rygestop på plasma [CLOM]. På basis af disse få studier kan serum [CLOM] dog forventes at stige, muligvis til det dobbelte, ved rygestop, hvorved en gradvis dosisreduktion med indtil 50% kan være relevant.

### 6.1.3. Doxepin

Doxepin (DOX) metaboliseres primært af CYP2C19, CYP2D6 og CYP2C9, og i mindre grad af CYP1A2 og CYP3A4. Den aktive metabolit nor-doxepin (N-DOX) metaboliseres af CYP2C19 (Hiemke et al., 2018).

Der blev fundet to studier, som undersøgte effekten af rygning på DOX og N-DOX. Et studie fandt, at rygere (n=10) havde 66% højere clearance af DOX end ikke-rygere (n=10), men studiet er confounded af, at flere forsøgspersoner var i behandling med CYP-inducerende medicin (Ereshefsky et al., 1988). Et nyligt studie med større power fandt ingen forskel mellem rygere og ikke-rygere på dosis-korrigerede plasmakoncentrationer af DOX, N-DOX eller [DOX]/[N-DOX]-ratio. Dog var der ikke kontrolleret for brug af anden medicin (Scherf-Clavel et al., 2019b).

**Opsummering:** Baseret på disse studier er der ikke belæg for at forvente, at rygestop vil øge serum-koncentrationer af DOX eller N-DOX i en grad der nødvendiggør dosisreduktion.

### 6.1.4. Imipramin og desipramin

Imipramin (IMI) metaboliseres primært af CYP2C19 og CYP1A2 og i mindre grad af CYP2D6 og CYP3A4. Den aktive metabolit desipramin (DES) metaboliseres af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018).

Der blev fundet tre studier på effekten af tobaksrygning på IMI og DES. I det ene studie blev 24 patienter med depression behandlet med 50 mg IMI x3 dagligt, og det rapporteredes, at rygere havde 45% lavere total serum [IMI]+[DES] end ikke-rygere (Perel et al., 1976). Antallet af rygere/ikke-rygere samt kønsfordelingen i de to grupper blev ikke angivet. I et andet studie blev 14 patienter med depression behandlet med 100 mg IMI x2/dag. Rygere (n=6) havde 54% lavere total [IMI]+[DES] end ikke-rygere (n=8) (Sutfin et al., 1988). I et relativt større studie på 80 rygere og 245 ikke-rygere var graden af omdannelse af IMI til DES (en CYP1A2-afhængig demetyleringsratio) højere hos rygere end hos ikke-rygere; plasma-koncentrationerne blev ikke sammenlignet og kønsfordelingen blandt rygere og ikke-rygere blev ikke angivet (Madsen et al., 1995).

**Opsummering:** Da studierne er få, og to af dem meget små, er det usikkert, i hvilket omfang de rapporterede forskelle i plasma [IMI]+[DES] har betydning for ændringer i forbindelse med rygestop. Da studierne, der målte serum-koncentrationer, viste omtrent halvt så høje koncentrationer hos rygere, er et forsigtigt estimat, at rygestop medfører en fordobling af serum-koncentrationerne. Der mangler endnu gode studier på effekten af rygning og/eller rygestop på IMI og DES, men i betragtning af det smalle terapeutiske indeks på IMI bør en gradvis dosisreduktion af IMI overvejes i forbindelse med rygestop.

## 6.2. Selektive serotonin-optags-hæmmere (SSRI)

Der er en del studier på effekten af SSRI'er på rygestop (Hughes et al., 2014), men der blev ikke fundet studier på effekten af rygestop på disse stoffer. Der blev dog identificeret studier på effekten af rygning på SSRI'er. Der blev fundet studier på effekten af tobaksrygning på plasmakoncentrationen af citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin og sertralin.

### 6.2.1. Citalopram og escitalopram

Citalopram (CIT) og escitalopram (ESCIT) metaboliseres primært af CYP2C19 og CYP3A4 og i mindre grad af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018).

Der blev fundet ét studie på CIT på teenagere, som ikke fandt forskellige plasmaniveauer af CIT hos rygere (n=10) og ikke-rygere (n=9) (Reis et al., 2002b). Tilsvarende fandt det ene identificerede studie på escitalopram ingen forskel på rygere (n=31) og ikke-rygere (n=99) (Reis et al., 2007), men studiet korrigerede ikke for alder og køn, som i sig selv er vigtige faktorer i metabolismen af citalopram. Et studie på 36 rygere (21 kvinder, 15 mænd) og 88 ikke-rygere (65 kvinder, 23 mænd) undersøgte effekten af alder, køn og rygning på farmakokinetikken af ESCIT og fandt, at C/D-ratio for ESCIT var signifikant lavere (31%) hos rygere end hos ikke-rygere, også når der blev korrigeret for effekt af køn (mænd havde lavere C/D-ratio end kvinder) og alder (yngre havde lavere C/D-ratio end ældre) (Scherf-Clavel et al., 2019a).

**Opsummering:** Baseret på disse studier kan rygestop give op til 50% stigning i serum [CIT] og serum [ESCIT], hvorfor en ca. 30% dosisreduktion i visse tilfælde kan være relevant. Grundet den relativt høje tolerabilitet og sikkerhed af CIT og ESCIT vil dosisreduktion dog ofte ikke være nødvendig.

### 6.2.2. Fluoxetin

Fluoxetin (FLX) metaboliseres primært af CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 og i mindre grad af CYP2B6, mens den aktive metabolit nor-fluoxetin (NOR-FLX) metaboliseres af UGT-systemet (Hiemke et al., 2018). Der blev identificeret to studier på effekten af rygning på plasmakoncentrationer af FLX og NOR-FLX. I det ene studie var der ingen signifikant forskel på rygere (n=122) og ikke-rygere (n=169) (Lundmark et al., 2001). I det andet studie var der ingen signifikant effekt af rygning på dosis-korrigeret plasma-[FLX], men rygere havde både signifikant lavere dosis-korrigeret [NOR-FLX] og signifikant (44%) lavere dosiskorrigeret [FLX]+[NOR-FLX] end ikke-rygere (Koelch et al., 2012). FLX er en potent hæmmer af flere CYP-enzymmer, særligt CYP2D6 som fluoxetin selv metaboliseres af.

**Opsummering:** Afhængig af dosisniveau kan en dosisreduktion derfor overvejes ved rygestop, ligesom det kan overvejes, hvorvidt der er anden medicin, der kan påvirke plasma [FLX] eller påvirkes af en stigning i plasma [FLX].

### 6.2.3. Fluvoxamin

Fluvoxamin (FVX) metaboliseres primært af CYP2D6 og CYP1A2 og er selv en potent hæmmer af CYP1A2 (Hiemke et al., 2018).

Der blev identificeret otte studier på effekten af rygning på plasmakoncentrationer af FVX, hvoraf de fleste var på meget små samples. I et studie på raske forsøgspersoner havde rygere (n=12) signifikant (32%) lavere  $C_{max}$  og signifikant (31%) lavere total eksponering (area under the curve, AUC) end ikke-rygere (n=12) ved behandling med lav dosis FVX (50 mg/dag). Grupperne var balancerede med hensyn til kønsfordeling (Spigset et al., 1995). I et studie på patienter med depression i FVX-behandling var C/D-ratio 39% lavere hos rygere (n=9) end hos ikke-rygere (n=19) (Yoshimura et al., 2002). Dog kan resultatet være confounded af en overvægt af kvinder blandt



ikke-rygere, idet kvinder generelt har lavere CYP1A2-aktivitet end mænd. Et lille studie rapporterede, at rygere (n=6) havde 48% lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=26), men der var ingen oplysning om kønsfordelingen i de to grupper (Kato et al., 2010). Tilsvarende viste et mindre studie 31% lavere C/D-ratio hos rygere (n=28) end ikke-rygere (n=10) (Sugahara et al., 2009). Et andet mindre studie fandt ingen forskel på rygere (n=6) og ikke-rygere (n=8) blandt CYP2D6 extensive metabolizers, dvs. personer, der har høj aktivitet af CYP2D6-enzymet (Carrillo et al., 1996). Dette bekræftedes af to andre studier, der begge havde en studiepopulation på 15 rygere og 34 ikke-rygere. Studierne gav dog ingen oplysning om kønsfordelingen i de to grupper (Gerstenberg et al., 2003a; b).

I et studie på 22 storrygere (>20 cigaretter/dag) og 50 ikke-rygere (ingen oplysning om kønsfordelingen i de to grupper) undersøgtes effekt af storrygning på plasma [FVX] ved forskellige FVX-doser. Ved doserne 50 og 100 mg/dag havde rygere hhv. 59% og 52% lavere [FVX] end ikke-rygere, mens der ved FVX-doser på 150 og 200 mg/dag ikke var effekt af rygning (Suzuki et al., 2011). Dette kunne tyde på, at den CYP1A2-hæmmende effekt af FVX ved høje doser overskygger den inducerende effekt af tobaksrygning.

**Opsummering:** Samlet set viser studierne på FVX en ca. 30-60% lavere C/D-ratio blandt rygere, men flere studier var baseret på små samples og uden oplysninger om kønsfordeling blandt rygere og ikke-rygere. Det studie med det største sample, af Suzuki et al. (2011), tyder imidlertid på, at rygning primært har effekt på lave FVX-doser.

Der er ikke studier på effekten af rygestop på C/D-ratio for FVX, men baseret på de eksisterende studier må det forventes, at rygestop medfører en 50-100% stigning i FVX, dog kun ved lave doser.

#### 6.2.4. Sertralin

Sertralin (SERTR) metaboliseres primært af CYP2B6 og CYP2C19 og i mindre grad af CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 og UGT1A1 (Hiemke et al., 2018; Obach et al., 2005). Der blev fundet to studier på effekten af rygning på SERTR. I et studie havde rygere (n=89) signifikant (30%) lavere C/D-ratio for SERTR end ikke-rygere (Lundmark et al., 2000). Et andet studie, hvori der kun indgik fem rygere, viste ingen forskel mellem rygere og ikke-rygere (n=80) (Taurines et al., 2013).

**Opsummering:** På basis af denne meget begrænsede evidens kan rygestop muligvis medføre en moderat stigning i serum [SERTR], men da SERTR er veltolereret og metaboliseres af en række forskellige enzymer, vil det formodentlig ikke være relevant at reducere dosis i forbindelse med rygestop.

### 6.3. Dual-uptake-hæmmere (SNRI/DNRI)

#### 6.3.1. Venlafaxin

Venlafaxin (VENL) metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4, mens den aktive metabolit O-desmethyl-venlafaxin (ODV) primært metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4 (Hiemke et al., 2018). ODV har mindre potent farmakologisk aktivitet sammenlignet med VENL, men relativt kraftigere hæmning af noradrenalin-transportere i forhold til hæmning af serotonin-transportere.

Der blev identificeret tre studier på effekten af rygning på VENL og ODV. Et studie havde rygere (n=58) 22% lavere C/D-ratio for ODV end ikke-rygere (n=83), men ingen forskel i C/D-ratio for VENL. Kønsfordelingen blandt rygere og ikke-rygere var dog ikke angivet (Reis et al., 2002a). Et andet studie, hvor kønsfordelingen hos rygere og ikke-rygere var balanceret, bekræftede dette i et

moderat større sample. Studiet viste, at der var 21% lavere C/D-ratio hos rygere (n=87) end hos ikke-rygere (n=140). Desuden var der ingen forskel på C/D-ratio for VENL (Unterecker et al., 2012). Endelig har et nyligt studie på et større sample fundet, at rygere (n=169) havde 25% lavere C/D-ratio for VENL og 18% lavere C/D-ratio for ODV end ikke-rygere (n=365). Forskellene var dog ikke signifikante (Scherf-Clavel et al., 2019b).

**Opsummering:** Der er ikke fundet studier på effekten af rygestop på VENL, men baseret på ovenstående studier estimeres en forventet stigning i C/D-ratio for ODV på ca. 33% ved et rygestop. Sådanne stigninger vil i de fleste tilfælde ikke give anledning til at reducere VENL-dosis ved rygestop.

### 6.3.2. Duloxetin

Duloxetin (DUL) metaboliseres primært af CYP2D6, CYP3A4 og CYP1A2. Det estimeres, at CYP1A2 andrager op til 30-40% af duloxetin-metabolismen (Hiemke et al., 2018; Zhou et al., 2009), og dette kan øges, hvis CYP1A2 induceres af tobaksrøg. Der blev ikke fundet studier af rygestop, men tre studier på effekten af rygning på DUL blev identificeret. I et studie på 8 rygere og 14 ikke-rygere var der signifikant lavere DUL-koncentration (54%) og signifikant (67%) lavere C/D-ratio hos rygere (Fric et al., 2008). I et andet studie på et større sample havde rygere (n=125) 30% lavere C/D-ratio og tilsvarende 43% højere clearance end ikke-rygere (n=365) (Lobo et al., 2009). Disse to studier gav ikke oplysning om kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere. Et tredje studie, hvor kønsfordelingen hos rygere og ikke-rygere var balanceret, viste, at C/D-ratio var 54% lavere hos rygere (n=36) end hos ikke-rygere (n=89) (Augustin et al., 2018).

**Opsummering:** Det estimeres på baggrund af ovenstående studier, der viser 30-67% lavere C/D-ratio hos rygere, at et rygestop medfører omtrent en fordobling (mellem 50% og 200% stigning i C/D-ratio). Derfor kan en dosisreduktion til omtrent det halve være relevant i forbindelse med rygestop, afhængig af tolerabilitet og anden medicin.

### 6.3.3. Bupropion

Bupropion (BUP) metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 og 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD1). BUP er selv en potent hæmmer af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018). Da BUP er et rygestopmiddel, er der mange studier på effekten af bupropion på rygestop, men der blev ikke fundet studier på effekten af rygestop på BUP. Derimod blev der fundet to studier på effekten af rygning på farmakokinetikken af BUP og metabolitterne (nedbrydningsprodukterne) hydroxy-bupropion, threohydrobupropion og erythrohydrobupropion. I det ene studie indgik 17 rygere og 17 ikke-rygere, mens der i det andet studie indgik 37 rygere og 38 ikke-rygere. I begge studier var der en ligelig kønsfordeling blandt rygere og ikke-rygere. Studierne fandt, at rygning ikke påvirkede farmakokinetikken af BUP eller dets metabolitter (Hsyu et al., 1997; Stewart et al., 2001).

**Opsummering:** På baggrund af disse studier er der ikke grundlag for at justere dosis af bupropion.

## 6.4. Atypiske antidepressiva

Der blev fundet studier på effekten af tobaksrygning på plasmakoncentrationen af agomelatin, trazodon, mianserin og mirtazapin.

### 6.4.1. Agomelatin

Agomelatin metaboliseres primært via CYP1A2 (Hiemke et al., 2018). Det er derfor forventeligt, at agomelatin kan påvirkes af tobaksrygning. Der blev fundet et enkelt studie (n=27) på effekten af

rygning på farmakokinetikken af agomelatin blandt patienter med skizofreni i behandling med anti-psykotika (Englisch et al., 2019). Der var ingen effekt af tobaksrygning på dosis eller respons på agomelatin-behandling. Studiet er på et lille sample og confounded af den samtidige behandling med antipsykotika, da flere af sidstnævnte kan interagere med CYP1A2.

**Opsummering:** Da agomelatin primært metaboliseres via CYP1A2, er det forventeligt, at tobaksrygning påvirker plasmakoncentrationen. Baseret på dette studie er det dog usikkert, hvorvidt tobaksrygning/rygestop ændrer behovet for agomelatin.

#### 6.4.2. Trazodon

Trazodon (TRAZ) metaboliseres primært af CYP2D6 og CYP3A4 (Hiemke et al., 2018). Der blev fundet et enkelt studie på effekten af rygning på steady state plasmakoncentrationer af trazodone og den aktive metabolit m-chlorophenylpiperazine (mCPP) i patienter med depression.

Rygere (n=16) havde signifikant (23%) lavere plasma [TRAZ] og (29%) højere [mCPP]/[TRAZ] ratio end ikke-rygere (n=27), men ingen signifikant forskel i [mCPP] (Ishida et al., 1995).

#### 6.4.3. Mianserin

Mianserin (MIAN) metaboliseres primært af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018). Der blev fundet et enkelt studie på effekten af rygning på faktorer, der påvirker steady state koncentrationer af MIAN og metabolitten desmethyl-mianserin i forbindelse med MIAN-behandling (30 mg/dag) af patienter med depression i en uge. Studiet fandt ingen signifikant effekt af rygning på plasma [MIAN] (Otoni et al., 1993).

#### 6.4.4. Mirtazapine

Mirtazapine (MIRT) metaboliseres af CYP2D6, CYP3A4 og CYP1A2 og i mindre grad af CYP2B6 (Hiemke et al., 2018; Jaquenoud Sirot et al., 2012). Der blev ikke fundet studier på effekten af rygestop på MIRT, men fire identificerede studier undersøgte effekten af rygning på farmakokinetikken af MIRT. I et studie undersøgte betydningen af CYP2D6 genotype på plasmakoncentrationen af S- eller R- enantiomeren af MIRT. Betydningen af køn, alder og rygning blev også undersøgt ved fast dosis på 30 mg/dag. Rygere (n=36) havde signifikant (41%) lavere [(S)-MIRT], men ikke [(R)-MIRT] end ikke-rygere (n=20) (Lind et al., 2009). Et lignende studie viste, at rygere (n=17) havde signifikant (34%) lavere [(S)-MIRT] og signifikant (23%) lavere [(R)-MIRT] end ikke-rygere (n=28) (Jaquenoud Sirot et al., 2012). Et studie på japanske patienter med depression viste tilsvarende, at rygere (n=15) havde signifikant (37%) lavere [S-MIRT] end ikke-rygere (n=55) (Hayashi et al., 2015). I et studie med større sample havde rygere (n=154) signifikant (21%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=418), men der blev ikke skelnet mellem S-MIRT og R-MIRT (Scherf-Clavel et al., 2019b). De fire studier angav ikke antal cigaretter/dag for gruppen af rygere, men generelt var kønsfordelingen blandt både rygere og ikke-rygere balanceret.

**Opsummering:** De fire studier viser samstemmende, at rygning er associeret med lavere dosis-korrigeret plasmakoncentration af MIRT. Baseret på disse studier estimeres det, at rygestop medfører en stigning i plasma [MIRT] på ca. 25-65%. Da det terapeutiske indeks for MIRT er relativt bredt, vil en sådan stigning ofte ikke nødvendiggøre en dosisreduktion, med mindre den sedative effekt bliver for kraftig.

### 6.5. Monoamin-oxidase-hæmmere

Der blev ikke fundet studier på effekten af rygestop på monoamin-oxidase-hæmmere (MAO-hæmmere), men et enkelt studie undersøgte effekten af rygning på farmakokinetikken af moclobemid.

Herudover omtales også rasagilin, da det metaboliseres via CYP1A2 og derved sandsynlig vil kunne påvirkes af tobaksrygning og rygestop.

### 6.5.1. Moclobemid

Moclobemid er en reversibel MAO-hæmmer, der primært metaboliseres af CYP2C19 og CYP2D6 (Hiemke et al., 2018). Et studie på 18 rygere og 71 ikke-rygere fandt, at der var ingen effekt af rygning på plasmakoncentrationen af moclobemid (Gex-Fabry et al., 1995).

### 6.5.2. Rasagilin

Rasagilin er en irreversibel MAO-hæmmer, der primært metaboliseres af CYP1A2 (Hiemke et al., 2018). Der er ikke fundet studier på effekten af rygestop eller rygning på rasagilin, men da stoffet primært metaboliseres af CYP1A2, som induceres af rygning, er det sandsynligt, at plasmakoncentrationen vil falde i forbindelse med tobaksrygning og stige ved rygestop.

## 6.6. Typiske antipsykotika

Blandt typiske antipsykotika blev der fundet en case-rapport om effekten af rygestop på chlorpromazin (ikke længere markedsført i Danmark). Herudover blev der identificeret studier på effekten af rygning på chlorpromazin, haloperidol, og perphenazin.

### 6.6.1. Chlorpromazin

Chlorpromazin (CPZ) metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP1A2 (Hiemke et al., 2018). Der blev fundet tre studier på effekten af rygning på farmakokinetikken af CPZ. I en case-rapport medførte rygestop efter 40 cigaretter dagligt mere end en 10-fold stigning i plasma [CPZ] (fra 10 µg/L til 106 µg/L) og en markant forværring af bivirkninger inden for en uge. Genoptag af rygning var forbundet med forbedring af disse bivirkninger. I de efterfølgende 16 måneder korrelerede bivirkninger og plasma [CPZ] negativt med graden af rygning (Stimmel and Falloon, 1983). I et studie undersøgte bivirkninger og plasmakoncentration hos rygere og ikke-rygere efter administration af 75 mg CPZ. Den sløvende effekt var markant mindre udtalt blandt rygere (n=8), som havde 24% lavere plasma [CPZ] og 36% lavere AUC end ikke-rygere (n=9). Forskellene var ikke signifikante (Pantuck et al., 1982). I et andet studie fandt man signifikant (38%) højere clearance hos rygere (n=11) end ikke-rygere (n=20) (Chetty et al., 1994).

**Opsummering:** Med forbehold for, at der kun er få studier med små gruppestørrelser, må det forventes, at rygestop kan give ca. 30-40% stigning i plasmakoncentrationen af CPZ, om end en enkelt case viste mere end en 10-fold stigning. Chlorpromazin markedsføres ikke længere i Danmark.

### 6.6.2. Haloperidol

Haloperidol metaboliseres primært af CYP3A4 og CYP2D6 (Hiemke et al., 2018). Der blev fundet syv studier på effekten af rygning på farmakokinetikken af haloperidol.

I et studie på 23 rygere og 27 ikke-rygere havde rygere signifikant (42%) lavere plasma [HAL] og signifikant (44%) højere clearance end ikke-rygere (Jann et al., 1986). Plasma [HAL] var ikke dosisjusteret. En dosisjustering giver 31% lavere C/D-ratio blandt rygere.

To studier på enkelt dosis HAL har givet forskellige resultater: i et studie på raske mænd behandlet med 5 mg HAL sås ingen forskel på rygere (n=19) og ikke-rygere (n=9) (Midha et al., 1989). Et studie på patienter (70% mænd) behandlet med 20 mg HAL fandt, at rygere (n=10) havde signifikant (36%) kortere halveringstid og signifikant (61%) højere clearance end ikke-rygere (n=10) (Miller et al., 1990). Dette kunne tyde på, at rygning kun påvirker HAL ved højere doser, og når HAL gives akut.

Et studie på patienter med skizofreni behandlet i 14 dage med fast daglig dosis i intervallet 10-70 mg/dag (0,13 til 0,95 mg/kg/dag) viste en dosis-afhængig forskel på rygere og ikke-rygere. Ved doser <0,5 mg/kg/dag havde rygere signifikant (42%) lavere plasma [HAL] end ikke-rygere, hvorimod der ikke var signifikant forskel ved doser >0,5 mg/kg/dag (Perry et al., 1993).

Et senere studie på personer fra Japan viste samstemmende, at rygere (n=44) havde signifikant (23%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=22), når man så på hele gruppe. En opdeling i dosisintervaller viste, at forskellen var mest udtalt (31%) ved doser <0,2 mg/kg/dag (Shimoda et al., 1999). Disse studier indikerer, at effekten af rygning ved længerevarende HAL-behandling er mest udtalt ved lave til moderate HAL-doser.

Et studie på samspillet mellem rygning og genotype på farmakokinetikken af HAL fandt imidlertid, at rygere (>20 cigaretter/dag, n=40) i gennemsnit var behandlet med signifikant (4-fold) højere doser og havde signifikant (22%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=23), når HAL blev givet oralt. Tilsvarende viste studiet, at rygere havde 26% lavere C/D-ratio end ikke-rygere blandt patienter behandlet intramuskulært (IM) med HAL. Blandt CYP2D6 extensive metabolizers behandlet IM var C/D-ratio 41% lavere blandt rygere (n=8) end ikke-rygere (n=8) (Pan et al., 1999).

Interaktionen mellem polymorfien CYP2D6\*10 og tobaksrygning på farmakokinetikken af HAL blev undersøgt i et japansk studie. CYP2D6\*10 er en polymorfi, der giver lav enzymaktivitet, og personer med denne variant af CYP2D6 kaldes poor metabolizers eller slow metabolizers. Udelukkende personer fra Japan indgik i studiet, idet CYP2D6\*10 homozygoter forekommer hos 40% i denne population. Overordnet havde rygere (≥10 cigaretter/dag, n=51) ikke-signifikant (12%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=59). Blandt non-CYP2D6\*10 homozygoter havde rygere 27% lavere C/D-ratio end ikke-rygere, hvilket er i overensstemmelse med de ovenfor beskrevne studier på tobaksrygnings effekt på HAL. Blandt CYP2D6\*10 homozygoter havde rygere derimod 26% højere C/D-ratio end ikke-rygere (Ohara et al., 2003). Dette indikerer, at effekten af rygning på farmakokinetikken af HAL afhænger af CYP2D6 genotype. Blandt CYP2D6\*10 homozygoter (slow metabolizers) virker tobaksrygning tilsyneladende ikke eller kun svagt inducerende på omsætningen af HAL.

**Opsummering:** Samlet set er der god evidens for, at plasmakoncentrationen af haloperidol reduceres af rygning, dog ikke blandt CYP2D6\*10 homozygoter. Denne genotype er ikke hyppig blandt personer med kaukasisk oprindelse, men forekommer hyppigt blandt østasiater. Baseret på effekterne af rygning på plasmakoncentrationer af haloperidol estimeres det, at rygestop blandt personer med kaukasisk oprindelse øger plasma haloperidol med 30-70%, hvorfor en dosisreduktion med ca. 25-40% kan overvejes, afhængig af EPS, serum-prolactin og generel tolerabilitet.

### 6.6.3. Perphenazin

Perphenazin metaboliseres primært af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018). Der blev fundet et enkelt studie på perphenazin, hvor populations-farmakokinetikken for perphenazine karakteriseredes i patienter med skizofreni fra Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studiet. Rygere (n=104) havde signifikant (64%) højere clearance end ikke-rygere (n=54) (Jin et al., 2010). Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere er ikke angivet.

Ifølge resultatet fra dette ene studie ville et rygestop estimeres til at medføre 64% højere plasmakoncentration af perphenazin. Det er dog for usikkert at vurdere ud fra et enkelt studie.

### 6.6.4. Pimozid

Pimozid metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP1A2 og CYP2D6. Der er ikke fundet studier på effekten af rygestop eller rygning på pimozid, men det er muligt, at plasmakoncentrationen vil stige ved rygestop.

## 6.7. Atypiske antipsykotika

Blandt atypiske antipsykotika blev der fundet flere case-rapporter om effekten af rygestop på clozapin og olanzapin. Herudover blev der identificeret studier på effekten af rygning på amisulprid, clozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprazidon og zotepin (zotepin er ikke markedsført i Danmark).

### 6.7.1. Amisulprid

Amisulprid udskilles primært uomdannet i urinen (Rosenzweig et al., 2002). Der blev fundet to studier, hvor effekten af rygning på farmakokinetikken af amisulprid indgik.

En undersøgelse af effekten af dosis, alder, køn, rygning og anden medicin på plasmakoncentrationen af amisulprid fandt ingen signifikant forskel på C/D-ratio for amisulprid hos rygere (n=34) og ikke-rygere (n=46). Blandt mænd havde rygere (n=18) dog 25% lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=23). Forskellen var ikke signifikant (Bergemann et al., 2004). Et senere lignende studie fandt, at rygere (n=46; 3 kvinder, 43 mænd) havde 74% højere plasmakoncentration af amisulprid end ikke-rygere (n=26; 5 kvinder, 21 mænd). Når der blev korrigeret for dosis, havde rygere 52% højere C/D-ratio (Bowskill et al., 2012c).

**Opsummering:** Da amisulprid primært udskilles renalt er det overraskende, at disse studier fandt forskelle mellem rygere og ikke-rygere på plasmakoncentration. Endvidere fandt studierne forskelle i modsat retning. Samlet set er der derfor ikke grundlag for, at dosisjustere amisulprid i forbindelse med rygestop.

### 6.7.2. Clozapin

Clozapin (CLOZ) metaboliseres ved lave koncentrationer primært af CYP1A2 og i mindre grad af CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Dog kan disse andre enzymer spille en væsentlig rolle afhængig af dosis og genetisk baggrund. F.eks. kan lav aktivitet af CYP2D6 (såkaldt poor metabolizers) være klinisk relevant og nødvendiggøre reduceret dosis. CYP3A4 spiller en vigtig rolle for metabolismen ved høje plasmakoncentrationer (Dean, 2012; Hiemke et al., 2018). Den inducerende effekt af tobaksrøg på CYP1A2 er velkendt, men som beskrevet i afsnit 4.9.2., kan CYP3A4 også i mindre grad induceres af tobaksrøg (Kumagai et al., 2012; Rahmioglu et al., 2011). Grundet den primære rolle af CYP1A2 og CYP3A4 for metabolismen af CLOZ, har tobaksrygning en afgørende betydning for dosering og respons på CLOZ-behandling. Betydningen af tobaksrygning for induktionen af CYP1A2, har vist sig at afhænge af variationer i genet, der koder for CYP1A2. Dette er grundet, at bestemte varianter er mere inducerbare af tobaksrøg. En hyppigt forekommende variant af CYP1A2-genet er en -163C→A single nucleotide polymorfism (SNP), også kaldet *CYP1A2\*1F* allellen, som gør CYP1A2-enzymet mere inducerbart af tobaksrøg (Sachse et al., 1999). Således er der set nedsat eller manglende effekt af CLOZ-behandling ved normale doser blandt rygere med -163C→A polymorfien, særligt hos personer, der er homozygote -163A/A genotype, hvilket gælder for 40-45% af den kaukasiske befolkningen (Huang et al., 2016; Koonrunsesomboon et al., 2018; Zhou et al., 2009). Omsætningen af CLOZ varierer desuden betragteligt afhængig af køn og race. Kvinder har lavere CYP1A2-aktivitet end mænd, og personer af østasiatisk afstamning har lavere CYP1A2-aktivitet end personer af kaukasisk oprindelse (de Leon et al., 2020; Ruan et al., 2019).

Der blev fundet syv studier på betydningen af rygestop for effekten og/eller farmakokinetikken af CLOZ, herunder seks case-rapporter og ét studie, hvor 11 patienter blev undersøgt før og efter rygestop.

**Effekter af rygestop:** I to rapporterede cases havde rygestop kritiske og potentielt livstruende konsekvenser. En 25-årig mand i behandling med CLOZ 450 mg/dag og et tobaksforbrug på ca. 30 cigaretter/dag. Ni uger efter brat rygestop udvikledes myoclonus, og dosis blev reduceret til 350 mg/dag. To uger senere fik patienten grand mal kramper, blev indlagt og al medicin blev seponeret i tre dage. Derefter blev CLOZ gradvist introduceret igen med trinvis stigning til 300 mg/dag. Efter seks måneder var patienten stabil uden symptomer og stadig røgfri (McCarthy, 1994). En anden case-rapport beskriver en 38-årig mand i stabil behandling med clozapin 700-725 mg/dag og et tobaksforbrug på ca. 60 cigaretter/dag. Plasma-[CLOZ] var 197 µg/L, svarende til ca. 600 nmol/L (anbefalede niveauer er ca. 300-1900 nmol/L). To uger efter brat rygestop blev patienten indlagt akut med kritisk hypotension (systolisk tryk 40 mmHg), tonisk-kloniske kramper, stupor og koma. Patientens tilstand blev normaliseret efter to dages intensiv behandling. CLOZ-dosis blev reduceret til 500 mg/dag, og seks måneder senere blev plasma-[CLOZ] målt til 334 µg/L, svarende til ca. 1000 nmol/L. Efter yderligere reduktion til 425 mg/dag blev plasmakoncentrationen målt til 187 µg/L seks måneder senere (Skogh et al., 1999).

Effekten af rygestop på plasmakoncentrationen af CLOZ blev rapporteret hos to patienter, der begge var homozygot for en hyppigt forekommende SNP i CYP1A2-genet (C→A i position 734), der gør CYP1A2 mere inducerbart af rygning (Bondolfi et al., 2005). Den ene patient, en 51-årig mand, var i behandling med CLOZ 350 mg/dag. To uger efter brat rygestop fra 40 cigaretter/dag steg plasmakoncentrationerne af både CLOZ og den aktive metabolit norclozapin (N-CLOZ) ca. 3-fold, fra hhv. 230 og 117 µg/L til hhv. 667 og 306 µg/L. Efter gradvis dosisreduktion til 150 mg/dag faldt værdierne til hhv. 337 og 150 µg/L. Den anden patient, en 33-årig kvinde, var i behandling med 550 mg/dag og røg blot ca. fire cigaretter/dag. Seks dage efter rygestop målt kvindens plasmakoncentrationer af CLOZ og N-CLOZ til hhv. 3004 og 1124 µg/L, svarende til hhv. ca. 9000 og 3500 nmol/L. Det er mere end fire gange det anbefalede maksimum-niveau. Patienten viste ingen symptomer på overdosis; EKG blev dog ikke taget. CLOZ blev seponeret i tre dage, hvorefter dosis gradvist blev øget til 200 mg/dag. Seks uger senere var plasmakoncentrationerne af CLOZ og N-CLOZ hhv. 122 og 92 µg/L (Bondolfi et al., 2005). Dette indikerer, at kraftig induktion af CYP1A2 kan fremkaldes af ganske få cigaretter/dag (Haslemo et al., 2006), særligt hos personer med den omtalte hyppigt forekomne variant af CYP1A2, der gør enzymet meget inducerbart ved tobaksrygning.

Forværring af bivirkninger og markant stigning i plasmakoncentrationen bekræftes i andre cases. En 46-årig mandlig patient med skizofreni i stabil behandling med CLOZ 350 mg/dag (100 mg morgen og 250 mg aften) havde milde/moderate bivirkninger, men efter brat rygestop fra 25-40 cigaretter dagligt oplevede patienten symptomforværring i form af urinretention og forstoppelse samt erektil og ejakulatorisk dysfunktion (Oyewumi, 1998). Hos en 28-årig kvinde i stabil behandling med CLOZ 450 mg/dag medførte brat skift fra storrygning til rygestop med uændret CLOZ-dosis en stigning i samlet koncentration af CLOZ+N-CLOZ fra 600 µg/L til 2500 µg/L. Kvinden var sederet og konfus. Reduktion i dagsdosis fra 450 til 350 mg bedrede tilstanden. Yderligere data fra perioder med og uden rygning bekræftede sammenhængen mellem rygestop og øgede CLOZ-niveauer (Derenne and Baldessarini, 2005). En 47-årig kvinde var i behandling med CLOZ 750 mg/dag og forsøgte sig med rygestop efter at have røget ca. 20 cigaretter/dag. En måned efter rygestop var der hypersalivation, kraftig sedation og søvn i dagtimerne. Dagsdosis blev gradvist reduceret til 650 mg CLOZ uden markant forbedring, og der planlagdes yderligere reduktion til en dosis lavere end 650 mg/dag. Ingen information om follow-up-vurdering af effekt (Jain et al., 2008).

Hos 11 indlagte patienter i CLOZ-behandling (3 kvinder og 8 mænd) undersøgte effekten på plasma [CLOZ], efter rygestop blev indført på afdelingen. Før rygestop røg patienterne maksimalt

14 cigaretter/dag, og nogle patienter trappede ned inden rygestop. Gennemsnitligt medførte rygestoppet en 72% stigning plasma [CLOZ]. Når en outlier (mand) med ekstrem stigning på 261% ekskluderedes (grundet lungebetændelse), var stigningen på 57% (Meyer, 2001).

### Effekter af tobaksrygning

Ud over disse case-rapporter har en række studier undersøgt sammenhængen mellem antal cigaretter og dosis-korrigeret plasma [CLOZ]. Studierne beskrives kortfattet nedenfor.

Effekten af CLOZ-dosis, køn, alder og tobaksrygning på dosis-korrigeret plasmakoncentration (C/D-ratio) af CLOZ blev undersøgt på 81 rygere (33 kvinder, 48 mænd) og 67 ikke-rygere (21 kvinder, 46 mænd). Rygere ( $\geq 5$  cigaretter/dag) havde signifikant (18%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere. Blandt mænd var C/D-ratio 32% lavere hos rygere end ikke-rygere, imens der ikke var signifikant forskel blandt kvinder (Haring et al., 1989). I et mindre studie på 18 rygere og 20 ikke-rygere var der 30% lavere plasmakoncentration for CLOZ hos rygere; antal cigaretter/dag blev ikke angivet (Hasegawa et al., 1993). Tilsvarende viste et andet studie, at personer, der røg 10-40 cigaretter/dag (8 kvinder, 26 mænd), havde signifikant lavere C/D-ratio for både CLOZ (38%) og N-CLOZ (37%) end ikke-rygere (5 kvinder, 5 mænd). Forskellen var mere udtalt blandt kvinder (55% lavere C/D-ratio for CLOZ, 42% for N-CLOZ) end blandt mænd (hhv. 22% og 29%) (Seppälä et al., 1999). Palego et al. (2002) fandt, at personer, der røg mindst 5 cigaretter/dag (7 kvinder, 15 mænd) havde en ikke-signifikant lavere plasma C/D-ratio for CLOZ (34%) og N-CLOZ (36%) end ikke-rygere (17 kvinder, 11 mænd) (Palego et al., 2002). Et studie rapporterede ca. 50% lavere C/D-ratio blandt rygere ( $>10$  cigaretter/dag, 25 personer) end ikke-rygere (9 personer) (Dettling et al., 2000). I et studie, der undersøgte effekten af ned til 1 cigaret inden for de sidste tre dage, var der 33% højere oral clearance af CLOZ hos rygere (98 personer) end hos ikke-rygere (81 personer) (Ng et al., 2009). Der var ingen angivelse af kønsfordelingen blandt rygere og ikke-rygere i de to sidstnævnte studier.

Blandt patienter over 65 år har et studie brugt en matematisk model til at estimere betydningen af køn, alder, rygning og andre faktorer, baseret på 1490 blodprøver fra 320 rygere (153 kvinder, 167 mænd) og 458 ikke-rygere (262 kvinder, 196 mænd). Baseret på disse 778 patienter blev det estimeret, at rygning gav 32% lavere serum [CLOZ] (Bowskill et al., 2012a). I lighed med dette fund har en nylig systematisk sammenligning af effekten af tobaksrygning på en række psykofarmaka rapporteret, at serum C/D-ratio var 35% lavere hos rygere ( $n=45$ ; 11 kvinder, 34 mænd) end ikke-rygere ( $n=61$ ; 29 kvinder, 32 mænd) (Scherf-Clavel et al., 2019b).

I et mindre studie undersøgtes betydning af tobaksrygning på plasma [CLOZ] i relation til antallet af cigaretter/dag. Blandt 28 rygere (10 kvinder, 18 mænd) og fem ikke-rygere (2 kvinder, 3 mænd) viste studiet, at rygere havde omtrent en halvering (53% lavere) i plasma C/D-ratio af CLOZ sammenlignet med ikke-rygere, og at der ikke var signifikant forskel på C/D-ratio hos personer, der røg 7-12, 13-19, og  $\geq 20$  cigaretter dagligt (Haslemo et al., 2006). Med forbehold for den meget lille sample-størrelse er det derfor muligt, at maksimal induktion af CYP1A2 (og muligvis CYP2C19 og CYP3A4) nås ved et tobaksforbrug på 7-12 cigaretter.

Rostami-Hodjegan et al. foretog en større sammenligning af effekten af tobaksrygning på dosis-justeret plasmakoncentration for clozapin blandt rygere. Ved anvendelse af en matematisk model (step-wise backward multiple regression analysis) baseret på blodprøver fra 4139 rygere (1118 kvinder, 3021 mænd) og 1360 ikke-rygere (505 kvinder, 852 mænd) blev betydningen af tobaksrygning, alder, køn og metabolisk aktivitet estimeret (specifikt CYP1A2 enzymatisk omdannelse af CLOZ til N-CLOZ). Baseret på dette omfattende materiale fandt studiet, at rygere havde 32,4% lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere (Rostami-Hodjegan et al., 2004).



Effekten af tobaksrygning på clozapins farmakokinetik (se [Tabel 3.1](#) for definition af termer), og således terapeutisk relevante doser, afhænger delvist af en genetisk polymorfi i genet for CYP1A2. Som beskrevet ovenfor og i afsnit 5.2 medfører en SNP (-163C→A) i genet for CYP1A2, at tobaksrøg har en kraftigere inducerende effekt på enzymets aktivitet, særligt hos personer, der er homozygote AA for den pågældende SNP (Sachse et al., 1999). Ca. 45% af personer med kaukasisk oprindelse er homozygote AA (Huang et al., 2016; Koonrungsesomboon et al., 2018).

I et studie på 45 rygere (≥15 cigaretter/dag) og 35 ikke-rygere (i alt 29 kvinder og 51 mænd, kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet) havde rygere 65% lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere (0,9 vs 2,6 µg/l/mg/dag). Blandt patienter med AC eller CC genotype havde rygere 57% lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere (1,0 vs 2,3 µg/l/mg/dag). I dette studie gav rygning således markant lavere C/D-ratio, uafhængig af CYP1A2 genotype (van der Weide et al., 2003).

I et lignende studie med 65 rygere (≥6 cigaretter/dag; 10 kvinder, 55 mænd) og 143 ikke-rygere (56 kvinder, 87 mænd) fra Taiwan, forekom homozygote AA hos ~40 % af personerne. Effekten af rygning var afhængig af genotype. Blandt homozygote AA i 163A-allelen havde rygere signifikant lavere clozapin plasmakoncentrationen end ikke-rygere (middelværdier ikke rapporteret). Blandt -163C homozygote eller A/C heterozygote, var der ingen effekt af rygning på plasma [CLOZ] (Huang et al., 2016).

I en rapport på fire cases, der alle var storrygere og homozygot AA (genotypen *CYP1A2\*1F*), var der abnormt lave dosis-justerede clozapin-plasmakoncentrationer (C/D-ratio), heraf en med clozapin-plasmakoncentrationer for lave til at kunne måles. Disse cases havde derfor tegn på abnormt høj CYP1A2-aktivitet. I tre cases tilføjedes fluvoxamin, som er en potent CYP1A2-hæmmer, imens en enkelt case fortsattes i behandling med CLOZ 1000 mg/dag (maksimalt anbefalet dosis er 900 mg/dag) for at respondere (Eap et al., 2004).

**Opsummering:** Samlet set er der omfattende evidens for, at plasmakoncentrationen af CLOZ reduceres af rygning. Flere studier peger på, at dette særligt gør sig gældende for personer, der er homozygote for en hyppig forekommende polymorfi i genet for CYP1A2, den såkaldte genotype *CYP1A2\*1F*. Dette omfatter ca. 40% af personer med kaukasisk oprindelse og lidt lavere andel af personer med afrikansk eller østasiatisk oprindelse (Huang et al., 2016; Koonrungsesomboon et al., 2018). Omsætningen af clozapin varierer desuden betragteligt afhængig af køn og race. Kvinder har lavere CYP1A2-aktivitet end mænd, og personer af østasiatisk eller afrikansk afstamning har lavere CYP1A2-aktivitet end personer af kaukasisk oprindelse (de Leon et al., 2020). Terapeutisk relevante clozapin-doser kan derfor variere meget afhængigt af, hvorvidt patienten er asiatisk ikke-rygende kvinde eller kaukasisk rygende mand. Da rygere generelt har ca. 30-40% lavere C/D-ratio, vil rygestop typisk give stigninger i plasmakoncentration på 50-70%. Det vil ofte nødvendiggøre en dosisreduktion på 30-40%. I visse tilfælde kan rygestop imidlertid give kraftige og potentielt livstruende stigninger i plasma-[CLOZ] (op til 4-6-fold stigninger er set), hvorfor rygestop altid bør følges nøje og kun igangsættes i samråd med den/de ansvarlige for clozapin-behandlingen.

### 6.7.3. Olanzapin

Olanzapin metaboliseres fortrinsvis af UGT1A4 og CYP1A2 og i mindre grad af CYP2D6 (Callaghan et al., 1999; Hiemke et al., 2018; Olesen and Linnet, 1999). Da CYP1A2 induceres af tobaksrøg kan plasma [OLANZ] påvirkes markant af tobaksrygning, muligvis dog i mindre grad, end tilfældet er for clozapin, som primært metaboliseres af CYP1A2. Det er uvist, om UGT1A4 også induceres af tobaksrøg.

Der blev identificeret to case-studier på effekten af rygestop på plasma-olanzapin. 20 identificerede studier har sammenlignet olanzapins farmakokinetik blandt rygere og ikke-rygere.

I det ene case-studie beskrives en 25-årig mand med bipolar depression, der efter fire år i behandling med lithium og valproat blev sat i behandling med olanzapin 30 mg/dag. Olanzapin var veltolereret, men efter 5 uger besluttede patienten at reducere cigaretforbrug fra 40 til 10 cigaretter/dag. Efter fire dage begyndte han at udvikle tiltagende akatisi, dystoni og kognitiv svækkelse. Tilstanden blev normaliseret efter en dosisreduktion fra 30 til 20 mg/dag. Plasma [OLANZ] blev målt til 15 ng/mL (koncentrationen før rygestop var ikke rapporteret) (Zullino et al., 2002). En anden case-rapport omhandler en 37-årig mand i behandling med olanzapin 10 mg/dag. Der beskrives flere episoder, hvor kompulsiv rygning (>40 cigaretter på under to timer) var forbundet med aggressiv adfærd, muligvis grundet lav plasma-[OLANZ] og deraf opblussen af symptomer (Leal-Micharet et al., 2014).

Flere studier med små sample-størrelser har beskrevet effekter af rygning på farmakokinetikken af olanzapin. Effekten af tobaksrygning på enkeltdosis-farmakokinetik efter olanzapinbehandling blev rapporteret på 49 mænd (både raske frivillige og patienter), heraf 19 rygere (antal cigaretter/dag ikke angivet) og 30 ikke-rygere. Rygere havde 23% højere clearance end ikke-rygere (hhv. 27,5 og 22,3 L/time) og ca. 10% lavere  $t_{1/2}$  (hhv. 29,3 og 32,5 timer) (Callaghan et al., 1999). I et studie på otte rygere (3 kvinder, 5 mænd; 10-40 cigaretter/dag, gennemsnit 22 cigaretter/dag) og ni ikke-rygere (5 kvinder, 4 mænd), var der 80% lavere C/D-ratio hos rygere end hos ikke-rygere ( $1.56 \pm 1.1$  vs.  $7.9 \pm 2.6$  µg/L/mg/dag) (Carrillo et al., 2003). I en undersøgelse af effekten af valproat på plasma-[OLANZ] indgik 8 rygere (4 kvinder, 4 mænd) og 10 ikke-rygere (4 kvinder, 6 mænd). Rygning var ikke det primære fokus for undersøgelsen, hvorfor antallet af cigaretter/dag ikke var angivet, men der blev målt 19% lavere C/D-ratio hos rygere end hos ikke-rygere (Spina et al., 2009). I et lille cross-over-studie, blev effekten af HIV-medicinen fosamprenavir/ritonavir på farmakokinetikken af en enkelt dosis olanzapin undersøgt i raske forsøgspersoner. Rygning var ikke det primære fokus i studiet, men der var 4 rygere og 16 ikke-rygere (kønsfordelingen i de to grupper ikke oplyst). Rygere havde 37% lavere AUC (area under the curve, et mål for total eksponering), 31% lavere  $t_{max}$  (tid til maksimal plasmakoncentration) og 12% lavere  $t_{1/2}$  end ikke-rygere. Ingen af forskellene var signifikante, formodentlig grundet det meget lille sample (Jacobs et al., 2014).

I en undersøgelse af potential interaktion mellem olanzapin og ethinylestradiol-indeholdende kontraceptiva indgik 149 kvinder. Der var ingen forskel på C/D-ratio hos rygere (n=71, antal cigaretter ikke angivet) og ikke-rygere (n=78) (Haslemo et al., 2011). I en populations-farmakokinetisk undersøgelse af olanzapin blandt kinesiske patienter med psykose blev det rapporteret, at mandlige rygere (n=23, antal cigaretter/dag ikke angivet) havde 53% højere plasma clearance for olanzapin end mandlige ikke-rygere (n=33), svarende til 35% lavere C/D-ratio. Da kun én kvinde var ryger, kunne effekten af rygning ikke vurderes på kvinder (Yin et al., 2016).

Et større studie på 523 personer viste også, at rygere (n=274 personer) havde 55% højere clearance end ikke-rygere (n=249), svarende til ca. 35% lavere C/D-ratio. Antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere var ikke angivet, men studiet rapporterede, at mænd (n=332) havde ca. 38% højere clearance end kvinder (n=191) (Bigos et al., 2008). Tilsvarende effekt blev rapporteret fra et studie af lignende størrelse, der undersøgte betydningen af valproat og andre antiepiletika på plasma [OLANZ]. Studiet var baseret på blodprøver fra terapeutisk lægemiddelmonitorering af 598 patienter, heraf 349 rygere og 249 ikke-rygere (antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet). I dette sample havde rygere 32% lavere C/D-ratio end ikke-rygere (Haslemo et al., 2012b).

To mindre studier undersøgte sammenhængen mellem antal cigaretter og C/D-ratio for olanzapin. I det ene studie indgik 31 rygere (8 kvinder, 23 mænd) og 9 ikke-rygere (3 kvinder, 6 mænd). Rygere ( $\geq 7$  cigaretter/dag) havde signifikant (52%) lavere C/D-ratio sammenlignet med ikke-rygere. Der var ikke signifikant forskel på C/D-ratio hos personer, der røg hhv. 7-12, 13-19, og  $\geq 20$  ciga-

retter dagligt (Haslemo et al., 2006). Med forbehold for den meget lille sample-størrelse er det derfor muligt, at maksimal induktion af CYP1A2, og dermed betydning for plasma-[OLANZ], nås ved et tobaksforbrug på 7-12 cigaretter. Det andet studie var et klinisk studie på kinesiske mænd med skizofreni, heraf 9 storrygere (defineret som mindst 5 cigaretter/dag), 9 moderate rygere (1-4 cigaretter/dag) og 9 ikke-rygere. Forsøgspersonerne blev givet olanzapin 10 mg. Plasma-clearance var 60% højere hos både patienter, der røg 1-4 cigaretter/dag og 4-fold højere hos patienter, der røg  $\geq 5$  cigaretter/dag, svarende til et fald i plasma [OLANZ] på hhv. 38% og 75%. Tilsvarende var der et signifikant fald i vægtjusteret  $C_{max}$  på hhv. 21% og 61% samt et signifikant fald i AUC på hhv. 45% og 67% (Wu et al., 2008).

Et klinisk studie evaluerede forholdet mellem plasma-[OLANZ], klinisk effekt og betydningen af køn, race og rygning på farmakokinetikken af olanzapin ved forskellige olanzapin-doser (10, 20 og 40 mg/dag). Overordnet havde rygere (n=257) ca. 35% lavere plasma-[OLANZ] end ikke-rygere (n=123), og den lavere plasma-[OLANZ] sås ved alle tre doser: der blev fundet 36% lavere plasma-[OLANZ] ved 10 mg/dag (n=88/45), 21% lavere plasma-olanzapin ved 20 mg/dag (n=77/48) og 46% lavere plasma-olanzapin ved 40 mg/dag (n=92/30). Rygestatus var selv-rapporteret (spørgeskema) og ikke objektiviseret, og antal cigaretter/dag var ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere var heller ikke angivet, men ved alle doser var plasma [OLANZ] højere hos kvinder (Citrome et al., 2009).

To studier har anvendt multipel regressions-analyse til bl.a. at estimere betydningen af tobaksrygning på farmakokinetikken af olanzapin. Det ene studie var baseret på matematisk modellering af blodprøver fra 250 patienter i behandling med olanzapin, hvor der blev taget højde for alder, køn og anden medicinering. Rygeres (n=70) plasma-[OLANZ] blev estimeret til at være 12% lavere end ikke-rygeres (n=180). Antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere dog ikke angivet (Gex-Fabry et al., 2003). Et andet studie baseret på 1617 blodprøver taget i perioden 1999-2009, heraf 1210 fra rygere og 407 fra ikke-rygere, estimerede, at rygere havde signifikant lavere C/D-ratio end ikke-rygere, hhv. 32% lavere blandt kvinder og 37% lavere blandt mænd. Antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere var ikke angivet. Antal personer fremgik ikke af studiet, men 70% af prøverne var fra mænd. Der var i gennemsnit taget 1,5 prøve per person, så studiet må have omfattet prøver fra omtrent 800 rygere og 270 ikke-rygere (Patel et al., 2011).

Genetiske variationer, særligt polymorfier i generne for CYP1A2, UGT1A4 og CYP2D6, kan have betydning for, hvorvidt tobaksrygning påvirker farmakokinetikken af olanzapin. Der blev identificeret syv studier, hvori både tobaksrygning og genotype indgik.

Et mindre studie undersøgte betydningen af tobaksrygning, alder og polymorfi i UGT1A4, CYP1A2 og CYP2D6 på plasma-[OLANZ] hos japanske patienter med skizofreni. Rygere (n=16, 3 kvinder, 13 mænd), der røg mindst 10 cigaretter/dag, havde 42% lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=35, 14 kvinder, 21 mænd). Sample-størrelsen var dog for lille til at evaluere effekten af genotype og interaktion mellem genotype og tobaksrygning (Nozawa et al., 2008).

I et andet mindre studie blev betydning af køn, alder og rygning samt polymorfi i generne for CYP2D6, CYP1A2 og ABCB1 for farmakokinetikken af olanzapin undersøgt. Studiet var for lille til at undersøge interaktion mellem rygning og genotype, men overordnet set havde rygere (n=10; 5 kvinder, 5 mænd; antal cigaretter/dag ikke angivet) 33% lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=27; 7 kvinder, 20 mænd) (Skogh et al., 2011).

Et studie på 75 patienter fra Sverige undersøgte betydningen af varianter i generne for UGT1A4, CYP1A2 og MDR1 (et protein, der pumper stoffer ud af centralnervesystemet) i relation til køn,

kropsvægt, alder og rygning. Studiet var for lille til at belyse interaktion mellem genotype og rygning, men rygere (n=32) havde signifikant (21%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=43). Antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere og ikke-rygere blev ikke angivet, men mænd (n=46) havde 35% lavere C/D-ratio end kvinder (n=29) (Ghotbi et al., 2010).

Et studie på 124 kaukasiske patienter undersøgte betydningen af den hyppige SNP (-163A→C) i genet for CYP1A2 (såkaldt *CYP1A2\*1F*) samt af serotonerg polymorfi. Desuden blev rygning eller anden farmakologisk induktion af CYP1A2 på plasma-[OLANZ] undersøgt. A-allelen forekom med 75% hyppighed i dette studie; heraf var 56% (41/73) af personer homozygote AA, mens 7% (5/73) af personer var homocygote CC. Dette svarer til fund fra andre studier. Homozygote AA er associeret med mere inducerbar CYP1A2 (Sachse et al., 1999). Rygere (n=30) havde signifikant (24%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=43, antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet). Blandt homozygote *CYP1A2\*1F/\*1F* (AA) gav induktion med rygning eller carbamazepine signifikant (20%) lavere C/D-ratio end blandt personer med ikke-inducerbar CC *CYP1A2* genotype (Laika et al., 2010).

Betydningen af polymorfi i genet for UGT1A4 for farmakokinetikken af olanzapin blev undersøgt i et studie på 651 patienter (293 kvinder, 358 mænd). Rygning indgik som faktor, selvom det ikke var det primære fokus, hvorfor interaktionen mellem genotype og rygning ikke blev adresseret. Rygere (n=244) havde 56% lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=407). Antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere blev ikke angivet (Haslemo et al., 2012a).

Et lille studie på 21 personer fra Japan (7 kvinder, 14 mænd) sammenlignede polymorfier i CYP2D6 og flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) enzymer på olanzapin-metabolisme hos rygere og ikke-rygere. Der var ingen signifikant forskel på C/D-ratio for olanzapin hos rygere (n=6) og ikke-rygere (n=15), selvom alle rygere havde den mere inducerbare genotype *CYP1A2\*1F*. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere var ikke angivet (Okubo et al., 2016).

Effekten af cigaretrygning og kaffeindtag på effekt og bivirkninger af olanzapin i relation til polymorfi i genet for CYP1A2 blev undersøgt på 120 patienter (61 kvinder, 59 mænd). Rygere (n=61, ≥5 cigaretter/dag) havde signifikant reduceret klinisk effekt og færre bivirkninger af olanzapin end ikke-rygere (n=59) uafhængig af dosis og genotype. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere var ikke angivet (Djordjevic et al., 2018).

**Opsummering:** På basis af de foreliggende undersøgelser kan det forventes, at tobaksrygning er forbundet med omtrent 30-40% lavere C/D-ratio for olanzapin. Olanzapin og clozapin påvirkes således omtrent lige meget af tobaksrygning. Clozapin metaboliseres primært af CYP1A2 og er derfor særligt følsom for ændring i CYP1A2-aktivitet, særligt ved hæmning, men også ved induktion af CYP1A2. Almindeligvis metaboliseres olanzapin i moderat højere grad af UGT1A4 end af CYP1A2, men ved tobaksrygning – og deraf følgende induktion af CYP1A2 – er det tænkeligt, at CYP1A2 bliver det primære enzym for omsætning af olanzapin. Det er også muligt, at tobaksrygning inducerer UGT1A4. Rygestop kan forventes at medføre en 50-70% stigning i plasmakonzentrationen, så en 30-40% reduktion i olanzapin-dosis vil derfor være relevant for at undgå overdosering. Den større tolerabilitet og sikkerhedsprofil for clozapin gør dog, at en uændret dosering ikke er forbundet med samme sikkerhedsrisiko, som det er tilfældet for clozapin.

#### 6.7.4. Quetiapin

Quetiapin metaboliseres fortrinsvis af CYP3A4 til de aktive metabolitter norquetiapin og 7-hydroxy-quetiapin. Omdannelsen til 7-hydroxy-quetiapin katalyseres også i mindre grad af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018).

Der blev identificeret et enkelt studie vedrørende betydningen af tobaksrygning på quetiapins farmakokinetik. Studiet omfattede 76 rygere (antal cigaretter/dag ikke angivet) og 106 ikke-rygere med en omtrent ligelig kønsfordeling. Der var ingen signifikant forskel i C/D-ratio mellem rygere (45 kvinder, 31 mænd) og ikke-rygere (68 kvinder, 38 mænd) (Scherf-Clavel et al., 2019b). På basis af dette er der derfor ikke grundlag for at justere quetiapin-dosis i forbindelse med rygestop.

### 6.7.5. Risperidon

Risperidon metaboliseres fortrinsvist af CYP2D6 og i mindre grad af CYP3A4 og CYP3A5. Ved metabolisme dannes den aktive metabolit paliperidon (9-OH-risperidone).

Der blev identificeret tre studier, som inkluderede effekten af tobaksrygning på risperidons farmakokinetik.

I et studie blev effekten af dosis, køn og tobaksrygning på plasmakoncentrationerne af risperidon og paliperidon undersøgt blandt 63 rygere og 32 ikke-rygere (antal cigaretter/dag og kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke eksakt angivet). Rygere havde signifikant (44%) *højere* plasmakoncentration af risperidon end ikke-rygere, hhv. 61% blandt mænd og 43% blandt kvinder. Dosismedian var 6 mg/dag blandt både rygere og ikke-rygere (Bowskill et al., 2012b).

Et andet studie på 401 rygere (140 kvinder, 261 mænd) og 292 ikke-rygere (160 kvinder, 132 mænd) rapporterede, at rygere havde 11% lavere C/D-ratio for paliperidon og 13% lavere C/D-ratio for risperidon+paliperidon end ikke-rygere. C/D-ratio for risperidon alene var ikke signifikant forskellig. Når køn og alder blev inkluderet som kovariat, var forskellen på rygere og ikke-rygere kun signifikant for paliperidon. Efter stratificering for moderate rygere (< 20 cigaretter/dag; n=109) og storrygere (≥20 cigaretter/dag; n=135) fandt studiet kun effekten hos moderate rygere (Schoretsanitis et al., 2017). Dette er i modstrid med studiet af Bowskill et al. (2012b).

Endelig fandt et mindre studie på 42 rygere (22 kvinder, 20 mænd) og 94 ikke-rygere (54 kvinder, 40 mænd) ingen signifikant effekt af tobaksrygning på C/D-ratio for hverken risperidon, paliperidon eller risperidon+paliperidon (antal cigaretter/dag ikke angivet) (Scherf-Clavel et al., 2019b).

**Opsummering:** På basis af de foreliggende studier er der ikke tilstrækkelig evidens til at kunne estimere, hvorvidt et rygestop medfører klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationer for risperidon eller paliperidon. Studierne er få og modstridende, men det ikke kan udelukkes, at en dosisjustering kan blive relevant i forbindelse med rygestop.

### 6.7.6. Ziprasidon

Ziprasidon metaboliseres primært af aldehyd oxidase og CYP3A4, men også i mindre grad af CYP1A2. Den aktive metabolit S-methyl-dihydroziprasidone (SMDZ) metaboliseres af CYP3A4 (Hiemke et al., 2018).

Der blev identificeret et enkelt studie, hvor effekten af tobaksrygning på ziprasidons farmakokinetik indgik. Studiet undersøgte effekten af køn, alder, body-mass index (BMI) og tobaksrygning på plasmakoncentrationen og C/D-ratio for ziprasidon og metabolitten SMDZ. Studiet var baseret på data fra terapeutisk lægemiddelmonitorering af 50 rygere (antal cigaretter/dag ikke angivet) og 45 ikke-rygere. Blandt kvinder havde rygere (n=30) 46% lavere C/D-ratio end ikke-rygere (n=24), imens der ikke var signifikant forskel på mandlige rygere (n=20) og ikke-rygere (n=21) (Cherma et al., 2008). Det er sandsynligt, at stigningen i C/D-ratio skyldes den inducerende effekt af tobak på CYP1A2 og CYP3A4 (Kumagai et al., 2012; Rahmioglu et al., 2011), men uvist hvorfor dette kun forekom hos kvinder.

På baggrund af dette ene studie er det uvist i hvilket omfang ziprasidons farmakokinetik påvirkes af tobaksrøg, men det er muligt, at en dosisreduktion kan være relevant i forbindelse med rygestop.

#### 6.7.7. Zotepin (ikke markedsført i DK)

Zotepin metaboliseres af CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 og CYP3A5 (Hiemke et al., 2018).

Der blev fundet et lille klinisk studie på effekten af rygning og CYP2C19-aktivitet (extensive eller slow metabolizers) på farmakokinetikken af enkelt-dosis zotepin samt interaktion med diazepam hos 14 raske mænd (8 rygere). Der var ingen signifikant effekt af rygning ( $\geq 10$  cigaretter/dag) på  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  eller clearance (Kondo et al., 1996).

## 6.8. Benzodiazepiner og barbiturater

### 6.8.1. Alprazolam

Alprazolam metaboliseres af CYP3A4 (Hiemke et al., 2018). Der blev fundet fire studier, som inkluderede data på effekten af tobaksrygning på alprazolams farmakokinetik.

I et lille open label klinisk studie på 10 raske mænd, heraf 5 rygere ( $\geq 10$  cigaretter/dag) og 5 ikke-rygere, blev effekten af rygning på enkelt-dosis og gentagen dosering med alprazolam undersøgt. Alle forsøgspersoner fik 1 mg. Efter 48 timer fik de 0,5 mg/dag i fem dage. Der var ingen forskel på rygere og ikke-rygere ved enkelt-dosis alprazolam, men ved steady state havde rygere 15-30% lavere plasma-alprazolam, 24% højere clearance og 33% lavere  $t_{1/2}$  end ikke-rygere. Grundet det meget lille sample var forskellene ikke signifikante (Smith et al., 1983). Et andet lille open label cross-over studie på raske forsøgspersoner (7 kvinder, 10 mænd) undersøgte farmakokinetikken efter enkelt-dosis og gentagen dosis med alprazolam. Formålet var at lave en matematisk model for farmakokinetikken med kropsvægt, kropsareal, alder, køn og rygning som kovariater. Baseret på 76 prøver fra hver person blev det estimeret, at rygere ( $n=8$ , antal cigaretter/dag ikke angivet) havde dobbelt så høj clearance som ikke-rygere ( $n=9$ ) (kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet), svarende til halv så høj plasmakoncentration (Hossain et al., 1997). Effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af enkelt-dosis alprazolam 0,8 mg givet til raske japanske mænd viste, at rygere ( $n=7$ ,  $\geq 10$  cigaretter/dag) havde signifikant (35%) lavere  $t_{1/2}$  end ikke-rygere, mens der ikke var effekt af rygning på andre farmakokinetiske parametre (Otani et al., 1997). Endelig har en undersøgelse på 28 rygere (antal cigaretter/dag ikke angivet) og 10 ikke-rygere undersøgt, hvordan CYP2D6-genotype påvirker interaktionen mellem fluvoxamin (FVX) og alprazolam. Studiet fandt, at rygning ikke signifikant ændrede plasma C/D-ratio for alprazolam, men modvirkede en fluvoxamin-induceret stigning (Sugahara et al., 2009).

På basis af disse små studier kan der rent farmakokinetisk ikke konkluderes noget entydigt om konsekvensen af rygestop og behovet for alprazolam, men det er muligt, at plasmakoncentrationen kan stige i forbindelse med et rygestop.

### 6.8.2. Chlordiazepoxid

Chlordiazepoxid metaboliseres af CYP3A4 (Hiemke et al., 2018).

Der blev fundet to studier, der undersøgte betydningen af tobaksrygning for chlordiazepoxids farmakokinetik og kliniske effekt. Det ene studie var en del af Boston Collaborative Drug Surveillance Program, hvor chlordiazepoxids sløvende effekt blev registreret blandt 788, herunder 572 rygere og 216 ikke-rygere (ingen oplysning om køn). Rygere blev klassificeret som moderate rygere ( $\leq 20$  cigaretter/dag) og storrygere ( $> 20$  cigaretter/dag). Chlordiazepoxids sløvende effekt var hyppigst

blandt ikke-rygere, hvor det forekom hos 9,7% (n=216), imens det forekom hos 6,1% af moderate rygere (n=314) og 3,5% af storrygerne (n=258). Ved alle doser af chlordiazepoxid var den sløvende effekt signifikant negativt korreleret med antal cigaretter/dag (Jick, 1974). Dette skyldes sandsynligvis, at tobaksrøg i nogen grad kan inducere CYP3A4 (Kumagai et al., 2012; Rahmioglu et al., 2011).

I et senere lille studie blev effekten på farmakokinetikken af enkeltdosis chlordiazepoxid undersøgt. 0,6 mg/kg blev givet til 17 rygere (8 kvinder, 9 mænd), defineret som mindst 10 cigaretter/dag og 28 ikke-rygere (11 kvinder, 17 mænd). Studiet fandt ingen signifikant forskel mellem rygere og ikke-rygere på  $t_{1/2}$ , eller plasma-clearance (Desmond et al., 1979). Studiet havde dog en lille sample-størrelse.

**Opsummering:** Baseret på disse studier er det muligt, at chlordiazepoxids plasmakoncentration og kliniske effekt reduceres af tobaksrygning. Dosisreduktion kan derfor i nogle tilfælde være relevant i forbindelse med rygestop.

### 6.8.3. Diazepam

Diazepam metaboliseres af CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4 og UGT2B7 (Hiemke et al., 2018)

Der blev identificeret tre studier, der undersøgte betydningen af tobaksrygning på diazepam's kliniske effekt og farmakokinetik.

Det ene studie var en del af Boston Collaborative Drug Surveillance Program, hvor diazepam's sløvende effekt blev registreret blandt 1214 patienter, herunder 570 rygere og 644 ikke-rygere (ingen oplysning om køn). Rygere blev klassificeret som moderate rygere ( $\leq 20$  cigaretter/dag) og storrygere ( $> 20$  cigaretter/dag). Diazepam's sløvende effekt var hyppigst blandt ikke-rygere og moderate rygere, hvor det forekom hos hhv. 7,9% (n=644) og 7,7% (n=389). Det forekom kun hos 2,8% af storrygerne (n=181). Ved alle doser af diazepam var den sløvende effekt signifikant negativt korreleret med antal cigaretter/dag. Storrygere oplevede kun sløvhed ved meget høje diazepam-doser ( $> 20$  mg/dag), mens det blandt moderate rygere og ikke-rygere også forekom ved lave ( $< 10$  mg/dag) eller moderate doser (10-19 mg/kg) (Jick, 1974).

Et lille klinisk studie sammenlignede diazepam's farmakokinetik hos unge (21-37 år) og ældre (61-84 år) og undersøgte herunder betydningen af køn og tobaksrygning. 5-10 mg diazepam blev givet til 44 raske forsøgspersoner, heraf 9 rygere (4 kvinder, 5 mænd) og 35 ikke-rygere (18 kvinder, 17 mænd). Blodprøver blev taget til forskellige tidspunkter efter indgift. Et højt antal cigaretter/dag var associeret med højere clearance af diazepam og kortere  $t_{1/2}$ , særligt hos unge. Præcis effekt af rygning på clearance og  $t_{1/2}$  var ikke specificeret eller statistisk analyseret (Greenblatt et al., 1980a).

Et lignende studie på et meget lille sample undersøgte effekten af enkeltdosis diazepam. 5-10 mg diazepam blev givet til 20 raske forsøgspersoner, heraf 10 rygere af 25-45 cigaretter/dag (4 kvinder, 6 mænd) og 10 ikke-rygere (4 kvinder, 6 mænd). Blodprøver blev taget ved forskellige tidspunkter efter indgift. Studiet fandt ingen signifikant af rygning på plasmakoncentration,  $t_{1/2}$ , AUC eller plasma-clearance (Ochs et al., 1985).

**Opsummering:** Baseret på ovenstående studier er det muligt, at diazepam's plasmakoncentration og kliniske effekt reduceres af tobaksrygning. En dosisreduktion kan derfor i nogle tilfælde være relevant i forbindelse med rygestop.

### 6.8.4. Lorazepam

Lorazepam metaboliseres af UGT2B15 (Hiemke et al., 2018).

Der blev identificeret et enkelt lille klinisk studie, som belyste tobaksrygnings betydning for farmakokinetikken af lorazepam. En enkeltdosis på 2 mg blev givet til 20 raske forsøgspersoner, heraf 10 rygere af 25-45 cigaretter/dag (4 kvinder, 6 mænd) og 10 ikke-rygere (4 kvinder, 6 mænd). Blodprøver blev taget til forskellige tidspunkter efter indgift. Studiet fandt, at rygere havde signifikant (19%) lavere  $t_{1/2}$  end ikke-rygere. AUC og clearance var ikke signifikant forskellige (Ochs et al., 1985).

På basis af dette ene studie og den begrænsede effekt på lorazepams farmakokinetik er der ikke baggrund for at vurdere, om dosisjustering er relevant i forbindelse med rygestop.

#### 6.8.5. Midazolam

Midazolam metaboliseres af CYP3A4 og UGT1A2 (Hiemke et al., 2018). Der blev identificeret et enkelt lille klinisk studie, som belyste tobaksrygnings betydning for farmakokinetikken af midazolam. En enkeltdosis på 5 mg blev givet til 20 raske forsøgspersoner, heraf 10 rygere af 25-45 cigaretter/dag (4 kvinder, 6 mænd) og 10 ikke-rygere (4 kvinder, 6 mænd). Blodprøver blev taget til forskellige tidspunkter efter indgift. Der var ingen signifikant effekt af rygning på plasma midazolam,  $t_{1/2}$ , AUC eller clearance (Ochs et al., 1985).

På basis af dette ene studie, og den manglende effekt på midazolams farmakokinetik, er der ikke baggrund for at vurdere, om dosisjustering er relevant i forbindelse med rygestop.

#### 6.8.6. Nitrazepam

Nitrazepam metaboliseres af CYP3A4 (Hiemke et al., 2018).

Der blev fundet et enkelt studie, hvor tobaksrygnings betydning for nitrazepam indgik. Studiet undersøgte effekten af kontrceptiva på farmakokinetikken af enkeltdosis nitrazepam hos 33 raske forsøgspersoner, heraf 7 rygere af mindst 15 cigaretter/dag (5 kvinder, 2 mænd) og 26 ikke-rygere (16 kvinder, 10 mænd). Rygning var associeret med højere plasma-clearance af nitrazepam, men dette var ikke kvantitativt specificeret eller statistisk analyseret. Data var poollet fra dels dette, dels et ikke-publiceret studie (Jochemsen et al., 1982).

På basis af dette ene studie er der ikke baggrund for at vurdere, om dosisjustering af nitrazepam er relevant i forbindelse med rygestop.

#### 6.8.7. Oxazepam

Oxazepam metaboliseres af UGT1A9, UGT2B7 og UGT2B15 (Hiemke et al., 2018).

Der blev fundet to mindre studier, hvori rollen af tobaksrygning for oxazepams farmakokinetik indgik.

I et klinisk studie, der undersøgte effekten af køn, alder og tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis oxazepam, blev 30 mg givet til 31 raske forsøgspersoner (9 kvinder og 22 mænd). Blodprøver blev taget til forskellige tidspunkter efter indgift. Antallet af rygere var ikke angivet. Rygere havde 61% højere clearance end ikke-rygere, hvilket svarer til 38% lavere plasmakoncentration (Ochs et al., 1981).

Et andet studie undersøgte effekt af alder og køn på farmakokinetikken af enkeltdosis oxazepams; rygning var ikke det primære mål med studiet. 30 mg oxazepam blev givet til 38 personer (20 kvinder, 18 mænd). Blodprøver blev taget til forskellige tidspunkter efter indgift. Antallet af rygere var ikke angivet, men omfanget af rygning var 0-28 cigaretter/dag for kvinder og 0-30 cigaretter/dag for mænd. Storrygning var associeret med højere clearance, men præcis effekt af rygning på clearance var ikke specificeret eller statistisk analyseret (Greenblatt et al., 1980b).



**Opsummering:** Baseret på disse mindre studier er det muligt, at oxazepam's plasmakoncentration og kliniske effekt reduceres af tobaksrygning. Dosisreduktion kan derfor i nogle tilfælde være relevant i forbindelse med rygestop.

#### 6.8.8. Phenobarbital

Phenobarbital metaboliseres af CYP2C19 og UGT1A4 (Hiemke et al., 2018).

Studiet var en del af Boston Collaborative Drug Surveillance Program, hvor phenobarbitals sløvende effekt blev registreret blandt 272 personer, herunder 171 rygere og 101 ikke-rygere (ingen oplysning om køn). Rygere blev klassificeret som moderate rygere ( $\leq 20$  cigaretter/dag) og storrygere ( $> 20$  cigaretter/dag). Der var ingen signifikant forskel på phenobarbitals sløvende effekt blandt ikke-rygere ( $n=101$ ), moderate rygere ( $n=108$ ) og storrygere ( $n=63$ ) (Jick, 1974).

På basis af dette ene studie, og den manglende effekt på phenobarbitals farmakokinetik, er der ikke baggrund for at vurdere, om dosisjustering er relevant i forbindelse med rygestop.

#### 6.8.9. Triazolam

Triazolam metaboliseres af CYP3A4 (Hiemke et al., 2018).

Der blev identificeret to studier, der undersøgte betydningen af tobaksrygning for farmakokinetikken af triazolam. I et lille klinisk studie på 24 raske mænd, heraf 12 rygere (15-30 cigaretter/dag), blev en enkeltdosis triazolam 0,5 mg givet og blodprøver taget til forskellige tidspunkter efter indgift. Der var ingen signifikant effekt af rygning (15-30 cigaretter/dag) på  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  eller clearance (Ochs et al., 1987). Tilsvarende fandt et studie, der undersøgte raske japanske mænd, ingen forskel på  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  eller clearance hos rygere ( $> 10$  cigaretter/dag,  $n=5$ ) og ikke-rygere ( $n=5$ ) (Otani et al., 1997).

På basis af disse to små studier er der ikke baggrund for at vurdere, hvorvidt dosisjustering er relevant i forbindelse med rygestop.

### 6.9. Samlet om effekt af rygning eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka

I [Tabel 12.1](#) findes en oversigt over studier, der undersøger betydningen af tobaksrygning eller rygestop for plasmakoncentration eller dosis af psykofarmaka. For flere psykofarmaka ses det, at dosiskorrigerede plasmakoncentrationer er lavere hos rygere end hos ikke-rygere, hvorfor rygere ofte har behov for højere doser for at opnå terapeutiske plasmakoncentrationer. En metaanalyse fra 2019 fandt en signifikant korrelation mellem dosis af atypiske antipsykotika og antallet af cigaretter per dag (Ohi et al., 2019).

Det er velkendt, at tobaksrygning medfører øget produktionen af enzymet CYP1A2 (Zhou et al., 2009). En hyppigt forekommende genetisk variant (-163C→A) gør enzymet særligt inducerbart for tobaksrøg (Sachse et al., 1999). Dette gælder navnlig for personer, som er homozygot (AA) for den variant (*CYP1A2\*1F*), hvilket udgør 40-45% af den kaukasiske befolkning (Huang et al., 2016; Koonrungsesomboon et al., 2018; Zhou et al., 2009). Der er dog tegn på, at tobaksrøg også inducerer andre enzymer, herunder CYP3A4 (Kumagai et al., 2012; Rahmioglu et al., 2011) og CYP2C19 (Scherf-Clavel et al., 2019b), om end effekten formodentlig er mindre udtalt end for CYP1A2.

### 6.9.1. Substrater af CYP1A2

Som sammenfattet ovenfor og i [Tabel 12.1](#) skal rygere have højere dosis af visse psykofarmaka end ikke-rygere. Omvendt medfører rygestop stigninger i serum-niveauer, som kan nødvendiggøre dosisreduktion. Ved rygestop falder niveauet af CYP1A2 i løbet af få dage. Såfremt der ikke dosis-reduceres gradvist, vil plasmakoncentrationen af lægemidlet stige, hvormed patienten kan opleve øgede bivirkninger.

Dosisreduktion er særligt relevant at være opmærksom på for psykofarmaka, der primært metaboliseres af CYP1A2. For stoffer med smalt terapeutisk indeks, f.eks. clozapin, kan et pludseligt rygestop i nogle tilfælde medføre forgiftningssymptomer som konsekvens af stigende plasmakoncentrationer. Det kan være direkte farligt, hvis de ansvarlige behandlere ikke informeres, så en dosisreduktion kan iværksættes. F.eks. er der for clozapin set tilfælde af 4-6-fold stigninger af serumværdierne efter rygestop, hvor dosis ikke blev justeret. I gennemsnit estimeres det, at dosis-korrigerede serumkoncentrationer (C/D-ratio) for clozapin ligger ca. 1/3 lavere for rygere end for ikke-rygere. Dette vil i gennemsnit betyde ca. 50% stigning i løbet af de første 1-2 uger efter rygestop, efterhånden som CYP1A2-niveauet falder – med mindre dosis gradvist reduceres med ca. 30-40%. Dosisreduktion på ca. 30% anbefales også af et nyligt systematisk review og metaanalyse af tobaksrygnings effekt på serum-clozapin (Wagner et al., 2020).

Olanzapin metaboliseres fortrinsvis af CYP1A2 og UGT1A4 og bliver derfor også påvirket af tobaksrygning. Et studie på 523 patienter i olanzapinbehandling viste, at plasma-clearance varierer op til 10-fold (6,66-67,96 L/h), og at tobaksrygning, køn og race forklarer hhv. 26%, 12% og 7% af variationen (Bigos et al., 2008). Således er tobaksrygning en af de væsentligste årsager til variationer i olanzapin-plasmakoncentrationer. Ved olanzapin-behandling ligger C/D-ratio omtrent 30-40% lavere hos rygere end hos ikke-rygere. Derfor giver rygestop i gennemsnit ca. 50% stigning i plasma olanzapin og vil nødvendiggøre en dosis-reduktion på 30-40%.

Imipramin metaboliseres primært af CYP2C19 og CYP1A2. Selvom studierne er få og små, er det påvist, at også imipramin påvirkes markant af rygning. Således er der i to mindre studier fundet omtrent halv så høj C/D-ratio hos rygere, hvorved serumkoncentrationen må forventes at stige i forbindelse med rygestop – muligvis til det dobbelte.

En komplicerende faktor ved rygestop hos patienter i imipraminbehandling er, at imipramin omdannes til den aktive metabolit desipramin, der metaboliseres af CYP2D6. Selvom CYP2D6 formentlig ikke induceres af tobaksrøg, kan dette være en vigtig faktor i forbindelse med rygestop blandt patienter i behandling med IMI eller DES. Idet DES primært metaboliseres af CYP2D6, vil en stigning i DES i forbindelse med rygestop gøre det særligt vigtigt at være opmærksom på interaktion med rygestopmidlet bupropion, som er en potent hæmmer af CYP2D6. Vigtigheden af at være opmærksom på den interaktion fremgår af en case-rapport, som præsenteres i afsnit [8.1.1](#).

For både clozapin og olanzapin er der tilstrækkelig evidens for at anbefale, at dosis som udgangspunkt bør reduceres med 30-40% i forbindelse med et rygestop (Lowe and Ackman, 2010), og sandsynligvis er en tilsvarende reduktion nødvendig for imipramin. Det kan dog være meget individuelt og vil afhænge af symptomer og bivirkninger hos den enkelte patient.

Andre psykofarmaka, der metaboliseres af CYP1A2 omfatter amitriptylin, clomipramin, fluxoxamin, duloxetine, mirtazapin, agomelatin, rasagilin, pimozid og ziprasidon. Bortset fra agomelatin afhænger metabolisme af disse stoffer hos ikke-rygere ikke i samme grad af CYP1A2, som det er tilfældet for clozapin. Imidlertid kan den inducerende effekt af tobaksrøg på produktionen af CYP1A2 betyde, at dette enzym får en fremherskende rolle hos personer, der ryger. For flere af disse stoffer viser sammenligninger af rygere og ikke-rygere signifikante forskelle på farmakokine-

tiske mål. Dette kan bruges til at estimere forventede stigninger i serum-koncentrationer ved rygestop uden samtidig dosis-reduktion. For clomipramin kan en stigning på ca. 34-100% forventes, for fluvoxamin 50-100%, for duloxetin 50-200% og for mirtazapin 25-65% (se gennemgang af studier på de enkelte stoffer ovenfor). Det betyder altså, at CYP1A2 hos rygere kan spille en fremtrædende rolle for omsætning af lægemidler, der almindeligvis kun i begrænset omfang metaboliseres af CYP1A2.

### 6.9.2. Substrater af CYP2C19 og CYP3A4

Det har det været foreslået, at rygning har en inducerende effekt på CYP3A4 (Kumagai et al., 2012; Rahmioglu et al., 2011) og CYP2C19 (Scherf-Clavel et al., 2019b). Effekten er sandsynligvis mindre udtalt end på CYP1A2.

Litteraturgennemgangen viser, at størstedelen af de psykofarmaka, der metaboliseres af CYP2C19 og/eller CYP3A4, men ikke CYP1A2, påvirkes af rygning. Som det fremgår af afsnittene [6.2](#) - [6.8](#), er lavere serumkoncentrationer eller C/D-ratio'er hos rygere end ikke-rygere rapporteret for escitalopram (CYP2C19, CYP3A4), sertralin (CYP2C19, CYP3A4), venlafaxin (CYP2C19, CYP3A4), trazodon (CYP3A4), haloperidol (CYP3A4), ziprasidon (CYP3A4), alprazolam (CYP3A4), chlordiazepoxid (CYP3A4) og diazepam (CYP3A4). Dog var der ingen effekt af rygning på CYP3A4-substraterne citalopram, quetiapin, midazolam, nitrazepam og phenobarbital; der skal imidlertid tages forbehold for, at flere af disse negative fund er baseret på meget små samples. Derfor bør en dosis-reduktion generelt overvejes for stoffer, der er substrater af CYP2C19 og/eller CYP3A4.

### 6.9.3. Konklusion

Især clozapin og olanzapin er kendte for at blive påvirket af tobaksrygning. Rygere har lavere dosis-justerede serum-koncentration (C/D-ratio) og doseres typisk højere for at opnå klinisk effekt. Litteraturgennemgangen, der er sammenfattet i denne rapport, har identificeret talrige studier på lignende effekter af tobaksrygning på andre psykofarmaka. Herunder viser psykofarmaka, der metaboliseres af CYP1A2 generelt lavere C/D-ratio hos rygere sammenlignet med ikke-rygere (særligt imipramin, duloxetin og mirtazapin). Det hænger sammen med, at en stor del af befolkningen har en genetisk variant af CYP1A2, som gør enzymet særligt følsom over for den inducerende effekt af tobaksrøg. Endvidere er der blandt rygere rapporteret markant lavere serumkoncentrationer for en række psykofarmaka, der ikke metaboliseres af CYP1A2, herunder haloperidol, fluoxetin, sertralin trazodon samt flere benzodiazepiner. Mange af disse psykofarmaka metaboliseres af CYP3A4 og CYP2C19, hvilket tyder på, at også disse enzymer induceres af tobaksrøg.

## 7. Farmakologisk rygestopbehandling

I Danmark er tre farmakologiske præparater godkendte til tobaksafvænning, herunder nikotin-substitutionsterapi (NST eller nicotine-replacement therapy, NRT), bupropion (i Danmark markedsført under handelsnavnet Zyban®) og vareniclin (i Danmark markedsført under navnet Champix®). Alle tre rygestopmidler har i talrige studier vist robust positiv effekt på rygetrang og øger chancen for succesfuldt rygestop, hvorfor disse præparater anbefales af Sundhedsstyrelsen.

Nedenfor følger en kort beskrivelse af de tre behandlingsformer med fokus på deres farmakodynamiske effekt og farmakokinetiske interaktion med psykofarmaka. Dette efterfølges af en sammenfatning af den seneste viden om disse behandlingsformers effekt på rygestop samt deres bivirkninger.

### 7.1. Nikotin-substitutionsterapi (NST)

NST findes som nikotintyggegummi med 1-4 mg nikotin, som plaster med 7-21 mg/24 timer, som sugetabletter med 1 mg nikotin og som inhalator med 10 mg nikotin. NST fås i håndkøb og er det bedst afprøvede og hyppigst anvendte middel til tobaksafvænning.

#### 7.1.1. Farmakologisk effekt, farmakokinetik og interaktion med psykofarmaka

En detaljeret gennemgang af nikotins farmakodynamik og –kinetik er givet i hhv. afsnit [3.1.1](#) og [3.1.2](#), hvorfor det kun vil beskrives kort her. Nikotin virker som fuld agonist på nikotinreceptorer og kan derved substituere for nikotin fra tobaksrygning. Ved brug af nikotin-inhalator vil nikotin, ligesom ved tobaksrygning, optages via lungerne og give nærmest øjeblikkelig stigning i nikotinkoncentrationen i både blodplasma og i hjernen. Ved brug af nikotintyggegummi eller sugetablet optages nikotin gennem mundhulens slimhinde, mens en mindre del synkes og optages via tarmsystemet; denne perorale rute har dog lavere biotilgængelighed. Nikotinkoncentrationerne stiger mindre brat ved brug af tyggegummi eller sugetablet end ved inhalator/tobaksrygning. Ved brug af nikotinplaster optages nikotin gennem huden, hvilket er den langsommeste rute.

Nikotin har meget begrænset farmakokinetisk interaktion med lægemidler generelt og dermed heller ikke med psykofarmaka. Da nikotin primært metaboliseres af CYP2A6, vil lægemidler, der hæmmer CYP2A6 eller selv metaboliseres af CYP2A6, dog kunne forsinke nedbrydning af nikotin og forlænge halveringstiden, ligesom nikotin vil kunne forsinke nedbrydning og forlænge halveringstiden for sådanne lægemidler.

#### 7.1.2. Terapeutisk effekt og bivirkninger

NST er velundersøgt, og et omfattende studie har dokumenteret, at NST samlet set næsten fordobler chancen for røgfrihed hos personer med eller uden psykiatriske diagnoser (Anthenelli et al., 2016). Dette studie omfattede kun minimal rygestoprådgivning.

Som beskrevet i afsnittene [4.3](#) - [4.9](#) har nikotin positive effekter på en række psykiatriske symptomer, særligt affektregulering og kognitiv funktion. For de fleste af disse symptomer er effekten af nikotin imidlertid kortvarig. Der er evidens for, at tobaksrygning på sigt kan forværre affektive symptomer. Det er ikke klarlagt, hvorvidt denne forværring primært skyldes nikotin eller andre stoffer i tobaksrøgen. Der er nogen evidens for, at selve nikotinen kan forværre symptomer ved affek-

tive lidelser som angst, depression og bipolar lidelse (se afsnittene [4.3.2](#), [4.4.2](#) og [4.5.2](#)). Tilsvarende er der stærk evidens for, at tobaksrygning øger risikoen for skizofreni, men det er ikke klarlagt, hvorvidt den øgede risiko skyldes nikotin, tobaksrøgen eller kombinationen. Derimod har nikotin formodentlig hverken skadelige eller gavnlige langtidseffekter på kognitiv funktion, dvs. koncentrationsevne, planlægning, indlæring, problemløsning, m.m. Ud over den umiddelbart belønnende og symptomlindrende virkning har nikotin visse gavnlige langtidseffekter, som menes især at kunne tilskrives nikotins primære nedbrydningsprodukt cotinin (se afsnit [3.1.1](#)). Almindelige bivirkninger ved NST-behandling inkluderer kvalme, hovedpine, svimmelhed og vejrtrækningsproblemer (Motooka et al., 2018).

NST kan anvendes som rygestopbehandling til personer med psykiske lidelser. Dog med opmærksomhed på, at det delvist fastholder patienten i nikotinafhængighed med de potentielle skadevirkninger, som det kan have (se også afsnit [3.3.3](#) og kapitel [0](#)). Yderligere information om effekt af rygestopbehandling findes i kapitel [9](#)). Den vanedannende effekt af rusmidler er betinget af en hurtig stigning af dopamin i hjernens belønningssystemer, samt af gentagne fluktuationer mellem rus og abstinenser (se afsnit [3.3](#)). Blandt NST-præparater er der derfor sandsynligt, at nikotinplaster pga. en langsommere og mere gradvis nikotinadministration er mindre vanedannende end f.eks. inhallator eller nikotintyggegummi.

## 7.2. Bupropion

Bupropion findes som depottablet med 150 mg bupropionhydrochlorid. Maksimal dagsdosis er 300 mg. Anbefales initieret inden rygestop.

### 7.2.1. Farmakologisk effekt, farmakokinetik og interaktion med psykofarmaka

Bupropion blokerer nikotinreceptorer og forhindrer derved nikotin i at binde til samt aktivere receptorerne. Desuden hæmmer bupropion genoptagelsen af noradrenalin og dopamin, hvilket øger niveauerne af disse signalstoffer i hjernen. Derfor var bupropion oprindeligt udviklet som et antidepressivum. Hæmningen af dopamin- og noradrenalin-genoptagelse gør også bupropion funktionelt beslægtet med ADHD-lægemidlet methylfenidat, og bupropion bruges i nogle lande til behandling af ADHD. Bupropion har været registreret lægemiddel til rygestopbehandling i Danmark siden år 2000.

Bupropion omdannes hovedsageligt af enzymet CYP2B6 og i mindre grad af CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 og 11 $\beta$ -HSD1 (Dash et al., 2018; Costa et al., 2019). De tre vigtigste metabolitter er hydroxy-bupropion, threohydrobupropion og erythrohydrobupropion (Dash et al., 2018; Costa et al., 2019). En væsentlig del af bupropions terapeutiske effekter skyldes formodentlig disse metabolitter, hvor særligt hydroxy-bupropion har farmakologisk effekt *in vivo* svarende til ca. 50% af bupropions effekt (Carroll et al., 2014; Costa et al., 2019). Bupropion har en halveringstid på ca. 20 timer, mens de aktive metabolitter har en halveringstid på ca. 35 timer. Metabolitterne threohydrobupropion og erythrohydrobupropion er desuden potente hæmmere af CYP2D6 (Reese et al., 2008; Anderson and Chan, 2016; Dash et al., 2018). Der er således vigtige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6. I [Tabel 7.1](#) findes en liste over psykofarmaka, der metaboliseres af CYP2D6, og hvor dosisreduktion kan være nødvendigt ved kombination med bupropion. En oversigt over studier, der specifikt har undersøgt dette, findes i [Tabel 13.1](#).

Som med andre hæmmere af monoamin-transportere (bl.a. SSRI, NARI, SNRI, DRNI, TCA) bør bupropion ikke gives sammen med monoamin-oxidase-hæmmere (MAO-hæmmere), da dette kan

give risiko for serotonin-syndrom (bevidsthedstab, kramper, agitation, hypertermi) og hypertensiv krise (kraftigt forhøjet blodtryk) (Fiedorowicz and Swartz 2004; Spina et al. 2012; Nirogi et al. 2015). Da bupropion sænker tærsklen for kramper, skal det anvendes med forsigtighed ved kombination med andre lægemidler, der sænker krampetærsklen, herunder visse antidepressiva, anti-psykotika, tramadol og theophyllin.

### 7.2.2. Terapeutisk effekt og bivirkninger

I Danmark er bupropion kun registreret til rygeafvænning, men grundet den farmakologiske profil har bupropion også terapeutisk effekt i behandling af bl.a. ADHD (Verbeeck et al., 2017) og unipolar og bipolar depression (Carroll et al., 2014; Li et al., 2016). Bupropion har også vist effekt i behandling af forskellige former for rusmiddelafhængighed (Carroll et al., 2014); herunder er det vel-dokumenteret, at bupropion sammenlignet med placebo næsten fordobler chancen for succesfuldt rygestop blandt både personer med og uden psykiatriske diagnoser (Anthenelli et al., 2016), altså en behandlingseffekt svarende til NST. Behandlingseffekten afhænger dog af typen af psykiske lidelse (se kapitel 9). At bupropion kan have terapeutiske effekter i både ADHD, affektive lidelser og afhængighed af nikotin eller andre rusmidler, illustrerer, hvor meget biologien bag disse diagnoser overlapper.

Almindelige bivirkninger af bupropion er søvnløshed, mundtørhed, kvalme og forstoppelse (Motooka et al., 2018). Der har været case-rapporter om neuropsykiatriske bivirkninger, herunder irritabilitet, depression, psykose og i sjældne tilfælde selvmordstanker og –handlinger (Yousefi et al., 2011). Da nikotinabstinenser ved rygestop er forbundet med de samme symptomer, mener man dog, at disse bivirkninger primært kan tilskrives selve rygestoppet (Hall et al., 2015). Ingen systematiske undersøgelser, herunder flere større undersøgelser, har kunnet finde evidens for, at bupropion øger risikoen for neuropsykiatriske symptomer i forbindelse med rygestop (Anthenelli et al., 2016; Roberts et al., 2016; West et al., 2018). På baggrund af den gennemgåede litteratur vurderes det, at bupropion kan anvendes til rygestop til personer med psykiske lidelser.

Tabel 7.1. Oversigt over psykofarmaka, der metaboliseres af CYP2D6, og som potentielt kan påvirkes af samtidig behandling med CYP2D6-hæmmeren bupropion. Enzymer angivet med fed skrift indikerer, at det er det/de primære ansvarlige enzym(er) for metabolisering af lægemidlet. CYP2D6 er listet forrest for at lette overskueligheden. Selvom andre enzymer end CYP2D6 er primært ansvarlige for nedbrydning af et givent lægemiddel, kan bupropion i visse tilfælde stadig påvirke plasmakoncentrationen; dette kan både afhænge af dosis, og om personen har lav aktivitet af det/de primære enzymer.

Psykofarmaka, der metaboliseres af CYP2D6, og derfor kan påvirkes af bupropion		Enzymer
<b>Tricykliske antidepressiva (TCA)</b>	Amitriptylin Clomipramin Desipramin (metabolit af imipramin) Doxepin Imipramin Nortriptylin (metabolit af amitriptylin)	CYP2D6, <b>CYP2C9</b> , <b>CYP2C19</b> , CYP1A2, CYP3A4, UGT1A3, UGT1A4, UGT2B10 <b>CYP2D6</b> , <b>CYP2C19</b> , CYP1A2, CYP3A4, UGT2B10 <b>CYP2D6</b> <b>CYP2D6</b> , <b>CYP2C9</b> , <b>CYP2C19</b> CYP2D6, <b>CYP2C19</b> , <b>CYP1A2</b> , CYP3A4, UGT1A4, UGT2B10 <b>CYP2D6</b>
<b>Tetracykliske antidepressiva</b>	Maprotilin	<b>CYP2D6</b> , CYP1A2

<b>Selektive serotonin-optags-hæmmere (SSRI)</b>	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin	CYP2D6, <b>CYP2C19</b> , <b>CYP3A4</b> CYP2D6, <b>CYP2C19</b> , <b>CYP3A4</b> <b>CYP2D6</b> , <b>CYP2C9</b> , <b>CYP2C19</b> , CYP2B6 <b>CYP2D6</b> , <b>CYP1A2</b> <b>CYP2D6</b> , CYP3A4 CYP2D6, <b>CYP2B6</b> , <b>CYP2C19</b> , CYP2C9, CYP3A4, UGT1A1
<b>Selektive noradrenalin-optags-hæmmere (NARI)</b>	Atomoxetin	<b>CYP2D6</b> , <b>CYP2C19</b>
<b>Dual-uptake-hæmmere (SNRI, DNRI)</b>	Venlafaxin Duloxetin Amfetamin (dexamfetamine) Lisdexamfetamine	<b>CYP2D6</b> , <b>CYP2C19</b> , CYP2C9, CYP3A4 CYP2D6, <b>CYP1A2</b> <b>CYP2D6</b> <b>erythrocyte peptidase</b> , <b>CYP2D6</b>
<b>Monoamin-oxidase (MAO)-hæmmere</b>	Moclobemid	CYP2D6, <b>CYP2C19</b>
<b>Multimodale/atypiske antidepressiva</b>	Mianserin Mirtazapin Vortioxetin	<b>CYP2D6</b> , CYP1A2, CYP3A4 CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 <b>CYP2D6</b> , CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9
<b>Antipsykotika</b>	Aripiprazol Brexipiprazol Cariprazin Chlorprotixen Flupenthixol Haloperidol Loxapine  Olanzapine Perphenazine Pimozid Quetiapin Risperidon Sertindol Zuclopenthixol	<b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b> <b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b> CYP2D6, <b>CYP3A4</b> CYP2D6, CYP3A4 <b>CYP2D6</b> <b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b> , AKR, UGT CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, FMO CYP2D6, <b>CYP1A2</b> , <b>UGT1A4</b> , UGT2B10, FMO <b>CYP2D6</b> , CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 <b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b> , CYP1A2 CYP2D6, <b>CYP3A4</b> <b>CYP2D6</b> , CYP3A4 <b>CYP2D6</b> , CYP3A4 <b>CYP2D6</b>
<b>Opiater</b>	Codein Levomethadon Methadon	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, UGT2B4, UGT2B7 CYP2D6, <b>CYP3A4</b> , CYP2B6 <b>CYP2B6</b> , <b>CYP3A4</b> , CYP2D6
<b>Kolinesterase-hæmmere</b>	Donepezil Galantamin	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4 CYP2D6, CYP3A4
<b>Antihistaminikum</b>	Promethazin	<b>CYP2D6</b>
<b>Antiparkinsonmiddel</b>	Rotigotin	CYP2D6, <b>CYP2C19</b> , CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3, SULT1B1, SULT1C4, SULT1E1, UGT

## 7.3. Vareniclin

Vareniclin findes som tabletter på 0,5 og 1,0 mg. Dagsdosis er 0,5-2,0 mg.

### 7.3.1. Farmakologisk effekt, farmakokinetik og interaktion med psykofarmaka

Nikotin er en såkaldt fuld agonist på nikotinreceptorer, så når nikotin binder sig, opstår der fuld aktivering af receptorerne. Vareniclin binder sig til de samme receptorer, men virker som en partiel agonist, dvs. aktiverer kun hver receptor delvist. Denne mellemting imellem blokering og fuld aktivering er formodentlig årsagen til, at vareniclin reducerer nikotinabstinenser. Når vareniclin er bundet til nikotinreceptorerne, kan nikotin ikke binde, og herved mindskes incitamentet til at ryge. Udviklingen af vareniclin er baseret på **cytisin** fra planten guldregn, som er markedsført i flere østeuropæiske lande. Vareniclin er udviklet med henblik på bedre effekt og bedre bivirknings- og sikkerhedsprofil end cytisin. I Danmark har vareniclin været registreret som lægemiddel til rygestopbehandling siden år 2006.

Vareniclin har ingen relevante interaktioner med psykofarmaka.

### 7.3.2. Terapeutisk effekt og bivirkninger

Vareniclin er ifølge flere større undersøgelser et mere effektivt rygestopmiddel end både bupropion og NST. Almindelige bivirkninger ved vareniclin inkluderer kvalme, ondt i halsen, hovedpine, søvnløshed og abnorme drømme (Motooka et al., 2018). Efter case-rapporter på neuropsykiatriske bivirkninger, inklusiv selvmordstanker/-handlinger, blev det i 2009 af Food and Drug Administration (FDA) i USA besluttet, at risikoen for neuropsykiatriske bivirkninger skulle fremgå af indlægssedlen for vareniclin og bupropion. Der blev udstedt en såkaldt 'black box warning', som er '*designed to call attention to serious or life-threatening risks*' dvs. en særlig type advarsel for at understrege seriøse eller livstruende risici ved brug.

Imidlertid har ingen randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser eller metaanalyser kunne bekræfte, at vareniclin eller bupropion øger forekomsten af neuropsykiatriske bivirkninger (Anthenelli et al., 2016; Anthenelli et al., 2013; Ayers et al., 2019; Chengappa et al., 2014; Evins et al., 2014; Gibbons and Mann, 2013; Pachas et al., 2012; Peckham et al., 2017; Tonstad et al., 2010; Tsoi et al., 2013; Weiner et al., 2012; Weiner et al., 2011; Williams et al., 2012; Wu et al., 2012; Wu et al., 2016). Efterfølgende uafhængige metaanalyser konkluderede, at der ikke var øget neuropsykiatrisk risiko ved brug af vareniclin (Thomas et al., 2015) eller bupropion (Hughes, 2016). Hos patienter med skizofreni har et studie vist, at vareniclin signifikant reducerede depressive symptomer sammenlignet med placebo, en effekt der var uafhængig af, om rygestoppet var succesfuldt (Cather et al., 2017a). Hos personer uden psykiatriske diagnoser reducerer vareniclin abstinens-inducerede depressive symptomer mere effektivt end bupropion eller NST (Cinciripini et al., 2013).



## 8. Effekt af rygestopmedicin på farmakokinetikken af psykofarmaka

Interaktion mellem tobaksrygning og psykofarmaka har været kendt længe, hvilket afspejles i det store antal studier på området (afsnit 6 og [Tabel 13.1](#)). Til sammenligning er der et meget begrænset antal studier på rygestopmedicins interaktion med psykofarmaka. En del af forklaringen ligger i, at rygestopbehandling er et mindre område, og at NST, bupropion og særligt vareniclin først er blevet markedsført inden for de sidste par årtier. En væsentlig faktor er også, at nikotin og vareniclin har meget begrænset farmakokinetisk interaktion med lægemidler. Generelt forventes der derfor ændringer i plasmakoncentration for psykofarmaka hos personer i behandling med bupropion, men ikke med NST eller vareniclin.

Bupropion og dens metabolitter (nedbrydningsprodukter) er potente hæmmere af CYP2D6, som er involveret i metabolisme af en lang række lægemidler. Psykofarmaka, der vil kunne påvirkes, er listet i [Tabel 7.1](#). For de fleste af disse er effekten af bupropion dog endnu ikke undersøgt specifikt. [Tabel 13.1](#) samler de eksisterende studier på bupropions effekt på farmakokinetikken af psykofarmaka. Grundet det lille antal studier indeledes disse ikke efter stofklasser, men præsenteres i kronologisk rækkefølge.

### 8.1. Studier på bupropions interaktion med psykofarmaka

#### 8.1.1. Effekt af bupropion på imipramin og desipramin – en case-rapport

Imipramin methyleres til dens aktive metabolit desipramin, primært af CYP2C19, men også af CYP1A2 og CYP3A4 og bliver i mindre grad hydroxyleret af CYP2D6. Desipramin metaboliseres af CYP2D6 (Hiemke et al., 2018; Ramey et al., 2014).

En case-rapport beskriver effekten af bupropion på farmakokinetikken imipramin og desipramin. En 64-årig kvinde behandlet med imipramin, enten alene 150-200 mg/dag eller i kombination med bupropion 225 mg/dag som add-on. Igennem en periode på otte år, blev ni plasmaprøver taget før og fire efter mindst syv dages behandling med bupropion. Det viste, at clearance af imipramin faldt til under det halve (reduceret med 57%), når kvinden var i bupropionbehandling, hvilket resulterede i en fordobling af maksimal plasmakoncentration,  $C_{max}$ , og en fordobling af  $t_{1/2}$ . Dette kunne tyde på, at CYP2D6 spiller en væsentlig rolle for imipramin-metabolisme, men grundet 'escape' metabolisme via andre enzymer, øgedes plasma-imipramin ikke i samme grad som desipramin. Clearance af desipramin blev kraftigt reduceret med 82%, hvilket resulterede i en 4-fold øgning af  $C_{max}$  og en fordobling af  $t_{1/2}$ . Dette er forventeligt og i tråd med, at desipramin metaboliseres af CYP2D6 (Shad and Preskorn, 1997).

#### 8.1.2. Effekt af bupropion på lamotrigin - open-label cross-over-studie

Lamotrigin metaboliseres af UGT1A4 og UGT3B7 (Hiemke et al., 2018). I et lille open-label randomiseret to-vejs cross-over design fik 12 raske forsøgspersoner (6 kvinder, 6 mænd) to behandlinger med 21 dages pause imellem de to behandlinger. Den ene behandling var 100 mg lamotrigin, den anden var bupropion 150 mg/dag i 3 dage og 300 mg/dag i 18 dage efterfulgt af 100 mg lamotrigin på dag 15. Der var ingen signifikant effekt af bupropion på farmakokinetiske parametre af LAMO ( $t_{1/2}$ ,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , clearance, AUC) (Odishaw and Chen, 2000).

### 8.1.3. Effekt af bupropion add-on på fluoxetin, paroxetin og venlafaxin – en open-label add-on trial

I en lille open-label add-on trial undersøgtes effekten af bupropion hos patienter med uacceptable seksuelle bivirkninger af fluoxetin (n=5, 4 kvinder, 1 mand), paroxetin (n=6, 3 kvinder, 3 mænd) eller venlafaxin (n=8; 5 kvinder, 3 mænd). Desuden blev bupropions effekt på farmakokinetikken af disse tre antidepressiva undersøgt. For alle tre antidepressiva blev plasmakoncentrationen målt efter mindst seks uger behandling. Herefter blev bupropion 150 mg/dag givet i otte uger. Plasmakoncentrationen af det pågældende antidepressivum blev målt i uge 2, 4, 6 og 8.

Fluoxetin metaboliseres primært af CYP2C9 og CYP2C19 og i mindre grad CYP2D6 og CYP3A4 (Scordo et al., 2005). Der var en marginal og ikke-signifikant stigning i plasma fluoxetin (6-13%) i løbet af de 8 ugers bupropion add-on behandling (Kennedy et al., 2002), hvilket tyder på, at bupropions CYP2D6-hæmmende effekt ikke påvirkede fluoxetin i nævneværdig grad. Dette er i tråd med den primære rolle af CYP2C9 og CYP2C19, der således sørger for 'escape-metabolisme' af fluoxetin.

Paroxetin metaboliseres af CYP2D6 og CYP3A4 (Hiemke et al., 2018). Der var ingen signifikant ændring i plasmakoncentrationen af paroxetin som følge af add-on-behandling med bupropion (Kennedy et al., 2002), hvilket formodentlig skyldes 'escape-metabolisme' via CYP3A4. Dette er dog baseret på et meget lille sample (n=8). Henset til rollen af CYP2D6 for metabolisering af paroxetin kan det ikke udelukkes, at bupropion påvirker paroxetins metabolisme.

Venlafaxin (VENL) metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4, mens den aktive metabolit O-desmethyl-venlafaxin (ODV) primært metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4 (Hiemke et al., 2018). Ved alle målinger var plasmakoncentrationen af venlafaxin efter bupropion-behandling ca. 2,5 gange højere end før bupropion. Omvendt medførte bupropion en halvering af plasmakoncentrationen af O-desmethyl-venlafaxin (Kennedy et al., 2002). Stigningen i VENL og faldet i ODV stemmer overens med, at bupropion giver en kraftig hæmning af CYP2D6 og derved hæmmer omdannelsen af VENL til ODV.

### 8.1.4. Effekt af bupropion på sertralin og venlafaxin – en case-rapport om serotonin syndrom

Sertralin (SERTR) metaboliseres primært af CYP2B6 og i mindre grad af CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 og UGT1A1 (Obach et al., 2005). Venlafaxin (VENL) metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4, mens den aktive metabolit ODV primært metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4 (Hiemke et al., 2018).

I en case-rapport beskrives en 62-årig kvinde, der i tre uger havde været i behandling for depression med BUP 300 mg/d + SERTR 50 mg/d. Få dage efter start af behandlingen udviklede hun tremor i armene, klodsethed og gangbesvær. Desuden følte hun sig konfus, glemsom og havde perioder, hvor hun alternerede mellem psykomotorisk agiteret tilstand og mathed (letargi). Dette blev tolket som depressive symptomer, og hun blev opstartet i piracetam 2400 mg/day + VENL 75 mg/dag. Kvindens tilstand blev forværret med henfald af mental status, hallucinationer, søvnløshed, myokloniske kramper, balancebesvær og inkontinens. Patienten blev indlagt og al psykofarmaka seponeret. Herefter kom hun i behandling med cyproheptadine 4 mg x 4/d og clonazepam i 5 dage, hvorefter symptomerne fortog sig gradvist henover 3 uger. Kombinationen BUP+SERTR fremkaldte tegn på serotonin syndrom, der blev forvekslet med depressive symptomer og blev forværret ved tilføjelse af VENL. Selvom BUP primært virker som noradrenalin- og dopamin-genoptagshæmmer, kan det sjældne tilfælde fremkalde serotonin syndrom. I dette tilfælde er det blevet

forstærket af SERTR og VENL, idet begge disse stoffer fortrinsvist hæmmer serotonin-optag. Desuden fremhæves det, at BUP potent hæmmer CYP2D6, som er det primære enzym til nedbrydning af VENL (serum-koncentrationer af SERTR og VENL blev dog ikke rapporteret) (Munhoz, 2004).

#### 8.1.5. Effekt af bupropion på dextromethorphan – randomiseret placebokontrolleret forsøg

Dextromethorphan (DEM) metaboliseres primært af CYP2D6, CYP3A4 og den aktive metabolit dexthorphan (DOR) af CYP3A4 og UGT-systemet (Hiemke et al., 2018).

I et randomiseret placebo-kontrolleret blindet forsøg med henblik der undersøgte, hvorvidt BUP hæmmer CYP2D6, blev DEM givet før og efter 17 dages behandling med BUP (n=13; 150 mg/d i 3 dage + 300 mg/d i 14 dage) eller placebo (n=8). Deltagere røg mindst 15 cigaretter/dag. Alle var desuden CYP2D6 extensive metabolizers, dvs. havde lav DEM/DOR-ratio. BUP øgede DEM/DOR-ratio med faktor 35 (fra 0,012 til 0,418). Dette bekræfter, at BUP hæmmer CYP2D6 og dermed omdannelsen af DEM til DOR, hvorved BUP kan medføre en kraftig stigning i DEM (Kotlyar et al., 2005).

#### 8.1.6. Effekt af bupropion på venlafaxin – case-rapport med tre cases

Venlafaxin (VENL) metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4, mens den aktive metabolit O-desmethyl-venlafaxin (ODV) primært metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4 (Hiemke et al., 2018). ODV har mindre potent farmakologisk aktivitet sammenlignet med VENL, men relativt kraftigere hæmning af noradrenalin-transportere ift. serotonin-transportere. I en case-rapport beskrives tre cases af interaktion mellem bupropion og venlafaxin (Paslakis et al., 2010).

Case 1: En 38-årig kvinde med depression var i behandling med VENL 300 mg/d, 450 mg lithium og 300 mg pregabalin, men havde utilstrækkelig klinisk effekt. VENL blev øget til 375 mg/d og plasma-[VENL] var målt til 156 µg/L (anbefalet interval: 30-175 µg/L). Koncentrationen af metabolitten ODV var målt til 392 µg/L (anbefalet interval: 60-325 µg/L). Efter fortsat utilstrækkeligt respons på VENL blev BUP 300 mg/d tilføjet. BUP medførte i 5,6-fold stigning i plasma VENL fra 156 til 864 µg/L og en 43% stigning i ODV fra 392 til 559 µg/L. Kvinden fik kraftige serotonerge symptomer, herunder hovedpine, anspændthed, søvnløshed og agitation. BUP blev seponeret, og VENL reduceret til 225 mg/dag, hvorefter symptomerne fortog sig. Kvinden var karakteriseret som 'normal metabolizer'. Da VENL fortrinsvis øger serotonin og i begrænset omfang noradrenalin og dopamin, var rationalet, at BUP skulle give et dopamin-boost. I betragtning af patientens symptomer, som blev domineret af manglende drive, nedsat stemning og anhedoni, giver dette mening rent farmakodynamisk. Den farmakokinetisk interaktion (BUP hæmmer CYP2D6) betød dog, at kombinationen primært gav et serotonergt boost pga. en VENL-stigning til langt over anbefalede niveauer. Kombinationen var særligt risikabel, da BUP + VENL begge blev givet i maksimalt anbefalede doser - selv ved lavere doser giver den kombination risiko for serotonin syndrom.

Case 2: En 55-årig kvinde i behandling med 225 mg VENL havde plasma-[VENL] på 251 µg/L (anbefalet interval: 30-175 µg/L) og plasma [ODV] på 628 µg/L (anbefalet interval: 60-325 µg/L). Kvinden blev derfor karakteriseret som 'poor metabolizer' og hendes dosis blev reduceret til 150 mg/d. Grundet utilstrækkeligt respons på VENL blev BUP 300 mg/d givet som add-on. Dette resulterede i stigning plasma-[VENL] fra 251 til 308 µg/L og fald i [ODV] fra 628 til 66.9 µg/L. Patienten oplevede indre anspændthed, hvilket kan være et tidligt tegn på serotonin syndrom. VENL blev reduceret yderligere til 75 mg/d, hvilket gav normal [VENL] (107 µg/L), men lav [ODV] (21.6 µg/L).

BUP 300 mg/d fortsattes, og patienten opnåede remission, sandsynligvis som resultat af den dopaminerige og noradrenerge effekt af BUP som add-on til den serotonerge effekt af VENL.

Case 3: En 47-årig kvinde i behandling med 375 mg VENL havde plasma [VENL] på 38,9 µg/L (anbefalet interval: 30-175 µg/L) samt [ODV] på 204 µg/L (anbefalet interval: 60-325 µg/L). Patienten blev derfor karakteriseret som 'extensive metabolizer'. Grundet utilstrækkeligt respons på VENL blev BUP 150 mg/d givet som add-on. Dette resulterede i stigning i [VENL] fra 38,9 til 88,6 µg/L og [ODV] fra 204 til 222 µg/L, og patienten opnåede remission (Paslakis et al., 2010).

Disse tre cases viser, at BUP kan give kraftige stigninger i plasma [VENL]. Kombinationen med VENL skal kobles med reduktion i VENL-dosis, med mindre patienten er CYP2D6 poor metabolizer.

#### 8.1.7. Effekt af bupropion på vortioxetin – en open-label add-on trial

Vortioxetin (VORT) metaboliseres primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (Hiemke et al., 2018).

Som led i en farmakokinetisk karakterisering af VORT indgik undersøgelser af farmakokinetiske interaktioner mellem VORT og andre lægemidler, herunder bupropion. Raske forsøgspersoner (24 / 28 aktive kontroller) blev behandlet med VORT 10 mg x1 /dag på dag 1-28. Fra dag 15-28 blev de givet BUP (75 mg x2/dag på dag 15-17 og 150 mg x 2 /dag på dag 18-28). Plasma VORT målt løbende i op til 24 timer efter dosering på dag 14 og 28, dvs. hhv. før og efter BUP-behandling. BUP øgede signifikant  $C_{max}$  for VORT med faktor 2,13 og AUC med faktor 2,3. Forekomsten af bivirkninger som kvalme, opkast, hovedpine og søvnløshed optrådte tre gange så hyppigt (Chen et al., 2013).

#### 8.1.8. Effekt af bupropion på atomoxetin – en open-label add-on trial

Atomoxetin (ATX) metaboliseres primært af CYP2D6 til den aktive metabolit 4-hydroxy-atomoxetin-O-glucuronide og i mindre grad af CYP2C19 og UGT-systemet (Hiemke et al., 2018).

Dette studie undersøgte farmakokinetiske interaktioner mellem BUP og ATX på 20 raske forsøgspersoner, der fungerede som egne kontroller (within-subject sammenligning). Alle 20 forsøgspersoner blev givet en enkeltdosis på 25 mg ATX. Blodprøver blev taget til forskellige tidspunkter indtil 48 timer efter dosering. Herefter blev alle givet BUP 150/dag i 3 dage og 300 mg/d i 4 dage, hvorefter alle blev givet 25 mg ATX og 300 mg BUP på 9.-dagen. Blodprøver igen taget indtil 48 timer efter dosering.

Resultatet viste, at der var 18 extensive og to poor metabolizers. Hos extensive metabolizers resulterede BUP i en signifikant (71%) højere plasma  $C_{max}$  af ATX, en stigning i  $t_{1/2}$  på faktor 3,16 (fra 4,4 til 13,9 timer) og en 5-fold stigning i AUC (fra 1580 til 8060 ng\*h/mL). For 4-hydroxy-atomoxetin-O-glucuronide var der et signifikant (70%) fald i  $C_{max}$ , en fordobling af  $t_{1/2}$ , og et 30% fald i AUC. Dette indikerer en kraftig hæmning af CYP2D6, når BUP gives sammen med ATX. Der var derimod ingen ændring hos slow metabolizers (n=2) (Todor et al., 2016). Den kliniske betydning af en kraftig BUP-induceret stigning i [ATX] og AUC er endnu ikke undersøgt.

#### 8.1.9. Effekt af bupropion på clozapin – en case-rapport

Clozapin (CLOZ) metaboliseres ved lave koncentrationer primært af CYP1A2 og i mindre grad af CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4. Dog kan disse andre enzymer spille en væsentlig rolle

afhængig af dosis og genetisk baggrund. F.eks. kan lav aktivitet af CYP2D6 (såkaldt poor metabolizers) være klinisk relevant og nødvendiggøre reduceret dosis. CYP3A4 spiller en vigtig rolle for metaboliseringen ved høje plasmakoncentrationer (Dean, 2012; Hiemke et al., 2018).

I en case-rapport beskrives en 35-årig kinesisk kvinde med skizofreni, som efter flere års stabil behandling med lav dosis clozapin (50 mg/d) udviklede depressive symptomer og paranoide tanker. Dosis blev øget til 100 mg/d med effekt på de paranoide tanker, men uden effekt på de depressive symptomer. BUP 150 mg blev derfor tilføjet. Seks timer senere fik kvinden et generaliseret tonisk-klonisk krampeanfald (grand mal). Både CLOZ og BUP blev seponeret. Efter nogle dage startedes kvinden igen op på CLOZ 100 mg/d. Da BUP 150 mg blev givet igen, fik kvinden endnu et grand mal (Yang et al., 2019). Mulige årsager til dette kunne være, at kvinden er CYP2D6 slow metabolizer og sensitiv over for CYP2D6-hæmning.

## 8.2. Konklusion

Som det fremgår af studierne præsenteret ovenfor og i [Tabel 13.1](#), kan bupropion medføre kraftige stigninger i plasmakoncentrationen af lægemidler, herunder psykofarmaka, der metaboliseres af CYP2D6. De fleste mulige interaktioner med psykofarmaka er dog ikke undersøgt, hvilket til dels skyldes, at det er velkendt, at bupropion kan hæmme nedbrydningen af psykofarmaka og derfor kun i begrænset omfang kombineres med psykofarmaka. En kombination er dog mulig, hvis man er opmærksom på at reducere dosis af lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6.

## 9. Rygestop blandt personer med psykiske lidelser

### 9.1. Afhængighed, motivation og succesrate

Nikotin er et af de mest afhængighedsskabende rusmidler, og er den hyppigste form for rusmiddelafhængighed blandt personer med psykiske lidelser. Som ved andre rusmidler er en positiv forstærkning, dvs. en søgen imod nydelse, et vigtigt incitament til at påbegynde rygning. Efterhånden som afhængigheden etableres, aftager nydelsen, og abstinenser tiltager, hvorved rusmiddeladfærden i stigende grad motiveres af at undgå abstinenser. Selv i begyndelsen kan motivationen dog også i nogen grad være drevet af negativ forstærkning, når det gælder personer med psykiske lidelser, idet nikotin kan virke dulmende på psykiatriske symptomer. Som afhængigheden udvikles, bestyrkes denne negative forstærkning i form af dels abstinenser, dels stress forbundet med den adfærdsændring, der kræves for at ændre vaner. Samtidig vil nedsat kognitiv fleksibilitet ved psykiatriske lidelser besværliggøre den adfærdsændring, der skal til for at stoppe.

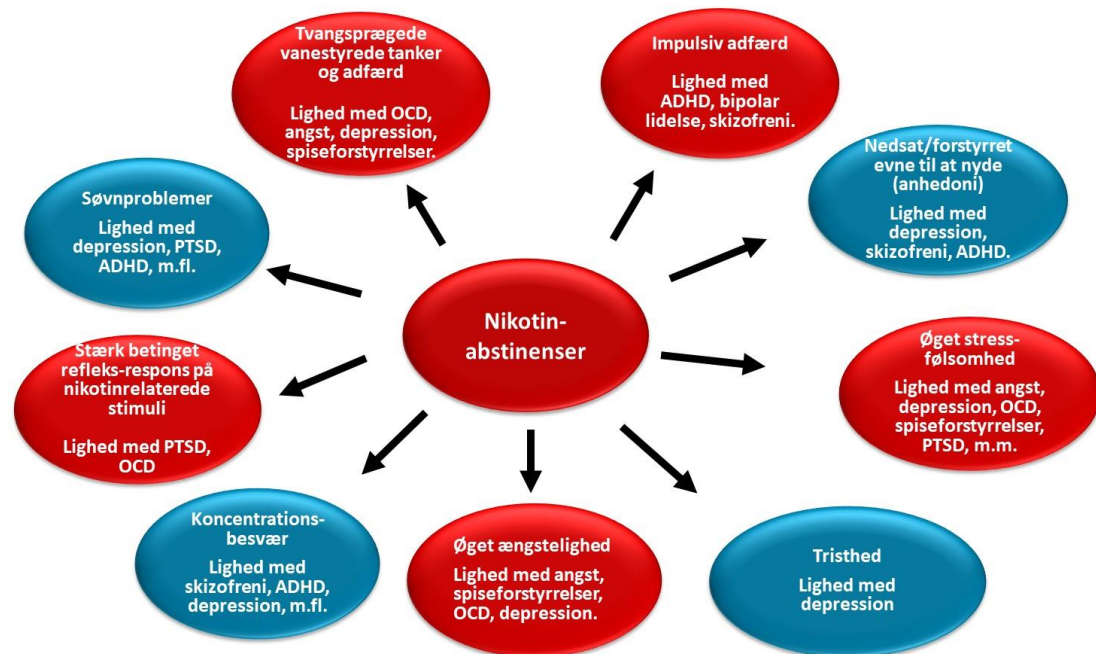
Personer med psykiske lidelser vil typisk have en omgangskreds med hyppigere tobaksrygning, større grad af psykisk afhængighed, nedsat selvtillid og færre mentale ressourcer til at gennemføre rygestop og forblive røgfri (Cook et al., 2014). Ydermere er motivations-vanskeligheder og manglende vedholdenhed et centralt symptom hos mange personer med psykiske lidelser (Barch et al., 2016; Modesto-Lowe et al., 2013; Wessa et al., 2014), hvorfor ekstra støtte og opbakning til at påbegynde og vedligeholde et rygestop er særligt nødvendigt i denne gruppe. Personer med psykiske lidelser er omtrent lige så interesserede i rygestop som personer uden psykiske lidelser (Szatkowski and McNeill, 2015), men flere studier peger på, at sundhedspersonale ofte har en forestilling om, at denne gruppe ikke er interesserede i eller motiverede for rygestop (Siru et al., 2009; Stockings et al., 2013).

Succesraten ved rygestopforsøg er lavere hos personer med psykiske lidelser end hos personer uden psykiske lidelser (Anthenelli et al., 2016; Cook et al., 2014; Peckham et al., 2017; Rasmussen et al., 2018) ([Figur 9.2](#)). Dog er chancen for succesfuldt rygestop signifikant højere hos personer, der er i behandling for deres sindslidelse sammenlignet med personer, der ikke er i behandling (Cook et al., 2014). Det estimeres, at effektiv behandling af sindslidelser kan reducere initiering af daglig tobaksrygning med 28,5% og reducere antallet af personer, der bliver afhængige af nikotin med 22,2% (Swendsen et al., 2010). Dette understreger vigtigheden af, at rygestopbehandling integreres med behandlingen af den psykiatriske tilstand.

### 9.2. Psykiatriske symptomer eller nikotin-abstinenser?

En bekymring for symptomforværring og en lav forventning til fordelene ved rygestop er faktorer, der kan være barrierer for rygestop blandt personer med psykiske lidelser. Abstinenssymptomer i forbindelse med rygestop kan minde om psykiatriske symptomer, såsom angst, nedtrykthed, anhedoni, irritabilitet, impulsivitet, søvnbesvær og koncentrationsbesvær (Hall et al., 2015; Shiffman et al., 2004) (se [Figur 9.1](#)). Disse symptomer kan derved fejltolkes som en symptomforværring. Nikotinabstinenssymptomer er oftest kraftigere hos psykiatriske patienter, hvilket øger motivationen

for fortsat rygning. Da tobaksrygning giver en umiddelbar lindring af abstinenssymptomer, fejltolkes effekten ofte som en terapeutisk effekt af tobaksrygning på de primære psykiatiske symptomer.



Figur 9.1. Overlap mellem symptomer på nikotinabstinenser og symptomer på psykiske lidelser.

Dette understreger vigtigheden af, at abstinenssymptomer imødegås aktivt med udgangspunkt i den psykiske tilstand. Det er vigtigt at informere personen om, at en eventuel oplevet symptomforværring almindeligvis er kortvarig og primært knyttet til abstinenssymptomer. Der er overvejende evidens for, at rygestop ikke forværrer, men tværtimod på sigt kan forbedre psykiatiske symptomer (Ahmed et al., 2011; Prochaska, 2010; 2014; Ragg et al., 2013; Taylor et al., 2014b).

Rygestop eller nedsat cigaretforbrug kan reducere brugen af andre rusmidler, som har været koblet til rygeadfærd. F.eks. er det vist, at alkoholindtag falder signifikant i forbindelse med rygestop (Prochaska et al., 2008; Przulj et al., 2018). Patienter i rygestopbehandling med vareniclin rapporterede nedsat nydelse ved alkohol sammenlignet med før rygestoppet, og flere undersøgelser har vist, at vareniclin reducerer alkoholafhængighed, uafhængigt af tobaksrygning (Przulj et al., 2018).

En medvirkende årsag til nedsat rygestopsucces blandt personer med psykiske lidelser kan være, at rygestopbehandling ikke i tilstrækkelig grad igangsættes for og tilpasses personer med psykiske lidelser. Dette skyldes, at rygestopforløb ofte er gruppebaserede forløb tilpasset generelbefolkningen.

Andre faktorer er kognitive forstyrrelser og anhedoni (Bellet al, 1999; Hughes, 2007; Gust et al., 1991). Ved rygestop øger de forbigående kognitive forstyrrelser under abstinensfasen risikoen for tilbagefald (Patterson et al., 2010). For at mindske risikoen for tilbagefald er det derfor vigtigt at adressere kognitive deficits.

### 9.3. Terapeutiske effekter og neuropsykiatriske bivirkninger ved NST, bupropion, vareniclin og placebo

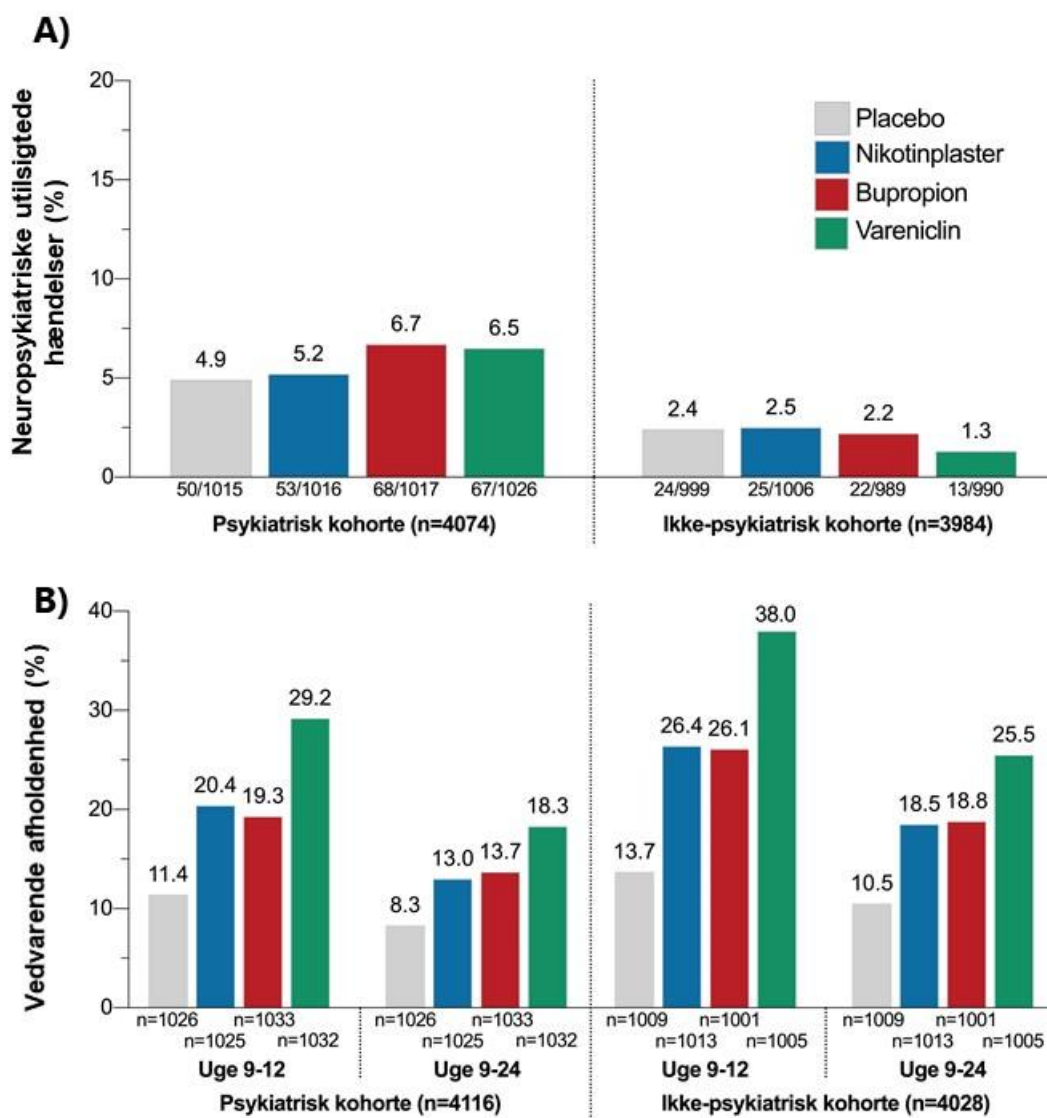
Den mest omfattende undersøgelse af effekterne af NST, bupropion og vareniclin, der på nuværende tidspunkt foreligger, blev foretaget i en trial kaldet Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES) kontrolleret af Food and Drug Administration (FDA) i USA. EAGLES var en randomiseret, double-blindet, placebo-kontrolleret og aktiv-substans-kontrolleret trial, som involverede 140 centre i 16 lande fordelt på 5 kontinenter. Studiet inkluderede mere end 8.000 personer, heraf ca. 4.000 personer med en psykiatrisk diagnose og ca. 4.000 uden. Deltagerne var personer på 18-75 år, som røg mindst 10 cigaretter dagligt. Personerne blev randomiseret til én af fire behandlinger, herunder vareniclin, bupropion, NST eller placebo. Gruppetørrelserne var ca. 1.000 personer. Forsøget varede i 24 uger, og var et såkaldt triple-dummy forsøg, hvor hver person fik en placebo-version af de andre behandlinger ud over den behandling, som de var randomiseret til. Vareniclin blev givet som maksimal dosis, dvs. 1 mg to gange dagligt, bupropion blev givet som 150 mg sustained-release to gange dagligt, og NST blev givet transdermalt som plaster med 24 mg dagligt. Primære end-point for bivirkninger var moderate eller svære neuropsykiatriske bivirkninger, mens primære effekt-mål var bekræftet kontinuerlig ryge-afholdenhed i mindst en måned i uge 9-12.

Hovedkonklusionerne var blandt andet, at blandt personer med psykiatriske diagnoser blev der rapporteret om moderat eller svære neuropsykiatriske symptomer hos 6,5% af deltagerne i varenicline gruppen, 6,7% i bupropion-gruppen, 5,2% af NST-gruppen og 4,9% af placebo-gruppen. Blandt personer uden psykiatriske diagnoser var hyppigheden af moderate eller svære neuropsykiatriske symptomer omtrent ens i bupropion-gruppen, NST-gruppen og placebo-gruppen (hhv. 2,2%, 2,5% og 2,3%), men lavere i vareniclin-gruppen (1,3%). Resultaterne er gengivet i [Figur 9.2A](#).

Det store antal personer i EAGLES-studiet har også muliggjort en undersøgelse af overordnede faktorer, der øger risikoen for neuropsykiatriske symptomer i forbindelse med rygestopbehandling. Blandt både personer med og uden psykiatrisk diagnose var øget angst før rygestoppet eller tidligere selvmordstanker risikofaktorer. Blandt personer med psykiatriske diagnoser var en højere risiko associeret med at være kvinde, ung eller have mere udtalt nikotinafhængighed. Disse risikofaktorer var uafhængig af, om behandlingen var et af de tre rygestopmidler eller placebo. (Anthenelli et al., 2019).

Mht. effekt på rygestop bekræfter EAGLES-studiet af Anthenelli et al. (2016) tidligere fund, dog med meget større statistisk sikkerhed og et bedre design end tidligere studier. Overordnet fandt studiet, at behandling med NST eller bupropion gav næsten en fordobling af chancen for rygestop, mens vareniclin gav næsten en tredobling (Anthenelli et al., 2016).





Figur 9.2. Resultater fra EAGLES-studiet. Oversigt over effekt af vareniclin, bupropion, NST (nikotin-plaster) og placebo på A) neuropsykiatriske symptomer (såkaldt utilsigtede hændelser) og B) afholdenhed i hhv. perioderne uge 9-12 og 9-24 efter rygestop. Figuren er baseret på værdier fra EAGLES-studiet (Anthenelli et al., 2016).

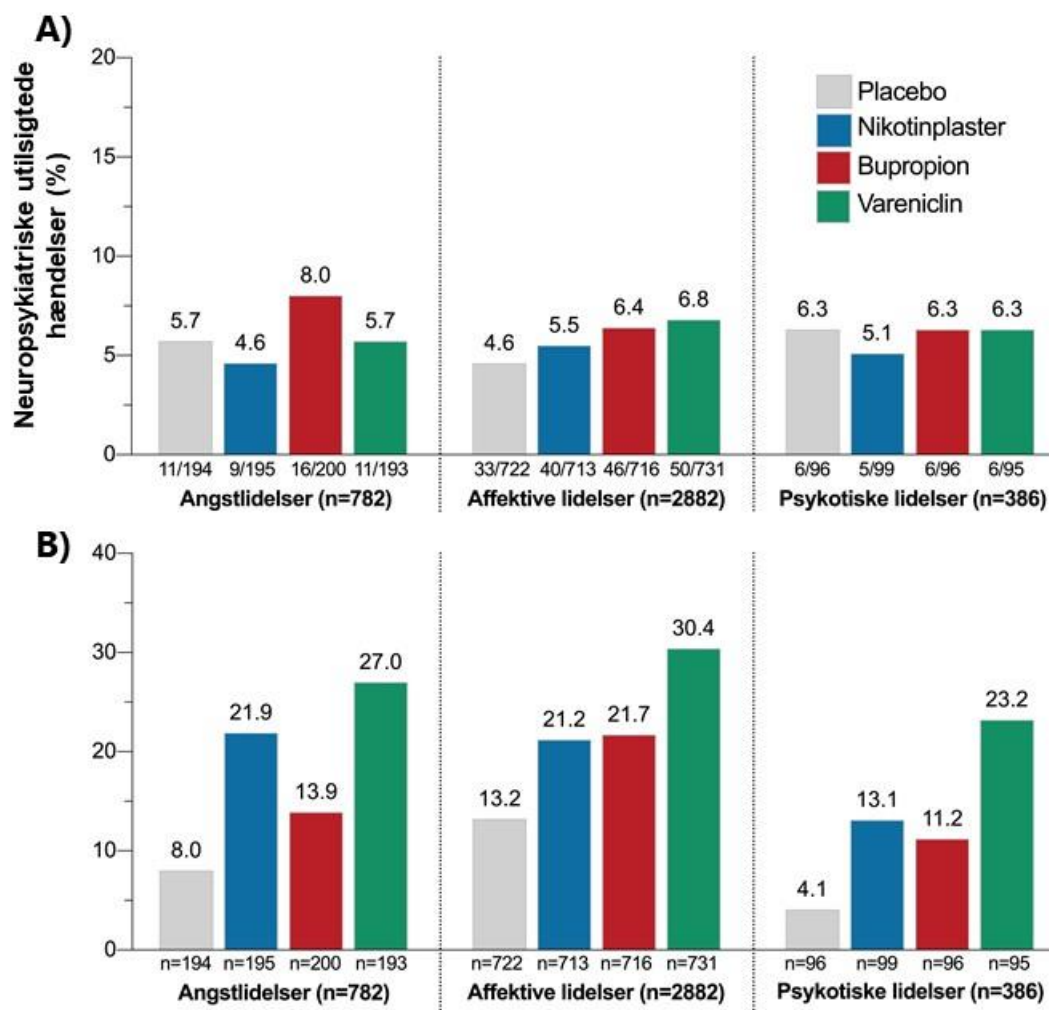
Af resultatet fra EAGLES-studiet vist i [Figur 9.2](#) ses det, at alle tre rygestopmidler virker bedre end placebo. Blandt personer med psykiske lidelser ses den største effekt for vareniclin, som giver 2-3-fold højere chance for succesfuldt rygestop sammenlignet med placebo: OR = 4,00 (3,20–5,00) for vedvarende afholdenhed i uge 9-12 og OR = 2,99 (2,33–3,83) for vedvarende afholdenhed i uge 9-24. Samme mønster tegner sig for personer uden psykiatriske diagnoser. Generelt er rygestopsuccessen moderat lavere blandt psykiatriske patienter.

Andre studier har vist, at kombinationen vareniclin og bupropion er mere effektivt end vareniclin alene (Zhong et al., 2019).

## 9.4. Succesrater fordelt på psykiatriske diagnoser

EAGLES trial er det største placebokontrollerede forsøg, der er foretaget på rygestopmedicin og er det første, hvor NST er sammenlignet med placebo på patienter med skizofreni (Evins et al., 2019b). Blandt de 4.092 personer med psykiatriske diagnoser var der 390 med psykotiske lidelser (primært skizofreni), 792 med angstlidelser og 2.910 med affektive lidelser (primært unipolar og bipolar depression). I [Figur 9.3](#) ses opgørelsen over effekten af placebo, NRT, bupropon og vareniclin på succesraterne. Der er flere interessante observationer. For det første er det slående, at placebo-succesraten blandt patienter med psykotiske lidelser kun er 4,1%. Da ikke-medicinsk rygestopbehandling har meget begrænset effekt på personer med skizofreni, betyder disse tal i praksis, at personer med skizofreni har ringe chancer for vedvarende rygestop, med mindre behandlingen inkluderer rygestopmidler. For den aktive behandling tegner der sig samme mønster på tværs af diagnoserne, som man ser hos personer uden psykiatriske diagnoser. Vareniclin er mest effektivt med en OR på 3,03 ved affektive lidelser, 4,55 ved angstlidelser og 6,93 ved psykotiske lidelser. Bupropion viste effekt på linje med NRT. Blandt patienter med angst, der brugte NRT ifm. rygestop, sås dog også en høj succesrate med en OR på 3,43.

Det skal nævnes, at succesraterne i Danmark generelt er noget højere end dem, der rapporteres i EAGLES-studiet. I et dansk studie var 38% af personer uden psykiske lidelser røgfri 6 måneder efter rygestop, imens det gjaldt for 30% af personer med psykiske lidelser (Rasmussen et al., 2018). I det danske studie var forskellen mellem succesraten ved de enkelte psykiske lidelser heller ikke så udtalt som i EAGLES-studiet.



Figur 9.3. Oversigt over succesraterne for vedvarende rygestop ved 9-12 uger efter rygestop fordelt på psykiatriske diagnoser. Figuren er baseret på værdier fra EAGLES-studiet (Evins et al., 2019a).

Blandt personer med psykiske lidelser er kognitive problemer en risikofaktor for tilbagefald efter succesfuldt rygestop, hvorfor kognitionsfremmende behandling sandsynligvis kan bidrage til at forbedre chancerne for at forblive røgfri (Valentine and Sofuoglu, 2018). Vareniclin har vist kognitionsfremmende effekter på tværs af forskellige kognitive domæner (Ashare et al., 2014; Ashare and McKee, 2012; Austin et al., 2014; Patterson et al., 2009; Rhodes et al., 2012), hvilket muligvis er en del af forklaringen på den højere succesrate ved vareniclin-behandling end ved andre rygestopbehandlinger.

Effekt af rygestopmedicin i perioden efter 24 uger (ca. et halvt år) er blevet undersøgt i flere randomiserede undersøgelser. Et systematisk review og metaanalyse af 28 randomiserede kontrollerede studier af rygestopmedicin på patienter med bipolar lidelse eller skizofreni viser, at vareniclin signifikant øger succesraten ved både tre måneder (RR) = 3,56 (1,82-6,96) og seks måneder (RR = 3,69 (1,08-12,60) (se afsnit 4.2.2 for forklaring af RR og andre mål for association mellem eksponering og udfald). Bupropion var signifikant effektiv ved tre måneder (RR = 3,96 (1,86 – 8,40)), særligt ved en dosis på 300 mg/dag, men der var ikke signifikant effekt efter seks

måneder (RR = 2,22 (0,52 - 9,47),  $p=0,28$ ). I et mindre studie på NST var der effekt i op til tre 3 måneder. Adfærds- og samtalerapi viste begrænset effekt i denne patientgruppe. Studiet konkluderer, at der er evidens for effekt af vareniclin efter 6 måneder, men at der ikke er evidens for, at NST eller bupropion virker i mere end 3 måneder (Pearsall et al., 2019).

Et retrospektivt studie på effekten af rygestopbehandling givet til personer med psykiske lidelser bekræftede, at vareniclin var mest effektivt. Når NST og bupropion blev brugt som reference (OR=1,00), viste vareniclin en OR på 3,26 (1,44–7,37) for succesfuldt rygestop (Okoli et al., 2017).

For nylig blev alle kliniske trials samlet, der har fulgt succesrater over tid. Dette var med henblik på at udvikle en matematisk model, der ved hjælp af samlede empiriske data fra follow-up ved forskellige tider efter rygestop kan forudsige afholdenheden til andre tidspunkter. Der blev udviklet en metode, som med stor præcision kan estimere afholdenheden til forskellige tidspunkter og derved give information om succesrater til tidspunkter, hvor der ikke er tilstrækkelig empiriske data. Med denne metode estimeres det, at afholdenheden ved 52 uger er 22,5% for vareniclin, 16,7% for bupropion, 13,0% for NRT og 8,3% for placebo (Jackson et al., 2019).

I det følgende omtales udfordringer og succesrater ved rygestopbehandling for forskellige psykiske lidelser.

## 9.5. Angst og rygestop

Nikotinabstinenser i forbindelse med rygestop er i sig selv karakteriseret ved affektive symptomer som angst, dysfori og irritabilitet (Hall et al., 2015; Shiffman et al., 2004). Omvendt er det blevet påvist, at rygestop reducerer selv-rapporteret panik-reaktivitet over for en potentielt panik-udløsende påvirkning (Abrams et al., 2017). I et 10-årigt prospektivt studie på risikoen for panikanfald reducerede rygestop markant risikoen for både ny forekomst af panikanfald (OR = 0,6 (0,4-0,97) og gentagne panikanfald (OR = 0,2 (0,1-0,5)), når der korrigeredes for confoundere (Bakhshai et al., 2016) (se afsnit [4.3.2](#)).

Ved rygestop oplever personer med angstlidelser imidlertid kortvarigt en kraftigere stigning i angst og en øget forventning om rygningens angstdæmpende effekt end personer uden angstlidelser. Af de forskellige angstsymptomer er denne forskel særligt koblet til nedsat stress-tolerance (Leventhal and Zvolensky, 2015; Schlam et al., 2019). Hertil kommer, at fysiske reaktioner under abstinensfasen opleves særligt angstfremkaldende hos personer med angstlidelser, da disse personer ofte har en øget opmærksomhed på kropslige og psykologiske tegn på angst og ubehag (f.eks. ændret puls, svedtendens, nedsat koncentrationsevne m.m.) (Leventhal and Zvolensky, 2015). På den måde bliver tobaksrygning blandt personer med angst en selvforstærkende adfærd, som dels bruges til at dulme angsten (falsk sikkerhedsadfærd, se afsnit [4.3.1](#)) dels er med til på sigt at vedligeholde eller forværre angsten.

Der er få studier på effekten af rygestopmidler til personer med angst, og studierne har generelt ikke været randomiserede og placebokontrollerede. I EAGLES trial (12 ugers behandling) indgik imidlertid 712 patienter med angst og 4028 ikke-psykiatriske kontrolpersoner. Det store antal patienter med angst muliggjorde en underinddeling i GAD (n=243), PTSD (n=192) og PD (n=277) til undersøgelse af vedvarende rygestop i perioden 9-12 uger efter rygestop (Ayers et al., 2019). Generelt havde patienter med angst lavere succesrate end kontrolpersoner uden psykiatrisk diagnose (7,7% vs. 13,7%). Effekten af behandlingen afhang af typen af angst. Hos patienter med

GAD var succesraterne 31,3% for vareniclin (20/64), 17,9% for bupropion (10/56), 17,2% for NST (10/58) og 9,2% for placebo (6/65). Dette følger mønsteret hos kontrolpersonerne, hvor succesraterne var 38,0% for vareniclin (382/1005), 26,1% for bupropion (261/1001), 26,4% for NST (267/1013) og 13,7% for placebo (138/1009) (se [Figur 9.2](#)). For patienter med PTSD var succesraterne 20,9% (9/43) for vareniclin, 10,6% (5/47) for bupropion, 23,4% (11/47) for NST og 9,1% (5/55) for placebo. For PD-patienter var succesraterne 29,0% (20/69) for vareniclin, 14,3% (11/77) for bupropion, 25,7% (18/70) for NST og 4,9% (3/61) for placebo. Der er flere interessante observationer. Succesraten ved placebobehandling var markant lavere hos patienter med PD end hos kontrolpersonerne uden angst (4,9% vs 13,7%). Endvidere er det bemærkelsesværdigt, at NST ser ud til at være næsten lige så effektivt som vareniclin hos patienter med PTSD (hhv. OR = 3,05 (0,64 - 14,47) og OR = 3,23 (0,67 - 15,67) eller PD (hhv. OR = 7,42 (1,37 - 40,35) og OR = 8,49 (1,57 - 45,78)), når man sammenligner med placebo. De meget kraftige effekter af både vareniclin og NST hos patienter med PD viser, at selvom denne gruppe har meget lav succesrate ved placebobehandling, er succesraten ved behandling med vareniclin eller NST sammenlignelig med succesraterne med disse behandlinger hos personer uden psykiske lidelser.

For både angst-kohorten og kontrol-kohorten var der generelt størst effekt af vareniclin, og effekten holdt sig ved follow-up 12 uger for patienter med GAD og for kontrolpersonerne. De gavnlige effekter af NST hos PD-patienter holdt sig også til uge 24. Neuropsykiatriske episoder forekom oftere ved PTSD (6,9%), GAD (5,4%), PD (6,2%) end hos kontrolpersonerne (2,1%), hvilket primært skyldes en generelt højere forekomst i denne gruppe. Sammenlignet med placebobehandling viste rygestopbehandling med nikotinsubstitutionsterapi, bupropion eller vareniclin ikke tegn på forværring af angst-symptomer eller forekomst af andre neuropsykiatriske symptomer (Ayers et al., 2019). Det bekræfter de mere overordnede resultater fra hele den psykiatriske kohorte ([Figur 9.2](#)) og fra underinddelingen i diagnostiske grupper ([Figur 9.3](#)) (Anthenelli et al., 2016; Evins et al., 2019a).

Bupropions effekt på rygestop hos patienter med angst er kun blevet testet i en enkelt anden RCT. I en lille dobbeltblindet trial på patienter med PTSD fik 10 bupropion og 5 placebo. Efter 6 måneder var 8 ud af 10 patienter i bupropion-gruppen stadig røgfri. Kun 1 ud af 5 patienter i placebo-gruppen var røgfri (Hertzberg et al., 2001). En RCT på 925 personer uden angst og 579 med angst randomiseret til bupropion, NST eller bupropion+NST fandt, at personer uden angst havde en signifikant effekt af monoterapi (OR = 2,35) og kombinationen (OR = 3,21), men ingen effekt af behandlingen på personer med angst (OR = 0,98 og 1,11) sammenlignet med placebo (Piper et al., 2011).

I et studie blev effekten af gratis NST undersøgt i personer med tidligere eller nuværende angst eller depression og i kontrolpersoner uden en sådan historik. I den første gruppe havde dem, der havde fået NST næsten 4 gange højere succesrate end dem, der ikke havde fået nogen behandling 7,2% (16/221) vs 2,0% (4/204) (OR = 3,90 (1,28-11,88)). Hos kontrolpersonerne var der også en klar effekt af NST, dog var denne mindre udtalt med en succesrate på 7,9% (22/279) vs 3,7% (11/294) (OR = 2,20 (1,05-4,63)) (Kushnir et al., 2016).

En kvalitativ undersøgelse viser, at betænkelighederne ved rygestop hos personer med angst primært er bekymringer om øget stress, frygten for at fejle og forventning om en stærk rygetrang (Tulloch et al., 2016). Kvantitativt er succesraten ved rygestop korreleret med stresstolerance og i mindre grad med den øgede følsomhed over for kropslige fornemmelser, som personer med angst oplever (Schlam et al., 2019). Øget følsomhed over for fysiske tegn på angst er dog forbundet med større risiko for at opleve bivirkninger ved NST (Zvolensky et al., 2017).

En integreret indsats, hvor symptomer på angst og depression integreres i rygestopbehandlingen, har vist større effekt end rygestopbehandling alene (O'Cleirigh et al., 2018). Der er ved brug af vareniclin til rygestopbehandling af PTSD-patienter fundet højere succesrate, når det blev kombineret med eksponeringsterapi (Foa et al., 2017).

**Opsummering:** Samlet set viser studierne, at personer med angst ikke er en homogen gruppe, når det gælder rygestop. Ved PD er der markant lavere succesrate end ved andre angstlidelser og psykiske lidelser generelt, imens succesraterne ved GAD minder om dem, som man ser hos personer uden psykisk lidelse. Til personer med angst generelt er vareniclin det mest effektive rygestopmiddel, men NST er muligvis lige så effektivt som vareniclin for personer med PTSD eller PD. PTSD og PD udmærker sig ved ekstraordinært god effekt af farmakologisk rygestopbehandling. Rygestopmedicin giver ikke øget risiko for neuropsykiatriske symptomer.

Udfordringer ved rygestop i denne gruppe er en bekymring for, at stress-niveauet stiger. Det stemmer med, at øget stress-følsomhed reducerer chancen for rygestop. En anden udfordring er, at fysiske reaktioner under abstinensfasen, eller som bivirkning ved NST, opleves særligt angstfremkaldende hos personer med angstlidelser. Det er derfor essentielt at integrere behandlingen af angst med rygestopbehandlingen.

## 9.6. Depression og rygestop

Ved rygestop opleves normalt en umiddelbar forværring af de depressive symptomer, og der er rapporter på, at rygestop hos sårbare personer direkte kan udløse depressive symptomer (Covey, 1999; Glassman et al., 2001). Dette kan imidlertid ikke bekræftes i systematiske undersøgelser; tværtimod tyder en række studier på, at rygestop på sigt reducerer depressive symptomer, og at symptomforbedring korrelerer med længden af rygestoppet (Lembke et al., 2007; Taylor et al., 2014b). Hos personer med depression er nedsat positiv affekt (nydelse, energi, entusiasme, engagement og motivation) koblet til øget nikotinafhængighed, kraftigere abstinenser og reduceret chance for succesfuldt rygestop (Mathew et al., 2017). Særligt forværringen af anhedoni i forbindelse med abstinensfasen er en faktor, der reducerer chancen for at forblive røgfri (Cook et al., 2015; Leventhal et al., 2014; Leventhal and Zvolensky, 2015).

Udover EAGLES-studiet er der kun få studier på rygestopmidler til behandling af tobaksafhængighed hos personer med depression. I et placebokontrolleret randomiseret studie af vareniclin givet i 12 uger var succesraterne 35,9% i vareniclin-gruppen (n=256) vs. 15,6% i placebo-gruppen (n=269) ved uge 9-12 (mindst 7 røgfrie dage ved uge 12: hhv. 46,1% og 20,1%). Ved follow-up 40 uger senere var succesraterne 20,3% vs. 10,4% for vedvarende afholdenhed i alle 52 uger (mindst 7 røgfrie dage ved uge 52: hhv. 28,5% og 17,5%) (Anthenelli et al., 2013). Af denne kohorte blev det sidenhen vist, at succesraterne ved både placebo og vareniclin var mere udtalt i EU end i USA (Doran et al., 2019).

I et studie blev bupropion eller placebo givet i kombination med NST og CBT i 13 uger. Succesraterne målt som mindst 7 røgfrie dage ved slutningen af de 13 uger var 36% (35/97) for bupropion+NST+CBT vs. 31% (32/102) for placebo+NST+CBT (Evins et al., 2008). I et studie på cancer-patienter med og uden depression var succesraterne for bupropion og placebo ved 12 uger hhv. 14,3% og 7,4%. Denne forskel sås også ved 27 uger. For personer uden depression var succesraterne for bupropion og placebo hhv. 31,4% vs 28,6% ved 12 uger og 19,8% vs 20% ved 27 uger (Schnoll et al., 2010).

NST er også blevet undersøgt i få studier. I et studie var afholdenheden ved 12 måneder 15,1% (19/126) for NST og 5,7% (4/70) for placebo (Kinnunen et al., 2008).

En metaanalyse på 5 trials med bupropion (n=410) viser en svag positiv effekt ift. placebo, dog ikke statistisk signifikant (RR = 1,37 (0,83-2,27)). Tilsvarende metaanalyse på 3 NST-trials (n=432) fandt ligeledes en positiv, men ikke signifikant effekt af NST versus placebo (RR = 1,17 (0,85-1,60)) (van der Meer et al., 2013).

I EAGLES-studiet indgik 2910 patienter med 'mood disorders', som både omfatter unipolar og bipolar depression ([Figur 9.3](#)). Det er derfor ikke muligt at konkludere direkte på effekter på unipolar depression, men de 2910 personer blev randomiseret til vareniclin, bupropion, NST eller placebo. Vedvarende afholdenhed i uge 9-12 var signifikant højere for alle tre rygestopmidler end for placebo: 30,4% for vareniclin (OR = 3,03 (2,13-4,32)), 21,7% for bupropion (OR = 1,91 (1,32-2,76)), 21,2% for NST (OR = 1,80 (1,24-2,61)) og 13,2% for placebo. Ingen af de aktive behandlinger gav øget forekomst af neuropsykiatriske symptomer, sammenlignet med placebo (Evins et al., 2019a).

**Opsummering:** Personer med depression har nedsat succesrate ved rygestop, og anhedoni lader til at være den vigtigste hindring for succesfuldt rygestop. Samlet set tyder det på, at rygestopmidlerne bupropion og NST har en begrænset effekt i personer med depression, men at vareniclin har en mere entydig effekt. Rygestopmedicin øger ikke risikoen for neuropsykiatriske symptomer i denne gruppe.

## 9.7. Bipolar lidelse og rygestop

Personer med BD har markant lavere succesrater ved rygestop end personer uden psykiske lidelser (OR = 0,34 (0,31-0,37)) (Jackson et al., 2015; Thomson et al., 2015). Øget angst og irritabilitet og nedsat stresstolerance i forbindelse med abstinenssymptomer besværliggør rygestop, særligt hos de mange bipolar-patienter, der har comorbid angst (George et al., 2012). Ligesom tobaksrygning kortvarigt kan reducere symptomer på BD, kan rygestop give en kortvarig symptomforværring. Case-rapporter har således peget på, at rygestop øger risikoen for mani (Benazzi, 1989; Labbate, 1992) eller depression (Glassman, 1993). Dette har dog ikke kunnet bekræftes i randomiserede kontrollerede undersøgelser eller metaanalyser (Heffner et al., 2019; Pearsall et al., 2019).

Der er kun få randomiserede studier på rygestop blandt personer med BD, og studierne har generelt været små. De eksisterende studier viser, at personer med BD har den næstlaveste succesrate sammenlignet med andre (laveste ses ved skizofreni) (Jackson et al., 2015; Thomson et al., 2015). Et nyligt systematisk review og metaanalyse på randomiserede trials på rygestopbehandling af patienter med BD eller skizofreni identificerede fem trials med BD-patienter (Pearsall et al., 2019). De fem studier viste samlet set, at vareniclin gav en succesrate på 24,8% vs. 7,3% i placebo-gruppen efter 3 måneder og 13,8% vs. 4,2% efter 6 måneder. Den samlede analyse viste, at bupropion var lige så effektivt som vareniclin op til 3 måneder, mens der ikke var signifikant effekt af bupropion ved 6 måneder. NST var mindre effektivt end både vareniclin og bupropion, men signifikant bedre end placebo, dog kun op til 3 måneder. Endvidere var der ingen signifikant effekt af samtale-terapi i denne gruppe. Endelig viste metaanalysen ingen forskel mellem de fire behandlinger på risikoen for neuropsykiatriske episoder (Pearsall et al., 2019).

I denne metaanalyse indgik ikke et nyligt større studie, som omfattede 285 patienter og 2794 raske kontrolpersoner randomiseret til vareniclin, bupropion, NST eller placebo i en undersøgelse af rygestop-effekter og psykiatriske bivirkninger (Heffner et al., 2019). Studiet af Heffner et al. viste overordnet - på tværs af alle behandlinger - at personer med BD havde halvt så høj succesrate som kontrolpersoner uden psykiatrisk diagnose, målt som fortsat afholdenhed i perioden 9-12 uger (13,3% vs. 22,8%) og 9-24 uger (8,1% vs. 15,6%) efter rygestop. Blandt personer med BD var succesraterne i perioderne 9-12 uger og 9-24 uger i de forskellige behandlingsgrupper følgende: vareniclin: hhv. 22,7% (17/75) og 12,0% (9/75), bupropion: hhv. 11,6 (10/86) og 8,1% (7/86); NRT: hhv. 7,7 (5/65) og 4,6% (3/65); placebo: hhv. 10,2% (6/59) og 6,8% (4/59). På tværs af alle behandlinger var neuropsykiatriske episoder, som kunne tilskrives selve rygestoppet, moderat lavere blandt personer med BD end blandt kontrolpersoner, når der korrigeredes for en generelt højere forekomst i BD-kohorten. I BD-kohorten var risikoen 1/11 for vareniclin, 2/10 for bupropion, 1/4 for NST og 1/5 for placebo. I kontrol-kohorten var risikoen 6/11 for varenicline, 5/14 for bupropion, 7/20 for NST og 4/19 for placebo. Endelig viste studiet, at symptomer på angst faldt efter rygestop uafhængig af behandling (Heffner et al., 2019). Studiet bekræfter således metaanalysen på tidligere studier.

**Opsummering:** Personer med BD har kun ca. halvt så høj succesrate ved rygestop som personer uden psykisk lidelse. Impulsivitet og stress er væsentlige hindringer for succesfuldt rygestop. Af rygestopmidler er vareniclin det mest effektive og NST mindst effektivt. Der er ikke risiko for forværring af symptomer ved rygestop, og rygestopmedicin øger ikke risikoen for neuropsykiatriske symptomer i denne gruppe.

## 9.8. Skizofreni og rygestop

Personer med skizofreni er generelt mere afhængige af tobak, oplever kraftigere rygetrang i forbindelse med rygestop og har værre nikotinabstinenser end personer uden skizofreni (Peckham et al., 2017; Tidey et al., 2014; Zeng et al., 2020). Disse faktorer bidrager til lavere succesrate ved rygestopforsøg. Til trods for dette er ønsket om at stoppe med at ryge lige så hyppigt blandt personer med skizofreni (Cather et al., 2017b). Succesraten uden medicin var 4,1%, når man ser på chancen for at være røgfri i perioden 9-12 uger efter rygestop (Evins et al., 2019a; Siskind et al., 2020; Tsoi et al., 2013). Samtidig er effekten af rygestopmedicin sammenlignet med placebo større blandt personer med skizofreni, end den er for personer uden psykiatriske diagnoser (Cather et al., 2017a; Cather et al., 2017b; Tsoi et al., 2013) (se [Figur 9.3](#)). Der er mange studier på rygestop og effekten af rygestopmidler ved skizofreni, men studierne er af meget varierende kvalitet. I det største placebokontrollerede studie (EAGLES-studiet) indgik 390 personer med skizofreni og 4028 ikke-psykiatriske kontrolpersoner (Anthenelli et al., 2016; Evins et al., 2019a). Dette er også det eneste studie på patienter med skizofreni, hvor alle tre rygestopmidler indgår. For personer med psykose var succesraterne 23,2% (22/95) for vareniclin, 11,2% (11/96) for bupropion, 13,1% (11/99) for NST og 4,1% (4/96) for placebo. Effekten af vareniclin var signifikant bedre end effekterne af bupropin eller NST, og alle behandlinger var markant bedre end placebo. Generelt var forekomsten af neuropsykiatriske episoder højere blandt personer med skizofreni eller andre psykiske lidelser end for kontrolpersonerne (ca. 4 procentpoint). Det afspejler en generelt højere forekomst i denne gruppe og er sandsynligvis ikke en konsekvens af rygestoppet. Der var ingen effekt af rygestopmidlerne på forekomsten af neuropsykiatriske episoder. I løbet af de 12 ugers behandling og 30 dages yderligere follow-up faldt symptomer på angst og depression i alle behandlingsgrupper (Evins et al., 2019a).



For nylig indgik data fra de 18 mest valide studier på effekterne af rygestopmidler til personer med skizofreni i et systematisk review, metaanalyse og netværksmetaanalyse (Siskind et al., 2020). Når alle studier blev samlet, var der følgende succesrater: 22% (48/215) for vareniclin, 18% (26/146) for bupropion og 9% (25/272) for NST. Alle rygestopmidler var signifikant bedre end placebo. Når man pooler effekten af placebo på tværs af studierne var succesraten kun 3,6% (22/614). Metaanalysen tager bl.a. højde for succesraterne i placebogrupperne i de enkelte studier. I studierne, hvor NST indgik, var succesraterne ved placebo meget lave, hvorved NST forholdsmæssigt giver større effekt, end de 9% antyder. Metaanalysen konkluderede således samlet, at vareniclin er mest effektiv (RR = 4,92 (2,99–8,09)) efterfulgt af NST (RR = 3,18 (1,82–5,56)), imens bupropion (RR = 2,84 (1,63–4,92)) var signifikant mindre effektivt end vareniclin. Endvidere konkluderede analysen, at rygestopmidler ikke øger risikoen for neuropsykiatriske episoder (Siskind et al., 2020).

Et andet nyligt systematisk review på både kontrollerede og ikke-kontrollerede (f.eks. open-label) studier før 2012 fandt også, at vareniclin var mest effektivt (RR = 5,07 (1,24-20,85)) sammenlignet med placebo, men her var bupropion samlet set næsten lige så effektiv (RR = 4,25 (1,50-12,01)). NST var mindst effektiv, (RR = 2,77 (1,40-5,48)). Endvidere var kombinationen bupropion+NST mere effektiv end NST alene (RR 2,42 (1,16 -5,05)) (Kozak and George, 2020).

Selvom chancen for succesfuldt rygestop er lavere blandt borgere med skizofreni end blandt borgere med andre psykiske lidelser eller borgere uden psykiske lidelser, udlignes forskellen ved behandling med vareniclin (Evins et al., 2017).

Udover fysiske helbredsfordele er de mest almindelige motiverende faktorer til et rygestop, at tobaksrygning er for dyrt, men indflydelse fra behandlere og familie er også en faktor (Tulloch et al., 2016). Betænkeligheder ved rygestop omhandler primært bekymring for, at rygetrangen bliver for stærk, men bekymring for øget stress og humørforandringer er også faktorer. Særligt kvinder nævner også bekymring for vægtøgning (Filia et al., 2014).

I et studie på 247 personer med skizofreni eller BD var 87 (35%) røgfri efter 12 ugers behandling med varenicline og kognitiv adfærdsterapi (CBT). Disse 87 personer blev randomiseret til fortsat CBT kombineret med enten placebo eller vareniclin (dobbelblindet) fra uge 12 til uge 64, dvs. et år yderligere. Efter et år var 45% af vareniclin-gruppen stadig røgfri, imod 15% af placebogruppen. Der var ingen forskel på symptomernes sværhedsgrad eller på bivirkninger (Evins et al., 2014). Typisk behandles med rygestopmedicin i 12 uger + evt. yderligere 12 uger. Resultatet af Evins et al. (2014) taler dog klart for, at rygestopbehandling fortsætter meget længere end de 12-24 uger, særligt for grupper, der er særligt sårbare over for tilbagefald.

**Opsummering:** Blandt personer med skizofreni er succesraten ved rygestop den laveste, når der ikke bruges rygestopmidler – kun omtrent 4% er røgfri 12 uger efter rygestop. De væsentligste hindringer er anhedoni, kognitive problemer og bekymring for rygetrang. Alle rygestopmidler giver en signifikant større succesrate, og vareniclin har konsistent vist sig at være den mest effektive behandling. Hverken rygestop eller rygestopmidlerne giver forværring af symptomer.

## 9.9. ADHD og rygestop

Rygestop hos patienter med ADHD kompliceres af, at abstinenssymptomer minder om symptomer på ADHD, herunder irritabilitet, angst og depressive symptomer, anhedoni, koncentrationsbesvær og impulsivitet (Field et al., 2006)(Field et al. 2006). Ydermere opleves nikotinabstinenser værre hos personer, der ryger og har ADHD sammenlignet med personer, der ryger og ikke har ADHD (Bidwell et al., 2018; Liebrez et al., 2016; McClernon et al., 2011).

Der er kun ganske få studier på rygestop og effekten af rygestopmidler på personer med ADHD.

Vareniclin's effekt på rygestop blev undersøgt i en RCT med 205 personer randomiseret til vareniclin (n=111) eller placebo (n=94) i 12 uger. I begge behandlingsgrupper var cigaretforbruget på knap 15 cigaretter/dag. Personer blev karakteriseret ud fra ADHD-selvrapporteringsskema som høj- eller lav- hyperaktive/impulsive (HI) og med opmærksomhedsforstyrrelser (IN). Rygestop ved 12 uger var associeret med hyperaktivitet/impulsivitet, men ikke opmærksomhedsforstyrrelser. Vareniclin reducerede signifikant abstinenssymptomer hos høj-HI, men ikke lav-HI. Personer med høj-HI behandlet med vareniclin (n=42) røg signifikant mindre end høj-HI placebo (n=35) (hhv. 3,06 vs. 7,69 cigaretter/dag). Hos personer med lav HI var effekten af vareniclin (n=69) ikke signifikant forskellig fra placebo (n=59) (hhv. 4,02 vs. 5,56 cigaretter/dag). Ved behandlingens afslutning havde vareniclin altså størst effekt på personer med høj HI. Mønsteret holdt sig ved follow-up 6 måneder senere. Her var det interessant, at de to vareniclin-grupper lå lige lavt (ca. 5 cigaretter/dag) og der var halvt så mange som i placebo-grupperne (Bidwell et al., 2017).

I en RCT på 57 børn/unge på 9-18 år, som ikke røg tobak, blev det undersøgt, hvorvidt bupropion reducerede risikoen for at begynde at ryge. I både bupropion-gruppen (n=28) og placebo-gruppen var ca. halvdelen i behandling med det centralstimulerende ADHD-middel methylphenidat. Der var ingen signifikant effekt af bupropion. Posthoc-analyse viste dog, at personerne i methylphenidat-behandling havde signifikant lavere risiko for at begynde at ryge (HR = 0,2 (0,08-0,89)) og signifikant lavere risiko for fortsat rygning (HR = 0,3 (0,11-0,85)) (Monuteaux et al., 2007).

I en open-label trial blev effekten af bupropion+NST på rygestop testet på 583 personer uden ADHD-diagnose (ingen placebo-gruppe). Af dem havde 43 symptomer på ADHD, heraf 23 med hyperaktive/impulsive træk ± opmærksomhedsforstyrrelser (HI±IN) og 20 kun med opmærksomhedsforstyrrelser (IN). 540 havde ingen ADHD-symptomer (kontrolpersoner). Personer med ADHD-symptomer havde signifikant lavere succesrate end kontrolpersonerne (OR = 0,54 (0,32-0,99)). Subgruppe-analyse viste, at dette primært skyldtes HI±IN (OR = 0,40 (0,19-0,82) (Covey et al., 2008)). Studiet understøtter, at impulsivitet er en større risikofaktor end opmærksomhedsforstyrrelser.

Hos personer uden en diagnose med ADHD har det vist sig, at impulsivitet er associeret med lav succesrate og øget risiko for tilbagefald (Doran et al, 2004; Krishnan-Sarin et al., 2007). I lyset af studiet, der viste, at vareniclin fortrinsvis har rygestop-effekt hos personer med høj impulsivitet, er det interessant, at behandling med ADHD-medicin (methylphenidat) kan nedsætte nikotinabstinenser (Gehricke et al., 2011). Udover impulsivitet er kognitive vanskeligheder en væsentlig hindring for succesfuldt rygestop (Valentine and Sofuoglu, 2018). ADHD-medicin forbedrer både opmærksomhed og impulsivitet. Hos personer med ADHD har ADHD-medicin således primært været associeret med nedsat tobaksrygning (Hammerness et al., 2013; Whalen et al., 2003; Wilens et al., 2008), men enkelte eksperimentelle studier har også vist, at ADHD-medicin kan øge tobaksrygning hos personer med ADHD (Vansickel et al., 2011). En metaanalyse af effekten af behandling

med ADHD-medicin som barn og risiko for senere udvikling af stofmisbrug fandt ikke nogen entydig positiv eller negativ association mellem ADHD-medicin og senere risiko for at "prøve at ryge" (Humphrey et al., 2013). En metaanalyse af effekten af ADHD-medicin hos voksne viser derimod, at der er et generelt reduceret nikotinafhængighed, særligt hos personer med svær ADHD (Schoenfelder et al., 2014). De tilsyneladende modstridende fund blev i efterfølgende analyser forklaret ved sværhedsgraden af ADHD. Den gavnlige effekt af ADHD-medicinen methylphenidat i forbindelse med rygestop tyder på at være associeret med graden af ADHD, således at methylphenidat øger chancen for succesfuldt rygestop hos patienter med svær ADHD, imens det har ingen eller endda negativ effekt på patienter med mildere grad af ADHD (Luo et al., 2015; Luo et al., 2019; Westover et al., 2015).

**Opsummering:** Personer med ADHD har sværere ved at stoppe med at ryge og oplever værre nikotinabstinenser ved rygestop. Impulsivitet er en vigtig hindring for rygestop. Vareniclin reducerer tobaksrygning blandt personer med ADHD. Der er brug for kontrollerede studier på rygestopmidler, men centralstimulerende ADHD-medicin reducerer tobaksrygning hos personer med svære ADHD-symptomer.

Tabel 9.1. Oversigt over faktorer, der kan være hindring for succesfuldt rygestop samt give risiko for tilbagefald. Krydserne indikerer faktorer, der udgør en særlig udfordring.

	Angst	Depression	Bipolar lidelse	Skizofreni	ADHD
Stressfølsomhed	X		X		
Anhedoni		X			
Tristhed		X			
Nikotin-trang			X	X	X
Koncentrationsbesvær				X	X
Impulsivitet			X		X
Fysiske tegn på abstinenser	X				

## 9.10. Psykiatrisk prognose og livskvalitet efter rygestop

Som beskrevet i [3.3](#) samt i afsnit [4.3](#) - [4.7](#) under hypoteser for årsagssammenhænge mellem tobaksrygning og psykisk lidelse er der god evidens for, at rygning er knyttet til en værre sygdomsprognose. Ud fra dette kan man forvente en symptomforbedring efter rygestop. Dette er ikke undersøgt for alle de diagnoser, der er omfattet af denne rapport, men der findes flere follow-up studier på patienter med angst og depression efter succesfuldt rygestop. I en metaanalyse af Taylor et al., 2014 sammenfattes 26 studier, der har undersøgt effekten af rygestop på angst, depression, stress og livskvalitet. Heraf var fire studier på psykiatriske kohorder. Effekterne blev beregnet som forskellen i standardiserede ændringer i symptom-score, hvor personer, der forblev røgfri sammenlignedes med personer, der enten ikke havde forsøgt rygestop eller var faldet tilbage til

tobaksrygning. De standardiserede ændringer spændte mellem en kvart og en halv standardafvigelse, hvilket svarer til effekt-størrelsen af antidepressiv medicin. Disse resultater gjaldt på tværs af forskellige kliniske populationer (se [Figur 9.4](#)) (Taylor et al., 2014b). Selvom det kan bruges til at overbevise patienter om, at de ikke behøver frygte en langvarig symptomforværring, har der været rejst spørgsmål om, hvorvidt symptomforbedringen delvist ville være indtruffet alligevel, og at succesfuldt rygestop kan tænkes at være et resultat af en bedring i symptomerne. Forfatterne har imidlertid taget højde for dette ved at inddrage information om ændringer i symptomer før rygestopet iværksattes.

Et andet studie har vist, at symptomforbedringerne er 'dosisafhængige', således at symptomerne forbedres i nogen grad ved reduktion i antal daglige cigaretter, mens en mere markant forbedring ses ved totalt og længerevarende rygestop (Lechner et al., 2019). Da et totalt rygestop kan virke uoverskueligt for nogen borgere, vil mindre delmål om rygereduktion således også kunne gavne både fysisk og psykisk.

Andre systematiske reviews og meta-analyser af rygestopbehandling af personer med psykiske lidelser bekræfter, at rygestop ikke forværrer psykisk lidelse, men tværtimod er associeret med en forbedring (Banham and Gilbody, 2010; Ragg et al., 2013; Secades-Villa et al., 2017). Rygestop i ikke-psykiatriske kohorter har ligeledes vist nedsat angst, stress og depression (Zarghami et al., 2018).

Selvom rygestopmidler er mindst lige så effektive til personer med psykiske lidelser som til personer uden psykiske lidelser, bliver rygestopmidler brugt mindre af personer med psykiske lidelser. Særligt bupropion og vareniclin bliver anvendt mindre hyppigt end NST. Et studie af rygestopbehandling af personer med og uden psykisk sygdom inkluderede data fra 654 almene praksiser i Storbritannien og konkluderede, at vareniclin blev anvendt signifikant mindre end NST, selvom vareniclin var mere effektiv og var forbundet med bedre mental sundhed på sigt end NST-behandling (Taylor et al., 2020). Tilsvarende sammenlignede et retrospektivt kohortestudie på 618.497 personer uden psykiatriske diagnoser hhv. vareniclin og bupropion med NRT på sandsynligheden for psykiatrisk indlæggelse inden for det første år efter rygestop. Sammenlignet med personer behandlet med NRT var der 35% lavere 1-års risiko for indlæggelse hos personer behandlet med vareniclin, men 21% højere risiko hos personer behandlet med bupropion (Carney et al., 2020).

Tobaksafhængighed er som nævnt i afsnit [4.5](#) og [4.9](#) associeret med selvmordsforsøg. Et studie viste, at dette stadig er tilfældet efter der er justeret for anden psykisk lidelse, fysisk sygdom og sociodemografiske faktorer (adjusted odd ratio (AOR) = 1,78 (1,48 - 2,15)). Det gælder også tobaksafhængighed og selvmordsforsøg inden for det seneste år (AOR = 1,77 (1,02 - 3,06)). Succes med rygestop er derimod associeret med markant lavere forekomst af selvmordsforsøg (AOR = 0,15 (0,05 - 0,43)) (Yaworski et al., 2011).

Når disse studier sammenholdes med større studier fra de seneste 5 år, hvor Mendelsk randomisering har været anvendt i kombination med GWAS, og ikke mindst med de fælles neurobiologiske mekanismer bag tobaksrygning og psykiske lidelser, er der god grund til at forvente, at rygestop vil forbedre langtidsprognosen af psykiske lidelser.

Outcome and population (No of studies)	Effect estimate standardised mean difference (95% CI)	Test for subgroup differences
<b>Anxiety</b>		
Overall	-0.37 (-0.70 to -0.03)	—
General (3)	-0.48 (-0.81 to -0.15)	$\chi^2=2.77$ , P=0.10
Pregnant (1)	-0.06 (-0.42 to 0.30)	
<b>Depression</b>		
Overall	-0.25 (-0.37 to -0.12)	—
General (5)	-0.30 (-0.48 to -0.12)	$\chi^2=5.86$ , P=0.053
Psychiatric condition (3)	-0.39 (-0.63 to -0.14)	
Pregnant (2)	-0.07 (-0.23 to 0.09)	
<b>Mixed anxiety and depression</b>		
Overall	-0.31 (-0.47 to -0.14)	—
General (3)	-0.32 (-0.53 to -0.11)	$\chi^2=0.08$ , P=0.96
Psychiatric condition (1)	-0.21 (-1.07 to 0.65)	
Chronic physical and/or psychiatric condition (1)	-0.29 (-0.57 to -0.01)	
<b>Psychological quality of life</b>		
Overall	0.22 (0.09 to 0.36)	—
General (3)	0.15 (-0.01 to 0.30)	$\chi^2=5.25$ , P=0.25
Psychiatric condition (1)	0.40 (-0.03 to 0.83)	
Chronic physical and/or psychiatric condition (1)	0.60 (0.17 to 1.03)	
Chronic physical condition (1)	0.16 (-0.11 to 0.43)	
Postoperative (1)	0.62 (-0.27 to 1.51)	
<b>Positive affect</b>		
Overall	0.40 (0.09 to 0.71)	—
Chronic physical and/or psychiatric condition (1)	0.47 (0.04 to 0.90)	$\chi^2=3.95$ , P=0.11
General (1)	0.16 (-0.14 to 0.46)	
Psychiatric condition (1)	0.68 (0.24 to 1.12)	
<b>Stress</b>		
Overall	-0.27 (-0.40 to -0.13)	—
General (2)	-0.32 (-0.52 to -0.12)	$\chi^2=0.51$ , P=0.48
Chronic physical condition (1)	-0.22 (-0.40 to -0.04)	

Figur 9.4. Oversigt over langtidseffekter af rygestop på angst, depression, stress, livskvalitet og positiv affekt blandt forskellige kliniske populationer (Taylor et al., 2014b). Tabellen er reproduceret under licensen <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/legalcode>.

### 9.11. Samlet om rygestop og rygestopmidler

- Ønske om rygestop er hyppigt blandt personer med psykisk sygdom.
- Der er generelt lavere succesrater hos patienter med psykiske lidelser, særligt ved skizofreni, panikangst og BD.
- På sigt er rygestop forbundet med reduktion i både psykiatriske symptomer og selvmord.
- Rygestop kan give forbigående abstinenssymptomer, der kan tolkes som en forværring af symptomer. Det er vigtigt at identificere bekymringer hos patienten og adressere disse.
- Rygestopmedicin er ikke forbundet med øget risiko for neuropsykiatriske episoder eller forværring af den grundlæggende tilstand.

- Rygestopmidler øger succesraten ved rygestop i lige så høj grad blandt personer med psykisk lidelse som i den generelle befolkning.
- Vareniclin er generelt set signifikant mere effektivt end NST og bupropion.
- Personer med angst er en heterogen gruppe, når det gælder effekt af rygestopmidler. Personer med GAD har bedst effekt af vareniclin, og omtrent samme effekt af bupropion og NST. Det minder om mønsteret i bipolar depression, skizofreni og personer uden psykiske lidelser. Hos patienter med PD eller PTSD lader det derimod til, at NST er lige så virksomt som vareniclin.
- Personer med psykiske lidelser kan have behov for længere tid behandling med rygestopmidler end andre grupper. Succesraten ved rygestopbehandling øges, når det integreres med den psykiatriske behandling.

## 10. Konklusion

Tobaksrygning i den generelle befolkning har overordnet set været støt faldende gennem de sidste 50 år, men blandt personer med psykiatriske diagnoser har der ikke været nogen væsentlig ændring i forekomsten – selvom ønsket om rygestop i denne gruppe ligger på samme niveau som hos resten af befolkningen.

Halvdelen af alle dødsfald blandt personer med psykiatriske diagnoser skyldes tobaksrygning.

De somatiske helbredsmæssige konsekvenser af tobaksrygning er velkendte, men der er mindre viden om de psykiatriske konsekvenser. Det er også evident, at tobaksrygning er en risikofaktor for udvikling af psykiske lidelser, særligt hvis det påbegyndes i teenageårene. Selvom der er god evidens for, at tobaksrygning kan benyttes til akut at selvmedicinere psykiatriske symptomer eller bivirkninger ved psykofarmaka, er det også veldokumenteret, at tobaksrygning på sigt forværrer psykiatriske symptomer.

Trods en udbredt bekymring blandt patienter og behandlere om symptomforværring, er en sådan forværring knyttet til abstinenser og er derfor forbigående. Rygestop er således vist at være forbundet med en gradvis bedring af psykiatriske symptomer.

Personer med psykiske lidelser har sværere ved at opnå et varigt rygestop. En målrettet indsats er derfor særligt nødvendig i denne gruppe.

De væsentligste faktorer for et succesfuldt rygestop i denne gruppe er:

- 1) Viden om effekter af tobaksrygning og rygestop for psykisk sygdom.
- 2) Opmærksomhed på mulig akut og forbigående symptomforværring og behandlingen heraf.
- 3) En fokuseret indsats for at støtte patienter og borgere i at fastholde rygestopbehandlingen, herunder støtte til at fokusere på rationale ved rygestop og til at udvikle strategier til at håndtere udfordringerne ved at forblive røgfri og fastholde behandlingen (Hollands et al., 2019).
- 4) Viden om farmakokinetiske og –dynamiske interaktioner mellem tobaksrøg og psykofarmaka
- 5) Viden om farmakokinetiske og –dynamiske interaktioner mellem bupropion og psykofarmaka.

Nærværende rapport har belyst Punkt 1, 2, 4 og 5.

### Hovedkonklusioner

- Halvdelen af alle patienter med psykiatriske diagnoser dør af tobaksrygning.
- Tobaksrygning er en risikofaktor for udvikling og forværring af psykiske lidelser.
- Trods risiko for kortvarig symptomforværring vil rygestop generelt forbedre psykiatriske symptomer.

- Rygestop kan nødvendiggøre, at psykofarmaka dosisreduceres, særligt psykofarmaka, der metaboliseres af CYP1A2, men også psykofarmaka, der metaboliseres af CYP2C19 og/eller CYP3A4, idet disse tre enzymer induceres af tobak. Se [Tabel 12.1](#).
- Rygestopmedicin øger chancen for succesfuldt rygestop blandt personer med psykiatriske diagnoser.
- Nikotin-substitutionsterapi (NST) og bupropion øger chancen med faktor 1,5-2,0 sammenlignet med placebo. Der er ikke evidens for, at NST eller bupropion har effekt længere end seks måneder.
- Bupropion kan nødvendiggøre, at psykofarmaka dosisreduceres. Da bupropion og dens metabolitter er potente CYP2D6-hæmmere, vil plasmakoncentration af psykofarmaka, der er CYP2D6-substrater sandsynligvis stige med mindre der dosisreduceres.
- Vareniclin øger chancen med faktor 2-3, dog endnu mere blandt personer med bipolar lidelse eller skizofreni. Der er evidens for, at vareniclin øger chancen for succesfuldt rygestop indtil mindst et år.
- NST og vareniclin har ingen relevante interaktioner med psykofarmaka.
- Modsat tidligere antagelser - og tidligere advarsler fra Food and Drug Administration i USA - øger bupropion og vareniclin ikke risikoen for neuropsykiatriske hændelser. Det vurderes på baggrund af denne litteraturgennemgang, at både NRT, bupropion og vareniclin kan anvendes i forbindelse med rygestop blandt personer med psykiske lidelser.



# 11. Litteratursøgning

## 11.1. Baggrund og rationale

For at identificere humane studier på effekten af rygestop eller rygestopmedicin på behovet for psykofarmaka, er litteratursøgningen foretaget 15. marts 2020 som en bloksøgning bestående af tre blokke i hhv. Pubmed og Embase.

## 11.2. Søgestrategi og søgestreng

Et tidligere søgning viste, at der var et meget begrænset antal studier på effekten af tobaksrygning på behovet for psykofarmaka ved rygestop, hvorimod der var en del studier på effekten af tobaksrygning på psykofarmaka. Dette kan give vigtig information om forskelle på klinisk effekt eller koncentration i blodplasma mellem rygere og ikke-rygere, som kan bruges til at estimere effekterne af rygestop. Hertil kommer den planlagte effekt af rygestopmidler på behovet for psykofarmaka.

Strategien blev derfor udvidet til at inkludere søgninger på 1) psykofarmaka; 2) tobaksrygning, rygestop og rygestopmedicin og 3) kliniske studier, case-rapporter og review-artikler.

Søgninger blev foretaget med både kontrollerede emneord og fritekst-søgninger. Da søgningen på stofnavne i Pubmed med fritekstsøgninger omfattede alle de referencer, der fremkom ved Mesh-søgninger, fremgår kun fritekstsøgningen her. Kun generiske stofnavne indgik i Blok 1. I Blok 2 indgik dog også handelsnavne på rygestopmedicin.

### Pubmed-søgning

#### Blok 1:

*acamprosate OR agomelatine OR alprazolam OR amisulpride OR amitriptyline OR amoxapine OR ("amitriptyline, chlordiazepoxide drug combination"[Supplementary Concept]) OR "Amphetamine"[Mesh] OR amphetamine OR "Dextroamphetamine"[Mesh] OR dextroamphetamine) OR dexamphetamine OR d-Amphetamine OR "d Amphetamine" OR aripiprazole OR asenapine OR atomoxetine OR baclofen OR brexpiprazole OR ("Buprenorphine, Naloxone Drug Combination"[Mesh]) OR buprenorphine OR bupropion OR buspirone OR carbamazepine OR oxcarbazepine OR cariprazine OR chlordiazepoxide OR chlorpromazine OR citalopram OR chlormethiazole OR clomipramine OR clonazepam OR clonidine OR clorazepate OR clozapine OR cyamemazine OR desipramine) OR desvenlafaxine OR diazepam OR diphenhydramine OR disulfiram OR donepezil OR dosulepin OR doxepin OR duloxetine OR escitalopram OR estazolam OR eszopiclone OR flibanserin OR flumazenil OR flunitrazepam OR fluoxetine OR flupenthixol OR fluphenazine OR flurazepam OR fluvoxamine OR gabapentin OR galantamine OR guanfacine OR haloperidol OR hydroxyzine OR iloperidone OR imipramine OR isocarboxazid OR lamotrigine OR levomilnacipran OR lisdexamphetamine OR lithium OR lofepramine OR lofexidine OR lorazepam OR lormetazepam OR loxapine OR lurasidone OR maprotiline OR melatonin OR memantine OR methadone OR methylphenidate OR mianserin OR midazolam OR milnacipran OR mirtazapine OR moclobemide OR modafinil OR nalmefene OR naloxone OR naltrexone OR nefazodone OR nitrazepam OR nortriptyline OR olanzapine OR oxazepam OR paliperidone OR paroxetine OR perospirone OR perphenazine OR phenelzine OR pimavanserin OR pimozide OR pipotiazine OR*

*pitolisant OR pramipexole OR prazosin OR pregabalin OR promethazine OR protriptyline OR quazepam OR quetiapine OR ramelteon OR reboxetine OR risperidone OR rivastigmine OR selegiline OR sertindole OR sertraline OR (sodium oxybate) OR "Sodium Oxybate"[Mesh] OR gamma-Hydroxybutyrate OR GHB OR sulpiride OR suvorexant OR tandospirone OR temazepam OR thioridazine OR tianeptine OR topiramate OR tranlycypromine OR trazodone OR triazolam OR trifluoperazine OR trimipramine OR valproate OR varenicline OR venlafaxine OR vilazodone OR vortioxetine OR zaleplon OR ziprasidone OR zolpidem OR zopiclone OR zotepine OR zuclopenthixol*

Resultat: 473.771 artikler

**Blok 2:** En alfabetisk liste over psykofarmaka blev søgt med begrænsning til referencer, hvor stoffet nævnes i titel, abstract eller nøgleord:

*Smoking"[Mesh] OR smoking OR "Tobacco Smoking"[Mesh] OR "Tobacco Smoking" OR "Tobacco Use"[Mesh] OR "Tobacco Use" OR "Cigarette Smoking"[Mesh] OR "Cigarette Smoking" OR "Smokers"[Mesh] OR Smokers OR "Tobacco Use Disorder"[Mesh] OR "Tobacco Use Disorder" OR "Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation" OR "Tobacco Use Cessation Devices"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation Devices" OR "Smoking"[Mesh] OR smoking OR "Smoking Cessation Agents"[Mesh] OR "Smoking Cessation Agents" OR "Smoking Cessation"[Mesh] OR "Smoking Cessation" OR "Smoking Reduction"[Mesh] OR "Smoking Reduction" OR "Quitting Smoking" OR "Giving Up Smoking" OR "Stopping smoking" OR "Smoking Cessation Agents"[Pharmacological Action] OR "Smoking Cessation Agents" OR "Varenicline"[Mesh] OR varenicline OR Chantix OR Varenicline Tartrate OR "Bupropion"[Mesh] OR bupropion OR Amfebutamone OR Wellbutrin OR Zyban OR Bupropion OR "Bupropion Hydrochloride" OR Zyntabac OR "Nicotine"[Mesh] OR nicotine*

Resultat: 322.904 artikler

**Blok 3:**

*"Clinical Trial" OR "Clinical Study" OR "Clinical Trial, Phase I" OR "Clinical Trial, Phase II" OR "Clinical Trial, Phase III" OR "Clinical Trial, Phase IV" OR "Comparative Study" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Observational Study" OR "Pragmatic Clinical Trial" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Multicenter Study" OR "Meta-Analysis" OR "Systematic Review" OR "open-label" OR "case study" OR "review" OR "Clinical Trials" OR "Clinical Studies" OR "Clinical Trials, Phase I" OR "Clinical Trials, Phase II" OR "Clinical Trials, Phase III" OR "Clinical Trials, Phase IV" OR "Comparative Studies" OR "Controlled Clinical Trials" OR "Observational Studies" OR "Pragmatic Clinical Trials" OR "Randomized Controlled Trials" OR "Multicenter Studies" OR "Meta-Analyses" OR "Systematic Reviews" OR "open-label" OR "case studies" OR "reviews"*

Resultat: 6.355.276 artikler

**Samlet (kombination af blok 1, 2 og 3): 5.435 artikler**

### Embase-søgning

**Blok 1:** En alfabetisk liste over psykofarmaka blev søgt med begrænsning til referencer, hvor stoffet nævnes i titel, abstract eller nøgleord:

*(aripiprazole or asenapine or atomoxetine or baclofen or brexpiprazole or buprenorphine or bupropion or buspirone or carbamazepine or oxcarbazepine or cariprazine or chlordiazepoxide or*

*chlorpromazine or citalopram or Chlormethiazole or clomipramine or clonazepam or clonidine or clorazepate or clozapine or cyamemazine or desipramine or desvenlafaxine or diazepam or diphenhydramine or disulfiram or donepezil or dosulepin or doxepin or duloxetine or escitalopram or estazolam or eszopiclone or flibanserin or flumazenil or flunitrazepam or fluoxetine or flupenthixol or fluphenazine or flurazepam or fluvoxamine or gabapentin or galantamine or guanfacine or haloperidol or hydroxyzine or iloperidone or imipramine or isocarboxazid or lamotrigine or levomilnacipran or lisdexamphetamine or lithium or lofepramine or lofedidine or lorazepam or lormetazepam or loxapine or lurasidone or maprotiline or melatonin or memantine or methadone or methylphenidate or mianserin or midazolam or milnacipran or mirtazapine or moclobemide or modafinil or nalmefene or naloxone or naltrexone or nefazodone or nitrazepam or nortriptyline or olanzapine or oxazepam or paliperidone or paroxetine or perospirone or perphenazine or phenelzine or pimavanserin or pimozide or pipotiazine or pitolisant or pramipexole or prazosin or pregabalin or promethazine or protriptyline or quazepam or quetiapine or ramelteon or reboxetine or risperidone or rivastigmine or selegiline or sertindole or sertraline or gamma-Hydroxybutyrate or GHB or sulpiride or suvorexant or tandospirone or temazepam or thioridazine or tianeptine or topiramate or tranlycypromine or trazodone or triazolam or trifluoperazine or trimipramine or valproate or varenicline or venlafaxine or vilazodone or vortioxetine or zaleplon or ziprasidone or zolpidem or zopiclone or zotepine or zuclopenthixol).ab,kw,ti.*

Resultat: 455.685 artikler

**Blok 2:** tobaksrygning, rygestop og rygestop-lægemidler søgt som en kombination af kontrolrede emneord og fritekst-søgninger. Ingen begrænsning til titel, abstract eller nøgleord.

Kontrollerede emneord: *cigarette smoking/ or smoking/ or smoking cessation/ or smoking reduction/ or smoking cessation agent/ or varenicline/ or amfebutamone/ or nicotine/*

Fritekstsøgning: *tobacco use\*.mp. or cigarette smoking\*.mp. or smoker.mp. or smokers.mp. or "Tobacco Use Disorder".af. or "Tobacco Use Cessation".af. or smoking cessation.mp. or Smoking Reduction.af. or smoking Cessation Agents.mp. or Smoking Cessation or Smoking Reduction or Quitting Smoking or Giving Up Smoking or Stopping smoking or varenicline or Chantix or Varenicline Tartrate or Champix or Amfebutamone or Wellbutrin or Zyban or Bupropion or Bupropion Hydrochloride or Zyntabac or nicotine*

Resultat: 467.023 artikler

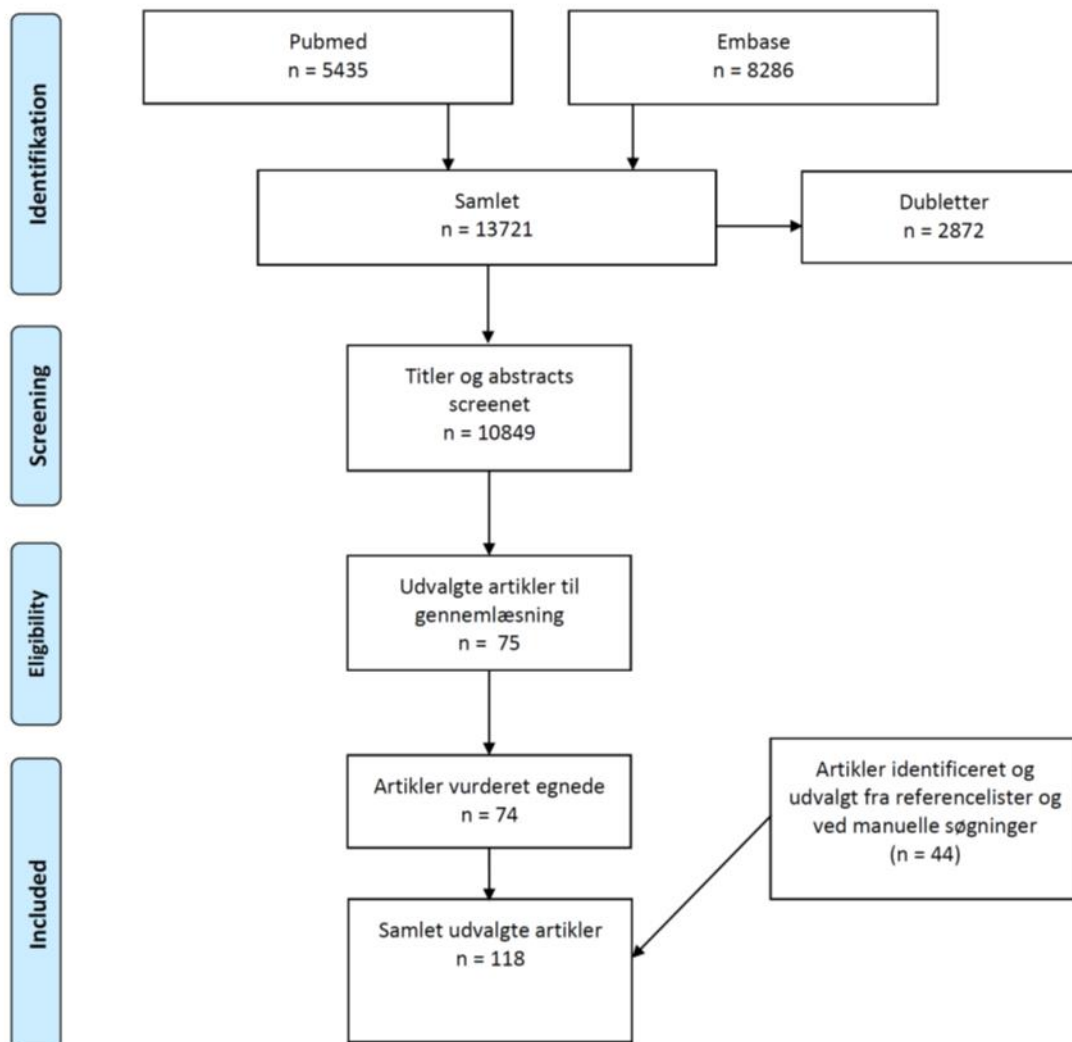
**Blok 3:** søgning på kliniske studier, case-studier, reviews og metaanalyser

*(Clinical Trial or Clinical Study or Clinical Trial, Phase I or Clinical Trial, Phase II or Clinical Trial, Phase III or Clinical Trial, Phase IV or Comparative Study or Controlled Clinical Trial or Observational Study or Pragmatic Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Multicenter Study or Meta-Analysis or Systematic Reviews or open-label or case study or review or Clinical Trials or Clinical Studies or Clinical Trials, Phase I or Clinical Trials, Phase II or Clinical Trials, Phase III or Clinical Trials, Phase IV or Comparative Studies or Controlled Clinical Trials or Observational Studies or Pragmatic Clinical Trials or Randomized Controlled Trials or Multicenter Studies or Meta-Analyses or Systematic Reviews or open-label or case studies or reviews).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]*

Resultat: 9.142.087 artikler

**Kombination af blokke: 1, 2 og 3: 8.286 artikler**

### 11.3. Søgeresultat



En del af de identificerede artikler vedrørende effekt af tobaksrygning, rygestop eller rygestopmedicin på farmakokinetikken af psykofarmaka er baseret på meget små samples, og enkelte artikler er case-rapporter. I gennemgangen af studier vedrørende de enkelte stoffer i afsnit [6](#) og [8](#) (summeret i hhv. [Tabel 12.1](#) og [Tabel 13.1](#)) omtales studierne størrelse og design samt væsentlige forhold, der kan lede til bias i konklusionerne. Alle identificerede studier er således inkluderet og præsenteret, men ovennævnte faktorer indgår i vurderingen af studierne og derved i den samlede konklusion for hvert stof.

## 12. Tabel over studier på effekt af tobaksrygning eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka

Tabel 12.1. Oversigt over studier, der har undersøgt effekten af tobaksrygning og/eller rygestop på farmakokinetikken af psykofarmaka. Tabellen er inddelt efter stofklasser og studierne er rapporteret i kronologisk rækkefølge efter udgivelsesår. Oversigt over studier på effekten af rygning og rygestop på dosis og farmakokinetikken af psykofarmaka. I venstre kolonne angiver pilene  $\uparrow$   $\downarrow$   $\leftrightarrow$ , om plasmakoncentrationen af stoffet er steget, faldet eller er uændret. Plasmakoncentration af et stof angives som [stof]. C/D-ratio = plasmakoncentration/daglig dosis, dvs. den relative plasmakoncentration, når der tages højde for dosis;  $C_{max}$  = den maksimale plasmakoncentration;  $t_{max}$  = tiden til den maksimale plasmakoncentration nås;  $t_{1/2}$  = halveringstid; clearance = det volumen plasma, der teoretisk renses for det givne stof per tidsenhed per kilo kropsvægt (mL/time/kg). Clearance er omvendt proportional med plasmakoncentrationen.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Tricykliske antidepressiva (TCA)</b>							
<b>Amitriptylin (AMI) <math>\leftrightarrow</math></b>  <b>Aktiv metabolit: Nortriptylin (NTR)</b>	<b>AMI:</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP2D6</b> CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4 <b>NTR:</b> <b>CYP2D6</b>	Undersøgelse af effekt af alder, race, køn og tobaksrygning på steady-state plasmakoncentration af AMI eller NTR (se data NTR fra samme reference NTR nedenfor) hos patienter med depression behandlet med enten AMI eller NTR.	18/17 ♀: -/- ♂: -/-	-	Ingen signifikant effekt af rygning ( $\geq 10$ cigaretter/dag) på plasma [AMI]. Effekt på metabolitten NTR ikke rapporteret. Dog blev andre patienter i samme studie givet NTR (se nedenfor).	(Ziegler and Biggs, 1977)	Lille sample.
<b>Amitriptylin <math>\leftrightarrow</math></b>  <b>Aktiv metabolit: Nortriptylin (NTR) <math>\leftrightarrow</math></b>	<b>AMI:</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP2D6</b> CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4  <b>NTR:</b> <b>CYP2D6</b>	Undersøgelse af, hvordan [AMI] og [NTR] afhænger af dosis, race, køn, alder og rygning hos patienter behandlet med AMI.	74 i alt ♀: 53 i alt -/- * ♂: 21 i alt -/- *	28	Ingen signifikant korrelation mellem antal cigaretter/dag og plasma [AMI] eller [NTR].	(Rickels et al., 1983)	*Ingen angivelse af antal personer, der ryger/ikke ryger.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Nortriptylin (NTR) ↔</b>	<b>CYP2D6</b>	Undersøgelse af effekt af alder, race, køn og tobaksrygning på steady-state plasmakoncentration af NTR eller AMI (se data for AMI fra samme reference ovenfor) hos patienter med depression behandlet med enten AMI eller NTR.	19/11 ♀: -/ ♂: -/	-	Ingen signifikant forskel på plasma [NTR] hos rygere (≥10 cigaretter/dag) og ikke-rygere.	(Ziegler and Biggs, 1977)	Lille sample.
<b>Nortriptylin (NTR) ↔</b>	<b>CYP2D6</b>	Undersøgelse af om tobaksrygning påvirker plasma [NTR]	22/31 ♀: 20/22 ♂: 2/9	21	Ingen signifikant effekt af rygning (≥10 cigaretter/dag) på plasma [NTR].	(Norman et al., 1977)	Lille sample.
<b>Nortriptylin (NTR) ↓</b>	<b>CYP2D6</b>	Undersøgelse af effekt af tobaksrygning på farmakokinetiske parametre for NTR hos patienter med depression.	9/15 ♀: 5/9 ♂: 4/6	42	Total plasma [NTR] signifikant (25%) lavere hos rygere end ikke-rygere; dog ingen signifikant forskel i frit plasma [NTR] eller t½.	(Perry et al., 1986) Perry et al., 1986	Lille sample. Rygere (gnsn. 36 cigaretter/dag) var signifikant yngre end ikke-rygere (hhv. gnsn. 36 vs 54 år).
<b>Amitriptylin + nortriptylin (AMI + NTR) ↓</b>  <b>Nortriptylin (NTR) ↓</b>	<b>AMI:</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP2D6</b> CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4  <b>NTR:</b> <b>CYP2D6</b>	En undersøgelse af effekt af tobaksrygning på patienter med depression i behandling med AMI+NTR eller NTR alene.	50/38 ♀: -/ ♂: -/	-	<u>AMI+NTR-behandling:</u> Rygere havde signifikant (32%) lavere kombineret plasma [AMI]+[NTR] end ikke-rygere.  <u>NTR-behandling:</u> Rygning forbundet med signifikant (43%) lavere plasma [NTR] end ikke-rygning.	(Linnoila et al., 1981)	Ved behandling med AMI+NTR bidrager både NTR administration og metabolismen af AMI til NTR-niveauet i plasma.
<b>Amitriptylin (AMI) ↓</b>  <b>Nortriptylin (NTR) ↔</b>	<b>CYP2C19</b> <b>CYP2D6</b> CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af AMI.	163/340 ♀: 88/197 ♂: 75/143	43	Rygning forbundet med signifikant (20%) lavere plasma C/D-ratio for AMI og signifikant (24%) højere [NTR]/[AMI] ratio. Ingen signifikant effekt på plasma C/D-ratio for NOR.	(Scherf-Clavel et al., 2019b)	Ikke korrigeret for evt. anden medicin.  Antal cigaretter/dag ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Clomipramin (CLOM) ↔ *</b>	<b>CYP2D6</b> <b>CYP2C19</b> CYP1A2 CYP3A4 UGTB10	Undersøgelse af effekten af alder, cigaret-rygning og oral kontrceptiva på farmakokinetikken af CLOM under kronisk dosering (75 mg/dag i 4 uger).	36/22 ♀: -/ ♂: -/	-	Rygere (>15 cigaretter/dag) tolererede CLOM bedre: blandt rygerne betød bivirkninger, at 8% måtte stoppe behandlingen og 8% fik dosis reduceret. Blandt ikke-rygere var tallene hhv. 36% og 22%. Ingen forskel på plasma [CLOM] hos rygere og ikke-rygere.*	Lu-scombe & John, 1980	*At der ikke sås signifikant forskel på [CLOM] kan skyldes bias pga. markant flere drop-outs blandt ikke-rygere.  Ingen angivelse af kønsfordelingen blandt rygere og ikke-rygere.
<b>Clomipramin (CLOM) ↓</b>	<b>CYP2D6</b> <b>CYP2C19</b> CYP1A2 CYP3A4 UGTB10	Undersøgelse af effekten af alder, cigaret-rygning og oral kontrceptiva på farmakokinetikken af CLOM og metabolitten desmethyl-CLOM under kronisk dosering (75 mg/dag i 4 uger).	38/29 ♀: -/ ♂: -/	-	Rygning (>15 cigaretter/dag) forbundet med signifikant (52%) lavere plasma [CLOM]. Ingen forskel i metabolitten desmethyl-CLOM. CLOM bedre tolereret hos rygere end ikke-rygere: hhv. 10% og 32% dropouts	John et al., 1980	
<b>Clomipramin (CLOM) ↓</b>	<b>CYP2D6</b> <b>CYP2C19</b> CYP1A2 CYP3A4 UGTB10	Udvikling af en model til at analysere blodkoncentrationer af CLOM som led i rutinemæssig monitorering.	97/50 ♀: -/ ♂: -/	-	Rygning forbundet med signifikant (34%) højere oral clearance af CLOM.	Gex-Fabry et al., 1990	
<b>Doxepin (DOX) ↓</b>  <b>Aktiv metabolit: Nordoxepine (N-DOX)</b>	<b>DOX</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP2D6</b> <b>CYP2C9</b> CYP1A2 CYP3A4 <b>N-DOX</b> <b>CYP2C19</b>	Farmakokinetisk undersøgelse af faktorer, der påvirker clearance og klinisk effect af DOX og IMI.	10/10 ♀: -/ ♂: -/	-	Rygere havde signifikant (66%) højere clearance af DOX end ikke-rygere.	Ereshefsky et al., 1988	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Personer, der fik DOX fik også CYP-inducerende lægemidler.
<b>Doxepin (DOX) ↔</b>  <b>Aktiv metabolit: Nordoxepine (N-DOX) ↔</b>	<b>DOX</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP2D6</b> <b>CYP2C9</b> CYP1A2 CYP3A4 <b>N-DOX</b> <b>CYP2C19</b>	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af DOX.	62/136 ♀: 35/57 ♂: 27/79	46	Rygning ikke forbundet med signifikant forskel på plasma C/D-ratio for DOX, N-DOX eller [DOX]/[N-DOX] ratio.	Scherf-Clavel et al., 2019b	Antal cigaretter/dag ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Imipramin (IMI)</b> Aktiv metabolit: <b>desipramin (DES)</b>  [IMI+DES] ↓	<b>IMI:</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP1A2</b> CYP2D6 CYP3A4 <b>DES:</b> <b>CYP2D6</b>	Undersøgelse af sammenhæng mellem farmakokinetiske parametre og klinisk respons hos patienter med depression. Samme dosis givet til alle patienter (50 mg x 3/dag).	-/- ♀: -/ ♂: -/  24 patienter.	-	Rygning forbundet med signifikant (45%) lavere samlet plasma [IMI]+[DES] end ikke-rygning.	Perel et al., 1976	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Faldet i IMI+DES skyldtes formentlig fald i IMI.
<b>Imipramin (IMI)</b> Aktiv metabolit: <b>desipramin (DES)</b>  [IMI+DES] ↓	<b>IMI</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP1A2</b> CYP2D6 CYP3A4 <b>DES</b> <b>CYP2D6</b>	Undersøgelse af farmakokinetikken af IMI hos patienter med depression efter 7 dage med IMI 100 mg x2/dag.	6/8 ♀: 5/7 ♂: 1/1	14	Rygere havde (54%) lavere plasma [IMI]+[DES] end ikke-rygere (p<0,1).	Sutfin et al., 1988	Lille sample. Kun to mænd. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Enkelte i behandling med benzodiazepiner. Faldet i IMI+DES skyldtes formentlig fald i IMI.
<b>Imipramin (IMI)</b> ↓  Aktiv metabolit: <b>desipramin (DES)</b>	<b>IMI</b> <b>CYP2C19</b> <b>CYP1A2</b> CYP2D6 CYP3A4 <b>DES</b> <b>CYP2D6</b>	Farmakogenetisk studie af genetiske forskelle i metabolisering af IMI.	80/245 ♀: -/ ♂: -/	-	Graden af omdannelse af IMI til DES (demetylerings-ratio, afhængig af CYP1A2) var signifikant højere hos rygere end hos ikke-rygere.	Madsen et al., 1995	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.  Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Selektive serotonin-optags-hæmmere (SSRI)</b>							
<b>Citalopram (CIT)</b> ↔	<b>CYP2C19</b> <b>CYP3A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af serum [CIT] og dets metabolitter hos teenagere i relation til dosis, køn, kontrceptiva og rygning.	10/9 ♀: 8/8 ♂: 2/1	16	Ingen korrelation mellem rygning og plasma [CIT].	Reis et al., 2002b	Lille sample. Få drenge. Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Escitalopram (EXCIT)</b> ↔	<b>CYP2C19</b> <b>CYP3A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af serum-[ESCIT] og dets metabolitter relation til alder, dosis, køn, kontrceptiva og rygning.	31/99 ♀: -/ ♂: -/	32	Ingen korrelation mellem rygning og plasma C/D-ratio for ESCIT.	Reis et al., 2007	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Flere fik anden medicin.



Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Escitalopram (EXCIT) ↔</b>	<b>CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6</b>	Undersøgelse af serum-[ESCIT] og dets metabolitter relation til alder, dosis, køn, kontraseptiva og rygning.	36/88 ♀: 21/65 ♂: 15/23	32	Rygere havde signifikant (31%) lavere serum C/D-ratio for ESCIT.	Scherf-Clavel et al., 2019a	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Fluoxetin (FLX) ↔</b>  <b>Aktiv metabolit norfluoxetin (NOR-FLX) ↔</b>	<b>FLX CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP2B6 NOR-FLX UGT</b>	Undersøgelse af serum-[FLX] og dets metabolit NOR-FLX i relation til alder, dosis, køn, kropsvægt og rygning.	122/169 ♀: -/ ♂: -/	39	Ingen signifikant effekt af rygning på plasma C/D-ratio for FLX eller N-FLX.	Lundmark et al. 2001	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet. Antal cigaretter/dag ikke angivet.  Flere fik anden medicin.
<b>Fluoxetin (FLX)↔</b>  <b>Aktiv metabolit norfluoxetin (NOR-FLX) ↓</b>	<b>FLX CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP2B6 NOR-FLX UGT</b>	Undersøgelse af serum-[FLX] og dets metabolit NOR-FLX i relation til alder, dosis, køn, kropsvægt, rygning og klinisk respons.	13/52 ♀: -/ ♂: -/	37	Ingen signifikant effekt af rygning på plasma C/D-ratio for FLX, men rygere havde både signifikant lavere plasma C/D-ratio for NOR-FLX og signifikant (44%) lavere samlet plasma C/D-ratio for FLX + NOR-FLX end ikke-rygere.	Koelch et al., 2012	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Flere fik anden medicin. Forsøgspersoner yngre end 19 år.
<b>Fluvoxamin (FVX) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2	Undersøgelse af hvordan rygning påvirker plasmakoncentrationen af FVX hos raske personer.	12/12 ♀: 5/5 ♂: 7/7	58	Rygere (≥10 cigaretter/dag) havde signifikant (32%) lavere C <sub>max</sub> og signifikant (31%) lavere AUC end ikke-rygere. Ingen forskel i t <sub>1/2</sub> .	Spigset et al., 1995	Lille sample; kun lav dosis testet (50 mg/dag).
<b>Fluvoxamin (FVX) ↔</b>	CYP2D6 CYP1A2	Farmakogenetisk undersøgelse af metabolisme af FVX hos CYP2D6 extensive metabolizers og effekten af cigaretrøg.	6/8 ♀: -/ ♂: -/	50	Blandt CYP1A2 og CYP2D6 extensive metabolizers var der ingen forskel i FVX kinetik mellem rygere (n=5) og ikke-rygere (n=7).	Carrillo et al., 1996	Lille sample; kun én dosis testet (50 mg/dag). For poor metabolizers var sammenligning ikke muligt mellem rygere (n=1) og ikke-rygere (n=1). Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Fluvoxamin (FVX) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2	Undersøgelse af sammenhængen mellem plasma [FVX] og plasmakoncentrationer af koffein og nikotin-metabolitten kotinin Hos patienter med depression i behandling med FVX (50-200 mg/dag).	11/19 ♀: 5/14 ♂: 6/5	37	Plasma C/D-ratio for FLV var signifikant (39%) lavere hos rygere end hos ikke-rygere.	Yoshimura et al., 2002	Antal cigaretter/dag ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Fluvoxamin (FVX) ↔</b>	CYP2D6 CYP1A2	Undersøgelse af effekten af CYP2D6 genotype og cigaretrykning på plasma [FVX] og hoved-metabolitten fluvoxamino acid (FLA) blandt japanske patienter depression, behandlet med FVX (200 mg/dag).	15/34 ♀: -/ ♂: -/	41	Ingen signifikant forskel på rygere (≥10 cigaretter/dag) og ikke-rygere på steady-state [FLV], hovedmetabolitten [FLA] eller [FLA]/[FLV] ratio.	Gerstenberg et al., 2003a	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.  Fokus på japanere.
<b>Fluvoxamin (FVX) ↔</b>	CYP2D6 CYP1A2	Undersøgelse af sammenhængen mellem plasmakoncentrationen af hhv. [FVX], hovedmetabolitten fluvoxamino acid (FLA) og klinisk respons blandt japanske patienter depression, behandlet med FVX (200 mg/dag). Rygning sekundært.	15/34 ♀: -/ ♂: -/	41	Ingen signifikant forskel på rygere (≥10 cigaretter/dag) og ikke-rygere på steady-state [FLV], hovedmetabolitten [FLA] eller [FLA]/[FLV] ratio.	Gerstenberg et al., 2003b	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.  Fokus på japanere.
<b>Fluvoxamin (FVX) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2	Undersøgelse af, hvordan CYP2D6 genotype påvirker interaktionen mellem FVX og alprazolam.	28/10 ♀: -/ ♂: -/	-	Plasma C/D-ratio for FVX 31% lavere hos rygere. Ikke signifikant.	Sugahara et al., 2009	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Ingen information om køn.
<b>Fluvoxamin (FVX) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2	Undersøgelse af, hvorvidt effekten af rygning på FVX-metabolismen afhænger af CYP1A2 genotype.	6/26 ♀: -/ ♂: -/	47	Rygere (≥10 cigaretter/dag) havde signifikant (48%) lavere dosis-korrigeret plasma [FVX] end ikke-rygere.	Katoh et al., 2010	Lille sample. Kun japanere. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet. Mulig interaktion med andre stoffer.
<b>Fluvoxamin (FVX) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2	Undersøgelse af effekt af rygning og CYP2D6 genotype på plasma [FVX] ved forskellige FVX-doser.	22/50 ♀: -/ ♂: -/	66	Storrygere (>20 cigaretter/dag) I gruppen, der fik 50 mg/dag, havde rygere signifikant (59%) lavere [FLV] end ikke-rygere. Ved 100 mg/dag havde rygere ikke-signifikant (52%) lavere [FLV] end ikke-rygere. Ingen forskelle ved doserne 150 og 200 mg/dag.	Suzuki et al., 2011	Mulig interaktion med andre stoffer.  Lille sample.  Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Sertralin (SERTR) ↓</b>	<b>CYP2B6</b> <b>CYP2C19</b> CYP2C9 CYP2D6 CYP3A4 UGT1A1	En undersøgelse af faktorer, der påvirker plasma [SERTR].	89/154 ♀: -/ ♂: -/	31	Rygere havde signifikant (30%) lavere plasma C/D-ratio for SERTR og hovedmetabolitten desmethylsertralin.	Lundmark et al., 2000	Antal cigaretter/dag ikke angivet.  Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Sertralin (SERTR)</b> ↔	<b>CYP2B6</b> <b>CYP2C19</b> CYP2C9 CYP2D6 CYP3A4 UGT1A1	En undersøgelse af sammenhængen mellem dosis, plasmakoncentrationer og klinisk respons hos børn og unge behandlet med SERTR. Rygning sekundært endpoint.	5/80 ♀: -/ ♂: -/	45	Ingen korrelation mellem rygning og plasma [SERTR]	Taurines et al., 2013	Få rygere. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.  Mulig interaktion med anden medicin.
<b>Dual-uptake hæmmere (SNRI / NDRI)</b>							
<b>Venlafaxin (VENL)</b> ↔  <b>Aktiv metabolit: O-desmethylvenlafaxin (ODV)</b> ↓	<u>VENL:</u> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP1A2 <u>ODV</u> CYP3A4 CYP2C19 UGT	Undersøgelse af betydningen af alder, køn, rygning og anden medicin på farmakokinetikken af VENL og ODV.	58/83 ♀: -/ ♂: -/	33	Rygere havde signifikant (22%) lavere plasma C/D-ratio for ODV end ikke-rygere.  Ingen forskel i plasma C/D-ratio for VENL eller [ODV]/[VENL] ratio.	Reis et al., 2002a	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Venlafaxin (VENL)</b> ↔  <b>Aktiv metabolit: O-desmethylvenlafaxin (ODV)</b> ↓	<u>VENL:</u> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP1A2 <u>ODV</u> CYP3A4 CYP2C19 UGT	Undersøgelse af betydningen af alder, køn, rygning og anden medicin for plasmakoncentrationer af VENL og ODV blandt patienter behandlet med VENL.	87/140 ♀: 58/94 ♂: 29/46	33	Rygere havde signifikant (21%) lavere plasma C/D-ratio for ODV end ikke-rygere.  Ingen forskel i plasma C/D-ratio for VENL.	Unterecker et al., 2012	Antal cigaretter/dag ikke angivet.  Mulig interaktion med andre stoffer.
<b>Venlafaxin (VENL)</b> ↔  <b>Aktiv metabolit: O-desmethylvenlafaxin (ODV)</b> ↔	<u>VENL</u> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4 CYP1A2 <u>ODV</u> CYP3A4 CYP2C19 UGT	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af VENL.	169/365 ♀: 92/221 ♂: 77/144	41	Ikke-signifikant tendens til lavere (25%) plasma C/D-ratio for VENL og ikke-signifikant (18%) lavere plasma C/D-ratio for ODV hos rygere end hos ikke-rygere.  Ingen signifikant forskel i [ODV]/[VENL] ratio.	Scherf-Clavel et al., 2019b	Tobaksrygning sænker koncentrationen af [VENL], og [ODV], dog ikke signifikant.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Duloxetine (DUL) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4	Undersøgelse Af sammenhængen mellem dosis og plasmakoncentration, samt betydningen af CYP1A2-induktion via rygning.	8/15 ♀: -/ ♂: -/	75	Rygere (>10 cigaretter/dag) havde signifikant (53%) lavere [DUL] end ikke-rygere og signifikant (67%) lavere C/D-ratio.	Fric et al., 2008	Lille sample. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Duloxetine (DUL) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4	At karakterisere farmakokinetikken af DUL i patients, estimere variabiliteten, identificere signifikante kovariater, som kan påvirke farmakokinetikken af DUL, samt give vejledninger om dosis.	125/467 ♀: -/ ♂: -/	26	Rygere havde signifikant (30%) lavere [DUL] end ikke-rygere.  Rygere havde 43% højere oral clearance af DUL (L/time) end ikke-rygere.	Lobo et al., 2009	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Duloxetine (DUL) ↓</b>	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4	Betydning af tobaksrygning for plasmakoncentrationen og doseringsstrategier.	36/89 ♀: 22/69 ♂: 14/20	27	Plasma C/D-ratio for DUL var signifikant (54%) lavere hos rygere end ikke-rygere.	Augustin et al., 2018	Eksklusionskriterium: patienter i behandling med andre stoffer, der hæmmer/inducerer CYP2D6, CYP1A2, CYP 3A4, CYP2C9 eller CYP2C19.
<b>Bupropion ↔</b>	<b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP3A4 CYP1A2 CYP2E1 11β-HSD1	Undersøgelse af effekten af rygning på farmakokinetikken af BUP og metabolitterne hydroxy-bupropion, threohydrobupropion and erythrohydrobupropion.	17/17 ♀: 8/8 ♂: 9/9	53	Ingen signifikant effekt af rygning (≥15 cigaretter dagligt) på nogle af de farmakokinetiske mål på hverken BUP eller dets metabolitter (C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> , AUC, t <sub>max</sub> ).	Hsyu et al., 1997	
<b>Bupropion ↔</b>	<b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP3A4 CYP1A2 CYP2E1 11β-HSD1	Undersøgelse af betydningen køn og rygning på farmakokinetikken af BUP og metabolitterne hydroxy-bupropion, threohydrobupropion and erythrohydrobupropion.	37/38 ♀: 19/19 ♂: 18/19	49	Ingen signifikant effekt af rygning på nogle af de farmakokinetiske mål på hverken BUP eller dets metabolitter (C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> , AUC, t <sub>max</sub> ).	Stewart et al., 2001	
<b>Multimodale/atypiske antidepressiva</b>							
<b>Agomelatin ↔</b>	CYP1A2	Undersøgelse af effekt af tobaksrygning på dosis og behandlings-respons på agomelatin hos patienter med skizofreni.	?/? Samlet n=27	?	Ingen effekt af tobaksrygning på dosis eller respons på agomelatin-behandling.	Englisch et al., 2019	Patienterne også i behandling med antipsykotika.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Trazodon (TRAZ)</b> ↓  <b>Aktiv metabolit: m-chlorophenylpiperazine (mCPP)</b>	CYP2D6 CYP3A4	Effekt af alder, køn, anden medicinering og rygning på steady state plasmakoncentrationer af trazodone og den aktive metabolit m-chlorophenylpiperazine (mCPP) i patienter med depression.	16/27	44	Rygere havde signifikant (23%) lavere plasma [TRAZ] og (29%) højere [mCPP]/[TRAZ] ratio end ikke-rygere.  Ingen signifikant forskel i [mCPP].	Ishida et al., 1995	Lille sample.
<b>Mianserin (MIAN)</b> ↔	CYP2D6	Undersøgelse af faktorer, der påvirker steady state koncentrationer af MIAN og metabolitten desmethyl-mianserin efter behandling med MIAN 30 mg/dag i en uge.	25/51 ♀: -/ ♂: -/	39	Ingen signifikant effekt af rygning (≥10 cigaretter/dag) på plasma [MIAN]	Otani et al., 1993	Anden medicin: kun benzodiazepiner, som ikke påvirkede plasma [MIAN].
<b>Mirtazapin (MIRT)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2D6</b> <b>CYP3A4</b> CYP2B6	Undersøgelse af betydningen af CYP2D6 genotype på plasmakoncentrationen af S- or R- enantiomeren af MIRT samt på metabolitterne N-desmethylmirtazapin og 8-hydroxymirtazapin ved behandling med 30 mg/dag. Betydning af køn, alder og rygning blev også undersøgt.	36/20 ♀: -/ ♂: -/	34	Rygere havde signifikant (41%) lavere [(S)-MIRT] og signifikant (24%) lavere N-desmethylmirtazapin end ikke-rygere. Ingen forskel i , men ikke [(R)-MIRT].	Lind et al., 2009	Antal cigaretter/dag ikke angivet.  Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Mirtazapin (MIRT)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2D6</b> <b>CYP3A4</b> CYP2B6	Undersøgelse af sammenhængen mellem plasmakoncentrationen af MIRT og dets metabolitter og klinisk effekt i relation til genetisk profil (CYP-varianter) og tobaksrygning hos patienter med depression behandlet med 30 mg/dag på dag 1-14 og 45/mg/dag på dag 15-56.	17/28 ♀: 10/22 ♂: 7/6	19	Rygere havde signifikant (34%) lavere [(S)-MIRT] og signifikant (23%) lavere [(R)-MIRT] end ikke-rygere.	Jaquenoud Sirot et al., 2012	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Mirtazapin (MIRT)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2D6</b> <b>CYP3A4</b> CYP2B6	Undersøgelse af effekten af CYP2D6*10 genotype og rygning på plasmakoncentrationen af R- og S-enantiomeren af MIRT samt af metabolitten N-desmethylmirtazapin i Japanske patienter med depression.	15/55 ♀: ?/? ♂: ?/?	?	Rygere havde signifikant (37%) lavere [S-MIRT] end ikke-rygere.	Hayashi et al., 2015	
<b>Mirtazapin (MIRT)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2D6</b> <b>CYP3A4</b> CYP2B6	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af MIRT.	154/418 ♀: 77/249 ♂: 77/169		Rygere havde signifikant (21%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere.	Scherf-Clavel et al., 2019b	Antal cigaretter/dag ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Monoamin-oxidase-hæmmere (MAO-hæmmere)</b>							
<b>Moclobemid (reversibel MAO-hæmmer)</b>	CYP2C19 CYP2D6	En undersøgelse af, om kinetikken af moclobemid afhænger af alder, køn, kropsvægt, alkoholforbrug og tobaksrygning.	18/71 ♀: -/ ♂: -/	67	Ingen signifikant effekt af rygning på plasma [moclobemid].	Gex-Fabry et al., 1995	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Rasagilin (irreversibel MAO-hæmmer)</b>	CYP1A2	Endnu ikke undersøgt.  Da rasagilin primært metaboliseres af CYP1A2, er det sandsynligt, at tobaksrygning sænker serum-koncentrationen.					
<b>Typiske (1. generations) antipsykotika</b>							
<b>Chlorpromazine (CPZ) ↑ (rygestop)</b>	<b>CYP2D6</b> CYP1A2	Case-rapport. Brat rygestop efter 40 cigaretter dagligt.	1/1	100	Rygestop medførte en 10-fold stigning i plasma [CPZ] (fra 10 µg/L til 106 µg/L) og markant forværring af bivirkninger inden for 1 uge. Genoptag af rygning var forbundet med forbedring af bivirkninger. I de efterfølgende 16 måneder korrelerede bivirkninger og plasma [CPZ] negativt med graden af rygning.	Stimmel & Fallon, 1983	Case-rapport.
<b>Chlorpromazine (CPZ) ↓</b>	<b>CYP2D6</b> CYP1A2	Undersøgelse af bivirkninger og plasmakoncentration hos rygere og ikke-rygere efter administration af 75 mg CPZ.	8/9 ♀: -/ ♂: -/	100	Rygere (≥20 cigaretter/dag) havde 24% lavere plasma [CPZ] og 36% lavere AUC end ikke-rygere. Forskellene ikke signifikante. Sløvende effekt markant mindre udtalt blandt rygere.	Pantuck et al., 1982	Lille sample.  Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Chlorpromazine (CPZ) ↓</b>	<b>CYP2D6</b> CYP1A2	Undersøgelse af effekten af rygning og kropsvægt på farmakokinetikken af CPZ.	11/20 ♀: -/ ♂: -/	65	Rygere havde signifikant (38%) højere clearance end ikke-rygere. P-værdier ikke angivet.	Chetty et al., 1994	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Haloperidol (HAL) ↓</b>	CYP3A4 CYP2D6	Undersøgelse af effekt af rygning på farmakokinetikken af HAL.	23/27 ♀: 13/13 ♂: 10/14	46	Rygere havde signifikant (42%) lavere plasma [HAL] og signifikant (44%) højere clearance end ikke-rygere.	Jann et al., 1986	Plasma [HAL] ikke dosisjusteret. En dosisjustering giver 31% lavere C/D-ratio hos rygere.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Haloperidol (HAL) ↔</b>	CYP3A4 CYP2D6	Undersøgelse af individuelle forskelle i farmakokinetikken af HAL, herunder effekten af rygning, efter indgift af enkeltdosis på 5 mg HAL.	19/9 ♀: 0/0 ♂: 19/9	100	Ingen signifikant forskel i plasma [HAL] hos rygere (>20 cigaretter/dag) og ikke-rygere.	Midha et al. 1989	Lille sample.
<b>Haloperidol (HAL) ↓</b>	CYP3A4 CYP2D6	Undersøgelse af effekt af rygning på farmakokinetikken af HAL efter indgift af enkeltdosis på 20 mg HAL.	10/10 ♀: 3/3 ♂: 7/7	70	Rygere (>20 cigaretter/dag) havde signifikant (36%) kortere halveringstid og signifikant (61%) højere clearance.	Miller et al., 1990	Enkeltdosis-studie med 20 mg HAL.
<b>Haloperidol (HAL) (↓)</b>	CYP3A4 CYP2D6	Undersøgelse af effekten af rygning på farmakokinetikken af HAL blandt patienter med skizofreni behandlet i 14 dage med fast daglig dosis i intervallet 10-70 mg/dag (0.13 to 0.95 mg/kg/dag).	-	-	Ved doser <0,5 mg/kg/dag havde rygere signifikant (42%) lavere plasma [HAL] end ikke-rygere. Ved doser >0,5 mg/kg/dag var der ingen signifikant forskel på plasma [HAL]. Ingen forskel mellem rygere og ikke-rygere på t <sub>1/2</sub> eller clearance for HAL.	Perry et al., 1993	Information om antal rygere og ikke-rygere samt kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke tilgængelig. Forskellen mellem rygere og ikke-rygere kun signifikant ved lave doser HAL.
<b>Haloperidol (HAL) ↓</b>	CYP3A4 CYP2D6	Undersøgelse af effekten af rygning, CYP2D6 genotype og anden medicin på plasmaconcentrationen af HAL hos patienter med skizofreni behandlet enten oralt eller intramuskulært (IM) med HAL i forskellige doser.	<u>Oralt</u> 40/23 ♀: -/ ♂: -/  <u>IM</u> 16/9 ♀: -/ ♂: -/	79  86	<u>Oral HAL:</u> rygere (>20 cigaretter/dag) fik signifikant (4-fold) højere doser og havde signifikant (22%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere. <u>IM HAL:</u> Rygere havde signifikant (26%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere. Blandt extensive metabolizers: plasma C/D-ratio signifikant (41%) lavere blandt rygere (n=8) end ikke-rygere (n=8).	Pan et al. 1999	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.  Størstedelen af patienterne fik anden medicin.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Haloperidol (HAL) ↓</b>	CYP3A4 CYP2D6	Undersøgelse af betydningen af tobaksrygning på plasmakoncentrationen af HAL blandt japanske mænd.	44/22 ♀: 0/0 ♂: 44/22	100	Rygere havde signifikant (23%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere.  Opdeling i dosis-intervaller: Ved doser <0,2 mg/kg/dag havde rygere signifikant (31%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere. Ved doser >0,2 mg/kg/dag var forskellen mindre (12%) og ikke signifikant.	Shimoda et al., 1999	Østasiater. Kun mænd.  Rygere havde stabilt dagligt forbrug på 10 cigaretter i mindst et år. De fik tildelt 10 cigaretter dagligt i perioden og røg én cigaret hver 1½ time.
<b>Haloperidol (HAL) ↓</b>	CYP3A4 CYP2D6	Undersøgelse af interaktion mellem polymorfien CYP2D6*10 og tobaksrygning på farmakokinetikken af HAL.  CYP2D6*10 er en polymorfi, der giver lav enzymaktivitet (CYP2D6 poor metabolizer).  Kun japanere indgik i studiet, da CYP2D6*10 homozygoter forekommer hos 40% i denne population.	51/59 ♀: -/- ♂: -/-	60	Overordnet havde rygere (≥10 cigaretter/dag) ikke-signifikant (12%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere.  Opdeling i genotyperne non-CYP2D6*10 og CYP2D6*10 homozygoter:  Blandt non-CYP2D6*10 homozygoter havde rygere signifikant (27%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere.  Blandt CYP2D6*10 homozygoter havde rygere ikke-signifikant (26%) højere C/D-ratio end ikke-rygere.	Ohara et al., 2003	Østasiater. Samtidig behandling med carbamazepin, fluphenazin, phenobarbital, phenytoin eller thioridazine var eksklusionskriterium.  Effekt af rygning på plasma [HAL] afhænger af CYP2D6 genotype.  Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Perphenazin (PPZ) ↓</b>	<b>CYP2D6</b>	Karakterisering af race og rygning på farmakokinetikken for perphenazine i patienter med skizofreni fra Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studiet.	104/52 ♀: -/- (41) ♂: -/- (115)	74	Rygere havde signifikant (65%) højere clearance end ikke-rygere.	Jin et al., 2010	Forskellige racer indgik. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Pimozid</b>	<b>CYP3A4</b> CYP1A2 CYP2D6	Endnu ikke undersøgt. Fortrinsvist metaboliseret af CYP3A4, men også i nogen grad af CYP1A2. Derfor er det sandsynligt, at tobaksrygning reducerer serum-koncentrationen.					



Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Atypiske (2. generations) antipsykotika</b>							
<b>Amisulprid</b> (↓)	<b>Renal udskillelse</b>	Undersøgelse af effekten af dosis, alder, køn, rygning og anden medicin på plasmakoncentrationen af amisulprid.	34/46 ♀: 16/23 ♂: 18/23	51	Blandt mænd havde rygere en ikke-signifikant (25%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere. Ingen signifikant forskel blandt kvinder.	Bergemann et al., 2004	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Amisulprid</b> ↑	<b>Renal udskillelse</b>	Undersøgelse af effekten af dosis, køn, rygning og kombination med clozapin på plasmakoncentrationen af amisulprid.	46/26 ♀: 3/5 ♂: 43/21	89	Rygere havde signifikant (74%) højere plasmakoncentration end ikke-rygere og 52% højere C/D-ratio.	Bowskill et al., 2012	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Asenapin</b>	<b>CYP1A2 UGT1A4</b>	Endnu ikke undersøgt. Da asenapin primært metaboliseres af CYP1A2, er det sandsynligt, at tobaksrygning reducerer serum-koncentrationen.					
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2 CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9 (CYP2D6)</b>	Undersøgelse af effekten af dosis, køn, alder og tobaksrygning på plasma CLOZ.	81/67 ♀: 33/21 ♂: 48/46	64	Rygere (≥5 cigaretter/dag) havde signifikant (18%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere. Blandt mænd var [CLOZ] 32% lavere hos rygere end ikke-rygere. Ingen signifikant forskel blandt kvinder.	Haring et al., 1989	
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2 CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9</b>	En belysning af forholdet mellem plasmakoncentration af klinisk effekt af CLOZ hos patienter med skizofreni, samt effekt af rygning.	18/20 ♀: -/ ♂: -/	-	Rygere havde ca. 30% lavere [CLOZ] end ikke-rygere.	Hasegawa et al., 1993	Oplysninger om køn ikke tilgængelig. Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↑ <b>NB: rygestop</b>	<b>CYP1A2 CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9</b>	Case-rapport på 25-årig mand i behandling med CLOZ 450 mg/dag. Rygestop fra ca. 30 cigaretter/dag.	1	100	Ni uger efter rygestop udvikledes myoclonus og dosis reduceredes til 350 mg/dag. To uger senere fik pt grand mal, blev indlagt og al medicin seponeret i tre dage. Derefter gradvis introduktion af CLOZ op til 300 mg/dag. Efter seks mdr. var pt stabil, uden symptomer og røgfri.	McCarthy 1994	

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Clozapin (CLOZ) ↑</b> <b>NB: rygestop</b>	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Case-rapport på 46-årig mand med skizofreni i stabil behandling med 350 mg/dag (100 mg morgen + 250 mg aften). Bivirkninger milde/moderate. Brat rygestop efter at have røget 25-40 cigaretter dagligt.	1	100	Rygestop forbundet med tilbagevenden/forværring af bivirkninger: urinretention, forstoppelse, samt erektil og ejakulatorisk dysfunktion.	Oyewumi, 1998	Case rapport
<b>Clozapin (CLOZ) ↓</b>  Aktiv metabolit: Norclozapine /n-CLOZ)	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af betydningen af tobaksrygning for plasmakoncentrationer af CLOZ og N-CLOZ.	34/10 ♀: 8/5 ♂: 26/5	70	Rygere (10-40 cigaretter/dag) havde signifikant lavere C/D-ratio for CLOZ (38%) og N-CLOZ (37%) end ikke-rygere. Forskellen var mest udtalt blandt kvinder (55% lavere C/D-ratio for CLOZ, 42% for N-CLOZ) end blandt mænd (hhv. 22% og 29%).	Seppälä et al., 1999	Patienter behandlet med medicin, der påvirker farmakokinetikken af CLOZ var ekskluderet.
<b>Clozapin (CLOZ) ↑↑</b> <b>NB: rygestop</b>  Aktiv metabolit: Norclozapine /n-CLOZ)	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Case-rapport: 38-årig mand, der havde været i stabil behandling med CLOZ 700-725 mg/dag. Plasma [CLOZ]=197 ng/ml og [N-CLOZ]=297 ng/ml.  Brat rygestop fra ca. 60 cigaretter/dag, indlæggelse og reduktion til 425 mg/dag målttes plasma [CLOZ] og [N-CLOZ] til hhv. 187 og 242 ng/ml.	1	100	To uger efter rygestop udvikledes kritisk hypotension (systolisk tryk 40 mmHg), tonisk-kloniske kræmpes, stupor og koma. Normalisering efter to dages intensiv behandling og efterfølgende dosisreduktion fra 700 til 425 mg/dag.	Skogh et al., 1999	Case rapport
<b>Clozapin (CLOZ) ↓</b>	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af plasmakoncentrationer af CLOZ og N-CLOZ blandt patienter i CLOZ-behandling mhp. at identificere metaboliske mønstre hos respondere vs non-respondere samt finde tærskel-koncentration for respons. Rygning ikke primært fokus.	25/9 ♀: -/- ♂: -/-	53	Rygere (≥10 cigaretter/dag) havde signifikant (50%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere.	Dettling et al., 2000.	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Clozapin (CLOZ) ↑</b> <b>NB: rygestop</b>	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af effekten af rygestop på plasma CLOZ.	11 ♀: 3 ♂: 8 Rygere før og efter rygestop	73	Rygestop (fra maksimalt 14 cigaretter/dag) medførte 72% stigning i [CLOZ]. Når en outlier (mand) med ekstrem stigning på 261% ekskluderedes (grundet lungebetændelse), var stigningen på 57%.	Meyer, 2001	Rygestop indførtes på afdelingen. Nogle patienter trappede ned inden rygestop.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Clozapin (CLOZ) (↓)</b>  Aktiv metabolit: Norclozapine /N-CLOZ) (↓)	<b>CYP1A2 CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	En undersøgelse af variabiliteten af plasmakoncentrationen af CLOZ og N-CLOZ, samt disses afhængighed af dosis, alder, kropsvægt, køn og tobaksrygning.	22/28 ♀: 7/17 ♂: 15/11	52	Rygere (≥5 cigaretter/dag) havde en ikke-signifikant lavere plasma C/D-ratio for CLOZ (34%) og N-CLOZ (36%) end ikke-rygere.	Palego et al., 2002	Nogle patienter fik andre antipsykotika; haloperidol (n=19), risperidone (n=2), bromperidol (n=1), zuclopentixol (n=1). Patienter i beh. med SSRI eller TCA ekskluderet.
<b>Clozapin (CLOZ) ↓</b>	<b>CYP1A2 CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af, hvordan effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af CLOZ (clearance, plasmakoncentrationer og terapeutiske doser) afhænger og genetisk polymorfi i genet for CYP1A2. En hyppig SNP (C→A) i genet for CYP1A2 gør, at tobaksrøg har en kraftigere inducerende effekt på enzymaktiviteten, særligt hos personer, der er homozygot AA for den pågældende SNP. Ca. 45% af kaukasere er homozygote AA.	45/35 ♀: -/ ♂: -/	64	Blandt patienter med homozygot AA genotype havde rygere (≥15 cigaretter/dag) signifikant (65%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere (0,9 vs 2,6 µg/l/mg/dag). Blandt patienter med AC eller CC genotype havde rygere signifikant (57%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere (1,0 vs 2,3 µg/l/mg/dag). Rygning gav således markant lavere C/D-ratio, uafhængig af CYP1A2 genotype.	van der Weide et al., 2003	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.  Uden anden medicin: 36/23.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Clozapin (CLOZ) ↓</b>	<b>CYP1A2 CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9</b>	<p>Case-rapport på fire non-respondere på CLOZ, som alle var rygere og homozygote AA (<i>CYP1A2*1F</i>) for en hyppig SNP (C→A) i genet for CYP1A2, der gør enzymet mere inducerbart af tobaksrøg.</p> <p>Case 1: 21-årig mand: ca. 30 cigaretter/dag. CLOZ: 600 mg/dag.</p> <p>Case 2: 44-årig mand: &gt;40 cigaretter/dag. CLOZ: 1000 mg/dag (anbefalet maks.: 900 mg/dag).</p> <p>Case 3: 21-årig mand: ca. 40 cigaretter/dag, CLOZ: 600 mg.</p> <p>Case 4: 38-årig kvinde: ca. 40 cigaretter/dag. CLOZ: 450 mg/dag.</p>	4/ ♀: 1/ ♂: 3/	75	<p>Case 1: C/D-ratio på 0,28 µg/L/mg/dag (normalniveau er 0,6-1,2), ingen respons på CLOZ. Fluvoxamin (FVX) 100 mg/d tilføjet (CYP1A2-hæmmer) og CLOZ reduceret til 400 mg/d. Herefter var C/D-ratio 1,2 µg/L/mg/dag, pt. responderede og var i stadig bedring ved 17-måneders follow-up.</p> <p>Case 2: trods 1000 mg/dag og medicinering med valproat (en svag CYP1A2-hæmmer) var plasma-[CLOZ] kun 402 µg/L, dvs. C/D-ratio på 0,4. Forsøg på dosisreduktion gav symptomforværring.</p> <p>Case 3: Plasma [CLOZ] på 240 µg/L, dvs. C/D-ratio på 0,4 µg/L/mg/d. Ingen klinisk effekt. FVX tilføjet. Efter dosisjustering var pt stabil på FVX 50 mg/d + CLOZ 300 mg/d. Markant forbedring i symptomer og livskvalitet.</p> <p>Case 4: Trods dosis på 450 mg/d var plasma [CLOZ] for lav til at kunne måles. FVX tilføjet og titreret op til 100 mg/d, med uændret CLOZ-dosis. Herefter var plasma [CLOZ] 1100 µg/L, dvs. C/D-ratio 2,4 µg/L/mg/d; efterfølgende målinger varierede fra 0,9-2,2 µg/L/mg/d.</p>	Eap et al., 2004	

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Clozapin (CLOZ) ↓</b>	<b>CYP1A2 CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9</b>	Anvendelse af en matematisk model på basis af blodprøver fra 4139 rygere og 1360 ikke-rygere (step-wise backward multiple regression analysis) til at estimere betydningen af tobaksrygning, alder, køn og metabolisk aktivitet (CLOZ→N-CLOZ) på plasma [CLOZ].	4139/1360 ♀: 1118/508 ♂: 3021/852	70	Rygere havde signifikant (32,4%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere.	Rostami-Hodjegan et al., 2004	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Estimat baseret på matematisk modellering, hvor andre faktorer indgår (stepvis multipel regressions-analyse) baseret på blodprøver fra 5499 personer.
<b>Clozapin (CLOZ) ↑↑ NB: rygestop</b>  Aktiv metabolit: Norclozapine /N-CLOZ) ↑↑	<b>CYP1A2 CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9</b>	To case-rapporter.  Effekten af rygestop på plasma [CLOZ] hos to patienter, der begge var homozygote for en SNP i CYP1A2-genet (C→A i position 734), der gør CYP1A2 mere inducerbart af rygning.  Case 1: 51-årig mand. Dagsdosis: 350 mg. Brat rygestop fra 40 cigaretter/dag.  Case 2: 33-årig kvinde. Dagsdosis: 550 mg. Brat rygestop fra ca. fire cigaretter/dag.	2 ♀: 1 ♂: 1	50	<u>Case 1:</u> To uger efter rygestop steg plasma [CLOZ] og [N-CLOZ] fra hhv. 230 og 117 µg/L til hhv. 667 og 306 µg/L. Efter gradvis dosisreduktion til 150 mg/dag faldt værdierne til hhv. 337 og 150 µg/L.  <u>Case 2:</u> Seks dage efter rygestop var plasma [CLOZ] og [N-CLOZ] hhv. 3004 og 1124 µg/L, svarende til mere end 4 gange anbefalede niveauer. Efter tre dage uden CLOZ doseredes gradvist op til 200 mg/dag. Seks uger senere var plasma [CLOZ] og [N-CLOZ] hhv. 122 og 92 µg/L.	Bondolfi et al., 2005	To case rapporter.  Mulig interaktion med andre stoffer.  Case 2: trods en firdobling af serumværdierne var der ingen symptomer på overdosis. EKG dog ikke taget.
<b>Clozapin (CLOZ) ↑↑ NB: rygestop</b>	<b>CYP1A2 CYP2C19 CYP3A4 CYP2C9</b>	Case-rapport på effekten af rygestop på plasma [CLOZ].	1	0	Dagsdosis: 350 mg. Brat skift fra storrygning til rygestop med uændret dagsdosis CLOZ medførte stigning i kombineret [CLOZ]+[norCLOZ] fra 600 µg/L til 2500 µg/L. Sederet og konfus. Reduktion i dagsdosis fra 450 til 350 mg bedrede tilstanden.	Derenne og Baldessarini, 2005	Case rapport Dagsdosis: 450 mg gennem 2 år. Yderligere data fra perioder med og uden rygning bekræftede sammenhængen.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af sammenhængen mellem antal cigaretter og dosis-korrigeret plasma [CLOZ].	28/5 ♀: 10/2 ♂: 18/3	64	Rygere (≥7 cigaretter/dag) havde signifikant (53%) lavere plasma C/D-ratio end ikke-rygere. Der var ikke forskel på undergrupperne 7-12, 13-19, og ≥20 cigaretter dagligt.	Haslemo et al., 2006.	Inddeling i undergrupper på 7-12, 13-19, og ≥20 cigaretter dagligt. Maksimal CYP1A2-induktion sker muligvis ved ≥7 cigaretter/dag.
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Case-rapport. 47-årig kvinde i behandling med 750 mg CLOZ/dag. Rygestop fra ca. 20 cigaretter/dag.	1	0	En måned efter rygestop: hypersalivation, kraftig sedation og søvn i dagtimerne. Dagsdosis gradvist reduceret til 650 mg CLOZ uden markant forbedring.	Jain et al., 2008	Plan om yderligere reduktion til en dosis lavere end 650 mg/dag. Ingen information om follow-up vurdering af effekt.
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af effekten af køn og tobaksrygning på plasma [CLOZ].	98/81 ♀: -/ ♂: -/	70	Hos rygere (mindst 1 cigaret inden for de senest 3 dage) var oral clearance signifikant (33%) højere end hos ikke-rygere.	Ng et al., 2009	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af effekten af dosis, køn, alder, kropsvægt og tobaksrygning på plasma [CLOZ] og [N-CLOZ] baseret på 1490 blodprøver fra 778 patienter over 65 år.	320/458 ♀: 153/262 ♂: 167/196	47	Matematisk model baseret på 1490 samples estimerede, at rygere havde 32% lavere serum [CLOZ] end ikke-rygere.	Bowskill et al., 2012a	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på plasma [CLOZ] og sammenhængen med en -163A/C SNP i CYP1A2 genet blandt taiwanesiske patienter. I den undersøgte population er A-allelen til stede i >90% af personerne. Homozygote AA (~40% af personerne) er associeret med mere inducerbar CYP1A2.	65/143 ♀: 10/56 ♂: 55/87	61	Blandt homozygote i 163A-allelen i CYP1A2 genet havde rygere (≥6 cigaretter/dag) signifikant lavere plasma-[CLOZ] end ikke-rygere. Blandt -163C homozygote eller A/C heterozygote var der ingen effekt af rygning.	Huang et al. 2016	Østasiater. Fokus på -163A allel. Middelværdier ikke rapporteret.
<b>Clozapin (CLOZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af CLOZ.	45/61 ♀: 11/29 ♂: 34/32	62	Rygere havde signifikant (35%) lavere plasma C/D-ratio. Ingen signifikant effekt på [N-CLOZ] eller [N-CLOZ]/[CLOZ].	Scherf-Clavel et al., 2019b	Antal cigaretter/dag ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Oversigt over studier på enkeltdosis-farmakokinetik.	19/30 ♀: 0/0 ♂: 19/30	100	Rygere havde 23% højere clearance end ikke-rygere (hvh. 27,5 og 22,3 L/time) og ca. 10% lavere T <sub>1/2</sub> (hvh. 29,3 og 32,5 timer)	Callaghan et al., 1999	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Case-rapport.	1	100	Fire dage efter reduktion fra 40 til 10 cigaretter/dag udvikledes tiltagende ekstrapyramidale bivirkninger. Normalisering efter dosisreduktion fra 30 til 20 mg/dag.	Zullino et al., 2002	Plasma-niveau før rygestop ikke rapporteret. I behandling med lithium og valproat. Jævnligt brug af alkohol og cannabis.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Klinisk studie: undersøgelse af hvilken rolle rygning-induceret CYP1A2 og CYP2D6-polymorfi spiller for metabolisme af olanzapin og den kliniske effekt ved steady-state behandling.	8/9 ♀: 3/5 ♂: 5/4	53	Rygere (gennemsnit 22 cigaretter/dag (10-40)) havde 80% lavere C/D-ratio en ikke-rygere (1.56±1.1 vs. 7.9±2.6).	Carrillo et al., 2003	Lille sample. Patienterne fik ingen anden medicin og drak ikke kaffe.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Estimat baseret på matematisk modellering af blodprøver fra 250 patienter, hvor der tages højde for confoundere (stepvis multipel regressions-analyse).	70/180 ♀: -/- ♂: -/-	49	Rygeres plasma [OLANZ] estimeres til at være 12% lavere end ikke-rygeres.	Gex-Fabry et al., 2003	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af sammenhængen mellem antal cigaretter og dosis-korrigeret plasma [OLANZ].	31/9 ♀: 8/3 ♂: 23/6	75	Rygere (≥7 cigaretter/dag) havde signifikant (52%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere. Der var ikke forskel på undergrupper.	Haslemo et al., 2006	Inddeling i undergrupper på 7-12, 13-19, og ≥20 cigaretter dagligt. Ingen rygere røg under 7 cigaretter/dag. Maksimal CYP1A2-induktion sker muligvis ved ≥7 cigaretter/dag.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af effekten af alder, rygning og polymorfi i UGT1A4, CYP1A2 og CYP2D6 på plasma [OLANZ].	16/35 ♀: 3/14 ♂: 13/21	67	Rygere (≥10 cigaretter/dag) havde signifikant (42%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere.	Nozawa et al., 2008	
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af effekt af køn, race og rygning på farmakokinetikken af OLANZ.	274/249 ♀: -/- ♂: -/-	63	Rygere havde signifikant (55%) højere clearance end ikke-rygere (31,2 vs 20,2 L/time).	Bigos et al., 2008	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Klinisk studie: En belysning af, hvordan tobaks-dosis påvirker forholdet mellem OLANZ-dosis og plasma[OLANZ] hos kinesiske patienter med skizofreni. Forsøgspersoner: 9 ikke-rygere, 9 moderate rygere (1-4 cigaretter/dag) og 9 storrygere (≥5 cigaretter) blev givet 10 mg OLANZ.	18/9 ♀: 0/0 ♂: 18/9	100	Plasma-clearance signifikant øget hos både patienter, der røg 1-4 og ≥5 cigaretter/dag, hhv. med faktor 1,6 og faktor 4. Tilsvarende sås signifikant fald i vægtjusteret C <sub>max</sub> på hhv. 21% og 61%, samt signifikant fald i AUC på hhv. 45% og 67%.	Wu et al., 2008	Kun mænd.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af effekten af valproat på plasma [OLANZ] hos patienter med skizofreni eller bipolar lidelse. Rygning sekundært.	8/10 ♀: 4/4 ♂: 4/6	56	Rygere havde signifikant (19%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere.	Spina et al., 2009	Lille sample. Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Klinisk studie: evaluering af forholdet mellem plasma [OLANZ] og klinisk effekt, samt en belysning af rollen af køn, race og rygning på farmakokinetikken af OLANZ ved 10, 20 og 40 mg/dag.	257/123 ♀: -/- ♂: -/-	70	Rygere havde ca. signifikant (35%) lavere [OLANZ] end ikke-rygere ved alle doser: 10 mg/dag (n=88/45): 36% ↓ 20 mg/dag (n=77/48): 21% ↓ 40 mg/dag (n=92/30): 46% ↓	Citrome et al., 2009	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Rygestatus var selv-rapporteret (spørgeskema) og ikke objektiviseret. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Studie på betydningen af genetiske varianter i UGT1A4, CYP1A2 og MDR1 på plasma [OLANZ] i relation til køn, kropsvægt, alder og rygning.	48/68 ♀: -/- ♂: -/-	64	Rygere havde signifikant (21%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere.	Ghotbi et al., 2010	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af betydningen af en SNP (A/C) i genet for CYP1A2 (-163A) og serotonerg polymorfi, samt rygning eller anden farmakologisk induktion af CYP1A2, på plasma [OLANZ]. A-allelen forekom med 75% hyppighed i dette studie, heraf var 41/73=56% af personer homozygote AA, mens 5 personer var homocygote CC. Homozygote AA er associeret med mere inducerbar CYP1A2.	30/43 ♀: -/- ♂: -/-	49	Rygere havde signifikant (24%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere. Blandt homozygote CYP1A2*1F/*1F (AA) gav induktion med rygning eller carbamazepine signifikant (20%) lavere C/D-ratio end blandt personer med ikke-inducerbare CC CYP1A2 genotype.	Laika et al., 2010	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.



Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Multipel lineær regressionsanalyse på effekten af dosis, køn, kropsvægt og tobaksrygning på plasma [OLANZ].	1210/407 = antal prøver, se kommentar.	70	Plasma [OLANZ] var signifikant lavere hos rygere end hos ikke-rygere, hhv. 32% for kvinder og 37% for mænd.	Patel et al., 2011	NB: tallene angiver antal prøver. Der var i snit ca. 1,5 prøver/person, svarende til ca. 800 rygere og 270 ikke-rygere. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	En undersøgelse af sammenhængen mellem [OLANZ] og metabolitten 4- <i>N</i> -desmethylolanzapine (DMO) i plasma- og cerebrospinalvæske. Betydning af køn, alder og rygning, samt polymorfi i generne for CYP2D6, CYP1A2 og ABCB1 indgik også.	10/27 ♀: 5/7 ♂: 5/20	68	Rygere havde signifikant (33%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere.	Skogh et al., 2011	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b>	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af potential interaktion mellem olanzapine og ethinylestradiol-indeholdende kontrceptiva.	71/78 ♀: 71/78 ♂: 0/0	0	Tobaksrygning havde ingen signifikant effekt på C/D-ratio.	Haslemo et al., 2011	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af betydningen af polymorfi i genet for UGT1A4 for farmakokinetikken af OLANZ. Rygning sekundært.	244/407 ♀: -/ ♂: -/	55	Rygere havde signifikant (56%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere.	Haslemo et al., 2012a	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af betydningen af valproat og andre antiepiletika på plasmakoncentrationen af OLANZ og tre af dets metabolitter, baseret på blodprøver fra terapeutisk lægemiddelmonitorering.	349/249 ♀: -/ ♂: -/	53	Rygere havde signifikant (32%) lavere C/D-ratio end ikke-rygere.	Haslemo et al., 2012b	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> (↓)	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Case-rapport. 37-årig mand i behandling med OLANZ 10 mg/dag.	1/1	100	Flere episoder hvor kompulsiv rygning (>40 cigaretter på under to timer) var forbundet med aggressiv adfærd, muligvis grundet lav [OLANZ].	Leal-Micharet et al., 2014	Case-rapport.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Open-label randomiseret cross-over studie på effekten af HIV-medicinen fosamprenavir/ritonavir på farmakokinetikken af en enkelt dosis OLANZ i raske forsøgspersoner. Rygning sekundært.	4/16 ♀: -/ ♂: -/	46	Rygere havde 37% lavere AUC, 31% lavere t <sub>max</sub> og 12% lavere t <sub>1/2</sub> end ikke-rygere. Forskellene ikke signifikante.	Jacobs et al., 2014	Lille sample. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Populations-farmakokinetisk undersøgelse af OLANZ blandt kinesiske patienter med psykose.	24/84 ♀: 1/51 ♂: 23/33		Mandlige rygere havde signifikant (53%) højere clearance end mandlige ikke-rygere.	Yin et al., 2016	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kun én kvinde var ryger.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b>	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	Sammenligning af polymorfier i CYP2D6 og FMO3 enzymer på OLANZ metabolisme hos rygere og ikke-rygere.	6/15 ♀: -/ ♂: -/	67	Ingen forskel på C/D-ratio hos rygere og ikke-rygere.	Okubo et al., 2016	Lille sample. Japanere. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Olanzapin (OLANZ)</b> ↓	<b>CYP1A2</b> <b>UGT1A4</b> CYP2D6	En belysning af effekten af cigaretrygning og kaffeindtag på effekt og bivirkninger af OLANZ i relation til polymorfi i genen for CYP1A2.	61/59 ♀: -/ ♂: -/	49	Rygere (≥5 cigaretter/dag) havde signifikant reduceret klinisk effekt af OLANZ, uafhængig af OLANZ-dosis og genotype.	Djordjevic et al., 2018	Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Quetiapin (QUET)</b> ↔	<b>CYP3A4</b> CYP2D6	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af QUET.	76/106 ♀: 45/68 ♂: 31/38	38	Ingen signifikant forskel i C/D-ratio mellem rygere og ikke-rygere.	Scherf-Clavel et al., 2019b	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Risperidon (RISP)</b> ↑  <b>Aktiv metabolit: Paliperidon (PAL; 9-OH-risperidon)</b> ↔	<b>CYP2D6</b> CYP3A4 CYP3A5	Undersøgelse af effekt af dosis, køn og rygning [RISP] og [PAL].	63/32 ♀: -/ ♂: -/	79*	Rygere havde signifikant (44%) højere plasma [RISP] end ikke-rygere, hhv. 61% blandt mænd og 43% blandt kvinder. Dosismedian var 6 mg/dag i blandt både rygere og ikke-rygere.	Bowskill et al., 2012b	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet. *Ryggestatus kun rapporteret hos 95 ud af 242 personer.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Risperidon (RISP) ↔</b>  <b>Aktiv metabolit: Paliperidon (PAL; 9-OH-risperidon) ↓</b>	<b>CYP2D6</b> CYP3A4 CYP3A5	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af [RISP], [PAL] og [RISP] + [PAL].	401/292 ♀: 140/160 ♂: 261/132	57	Rygere havde signifikant (11%) lavere C/D-ratio for PAL og signifikant (13%) lavere C/D-ratio for RISP+PAL end ikke-rygere. C/D-ratio for RISP ikke signifikant forskellig. Når køn og alder blev inkluderet som kovariat, var forskellen på rygere og ikke-rygere kun signifikant for PAL. Efter stratificering til moderate rygere (< 20 cigaretter/dag; n=109) og storrygere (≥20 cigaretter/dag; n=135) fandtes effekten kun hos moderate rygere.	Scho- retsanit et al., 2017	Begrænsede effekter af tobaksrygning, og primært på den aktive metabolit.
<b>Risperidon (RISP) ↔</b>  <b>Aktiv metabolit: Paliperidon (PAL; 9-OH-risperidon) ↔</b>	<b>CYP2D6</b> CYP3A4 CYP3A5	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af RISP og PAL.	42/94 ♀: 22/54 ♂: 20/40	44	Ingen signifikant effekt af tobaksrygning på C/D-ratio for RISP, PAL eller RISP+PAL.	Scherf- Clavel et al., 2019b	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Ziprasidon (ZIPR) ↓</b>  <b>Aktiv metabolit: S-methyl-dihydroziprasidone (SMDZ)</b>	<b>ZIPR</b> <b>aldehyd oxidase</b> <b>CYP3A4</b> CYP1A2  <b>SMDZ</b> CYP3A4	Undersøgelse af effekt af køn, alder, BMI og tobaksrygning på plasmakoncentrationen og C/D-ratio for ZIPR og SMDZ baseret på data fra terapeutisk lægemiddelmonitorering, herunder.	50/45 ♀: 30/24 ♂: 20/21	43	Blandt kvinder havde rygere signifikant (46%) lavere dosis-korrigeret plasma [ZIPR]. Ingen signifikant forskel blandt mænd.	Cherma et al., 2008	Antal cigaretter/dag ikke angivet.
<b>Zotepin ↔</b> <b>(ikke markedsført i DK)</b>	<b>CYP3A4</b> CYP1A2 CYP2B6 CYP2C9 CYP2D6 CYP2C19 CYP3A5	Klinisk studie på effekten af rygning og CYP2C19 status på farmakokinetikken af enkeltdosis zotepin på raske forsøgspersoner, samt interaktion med diazepam.	8/6 ♀: 0/0 ♂: 8/6	100	Ingen signifikant effekt af rygning (≥10 cigaretter/dag) på C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>½</sub> eller clearance.	Kondo et al., 1996	Lille sample.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Benzodiazepiner og barbiturater</b>							
<b>Alprazolam (ALP) ↓</b>	CYP3A4 CYP3A5	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af ALP på raske forsøgspersoner.	5/5 ♀: 0/0 ♂: 5/5	100	Ved steady state havde rygere (≥10 cigaretter/dag) 15-30% lavere plasma [ALP], 24% højere clearance og 33% lavere t <sub>1/2</sub> end ikke-rygere. Forskellene var ikke signifikante (lav power).	Smith et al., 1983	Lille sample.
<b>Alprazolam (ALP) ↓</b>	CYP3A4 CYP3A5	Open label studie på raske forsøgspersoner efter enkelt- og flergangs-dosis for at lave matematisk model for farmakokinetikken af ALP, hvor kropsvægt og -areal, alder, køn og rygning er kovariater.	8/9 ♀: -/- ♂: -/-	59	Rygere havde signifikant (100%) højere clearance end ikke-rygere.	Hossain et al., 1997	Lille sample. Antal cigaretter/dag ikke angivet. Kønsfordelingen blandt rygere/ikke-rygere ikke angivet.
<b>Alprazolam (ALP) ↓</b>	CYP3A4 CYP3A5	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis ALP 0,8 mg givet til raske forsøgspersoner.	7/5 ♀: 0/0 ♂: 7/5	100	Rygere (≥10 cigaretter/dag) havde signifikant (35%) lavere t <sub>1/2</sub> end ikke-rygere. Ingen signifikant effekt på andre farmakokinetiske parametre.	Otani et al., 1997	Lille sample. Japanere.
<b>Alprazolam (ALP) (↓)</b>	CYP3A4 CYP3A5	Undersøgelse af, hvordan CYP2D6 genotype påvirker interaktionen mellem FVX og alprazolam.	28/10 ♀: -/- ♂: -/-	-	Rygning ændrede ikke signifikant plasma C/D-ratio for ALP, men modvirkede en stigning i fluvoxamin fremkaldte.	Sugahara et al., 2009	Antal cigaretter/dag ikke angivet. Ingen information om køn.
<b>Chlordiazepoxid (CDE) ↔</b>	CYP3A4	Undersøgelse af effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis CDE (0,6 mg/kg) givet til raske forsøgspersoner.	17/28 ♀: 8/11 ♂: 9/17	58	Ingen signifikant forskel mellem rygere (≥10 cigaretter/dag) og ikke-rygere på t <sub>1/2</sub> , eller clearance.	Desmond et al., 1979	Lille sample.
<b>Chlordiazepoxid (CDE) ↓</b>	CYP3A4	En undersøgelse af betydningen af tobaksrygning for effekten af CDE.	572/216 ♀: -/- ♂: -/-	-	CDE's sløvende effekt var hyppigst blandt ikke-rygere (9,7%, n=216), lavere blandt moderate rygere (≤20 cigaretter/dag, n=314) og (6,1%) og lavest blandt storrygere (>20 cigaretter dagligt, n=258) (3,5%). Ved alle doser CDE var den sløvende effekt signifikant negativt korreleret med antal cigaretter/dag.	Jick et al, 1974 (Boston Collaborative Drug Surveillance Program)	Kønsfordelingen ikke angivet.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Clobazam</b>	CYP2C19 CYP3A4	Endnu ikke undersøgt. Fortrinsvist metaboliseret af CYP2C19 og CYP3A4. Derfor er det sandsynligt, at tobaksrygning reducerer serum-koncentrationen.					
<b>Diazepam (DIAZ) ↓</b>	CYP2B6 CYP2C19 CYP3A4 UGT2B7	En undersøgelse af betydningen af tobaksrygning for effekten af DIAZ.	570/644 ♀: -/- ♂: -/-	-	DIAZ's sløvende effekt forekom hyppigst blandt ikke-rygere (7,9%, n=644) og moderate rygere (7,7%, n=389), imens det var mindre hyppigt blandt storrygere (2,8%, n=181). Den sløvende effekt var signifikant negativt korreleret med antal cigaretter dagligt. Storrygere oplevede kun sløvhed ved meget høje DIAZ-doser (>20 mg/dag), mens det hos ikke-rygere forekom allerede ved lave (<10 mg/dag) eller moderate doser (10-19 mg/kg).	Jick et al, 1974 (Boston Collaborative Drug Surveillance Program)	Kønsfordelingen ikke angivet.
<b>Diazepam (DIAZ) (↓)</b>	CYP2B6 CYP2C19 CYP3A4 UGT2B7	En sammenligning af farmakokinetikken af DIAZ blandt hos unge (21-37 år) og ældre (61-84 år) samt betydning af køn og tobaksrygning. 5-10 mg DIAZ givet til raske forsøgspersoner og blodprøver taget til forskellige tidspunkter efter indgift.	9/35 ♀: 4/18 ♂: 5/17	50	Højere antal cigaretter/dag var associeret med højere DIAZ clearance og kortere t <sub>1/2</sub> , særligt hos unge.	Greenblatt et al., 1980a	Præcis effekt af rygning på clearance og t <sub>1/2</sub> ikke specificeret eller statistisk analyseret.
<b>Diazepam (DIAZ) ↔</b>	CYP2B6 CYP2C19 CYP3A4 UGT2B7	Klinisk studie på effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis DIAZ 5-10 mg givet til raske forsøgspersoner og blodprøver taget til forskellige tidspunkter efter indgift.	10/10 ♀: 4/4 ♂: 6/6	60	Ingen signifikant effekt af rygning (25-45 cigaretter/dag) på plasma [DIAZ], t <sub>1/2</sub> , AUC eller clearance.	Ochs et al., 1985	Lille sample.
<b>Lorazepam (LOR) ↓</b>	UGT2B15	Klinisk studie på effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis LOR 2 mg givet til raske forsøgspersoner og blodprøver taget til forskellige tidspunkter efter indgift.	10/10 ♀: 4/4 ♂: 6/6	60	Rygere (25-45 cigaretter/dag) havde signifikant (19%) lavere t <sub>1/2</sub> end ikke-rygere. AUC og clearance ikke signifikant forskellige.	Ochs et al., 1985	Lille sample.

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Midazolam (MID)</b> ↔	<b>CYP3A4</b> UGT1A2	Klinisk studie på effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis MID 5 mg givet til raske forsøgspersoner og blodprøver taget til forskellige tidspunkter efter indgift.	10/10 ♀: 4/4 ♂: 6/6	60	Ingen signifikant effekt af rygning (25-45 cigaretter/dag) på plasma [MID], $t_{1/2}$ , AUC eller clearance.	Ochs et al., 1985	Lille sample.
<b>Nitrazepam (NIT)</b> ↓	CYP3A4	Undersøgelse af effekt af kontraceptiva på farmakokinetikken af enkeltdosis NIT hos raske forsøgspersoner.	7/26 ♀: 5/16 ♂: 2/10	38	Rygning ( $\geq 15$ cigaretter/dag) associeret med højere clearance.	Jochemsen et al., 1982	Lille sample. Effekt af rygning på clearance ikke specificeret eller statistisk analyseret. Data er poollet fra dels dette, dels et ikke-publiceret studie.
<b>Oxazepam (OXA)</b> ↓	UGT1A9 UGT2B7 UGT2B15	Klinisk studie på effekten af køn, alder og tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis OXA 30 mg givet til raske forsøgspersoner og blodprøver taget til forskellige tidspunkter efter indgift.	31 personer	71	Rygere havde signifikant (61%) højere clearance end ikke-rygere.	Ochs et al., 1981	Antal rygere/ikke-rygere ikke rapporteret.
<b>Oxazepam (OXA)</b> ↓	UGT1A9 UGT2B7 UGT2B15	Undersøgelse af effekten af alder og køn på farmakokinetikken af OXA. Rygning sekundært, men var 0-28 cigaretter/dag for kvinder, 0-30 cigaretter/dag for mænd)..	38 personer	47	Storrygning associeret med højere clearance.	Greenblatt et al., 1980b	Antal rygere/ikke-rygere ikke rapporteret. Præcis effekt af rygning på clearance ikke specificeret eller statistisk analyseret.
<b>Phenobarbital</b> ↔	CYP2C19 UGT1A4	En undersøgelse af betydningen af tobaksrygning for den sløvende effekt af phenobarbital.	171/101 ♀: -/- ♂: -/-	-	Ingen signifikant effekt af tobaksrygning på den sløvende effekt af phenobarbital (108 moderate rygere: $\leq 20$ cigaretter dagligt); 63 storrygere: $> 20$ cigaretter dagligt)).	Jick et al, 1974 (Boston Collaborative Drug Surveillance Program)	Kønfordelingen ikke angivet.
<b>Triazolam</b> ↔	CYP3A4	Klinisk studie på effekten af tobaksrygning på farmakokinetikken af enkeltdosis triazolam 0,5 mg givet til raske forsøgspersoner og blodprøver taget til forskellige tidspunkter efter indgift.	12/12 ♀: 0/0 ♂: 12/12	100	Ingen signifikant effekt af rygning (15-30 cigaretter/dag) på $C_{max}$ , $t_{1/2}$ , eller clearance.	Ochs et al., 1987	

Stofnavn	Enzymer	Formål med studiet	Antal rygere/ ikke-rygere	% ♂	Effekt af rygning eller rygestop	Reference	Kommentar
<b>Triazolam</b> ↔	CYP3A4		5/5 ♀: -/- ♂: -/-	100	Ingen signifikant forskel mellem rygere (>10 cigaretter/dag) og ikke-rygere på C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> , eller clearance.	Otani et al., 1997	Lille sample. Japanere. Rygere røg over 10 cigaretter dagligt.

# 13. Tabel over effekten af bupropion på farmakokinetikken af psykofarmaka

Tabel 13.1. Oversigt over studier på effekten af bupropion på farmakokinetikken af psykofarmaka. Plasmakoncentration af et stof angives som [stof]. C/D-ratio = plasmakoncentration/daglig dosis, dvs. den relative plasmakoncentration, når der tages højde for dosis;  $C_{max}$  = den maksimale plasmakoncentration;  $t_{max}$  = tiden til den maksimale plasmakoncentration nås;  $t_{1/2}$  = halveringstid; clearance = det volumen plasma, der teoretisk renses for det givne stof per tidsenhed per kilo kropsvægt (mL/time/kg). Clearance er omvendt proportional med plasmakoncentrationen.

Påvirket stof Betydning for plasma-konc.	Enzymer	Formål, baggrund og studiedesign	Grpestørrelse, aktivt stof/placebo	% ♂	Effekt af rygestopmiddel	Reference	Kommentar
<b>Imipramin (IMI) ↑</b>  <b>Aktiv metabolit: Desipramin (DES) ↑↑</b>  BUP-dosis: 225 mg/d	<b>IMI:</b> CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4  <b>DES:</b> CYP2D6	Case-rapport. Open-label add-on. Undersøgelse af effekten af BUP på farmakokinetikken af IMI og DES.  Kvinde behandlet med 150-200 mg IMI/dag. Ni plasmaprøver taget før og fire efter mindst syv dages behandling med 225 mg BUP/dag.	1 / -	0	IMI-clearance reduceret med 57%, hvilket resulterede i en fordobling af $C_{max}$ og en fordobling af $t_{1/2}$ .  DES-clearance kraftigt reduceret med 82%, hvilket resulterede i en 4-dobling af $C_{max}$ og en fordobling af $t_{1/2}$ .	Shad and Prescorn, 1997	BUP's CYP2D6-hæmning påvirker især DES.  Grundet 'escape' metabolisme via andre enzymer, øges IMI ikke i samme grad som DES.
<b>Lamotrigin (LAMO) ↔</b>  BUP-dosis: 300 mg/d	UGT1A4 UGT3B7	Open-label, randomiseret, to-vejs cross-over design. 150 mg BUP/dag i 3 dage + 300 mg/dag i 18 dage. 100 mg LAMO på dag 15.	12/-	50	Ingen signifikant effekt af BUP på farmakokinetiske parameter af LAMO ( $t_{1/2}$ , $t_{max}$ , $C_{max}$ , clearance, AUC).	Odishaw og Chen, 2000	Lille sample.
<b>Fluoxetin (FLU) ↔</b>  BUP-dosis: 150 mg/d	CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6	Open-label add-on trial. Undersøgelse af effekt af BUP hos pt med uacceptable seksuelle bivirkninger af FLU og effekt på farmakokinetik. Efter mindst 6 ugers FLU blev plasma [FLU] målt. Herefter blev BUP givet i 8 uger, og plasma [FLU] målt i uge 2, 4, 6, og 8.	5 / -	20	Marginal (ikke-signifikant stigning i plasma [FLU] (6-13% i løbet af de 8 ugers BUP add-on).	Kennedy et al., 2002	Lille sample.



Påvirket stof Betydning for plasma-konc.	Enzymer	Formål, baggrund og studiedesign	Gruppetørrelse, aktivt stof/ placebo	% ♂	Effekt af rygestopmiddel	Reference	Kommentar
<b>Paroxetin (PAR) ↔</b>  BUP-dosis: 150 mg/d	<b>CYP2D6 CYP3A4</b>	Open-label add-on trial. Undersøgelse af effekt af BUP hos pt med uacceptable seksuelle bivirkninger af PAR og effekt på farmakokinetik. Efter mindst 6 ugers PAR blev plasma [PAR] målt. Herefter blev BUP givet i 8 uger, og plasma [PAR] målt i uge 2, 4, 6, og 8.	6 / -	50	Ingen signifikant ændring i plasma [PAR] i perioden på 8 ugers BUP add-on.	Kennedy et al., 2002	Lille sample.
<b>Venlafaxin (VENL) ↑</b>  Aktiv metabolit: <b>O-desmethylvenlafaxin (ODV) ↓</b>  BUP-dosis: 150 mg/d	<b>VENL:</b> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4  <b>ODV:</b> CYP3A4 CYP2C19 UGT	Open-label add-on trial. Undersøgelse af effekt af BUP hos pt med uacceptable seksuelle bivirkninger af VENL. Efter mindst 6 ugers VENL blev plasma [VENL] målt. Herefter blev BUP givet i 8 uger, og plasma [VENL] målt i uge 2, 4, 6, og 8.	8 / -	38	Ved alle målinger var plasma [VENL] ca. 2,5 gange højere end før BUP.  Ved alle målinger var [ODV] ca. 50-55% lavere end før BUP.	Kennedy et al., 2002	BUP blev givet efter 8 ugers VENL-behandling. Herefter målt [VENL] efter 2, 4, 6 og 8 uger.  Lille sample.
<b>Sertraline (SERTR) (↑)*</b>  <b>Venlafaxin (VENL) (↑)*</b>  BUP-dosis: 300 mg/d.	<b>SERTR:</b> <b>CYP2B6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP2D6 CYP3A4 UGT1A1  <b>VENL:</b> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4	Case-rapport. Få dage efter opstart i BUP 300 mg/d + SERTR 50 mg/d oplevede pt tremor, klodsethed, gangbesvær, glemsomhed, forvirret-hed og skiften mellem psykomotorisk agitation og slaphed. Blev tolket som depressive symptomer.  Opstart i piracetam 2400 mg/day VENL 75 mg/day.  Forværring, henfald af mental status, hallucinationer, søvnløshed, myokloniske kramper, balancebesvær, inkontinens. Indlæggelse og seponering af al psykofarmaka. Behandling med cyproheptadine 4 mg x 4/d og clonazepam i 5 dage. Symptomer fortog sig gradvist henover 3 uger.	1/-	0	Kombinationen af BUP fremkaldte tegn på serotonin-syndrom, der forværredes ved tilføjelse af VENL.	Munhoz, 2004	Serotonin-syndrom som følge af BUP+ SERTR blev forveksles med depressive symptomer.  Tilgift af VENL gav alvorlige forværring.  *Plasmakoncentrationer af SERTR og VENL ikke rapporteret.

Påvirket stof Betydning for plasma-konc.	Enzymer	Formål, baggrund og studiedesign	Gruppetørrelse, aktivt stof/ placebo	% ♂	Effekt af rygestopmiddel	Reference	Kommentar
<b>Dextromethorphan (DEM) ↑↑</b>  <b>Aktiv metabolit: dextromethorphan (DOR) ↓</b>  BUP-dosis: 300 mg/d	<b>DEM:</b> <b>CYP2D6</b> CYP3A4  <b>DOR:</b> CYP3A4 UGT	Undersøgelse af, om BUP hæmmer CYP2D6. Randomiseret, placebo-kontrolleret blindet forsøg. BUP eller placebo: 150 BUP/dag i 3 dage+ 300 mg/dag i 14 dage.  DEM blev givet til begge grupper før og efter 17 dages BUP/placebo.	13 / 8	52	BUP øgede DEM/DOR-ratio med faktor 35 (0,012 vs. 0,418).	Kotlyar et al., 2005	Lille sample.  Deltagere røg mindst 15 cigaretter/dag.  Alle var CYP2D6 extensive metabolizers (lav DEM/DOR-ratio).  Resultat bekræfter, at BUP hæmmer CYP2D6 og kan give en kraftig stigning i DEM.
<b>Venlafaxin (VENL) ↑</b>  <b>Aktiv metabolit: O-desmethylvenlafaxin (ODV) ↑</b>  BUP-dosis: 300 mg/d	<b>VENL:</b> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4  <b>ODV:</b> CYP3A4 CYP2C19 UGT	Case-rapport. Initialt: 375 mg VENL og plasma-[VENL] på 156 µg/L (anbefalet interval: 30-175) og for ODV, 392 µg/L (anbefalet interval: 60-325 µg/L).  Add-on BUP grundet utilstrækkeligt respons på VENL.	1/0	0	BUP medførte i 5,6-fold stigning i plasma VENL fra 156 → 864 µg/L og en 43% stigning i ODV (392 → 559 µg/L).  Kraftige serotonerge symptomer: hovedpine, anspændthed, søvnløshed, agitation.  BUP seponeret og VENL reduceret til 225 mg/dag. Symptomer fortog sig.	Paslakis et al., 2010	Pt karakteriseret som 'normal metabolizer'.  BUP + VENL begge givet i maksimalt anbefalede doser. Dog også risiko for serotonin syndrom ved kombination af lavere doser.
<b>Venlafaxin (VENL) ↑</b>  <b>Aktiv metabolit: O-desmethylvenlafaxin (ODV) ↓</b>  BUP-dosis: 300 mg/d	<b>VENL:</b> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4  <b>ODV:</b> CYP3A4 CYP2C19 UGT	Case-rapport. Initialt: 225 mg VENL; plasma-[VENL] på 251 µg/L (anbefalet interval: 30-175), plasma [ODV] på 628 µg/L (anbefalet interval: 60-325 µg/L).  Dosis-reduktion til 150 mg/d.  Add-on BUP grundet utilstrækkeligt respons på VENL.	1/0	0	BUP resulterede i stigning plasma-[VENL] (251 → 308 µg/L) og fald i [ODV] (628 → 66.9 µg/L), og pt oplevede indre anspændthed.  Yderligere reduktion i VENL til 75 mg/d gav normal [VENL] (107 µg/L), men lav [ODV] (21,6 µg/L).  BUP (300 mg/d) fortsattes og pt opnåede remission.	Paslakis et al., 2010	Pt karakteriseret som poor metabolizer.  Anspændthed muligvis tidligt serotonergt symptom.

Påvirket stof Betydning for plasma-konc.	Enzymer	Formål, baggrund og studiedesign	Gruppetørrelse, aktivt stof/ placebo	% ♂	Effekt af rygestopmiddel	Reference	Kommentar
<b>Venlafaxin (VENL) ↑</b>  <b>Aktiv metabolit: O-desmethylvenlafaxin (ODV) (↑)</b>  BUP-dosis: 150 mg/d	<b>VENL:</b> <b>CYP2D6</b> CYP2C19 CYP2C9 CYP3A4  <b>ODV:</b> CYP3A4 CYP2C19 UGT	Case-rapport. Initialt: 375 mg VENL og plasma [VENL] på 38.9 µg/L (anbefalet interval: 30-175) samt høj [ODV] (204 µg/L).  Add-on BUP grundet utilstrækkeligt respons på VENL.	1/0	0	BUP resulterede i stigning i [VENL] (38,9 → 88.6 µg/L og [ODV] (204 → 222 µg/L).  Pt opnåede remission.	Paslakis et al., 2010	Pt karakteriseret som extensive metabolizer.
<b>Vortioxetin (VORT) ↑</b>  BUP-dosis: 150 mg/d	<b>CYP2D6</b> CYP3A4 CYP2A6 CYP2C9 CYP2C19	Open-label, add-on. Raske forsøgspersoner. Undersøgelse af farmakokinetiske interaktioner mellem VORT og andre lægemidler. VORT 10 mg x1 /dag på dag 1-28. BUP 75 mg x2/dag på dag 15-17 og 150 mg x 2 /dag på dag 18-28. Plasma VOR målt løbende i op til 24 timer efter dosering på dag 14 og 28.	24 / 28	-	BUP øgede signifikant C <sub>max</sub> for VORT med faktor 2,13 og AUC med faktor 2,3.	Chen et al., 2013	Lille sample.
<b>Atomoxetin (ATX) ↑↑</b>  <b>Aktiv metabolit: 4-hydroxy-atomoxetine-O-glucuronide</b>  BUP-dosis: 300 mg/d	<b>ATX:</b> <b>CYP2D6</b> UGT CYP2C19	Open-label, add-on. Raske forsøgspersoner. Undersøgelse af, om BUP påvirker farmakokinetikken af ATX.  <u>Reference-måling:</u> Alle blev givet enkelt-dosis 25 mg ATX. Herefter blev alle givet BUP 150/dag i 3 dage + 300 mg/d i 4 dage. <u>Test-måling (9.-dagen):</u> Alle blev givet 25 mg ATX + 300 mg BUP. Plasma [ATX] målt før dosering og løbende indtil 48 timer efter.	20 / - (within-subject sammenligning)  18 extensive og 2 poor metabolizers.		Hos extensive metabolizers (n=18) resulterede BUP i en signifikant (71%) højere plasma C <sub>max</sub> af ATX, en stigning i t <sub>1/2</sub> på faktor 3,16 (4,40 → 13,9 timer) og en 5-dobling af AUC (1580 → 8060 ng*h/mL).  For 4-hydroxy-atomoxetine-O-glucuronide sås et signifikant (70%) fald i C <sub>max</sub> , en fordobling af t <sub>1/2</sub> , og et 30% fald i AUC.  Ingen ændring hos slow metabolizers (n=2).	Todor et al., 2016	Lille sample.  Den kliniske betydning af en kraftig BUP-induceret stigning i [ATX] og AU-C <sub>ATX</sub> er endnu ikke undersøgt.

Påvirket stof Betydning for plasma-konc.	Enzymer	Formål, baggrund og studiedesign	Gruppetørrelse, aktivt stof/ placebo	% ♂	Effekt af rygestopmiddel	Reference	Kommentar
<b>Clozapin (CLOZ)</b>  BUP-dosis: 150 mg/d	<b>CYP1A2</b> <b>CYP2C19</b> CYP3A4 CYP2C9	Case rapport Kvinde behandlet med 100 CLOZ mg/dag. BUP tilføjet.	1/-	0	Grand mal kramper efter bupropion. Seponering af både CLOZ og BUP. Efter nogle dage startet op på CLOZ igen. Da BUP blev givet igen, kom endnu en grand mal.	Yang et al., 2019	Case rapport.  Mulig årsag: personen er CYP2D6 slow metabolizer og sensitiv over for CYP2D6-hæmning.

**Sundhedsstyrelsen**  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

**Sundhed for alle** ♥ + ●

- Abdolahinia A, Sadr M and Hessami Z (2012) Correlation between the age of smoking initiation and maintaining continuous abstinence for 5 years after quitting. *Acta Med Iran* **50**:755-759.
- Abrams K, Krimmel S, Johnson S, Cieslowski K, Strnad H, Melum A and Kryder C (2017) Nicotine deprivation attenuates panic reactivity in smokers: Findings from a placebo-controlled nicotine patch study. *Depress Anxiety* **34**:996-1005.
- Abreu-Villaça Y, Filgueiras CC, Correa-Santos M, Cavina CC, Naiff VF, Krahe TE, Manhães AC and Ribeiro-Carvalho A (2015) Tobacco smoke containing high or low levels of nicotine during adolescence: effects on novelty-seeking and anxiety-like behaviors in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **232**:1693-1703.
- Abreu-Villaça Y, Queiroz-Gomes Fdo E, Dal Monte AP, Filgueiras CC and Manhães AC (2006) Individual differences in novelty-seeking behavior but not in anxiety response to a new environment can predict nicotine consumption in adolescent C57BL/6 mice. *Behav Brain Res* **167**:175-182.
- Adan A, Prat G and Sánchez-Turet M (2004) Effects of nicotine dependence on diurnal variations of subjective activation and mood. *Addiction* **99**:1599-1607.
- Adisetiyo V and Gray KM (2017) Neuroimaging the neural correlates of increased risk for substance use disorders in attention-deficit/hyperactivity disorder-A systematic review. *The American journal on addictions* **26**:99-111.
- Ahmed T, Ragg M, Gordon R and Allan J (2011) Myths exposed: Stopping smoking doesn't make your mental illness worse. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **45 (01)**:A49.
- AhnAllen CG (2012) The role of the alpha7 nicotinic receptor in cognitive processing of persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* **25**:103-108.
- Anderson GD and Chan LN (2016) Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet* **55**:1353-1368.
- Andreasen JT, Andersen KK, Nielsen E, Mathiasen L and Mirza NR (2006) Nicotine and clozapine selectively reverse a PCP-induced deficit of PPI in BALB/cByJ but not NMRI mice: comparison with risperidone. *Behav Brain Res* **167**:118-127.
- Andreasen JT, Henningsen K, Bate S, Christiansen S and Wiborg O (2011a) Nicotine reverses anhedonic-like response and cognitive impairment in the rat chronic mild stress model of depression: Comparison with sertraline. *Journal of Psychopharmacology* **25**:1134-1141.
- Andreasen JT, Nielsen EO, Christensen JK, Olsen GM, Peters D, Mirza NR and Redrobe JP (2011b) Subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonists enhance the responsiveness to citalopram and reboxetine in the mouse forced swim test. *J Psychopharmacol* **25**:1347-1356.
- Andreasen JT, Nielsen EO and Redrobe JP (2009) Chronic oral nicotine increases brain [3H]epibatidine binding and responsiveness to antidepressant drugs, but not nicotine, in the mouse forced swim test. *Psychopharmacology (Berl)* **205**:517-528.
- Andreasen JT and Redrobe JP (2009a) Antidepressant-like effects of nicotine and mecamylamine in the mouse forced swim and tail suspension tests: role of strain, test and sex. *Behav Pharmacol* **20**:286-295.
- Andreasen JT and Redrobe JP (2009b) Nicotine, but not mecamylamine, enhances antidepressant-like effects of citalopram and reboxetine in the mouse forced swim and tail suspension tests. *Behav Brain Res* **197**:150-156.

- Andreazza AC, Wang JF, Salmasi F, Shao L and Young LT (2013) Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *J Neurochem* **127**:552-561.
- Annamalai A, Singh N and O'Malley SS (2015) Smoking use and cessation among people with serious mental illness. *Yale Journal of Biology and Medicine* **88**:271-277.
- Anselme P and Robinson MJF (2020) From sign-tracking to attentional bias: Implications for gambling and substance use disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **99**:109861.
- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A and Evins AE (2016) Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* **387**:2507-2520.
- Anthenelli RM, Gaffney M, Benowitz NL, West R, McRae T, Russ C, Lawrence D, St. Aubin L, Krishen A and Evins AE (2019) Predictors of Neuropsychiatric Adverse Events with Smoking Cessation Medications in the Randomized Controlled EAGLES Trial. *Journal of General Internal Medicine* **34**:862-870.
- Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C and Yunis C (2013) Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* **159**:390-400.
- Ashare RL, Falcone M and Lerman C (2014) Cognitive function during nicotine withdrawal: Implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology* **76**:581-591.
- Ashare RL and McKee SA (2012) Effects of varenicline and bupropion on cognitive processes among nicotine-deprived smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* **20**:63-70.
- Audrain-McGovern J, Leventhal AM and Strong DR (2015) The Role of Depression in the Uptake and Maintenance of Cigarette Smoking. *Int Rev Neurobiol* **124**:209-243.
- Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Grunder G, Haen E and Paulzen M (2018) Differences in duloxetine dosing strategies in smoking and nonsmoking patients: Therapeutic drug monitoring uncovers the impact on drug metabolism. *Journal of Clinical Psychiatry* **79 (5) (no pagination)**.
- Austin AJ, Duka T, Rusted J and Jackson A (2014) Effect of varenicline on aspects of inhibitory control in smokers. *Psychopharmacology (Berl)* **231**:3771-3785.
- Ayers CR, Heffner JL, Russ C, Lawrence D, McRae T, Evins AE and Anthenelli RM (2019) Efficacy and safety of pharmacotherapies for smoking cessation in anxiety disorders: Subgroup analysis of the randomized, active- and placebo-controlled EAGLES trial. *Depress Anxiety*.
- Bakhshaei J, Zvolensky MJ and Goodwin RD (2016) Cigarette smoking and the onset and persistence of panic attacks during mid-adulthood in the United States: 1994-2005. *J Clin Psychiatry* **77**:e21-24.
- Balhara YP, Kuppili PP and Gupta R (2017) Neurobiology of Comorbid Substance Use Disorders and Psychiatric Disorders: Current State of Evidence. *Journal of Addictions Nursing* **28**:11-26.
- Banham L and Gilbody S (2010) Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction (Abingdon, England)* **105**:1176-1189.

- Barch DM, Pagliaccio D and Luking K (2016) Mechanisms Underlying Motivational Deficits in Psychopathology: Similarities and Differences in Depression and Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* **27**:411-449.
- Beck AK, Baker AL and Todd J (2015) Smoking in schizophrenia: cognitive impact of nicotine and relationship to smoking motivators. *Schizophrenia research Cognition* **2**:26-32.
- Benazzi F (1989) Severe mania following abrupt nicotine withdrawal. *Am J Psychiatry* **146**:1641.
- Benowitz NL (2010) Nicotine addiction. *The New England journal of medicine* **362**:2295-2303.
- Bergemann N, Kopitz J, Kress KR and Frick A (2004) Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *European Neuropsychopharmacology* **14**:245-250.
- Berk M, Ng F, Wang WV, Tohen M, Lubman DI, Vieta E and Dodd S (2008) Going up in smoke: Tobacco smoking is associated with worse treatment outcomes in mania. *Journal of Affective Disorders* **110**:126-134.
- Bernstein A, Zvolensky MJ, Schmidt NB and Sachs-Ericsson N (2007) Developmental course(s) of lifetime cigarette use and panic attack comorbidity: an equifinal phenomenon? *Behavior modification* **31**:117-135.
- Besson M and Forget B (2016) Cognitive Dysfunction, Affective States, and Vulnerability to Nicotine Addiction: A Multifactorial Perspective. *Front Psychiatry* **7**:160.
- Bidwell LC, Balestrieri SG, Colby SM, Knopik VS and Tidey JW (2018) Abstinence-induced withdrawal severity among adolescent smokers with and without ADHD: disentangling effects of nicotine and smoking reinstatement. *Psychopharmacology (Berl)* **235**:169-178.
- Bidwell LC, Karoly HC, Hutchison KE and Bryan AD (2017) ADHD symptoms impact smoking outcomes and withdrawal in response to Varenicline treatment for smoking cessation. *Drug and Alcohol Dependence* **179**:18-24.
- Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, Miller DD, Marder SR, Aravagiri M, Kirshner MA, Schneider LS and Bies RR (2008) Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* **48**:157-165.
- Bjorngaard JH, Gunnell D, Elvestad MB, Davey Smith G, Skorpen F, Krokan H, Vatten L and Romundstad P (2013) The causal role of smoking in anxiety and depression: a Mendelian randomization analysis of the HUNT study. *Psychol Med* **43**:711-719.
- Bloom EL, Matsko SV and Cimino CR (2014) The relationship between cigarette smoking and impulsivity: A review of personality, behavioral, and neurobiological assessment. *Addiction Research & Theory* **22**:386-397.
- Boggs DL, Carlson J, Cortes-Briones J, Krystal JH and D'Souza DC (2014) Going up in smoke? A review of nAChRs-based treatment strategies for improving cognition in schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design* **20**:5077-5092.
- Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P and Eap CB (2005) Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* **27**:539-543.
- Bowskill S, Couchman L, MacCabe JH and Flanagan RJ (2012a) Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged 65 years and over: Data from a therapeutic drug monitoring service, 1996-2010. *Human Psychopharmacology* **27**:277-283.
- Bowskill SV, Handley SA, Fisher DS, Flanagan RJ and Patel MX (2012b) Risperidone and total 9-hydroxyrisperidone in relation to prescribed dose and other factors:



- data from a therapeutic drug monitoring service, 2002-2010. *Ther Drug Monit* **34**:349-355.
- Bowskill SVJ, Patel MX, Handley SA and Flanagan RJ (2012c) Plasma amisulpride in relation to prescribed dose, clozapine augmentation, and other factors: Data from a therapeutic drug monitoring service, 2002-2010. *Human Psychopharmacology* **27**:507-513.
- Breslau N and Klein DF (1999) Smoking and panic attacks: an epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* **56**:1141-1147.
- Brooks SJ, Lochner C, Shoptaw S and Stein DJ (2017) Using the research domain criteria (RDoC) to conceptualize impulsivity and compulsivity in relation to addiction. *Prog Brain Res* **235**:177-218.
- Bruijnzeel AW (2012) Tobacco addiction and the dysregulation of brain stress systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **36**:1418-1441.
- Buchmann AF, Blomeyer D, Jennen-Steinmetz C, Schmidt MH, Esser G, Banaschewski T and Laucht M (2013) Early smoking onset may promise initial pleasurable sensations and later addiction. *Addict Biol* **18**:947-954.
- Buckner JD, Zvolensky MJ and Lewis EM (2019) Smoking and social anxiety: the role of false safety behaviors. *Cognitive behaviour therapy*:1-11.
- Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR and Beasley CM (1999) Olanzapine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics* **37**:177-193.
- Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, Remington G and Gatley J (2014) Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res* **48**:102-110.
- Carney G, Bassett K, Maclure M, Taylor S and Dormuth CR (2020) Cardiovascular and neuropsychiatric safety of smoking cessation pharmacotherapies in non-depressed adults: a retrospective cohort study. *Addiction* **115**:1534-1546.
- Carrillo JA, Dahl ML, Svensson JO, Alm C, Rodriguez I and Bertilsson L (1996) Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther* **60**:183-190.
- Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaino S and Benitez J (2003) Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* **23**:119-127.
- Carroll FI, Blough BE, Mascarella SW, Navarro HA, Lukas RJ and Damaj MI (2014) Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders. *Advances in Pharmacology* **69**:177-216.
- Cather C, Hoepfner S, Pachas G, Pratt S, Achtyes E, Cieslak KM and Evins AE (2017a) Improved Depressive Symptoms in Adults with Schizophrenia During a Smoking Cessation Attempt with Varenicline and Behavioral Therapy. *Journal of Dual Diagnosis* **13**:168-178.
- Cather C, Pachas GN, Cieslak KM and Evins AE (2017b) Achieving Smoking Cessation in Individuals with Schizophrenia: Special Considerations. *CNS Drugs* **31**:471-481.
- Cattaneo A, Macchi F, Plazzotta G, Veronica B, Bocchio-Chiavetto L, Riva MA and Pariante CM (2015) Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience* **9**:40.
- Cepeda-Benito A (2020) Nicotine Effects, Body Weight Concerns and Smoking: A Literature Review. *Curr Pharm Des*.

- Chaiton MO, Cohen JE, O'Loughlin J and Rehm J (2009) A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC Public Health* **9**:356.
- Chang LH, Whitfield JB, Liu M, Medland SE, Hickie IB, Martin NG, Verhulst B, Heath AC, Madden PA, Statham DJ and Gillespie NA (2019) Associations between polygenic risk for tobacco and alcohol use and liability to tobacco and alcohol use, and psychiatric disorders in an independent sample of 13,999 Australian adults. *Drug Alcohol Depend* **205**:107704.
- Chen G, Lee R, Hojer AM, Buchbjerg JK, Serenko M and Zhao Z (2013) Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig* **33**:727-736.
- Chen J, Bacanu SA, Yu H, Zhao Z, Jia P, Kendler KS, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer L, Minica C, Pool R, Milaneschi Y, Boomsma DI, Penninx BW, Tyndale RF, Ware JJ, Vink JM, Kaprio J, Munafò M and Chen X (2016) Genetic Relationship between Schizophrenia and Nicotine Dependence. *Scientific reports* **6**:25671.
- Chengappa KNR, Perkins KA, Brar JS, Schlicht PJ, Turkin SR, Hetrick ML, Levine MD and George TP (2014) Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* **75**:765-772.
- Cherma MD, Reis M, Hagg S, Ahlner J and Bengtsson F (2008) Therapeutic drug monitoring of ziprasidone in a clinical treatment setting. *Ther Drug Monit* **30**:682-688.
- Chetty M, Miller R and Moodley SV (1994) Smoking and body weight influence the clearance of chlorpromazine. *Eur J Clin Pharmacol* **46**:523-526.
- Citrome L, Stauffer VL, Chen L, Kinon BJ, Kurtz DL, Jacobson JG and Bergstrom RF (2009) Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol* **29**:278-283.
- Connors CK, Levin ED, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, Rose JE and March J (1996) Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacol Bull* **32**:67-73.
- Cook BL, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C and Flores M (2014) Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *Jama* **311**:172-182.
- Cook JW, Piper ME, Leventhal AM, Schlam TR, Fiore MC and Baker TB (2015) Anhedonia as a component of the tobacco withdrawal syndrome. *J Abnorm Psychol* **124**:215-225.
- Counotte DS, Goriounova NA, Li KW, Loos M, van der Schors RC, Schettters D, Schoffemeer AN, Smit AB, Mansvelter HD, Pattij T and Spijker S (2011a) Lasting synaptic changes underlie attention deficits caused by nicotine exposure during adolescence. *Nat Neurosci* **14**:417-419.
- Counotte DS, Smit AB, Pattij T and Spijker S (2011b) Development of the motivational system during adolescence, and its sensitivity to disruption by nicotine. *Developmental Cognitive Neuroscience* **1**:430-443.
- Counotte DS, Spijker S, Van de Burgwal LH, Hogenboom F, Schoffemeer AN, De Vries TJ, Smit AB and Pattij T (2009) Long-lasting cognitive deficits resulting from adolescent nicotine exposure in rats. *Neuropsychopharmacology* **34**:299-306.
- Covey LS (1999) Tobacco cessation among patients with depression. *Primary Care - Clinics in Office Practice* **26**:691-706.

- Cuijpers P, Smit F, ten Have M and de Graaf R (2007) Smoking is associated with first-ever incidence of mental disorders: a prospective population-based study. *Addiction* **102**:1303-1309.
- de Leon J and Diaz FJ (2005) A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* **76**:135-157.
- de Leon J, Rajkumar AP, Kaithi AR, Schoretsanitis G, Kane JM, Wang CY, Tang YL, Lin SK, Hong KS, Farooq S, Ng CH, Ruan CJ and Andrade C (2020) Do Asian Patients Require Only Half of the Clozapine Dose Prescribed for Caucasians? A Critical Overview. *Indian journal of psychological medicine* **42**:4-10.
- Dean L (2012) Clozapine Therapy and CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4 Genotypes, in *Medical Genetics Summaries* (Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, Scott SA, Dean LC, Kattman BL and Malheiro AJ eds), National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).
- Derenne JL and Baldessarini RJ (2005) Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report. *Am J Ther* **12**:469-471.
- Desmond PV, Roberts RK, Wilkinson GR and Schenker S (1979) No effect of smoking on metabolism of chlordiazepoxide. *The New England journal of medicine* **300**:199-200.
- Destoop M, Morrens M, Coppens V and Dom G (2019) Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. A Narrative Review. *Front Psychiatry* **10**:311.
- Dettling M, Sachse C, Brockmüller J, Schley J, Müller-Oerlinghausen B, Pickersgill I, Rolfs A, Schaub RT and Schmider J (2000) Long-term therapeutic drug monitoring of clozapine and metabolites in psychiatric in- and outpatients. *Psychopharmacology (Berl)* **152**:80-86.
- DeWeerd S (2013) Mood disorders: the dark night. *Nature* **497**:S14-15.
- Diergaarde L, Pattij T, Poortvliet I, Hogenboom F, de Vries W, Schoffeleers AN and De Vries TJ (2008) Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biol Psychiatry* **63**:301-308.
- DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K, Pbert L, O'Loughlin J, McNeill AD, Ockene JK, Friedman K, Hazelton J, Wood C, Dussault G and Wellman RJ (2007) Susceptibility to nicotine dependence: the Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth 2 study. *Pediatrics* **120**:e974-983.
- Dineley KT, Pandya AA and Yakel JL (2015) Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends in Pharmacological Sciences* **36**:96-108.
- Djordjevic N, Radmanovic B, Cukic J, Baskic D, Djukic-Dejanovic S, Milovanovic D and Aklillu E (2018) Cigarette smoking and heavy coffee consumption affecting response to olanzapine: the role of genetic polymorphism. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*:1-53.
- Dodd S, Brnabic AJ, Berk L, Fitzgerald PB, de Castella AR, Filia S, Filia K, Kelin K, Smith M, Montgomery W, Kulkarni J and Berk M (2010) A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry* **51**:504-509.
- Doran N, Dubrava S and Anthenelli RM (2019) Effects of varenicline, depressive symptoms, and region of enrollment on smoking cessation in depressed smokers. *Nicotine and Tobacco Research* **21**:156-162.
- Doran N, McChargue D and Cohen L (2007) Impulsivity and the reinforcing value of cigarette smoking. *Addict Behav* **32**:90-98.
- Eap CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E, Cucchia G, Jonzier-Perey M, Baumann P, Allorge D and Broly F (2004) Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2

- activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol* **24**:214-219.
- Echeverria V, Grizzell JA and Barreto GE (2016) Neuroinflammation: A Therapeutic Target of Cotinine for the Treatment of Psychiatric Disorders? *Curr Pharm Des* **22**:1324-1333.
- Echeverria V and Zeitlin R (2012) Cotinine: a potential new therapeutic agent against Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* **18**:517-523.
- Edwards AC and Kendler KS (2012) A twin study of depression and nicotine dependence: shared liability or causal relationship? *J Affect Disord* **142**:90-97.
- Edwards AC, Maes HH, Pedersen NL and Kendler KS (2011) A population-based twin study of the genetic and environmental relationship of major depression, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med* **41**:395-405.
- Englisch S, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Eisenacher S, Thiem J, Meyer-Lindenberg A and Zink M (2019) Response to Agomelatine Treatment is Independent of Smoking Status and Dosage: Results From the AGOPSYCH Study. *Pharmacopsychiatry* **52**:142-146.
- Ereshesky L, Tran-Johnson T, Davis CM and LeRoy A (1988) Pharmacokinetic factors affecting antidepressant drug clearance and clinical effect: evaluation of doxepin and imipramine--new data and review. *Clinical chemistry* **34**:863-880.
- Esmaeelzadeh S, Moraros J, Thorpe L and Bird Y (2018) Examining the Association and Directionality between Mental Health Disorders and Substance Use among Adolescents and Young Adults in the U.S. and Canada-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* **7**.
- Evatt DP and Kassel JD (2010) Smoking, arousal, and affect: the role of anxiety sensitivity. *Journal of anxiety disorders* **24**:114-123.
- Evins AE, Benowitz NL, West R, Russ C, McRae T, Lawrence D, Krishen A, St Aubin L, Maravic MC and Anthenelli RM (2019a) Neuropsychiatric Safety and Efficacy of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers with Psychotic, Anxiety, and Mood Disorders in the EAGLES Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **39**:108-116.
- Evins AE, Cather C and Daumit GL (2019b) Smoking cessation in people with serious mental illness. *The Lancet Psychiatry* **6**:563-564.
- Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, Achtyes ED, Ayer D and Schoenfeld DA (2014) Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **311**:145-154.
- Evins AE, Culhane MA, Alpert JE, Pava J, Liese BS, Farabaugh A and Fava M (2008) A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **28**:660-666.
- Evins AE, Hoepfner SS, Schoenfeld DA, Hoepfner BB, Cather C, Pachas GN, Cieslak KM and Maravic MC (2017) Maintenance pharmacotherapy normalizes the relapse curve in recently abstinent tobacco smokers with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* **183**:124-129.
- Faber MS and Fuhr U (2004) Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* **76**:178-184.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R and Franke B (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* **1**:15020.
- Faure P, Tolu S, Valverde S and Naude J (2014) Role of nicotinic acetylcholine receptors in regulating dopamine neuron activity. *Neuroscience* **282**:86-100.

- Featherstone RE and Siegel SJ (2015) The Role of Nicotine in Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* **124**:23-78.
- Field M, Santarcangelo M, Sumnall H, Goudie A and Cole J (2006) Delay discounting and the behavioural economics of cigarette purchases in smokers: the effects of nicotine deprivation. *Psychopharmacology (Berl)* **186**:255-263.
- Filia SL, Baker AL, Gurvich CT, Richmond R and Kulkarni J (2014) The perceived risks and benefits of quitting in smokers diagnosed with severe mental illness participating in a smoking cessation intervention: gender differences and comparison to smokers without mental illness. *Drug Alcohol Rev* **33**:78-85.
- Fluharty M, Taylor AE, Grabski M and Munafo MR (2017) The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res* **19**:3-13.
- Foa EB, Asnaani A, Rosenfield D, Zandberg LJ, Gariti P and Imms P (2017) Concurrent varenicline and prolonged exposure for patients with nicotine dependence and PTSD: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **85**:862-872.
- Fontenelle LF, Oostermeijer S, Harrison BJ, Pantelis C and Yucel M (2011) Obsessive-compulsive disorder, impulse control disorders and drug addiction: common features and potential treatments. *Drugs* **71**:827-840.
- Foster I, Racicot S and McGrath JJ (2012) Attention-deficit/hyperactivity disorder subtype differentially predicts smoking expectancies in adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* **51**:393-399.
- Fountain SB, Rowan JD, Kelley BM, Willey AR and Nolley EP (2008) Adolescent exposure to nicotine impairs adult serial pattern learning in rats. *Experimental brain research* **187**:651-656.
- Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, Riederer P, Distler G, Artmann S, Wohlschlager M, Liebmann M and Deckert J (2008) The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* **41**:151-155.
- Fried PA, Watkinson B and Gray R (2006) Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults--a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* **28**:517-525.
- Gage SH, Hickman M, Heron J, Munafo MR, Lewis G, Macleod J and Zammit S (2015) Associations of cannabis and cigarette use with depression and anxiety at age 18: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *PLoS One* **10**:e0122896.
- Garcia-Rivas V and Deroche-Gamonet V (2019) Not all smokers appear to seek nicotine for the same reasons: implications for preclinical research in nicotine dependence. *Addict Biol* **24**:317-334.
- Garfield JB, Lubman DI and Yucel M (2014) Anhedonia in substance use disorders: a systematic review of its nature, course and clinical correlates. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* **48**:36-51.
- Gehricke JG, Hong N, Wigal TL, Chan V and Doan A (2011) ADHD medication reduces cotinine levels and withdrawal in smokers with ADHD. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **98**:485-491.
- Gehricke JG, Loughlin S, Whalen C, Potkin S, Fallon J, Jamner L, Belluzzi J and Leslie F (2007) Smoking to self-medicate attentional and emotional dysfunctions. *Nicotine and Tobacco Research* **9**:523-536.
- George TP, Wu BS and Weinberger AH (2012) A review of smoking cessation in bipolar disorder: Implications for future research. *Journal of Dual Diagnosis* **8**:126-130.

- Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Murata Y, Shimoyama R, Ohkubo T, Shimizu T and Otani K (2003a) Effects of the CYP 2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit* **25**:463-468.
- Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Murata Y, Shimoyama R, Ohkubo T, Shimizu T and Otani K (2003b) Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* **167**:443-448.
- Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE and Balant LP (1995) Potential of concentration monitoring data for a short half-life drug: analysis of pharmacokinetic variability for moclobemide. *Ther Drug Monit* **17**:39-46.
- Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE and Balant LP (2003) Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* **25**:46-53.
- Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP and Garrone G (1990) Clomipramine metabolism. Model-based analysis of variability factors from drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet* **19**:241-255.
- Ghotbi R, Mannheimer B, Aklillu E, Suda A, Bertilsson L, Eliasson E and Osby U (2010) Carriers of the UGT1A4 142T>G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure--an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* **66**:465-474.
- Gibbons A and Dean B (2016) The Cholinergic System: An Emerging Drug Target for Schizophrenia. *Curr Pharm Des* **22**:2124-2133.
- Gibbons RD and Mann JJ (2013) Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *American Journal of Psychiatry* **170**:1460-1467.
- Glass K and Flory K (2010) Why does ADHD confer risk for cigarette smoking? A review of psychosocial mechanisms. *Clin Child Fam Psychol Rev* **13**:291-313.
- Glassman AH, Covey LS, Stetner F and Rivelli S (2001) Smoking cessation and the course of major depression: A follow-up study. *Lancet* **357**:1929-1932.
- Goldstein RZ and Volkow ND (2011) Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews Neuroscience* **12**:652-669.
- Gomez-Coronado N, Sethi R, Bortolasci CC, Arancini L, Berk M and Dodd S (2018a) A review of the neurobiological underpinning of comorbid substance use and mood disorders. *J Affect Disord* **241**:388-401.
- Gomez-Coronado N, Walker AJ, Berk M and Dodd S (2018b) Current and Emerging Pharmacotherapies for Cessation of Tobacco Smoking. *Pharmacotherapy* **38**:235-258.
- Goode TD and Maren S (2019) Common neurocircuitry mediating drug and fear relapse in preclinical models. *Psychopharmacology (Berl)* **236**:415-437.
- Goodwin RD, Fergusson DM and Horwood LJ (2004) Association between anxiety disorders and substance use disorders among young persons: results of a 21-year longitudinal study. *J Psychiatr Res* **38**:295-304.
- Gordon HW (2019) Differential Effects of Addictive Drugs on Sleep and Sleep Stages. *J Addict Res (OPAST Group)* **3**.
- Green MF and Harvey PD (2014) Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia research Cognition* **1**:e1-e9.
- Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS and Shader RI (1980a) Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* **27**:301-312.

- Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS and Shader RI (1980b) Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **215**:86-91.
- Gurillo P, Jauhar S, Murray RM and MacCabe JH (2015) Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* **2**:718-725.
- Hahn B, Harvey AN, Concheiro-Guisan M, Huestis MA, Holcomb HH and Gold JM (2013) A test of the cognitive self-medication hypothesis of tobacco smoking in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **74**:436-443.
- Hall FS, Der-Avakian A, Gould TJ, Markou A, Shoaib M and Young JW (2015) Negative affective states and cognitive impairments in nicotine dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **58**:168-185.
- Hammerness P, Joshi G, Doyle R, Georgiopoulos A, Geller D, Spencer T, Petty CR, Faraone SV and Biederman J (2013) Do stimulants reduce the risk for cigarette smoking in youth with attention-deficit hyperactivity disorder? A prospective, long-term, open-label study of extended-release methylphenidate. *The Journal of pediatrics* **162**:22-27.e22.
- Hanna EZ, Yi HY, Dufour MC and Whitmore CC (2001) The relationship of early-onset regular smoking to alcohol use, depression, illicit drug use, and other risky behaviors during early adolescence: results from the youth supplement to the third national health and nutrition examination survey. *J Subst Abuse* **13**:265-282.
- Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW and Hinterhuber H (1989) Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)* **99 Suppl**:S38-40.
- Hartley S, Barrowclough C and Haddock G (2013) Anxiety and depression in psychosis: a systematic review of associations with positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* **128**:327-346.
- Hartz SM, Horton AC, Hancock DB, Baker TB, Caporaso NE, Chen LS, Hokanson JE, Lutz SM, Marazita ML, McNeil DW, Pato CN, Pato MT, Johnson EO and Bierut LJ (2018) Genetic correlation between smoking behaviors and schizophrenia. *Schizophr Res* **194**:86-90.
- Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L and Meltzer HY (1993) Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* **13**:383-390.
- Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E and Refsum H (2006) The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* **62**:1049-1053.
- Haslemo T, Loryan I, Ueda N, Mannheimer B, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Molden E and Eliasson E (2012a) UGT1A4\*3 encodes significantly increased glucuronidation of olanzapine in patients on maintenance treatment and in recombinant systems. *Clin Pharmacol Ther* **92**:221-227.
- Haslemo T, Olsen K, Lunde H and Molden E (2012b) Valproic Acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine—an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Monit* **34**:512-517.
- Haslemo T, Refsum H and Molden E (2011) The effect of ethinylestradiol-containing contraceptives on the serum concentration of olanzapine and N-desmethyl olanzapine. *Br J Clin Pharmacol* **71**:611-615.
- Hayashi Y, Watanabe T, Aoki A, Ishiguro S, Ueda M, Akiyama K, Kato K, Inoue Y, Tsuchimine S, Yasui-Furukori N and Shimoda K (2015) Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its

- Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients. *Pharmacopsychiatry* **48**:279-285.
- Heckman BW, Carpenter MJ, Correa JB, Wray JM, Saladin ME, Froeliger B, Drobos DJ and Brandon TH (2015) Effects of experimental negative affect manipulations on ad libitum smoking: a meta-analysis. *Addiction* **110**:751-760.
- Heffner JL, Evins AE, Russ C, Lawrence D, Ayers CR, McRae T, Aubin LS, Krishen A, West R and Anthenelli RM (2019) Safety and efficacy of first-line smoking cessation pharmacotherapies in bipolar disorders: Subgroup analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders* **256**:267-277.
- Heffner JL, Fleck DE, Delbello MP, Adler CM and Strakowski SM (2012) Cigarette smoking and impulsivity in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* **14**:735-742.
- Hertzberg MA, Moore SD, Feldman ME and Beckham JC (2001) A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **21**:94-98.
- Hickling LM, Perez-Iglesias R, Ortiz-García de la Foz V, Balanzá-Martínez V, McGuire P, Crespo-Facorro B and Ayesa-Arriola R (2018) Tobacco smoking and its association with cognition in first episode psychosis patients. *Schizophr Res* **192**:269-273.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Grunder G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mossner R, Muller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgl R, Zernig G, Zurek G and Baumann P (2018) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* **51**:e1.
- Hogg RC (2016) Contribution of monoamine oxidase inhibition to tobacco dependence: A review of the evidence. *Nicotine and Tobacco Research* **18**:509-523.
- Hollands GJ, Naughton F, Farley A, Lindson N and Aveyard P (2019) Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2019 (8) (no pagination)**.
- Holliday ED and Gould TJ (2017) Chronic Nicotine Treatment During Adolescence Attenuates the Effects of Acute Nicotine in Adult Contextual Fear Learning. *Nicotine Tob Res* **19**:87-93.
- Holliday ED, Nucero P, Kutlu MG, Oliver C, Connelly KL, Gould TJ and Unterwald EM (2016) Long-term effects of chronic nicotine on emotional and cognitive behaviors and hippocampus cell morphology in mice: comparisons of adult and adolescent nicotine exposure. *The European journal of neuroscience* **44**:2818-2828.
- Hossain M, Wright E, Baweja R, Ludden T and Miller R (1997) Nonlinear mixed effects modeling of single dose and multiple dose data for an immediate release (IR) and a controlled release (CR) dosage form of alprazolam. *Pharm Res* **14**:309-315.
- Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA and Johnston JA (1997) Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol* **37**:737-743.
- Huang H, Dong M, Zhang L, Zhong BL, Ng CH, Ungvari GS, Yuan Z, Meng X and Xiang YT (2019) Psychopathology and extrapyramidal side effects in smoking and non-smoking patients with schizophrenia: Systematic review and meta-



- analysis of comparative studies. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **92**:476-482.
- Huang HC, Lua AC, Wu LS, Wu BJ, Lee SM and Liu CZ (2016) Cigarette smoking has a differential effect on the plasma level of clozapine in Taiwanese schizophrenic patients associated with the CYP1A2 gene -163A/C single nucleotide polymorphism. *Psychiatr Genet* **26**:172-177.
- Huang YY, Kandel DB, Kandel ER and Levine A (2013) Nicotine primes the effect of cocaine on the induction of LTP in the amygdala. *Neuropharmacology* **74**:126-134.
- Huang YY, Levine A, Kandel DB, Yin D, Colnaghi L, Drisaldi B and Kandel ER (2014) D1/D5 receptors and histone deacetylation mediate the Gateway Effect of LTP in hippocampal dentate gyrus. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)* **21**:153-160.
- Hughes JR (2016) Varenicline as a cause of suicidal outcomes. *Nicotine and Tobacco Research* **18**:2-9.
- Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K and Lancaster T (2014) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2014 (1) (no pagination)**.
- Hukkanen J, Jacob P, 3rd and Benowitz NL (2005) Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* **57**:79-115.
- Hunter A, Murray R, Asher L and Leonardi-Bee J (2018) The effects of tobacco smoking, and prenatal tobacco smoke exposure, on risk of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res.*
- Hurst R, Rollema H and Bertrand D (2013) Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacology & therapeutics* **137**:22-54.
- Iñiguez SD, Warren BL, Parise EM, Alcantara LF, Schuh B, Maffeo ML, Manojlovic Z and Bolaños-Guzmán CA (2009) Nicotine exposure during adolescence induces a depression-like state in adulthood. *Neuropsychopharmacology* **34**:1609-1624.
- Isensee B, Wittchen HU, Stein MB, Hofler M and Lieb R (2003) Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* **60**:692-700.
- Ishida M, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Yasui N, Mihara K, Higuchi H and Sugawara K (1995) Effects of various factors on steady state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Int Clin Psychopharmacol* **10**:143-146.
- Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L and de Leon J (2015) A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord* **17**:575-597.
- Jackson SE, McGowan JA, Ubhi HK, Proudfoot H, Shahab L, Brown J and West R (2019) Modelling continuous abstinence rates over time from clinical trials of pharmacological interventions for smoking cessation. *Addiction* **114**:787-797.
- Jacobs BS, Colbers AP, Velthoven-Graafland K, Schouwenberg BJ and Burger DM (2014) Effect of fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of single-dose olanzapine in healthy volunteers. *International journal of antimicrobial agents* **44**:173-177.
- Jacobsen LK, Krystal JH, Mencil WE, Westerveld M, Frost SJ and Pugh KR (2005) Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol Psychiatry* **57**:56-66.
- Jagannath A, Peirson SN and Foster RG (2013) Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Curr Opin Neurobiol* **23**:888-894.

- Jain S, Chawla JM, Theethira TG, Strassnig M and Chengappa KNR (2008) Changes in cigarette consumption in psychiatric patients: Impact on side-effects or the efficacy of clozapine and olanzapine. *Acta Neuropsychiatrica* **20**:324-326.
- Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L, Richards AL, Harrington CA and Davis CM (1986) Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology (Berl)* **90**:468-470.
- Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandell P, Lima CA, Perrenoud P, Kemmerling K, Zullino DF, Hilleret H, Crettol S, Jonzier-Perey M, Golay KP, Brocard M, Eap CB and Baumann P (2012) Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol* **32**:622-629.
- Jick H (1974) Smoking and clinical drug effects. *The Medical clinics of North America* **58**:1143-1149.
- Jin Y, Pollock BG, Coley K, Miller D, Marder SR, Florian J, Schneider L, Lieberman J, Kirshner M and Bies RR (2010) Population pharmacokinetics of perphenazine in schizophrenia patients from CATIE: impact of race and smoking. *J Clin Pharmacol* **50**:73-80.
- Jobson CLM, Renard J, Szkudlarek H, Rosen LG, Pereira B, Wright DJ, Rushlow W and Laviolette SR (2019) Adolescent Nicotine Exposure Induces Dysregulation of Mesocorticolimbic Activity States and Depressive and Anxiety-like Prefrontal Cortical Molecular Phenotypes Persisting into Adulthood. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* **29**:3140-3153.
- Jochemsen R, van der Graaff M, Boeijinga JK and Breimer DD (1982) Influence of sex, menstrual cycle and oral contraception on the disposition of nitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* **13**:319-324.
- John VA, Luscombe DK and Kemp H (1980) Effects of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on the pharmacokinetics of clomipramine and its desmethyl metabolite during chronic dosing. *The Journal of international medical research* **8 Suppl 3**:88-95.
- Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S and Brook JS (2000) Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *Jama* **284**:2348-2351.
- Kahn R, Gorgon L, Jones K, McSherry F, Glover ED, Anthenelli RM, Jackson T, Williams J, Murtaugh C, Montoya I, Yu E and Elkashef A (2012) Selegiline transdermal system (STS) as an aid for smoking cessation. *Nicotine and Tobacco Research* **14**:377-382.
- Kahn RS and Keefe RS (2013) Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* **70**:1107-1112.
- Kale D, Stautz K and Cooper A (2018) Impulsivity related personality traits and cigarette smoking in adults: A meta-analysis using the UPPS-P model of impulsivity and reward sensitivity. *Drug Alcohol Depend* **185**:149-167.
- Kalivas PW and Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* **162**:1403-1413.
- Kandel DB and Kandel ER (2014) A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *The New England journal of medicine* **371**:2038-2039.
- Kandel DB, Yamaguchi K and Chen K (1992) Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory. *J Stud Alcohol* **53**:447-457.

- Kapelewski CH, Vandenberg DJ and Klein LC (2011) Effect of monoamine oxidase inhibition on rewarding effects of nicotine in rodents. *Current Drug Abuse Reviews* **4**:110-121.
- Kato T (2017) Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. *Schizophr Res* **187**:62-66.
- Katoh Y, Uchida S, Kawai M, Takei N, Mori N, Kawakami J, Kagawa Y, Yamada S, Namiki N and Hashimoto H (2010) Effects of cigarette smoking and cytochrome P450 2D6 genotype on fluvoxamine concentration in plasma of Japanese patients. *Biological & pharmaceutical bulletin* **33**:285-288.
- Kawamata J and Shimohama S (2011) Stimulating nicotinic receptors trigger multiple pathways attenuating cytotoxicity in models of alzheimer's and parkinson's diseases. *Journal of Alzheimer's Disease* **24**:95-109.
- Kearns NT, Carl E, Stein AT, Vujanovic AA, Zvolensky MJ, Smits JAJ and Powers MB (2018) Posttraumatic stress disorder and cigarette smoking: A systematic review. *Depression and Anxiety* **35**:1056-1072.
- Keefe RS and Harvey PD (2012) Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*:11-37.
- Kendler KS, Lonn SL, Sundquist J and Sundquist K (2015) Smoking and schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: a prospective co-relative control study. *Am J Psychiatry* **172**:1092-1100.
- Kendler KS, Myers J, Damaj MI and Chen X (2013) Early smoking onset and risk for subsequent nicotine dependence: a monozygotic co-twin control study. *Am J Psychiatry* **170**:408-413.
- Kennedy SH, McCann SM, Masellis M, McIntyre RS, Raskin J, McKay G and Baker GB (2002) Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: A preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *Journal of Clinical Psychiatry* **63**:181-186.
- Kenny PJ and Markou A (2006) Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity. *Neuropsychopharmacology* **31**:1203-1211.
- Khuder SA, Dayal HH and Mutgi AB (1999) Age at smoking onset and its effect on smoking cessation. *Addict Behav* **24**:673-677.
- Kinnunen T, Korhonen T and Garvey AJ (2008) Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial. *Int J Psychiatry Med* **38**:373-389.
- Koelch M, Pfalzer AK, Kliegl K, Rothenhofer S, Ludolph AG, Fegert JM, Burger R, Mehler-Wex C, Stingl J, Taurines R, Egberts K and Gerlach M (2012) Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry* **45**:72-76.
- Koenen KC, Hitsman B, Lyons MJ, Niaura R, McCaffery J, Goldberg J, Eisen SA, True W and Tsuang M (2005) A twin registry study of the relationship between posttraumatic stress disorder and nicotine dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* **62**:1258-1265.
- Kondo T, Tanaka O, Otani K, Mihara K, Tokinaga N, Kaneko S, Chiba K and Ishizaki T (1996) Possible inhibitory effect of diazepam on the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug. *Psychopharmacology* **127**:311-314.
- Koob G and Kreek MJ (2007) Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry* **164**:1149-1159.
- Koob GF (2013) Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front Psychiatry* **4**:72.

- Koob GF and Volkow ND (2016) Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* **3**:760-773.
- Koonrungsesomboon N, Khatsri R, Wongchompoo P and Teekachunhatean S (2018) The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. *The pharmacogenomics journal* **18**:760-768.
- Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, Vashchinkina E, Rajkumar R, Nutt DJ, Hyttia P and Dawe GS (2015) Mechanisms of Action and Persistent Neuroplasticity by Drugs of Abuse. *Pharmacol Rev* **67**:872-1004.
- Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS, Hatsukami DK, Harris J, Bronars CA and Adson DE (2005) Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *J Clin Psychopharmacol* **25**:226-229.
- Kozak K and George TP (2020) Pharmacotherapy for smoking cessation in schizophrenia: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* **21**:581-590.
- Kozak K, Lucatch AM, Lowe DJE, Balodis IM, MacKillop J and George TP (2019) The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Ann N Y Acad Sci* **1451**:71-91.
- Kumagai T, Suzuki H, Sasaki T, Sakaguchi S, Miyairi S, Yamazoe Y and Nagata K (2012) Polycyclic aromatic hydrocarbons activate CYP3A4 gene transcription through human pregnane X receptor. *Drug metabolism and pharmacokinetics* **27**:200-206.
- Kushner MG, Menary KR, Maurer EW and Thuras P (2012) Greater elevation in risk for nicotine dependence per pack of cigarettes smoked among those with an anxiety disorder. *J Stud Alcohol Drugs* **73**:920-924.
- Kushnir V, Sproule BA, Zawertailo L, Selby P, Tyndale RF, Leatherdale ST and Cunningham JA (2016) Impact of self-reported lifetime depression or anxiety on effectiveness of mass distribution of nicotine patches. *Tob Control* **26**:526-533.
- Kutlu MG and Gould TJ (2015) Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochem Pharmacol* **97**:498-511.
- Kutlu MG, Parikh V and Gould TJ (2015) Nicotine Addiction and Psychiatric Disorders. *Nicotine Use in Mental Illness and Neurological Disorders, 2015 International Review of Neurobiology* **124**:171-208.
- Labbate LA (1992) Nicotine cessation, mania, and depression. *Am J Psychiatry* **149**:708.
- Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H and Steimer W (2010) Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics Journal* **10**:20-29.
- Langdon KJ, Farris SG, Overup CS and Zvolensky MJ (2016) Associations Between Anxiety Sensitivity, Negative Affect, and Smoking During a Self-Guided Smoking Cessation Attempt. *Nicotine Tob Res* **18**:1188-1195.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D and Bor DH (2000) Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *Jama* **284**:2606-2610.
- Leal-Micharet A, Vaz-Leal FJ, Mendez-Salguero MJ, Mendez-Sanchez F, Baltasar-Tello I, Gomez-Tovar B and Gajardo-Galan V (2014) Relationship between smoking and psychotic symptoms in a patient treated with oral olanzapine. A case report. *Actas Esp Psiquiatr* **42**:263-266.
- Lechner WV, Sidhu NK, Cioe PA and Kahler CW (2019) Effects of time-varying changes in tobacco and alcohol use on depressive symptoms following

- pharmaco-behavioral treatment for smoking and heavy drinking. *Drug Alcohol Depend* **194**:173-177.
- Lembke A, Johnson K and DeBattista C (2007) Depression and smoking cessation: Does the evidence support psychiatric practice? *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **3**:487-493.
- Leslie FM (2020) Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **197**:173010.
- Leventhal AM, Piper ME, Japuntich SJ, Baker TB and Cook JW (2014) Anhedonia, depressed mood, and smoking cessation outcome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **82**:122-129.
- Leventhal AM and Zvolensky MJ (2015) Anxiety, depression, and cigarette smoking: a transdiagnostic vulnerability framework to understanding emotion-smoking comorbidity. *Psychological bulletin* **141**:176-212.
- Levin ED (2013) Complex relationships of nicotinic receptor actions and cognitive functions. *Biochemical Pharmacology* **86**:1145-1152.
- Levin ED, Conners CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, Rose JE and March J (1996) Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **123**:55-63.
- Lewinsohn PM, Rohde P and Brown RA (1999) Level of current and past adolescent cigarette smoking as predictors of future substance use disorders in young adulthood. *Addiction* **94**:913-921.
- Li DJ, Tseng PT, Chen YW, Wu CK and Lin PY (2016) Significant treatment effect of bupropion in patients with bipolar disorder but similar phase-shifting rate as other antidepressants: A meta-analysis following the PRISMA guidelines. *Medicine (United States)* **95**:e3165.
- Liebrezn M, Fisher CE, Nellen R, Frei A, Biechl AC, Hiestand N, Huber A, Buadze A and Eich D (2016) Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and nicotine withdrawal: a qualitative study of patient perceptions. *BMC Psychiatry* **16**:208.
- Liebrezn M, Frei A, Fisher CE, Gamma A, Buadze A and Eich D (2014) Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and nicotine use: a qualitative study of patient perceptions. *BMC Psychiatry* **14**:141.
- Lind AB, Reis M, Bengtsson F, Jonzier-Perey M, Powell Golay K, Ahlner J, Baumann P and Dahl ML (2009) Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethyilmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clin Pharmacokinet* **48**:63-70.
- Linnoila M, George L, Guthrie S and Leventhal B (1981) Effect of alcohol consumption and cigarette smoking on antidepressant levels of depressed patients. *Am J Psychiatry* **138**:841-842.
- Liu M, Jiang Y, Wedow R, Li Y, Brazel DM, Chen F, Datta G, Davila-Velderrain J, McGuire D, Tian C, Zhan X, Choquet H, Docherty AR, Faul JD, Foerster JR, Fritsche LG, Gabrielsen ME, Gordon SD, Haessler J, Hottenga JJ, Huang H, Jang SK, Jansen PR, Ling Y, Magi R, Matoba N, McMahon G, Mulas A, Orru V, Palviainen T, Pandit A, Reginsson GW, Skogholt AH, Smith JA, Taylor AE, Turman C, Willemsen G, Young H, Young KA, Zajac GJM, Zhao W, Zhou W, Bjornsdottir G, Boardman JD, Boehnke M, Boomsma DI, Chen C, Cucca F, Davies GE, Eaton CB, Ehringer MA, Esko T, Fiorillo E, Gillespie NA, Gudbjartsson DF, Haller T, Harris KM, Heath AC, Hewitt JK, Hickie IB, Hokanson JE, Hopfer CJ, Hunter DJ, Iacono WG, Johnson EO, Kamatani Y, Kardia SLR, Keller MC, Kellis M, Kooperberg C, Kraft P, Krauter KS, Laakso M, Lind PA, Loukola A, Lutz SM, Madden PAF, Martin NG, McGue M,

- McQueen MB, Medland SE, Metspalu A, Mohlke KL, Nielsen JB, Okada Y, Peters U, Polderman TJC, Posthuma D, Reiner AP, Rice JP, Rimm E, Rose RJ, Runarsdottir V, Stallings MC, Stancakova A, Stefansson H, Thai KK, Tindle HA, Tyrfingsson T, Wall TL, Weir DR, Weisner C, Whitfield JB, Winsvold BS, Yin J, Zuccolo L, Bierut LJ, Hveem K, Lee JJ, Munafo MR, Saccone NL, Willer CJ, Cornelis MC, David SP, Hinds DA, Jorgenson E, Kaprio J, Stitzel JA, Stefansson K, Thorgeirsson TE, Abecasis G, Liu DJ and Vrieze S (2019) Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature genetics* **51**:237-244.
- Lobo ED, Quinlan T, O'Brien L, Knadler MP and Heathman M (2009) Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: implications for dosing recommendation. *Clin Pharmacokinet* **48**:189-197.
- Lovallo WR (2006) Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* **59**:195-202.
- Lowe EJ and Ackman ML (2010) Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Annals of Pharmacotherapy* **44**:727-732.
- Lucatch AM, Lowe DJE, Clark RC, Kozak K and George TP (2018) Neurobiological Determinants of Tobacco Smoking in Schizophrenia. *Front Psychiatry* **9**:672.
- Lundmark J, Reis M and Bengtsson F (2000) Therapeutic drug monitoring of sertraline: variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit* **22**:446-454.
- Lundmark J, Reis M and Bengtsson F (2001) Serum concentrations of fluoxetine in the clinical treatment setting. *Ther Drug Monit* **23**:139-147.
- Luo SX, Covey LS, Hu MC, Levin FR, Nunes EV and Winhusen TM (2015) Toward personalized smoking-cessation treatment: Using a predictive modeling approach to guide decisions regarding stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in smokers. *American Journal on Addictions* **24**:348-356.
- Luo SX, Covey LS, Hu MC, Winhusen TM and Nunes EV (2019) Differential posttreatment outcomes of methylphenidate for smoking cessation for individuals With ADHD. *The American journal on addictions* **19**.
- Luscombe DK and John V (1980) Influence of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on plasma concentrations of clomipramine. *Postgrad Med J* **56 Suppl 1**:99-102.
- Lydon DM, Wilson SJ, Child A and Geier CF (2014) Adolescent brain maturation and smoking: what we know and where we're headed. *Neurosci Biobehav Rev* **45**:323-342.
- Madsen H, Nielsen KK and Broesen K (1995) Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms--a population study. *Br J Clin Pharmacol* **39**:433-439.
- Mallet J, Le Strat Y, Schurhoff F, Mazer N, Portalier C, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Denizot H, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Lancon C, Llorca PM, Misdrahi D, Rey R, Roux P, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Fond G and Dubertret C (2017) Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **79**:332-339.
- Manhães AC, Guthierrez MC, Filgueiras CC and Abreu-Villaça Y (2008) Anxiety-like behavior during nicotine withdrawal predict subsequent nicotine consumption in adolescent C57BL/6 mice. *Behav Brain Res* **193**:216-224.

- Manzella F, Maloney SE and Taylor GT (2015) Smoking in schizophrenic patients: A critique of the self-medication hypothesis. *World J Psychiatry* **5**:35-46.
- Maria-Rios CE and Morrow JD (2020) Mechanisms of Shared Vulnerability to Post-traumatic Stress Disorder and Substance Use Disorders. *Frontiers in behavioral neuroscience* **14**:6.
- Markou A and Kenny PJ (2002) Neuroadaptations to chronic exposure to drugs of abuse: Relevance to depressive symptomatology seen across psychiatric diagnostic categories. *Neurotoxicity Research* **4**:297-313.
- Mathew AR, Cook JW, Japuntich SJ and Leventhal AM (2015) Post-traumatic stress disorder symptoms, underlying affective vulnerabilities, and smoking for affect regulation. *The American journal on addictions* **24**:39-46.
- Mathew AR, Hogarth L, Leventhal AM, Cook JW and Hitsman B (2017) Cigarette smoking and depression comorbidity: systematic review and proposed theoretical model. *Addiction* **112**:401-412.
- McCarthy RH (1994) Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* **27**:210-211.
- McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP and Dube SR (2010) Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health* **100**:2464-2472.
- McClernon FJ, Hiott FB, Westman EC, Rose JE and Levin ED (2006) Transdermal nicotine attenuates depression symptoms in nonsmokers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* **189**:125-133.
- McClernon FJ, Van Voorhees EE, English J, Hallyburton M, Holdaway A and Kollins SH (2011) Smoking withdrawal symptoms are more severe among smokers with ADHD and independent of ADHD symptom change: results from a 12-day contingency-managed abstinence trial. *Nicotine Tob Res* **13**:784-792.
- McClung CA (2013) How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biol Psychiatry* **74**:242-249.
- McKenzie M, Olsson CA, Jorm AF, Romaniuk H and Patton GC (2010) Association of adolescent symptoms of depression and anxiety with daily smoking and nicotine dependence in young adulthood: findings from a 10-year longitudinal study. *Addiction* **105**:1652-1659.
- McQuown SC, Belluzzi JD and Leslie FM (2007) Low dose nicotine treatment during early adolescence increases subsequent cocaine reward. *Neurotoxicol Teratol* **29**:66-73.
- McQuown SC, Dao JM, Belluzzi JD and Leslie FM (2009) Age-dependent effects of low-dose nicotine treatment on cocaine-induced behavioral plasticity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **207**:143-152.
- Mendelsohn CP, Kirby DP and Castle DJ (2015) Smoking and mental illness. An update for psychiatrists. *Australasian Psychiatry* **23**:37-43.
- Mendoza C, Barreto GE, Iarkov A, Tarasov VV, Aliev G and Echeverria V (2018) Cotinine: A Therapy for Memory Extinction in Post-traumatic Stress Disorder. *Mol Neurobiol* **55**:6700-6711.
- Merrill JC, Kleber HD, Shwartz M, Liu H and Lewis SR (1999) Cigarettes, alcohol, marijuana, other risk behaviors, and American youth. *Drug Alcohol Depend* **56**:205-212.
- Meyer JM (2001) Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* **21**:569-574.
- Midha KK, Chakraborty BS, Ganes DA, Hawes EM, Hubbard JW, Keegan DL, Korchinski ED and McKay G (1989) Intersubject variation in the

- pharmacokinetics of haloperidol and reduced haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* **9**:98-104.
- Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L and Jones J (1997) ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**:37-44.
- Miller DD, Kelly MW, Perry PJ and Coryell WH (1990) The influence of cigarette smoking on haloperidol pharmacokinetics. *Biol Psychiatry* **28**:529-531.
- Mineur YS and Picciotto MR (2010) Nicotine receptors and depression: Revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends in Pharmacological Sciences* **31**:580-586.
- Mitchell SH (1999) Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* **146**:455-464.
- Modesto-Lowe V, Chaplin M, Soovajian V and Meyer A (2013) Are motivation deficits underestimated in patients with ADHD? A review of the literature. *Postgrad Med* **125**:47-52.
- Molas S, DeGroot SR, Zhao-Shea R and Tapper AR (2017) Anxiety and Nicotine Dependence: Emerging Role of the Habenulo-Interpeduncular Axis. *Trends Pharmacol Sci* **38**:169-180.
- Moran VE (2012) Cotinine: Beyond that expected, more than a biomarker of tobacco consumption. *Frontiers in Pharmacology* **3 OCT (no pagination)**.
- Motooka Y, Matsui T, Slaton RM, Umetsu R, Fukuda A, Naganuma M, Hasegawa S, Sasaoka S, Hatahira H, Iguchi K and Nakamura M (2018) Adverse events of smoking cessation treatments (nicotine replacement therapy and non-nicotine prescription medication) and electronic cigarettes in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2004-2016. *SAGE Open Med* **6**:2050312118777953.
- Moylan S, Jacka FN, Pasco JA and Berk M (2012) Cigarette smoking, nicotine dependence and anxiety disorders: a systematic review of population-based, epidemiological studies. *BMC Med* **10**:123.
- Munhoz RP (2004) Serotonin syndrome induced by a combination of bupropion and SSRIs. *Clin Neuropharmacol* **27**:219-222.
- Mustonen A, Ahokas T, Nordstrom T, Murray GK, Maki P, Jaaskelainen E, Heiskala A, McGrath JJ, Scott JG, Miettunen J and Niemela S (2018) Smokin' hot: adolescent smoking and the risk of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* **138**:5-14.
- Nakata Y, Kanahara N and Iyo M (2017) Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol* **31**:1511-1518.
- Napier TC and Persons AL (2019) Pharmacological insights into impulsive-compulsive spectrum disorders associated with dopaminergic therapy. *The European journal of neuroscience* **50**:2492-2502.
- Ng W, Uchida H, Ismail Z, Mamo DC, Rajji TK, Remington G, Sproule B, Pollock BG, Mulsant BH and Bies RR (2009) Clozapine exposure and the impact of smoking and gender: a population pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit* **31**:360-366.
- Noda Y, Barr MS, ElSalhy M, Masuda F, Tarumi R, Ogyu K, Wada M, Tsugawa S, Miyazaki T, Nakajima S and Mimura M (2020) Neural correlates of delay discount alterations in addiction and psychiatric disorders: A systematic review of magnetic resonance imaging studies. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **99**:109822.
- Nordentoft M, Krogh J, Lange P and Moltke A (2015) PSYKISK SYGDOM OG ÆNDRINGER I LIVSSTIL, pp 1-84, Vidensråd for Forebyggelse.



- Norman TR, Burrows GD, Maguire KP, Rubinstein G, Scoggins BA and Davies B (1977) Cigarette smoking and plasma nortriptyline levels. *Clin Pharmacol Ther* **21**:453-456.
- Novak G, Seeman P and Le Foll B (2010) Exposure to nicotine produces an increase in dopamine D2(High) receptors: a possible mechanism for dopamine hypersensitivity. *Int J Neurosci* **120**:691-697.
- Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R, Shibata N and Arai H (2008) The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Ther Drug Monit* **30**:35-40.
- Nunes SO, Vargas HO, Prado E, Barbosa DS, de Melo LP, Moylan S, Dodd S and Berk M (2013) The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neurosci Biobehav Rev* **37**:1336-1345.
- Obach RS, Cox LM and Tremaine LM (2005) Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* **33**:262-270.
- Ochs HR, Greenblatt DJ and Burstein ES (1987) Lack of influence of cigarette smoking on triazolam pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* **23**:759-763.
- Ochs HR, Greenblatt DJ and Knüchel M (1985) Kinetics of diazepam, midazolam, and lorazepam in cigarette smokers. *Chest* **87**:223-226.
- Ochs HR, Greenblatt DJ and Otten H (1981) Disposition of oxazepam in relation to age, sex, and cigarette smoking. *Klinische Wochenschrift* **59**:899-903.
- O'Cleirigh C, Zvolensky MJ, Smits JAJ, Labbe AK, Coleman JN, Wilner JG, Stanton AM, Gonzalez A, Garey L, Regenauer KS and Rosenfield D (2018) Integrated Treatment for Smoking Cessation, Anxiety, and Depressed Mood in People Living With HIV: A Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* **79**:261-268.
- Odishaw J and Chen C (2000) Effects of steady-state bupropion on the pharmacokinetics of lamotrigine in healthy subjects. *Pharmacotherapy* **20**:1448-1453.
- Ohara K, Tanabu S, Yoshida K, Ishibashi K, Ikemoto K and Shibuya H (2003) Effects of smoking and cytochrome P450 2D6\*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **27**:945-949.
- Ohi K, Shimada T, Kuwata A, Kataoka Y, Okubo H, Kimura K, Yasuyama T, Uehara T and Kawasaki Y (2019) Smoking Rates and Number of Cigarettes Smoked per Day in Schizophrenia: A Large Cohort Meta-Analysis in a Japanese Population. *The international journal of neuropsychopharmacology* **22**:19-27.
- Okoli CTC, Anand V and Khara M (2017) A Retrospective Analysis of the Outcomes of Smoking Cessation Pharmacotherapy Among Persons With Mental Health and Substance Use Disorders. *Journal of Dual Diagnosis* **13**:21-28.
- Okubo M, Narita M, Murayama N, Akimoto Y, Goto A and Yamazaki H (2016) Individual differences in in vitro and in vivo metabolic clearances of the antipsychotic drug olanzapine from non-smoking and smoking Japanese subjects genotyped for cytochrome P4502D6 and flavincontaining monooxygenase 3. *Hum Psychopharmacol* **31**:83-92.
- Olesen OV and Linnet K (1999) Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* **21**:87-90.

- Olincy A and Freedman R (2012) Nicotinic mechanisms in the treatment of psychotic disorders: a focus on the alpha7 nicotinic receptor. *Handbook of experimental pharmacology*:211-232.
- Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A and Mann JJ (2004) Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* **161**:1433-1441.
- Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, Marzilli Ericson G, Weiss RD and Sachs GS (2006) The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* **67**:1907-1911.
- Otani K, Sasa H, Kaneko S, Kondo T and Fukushima Y (1993) Steady-state plasma concentrations of mianserin and its major active metabolite, desmethylmianserin. *Ther Drug Monit* **15**:113-117.
- Otani K, Yasui N, Furukori H, Kaneko S, Tasaki H, Ohkubo T, Nagasaki T, Sugawara K and Hayashi K (1997) Relationship between single oral dose pharmacokinetics of alprazolam and triazolam. *Int Clin Psychopharmacol* **12**:153-157.
- Oyewumi LK (1998) Smoking cessation and clozapine side effects. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* **43**:748.
- Pachas GN, Cather C, Pratt SI, Hoepfner B, Nino J, Carlini SV, Achtyes ED, Lando H, Mueser KT, Rigotti NA, Goff DC and Evins AE (2012) Varenicline for smoking cessation in schizophrenia: Safety and effectiveness in a 12-week open-label trial. *Journal of Dual Diagnosis* **8**:117-125.
- Pal A and Balhara YP (2016) A Review of Impact of Tobacco Use on Patients with Co-occurring Psychiatric Disorders. *Tobacco use insights* **9**:7-12.
- Palego L, Biondi L, Giannaccini G, Sarno N, Elmi S, Ciapparelli A, Cassano GB, Lucacchini A, Martini C and Dell'Osso L (2002) Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: influence of patient-related variables. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **26**:473-480.
- Pan L, Vander Stichele R, Rosseel MT, Berlo JA, De Schepper N and Belpaire FM (1999) Effects of smoking, CYP2D6 genotype, and concomitant drug intake on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic inpatients. *Ther Drug Monit* **21**:489-497.
- Pantuck EJ, Pantuck CB, Anderson KE, Conney AH and Kappas A (1982) Cigarette smoking and chlorpromazine disposition and actions. *Clin Pharmacol Ther* **31**:533-538.
- Parikh V, Kutlu MG and Gould TJ (2016) nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr Res* **171**:1-15.
- Parrott AC (2015) Why all stimulant drugs are damaging to recreational users: an empirical overview and psychobiological explanation. *Hum Psychopharmacol* **30**:213-224.
- Parrott AC (2018) Mood fluctuation and psychobiological instability: The same core functions are disrupted by novel psychoactive substances and established recreational drugs. *Brain Sciences* **8 (3) (no pagination)**.
- Paslakis G, Gilles M and Deuschle M (2010) Clinically relevant pharmacokinetic interaction between venlafaxine and bupropion: a case series. *J Clin Psychopharmacol* **30**:473-474.
- Patel MX, Bowskill S, Couchman L, Lay V, Taylor D, Spencer EP and Flanagan RJ (2011) Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data

- from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. *J Clin Psychopharmacol* **31**:411-417.
- Patterson F, Jepson C, Strasser AA, Loughhead J, Perkins KA, Gur RC, Frey JM, Siegel S and Lerman C (2009) Varenicline Improves Mood and Cognition During Smoking Abstinence. *Biological Psychiatry* **65**:144-149.
- Patton GC, Carlin JB, Coffey C, Wolfe R, Hibbert M and Bowes G (1998) Depression, anxiety, and smoking initiation: a prospective study over 3 years. *Am J Public Health* **88**:1518-1522.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM and Wakefield M (2006) Teen smokers reach their mid twenties. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* **39**:214-220.
- Peacock A, Leung J, Larney S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, Giovino GA, West R, Hall W, Griffiths P, Ali R, Gowing L, Marsden J, Ferrari AJ, Grebely J, Farrell M and Degenhardt L (2018) Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction (Abingdon, England)* **113**:1905-1926.
- Pearsall R, Smith DJ and Geddes JR (2019) Pharmacological and behavioural interventions to promote smoking cessation in adults with schizophrenia and bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* **9**:e027389.
- Peckham E, Brabyn S, Cook L, Tew G and Gilbody S (2017) Smoking cessation in severe mental ill health: What works? An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **17** (1) (no pagination).
- Pedersen W and von Soest T (2009) Smoking, nicotine dependence and mental health among young adults: a 13-year population-based longitudinal study. *Addiction* **104**:129-137.
- Peechatka AL, Whitton AE, Farmer SL, Pizzagalli DA and Janes AC (2015) Cigarette craving is associated with blunted reward processing in nicotine-dependent smokers. *Drug Alcohol Depend* **155**:202-207.
- Perel JM, Mendlewicz J, Shostak M, Kantor SJ and Glassman AH (1976) Plasma levels of imipramine in depression. Environmental and genetic factors. *Neuropsychobiology* **2**:193-202.
- Perkins KA, Lerman C, Coddington SB, Jetton C, Karelitz JL, Scott JA and Wilson AS (2008) Initial nicotine sensitivity in humans as a function of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* **200**:529-544.
- Perry PJ, Browne JL, Prince RA, Alexander B and Tsuang MT (1986) Effects of smoking on nortriptyline plasma concentrations in depressed patients. *Ther Drug Monit* **8**:279-284.
- Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Smith DA and Holman TL (1993) Haloperidol dosing requirements: the contribution of smoking and nonlinear pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* **13**:46-51.
- Pickens LR, Rowan JD, Bevins RA and Fountain SB (2013) Sex differences in adult cognitive deficits after adolescent nicotine exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* **38**:72-78.
- Pinnock F, Bosch D, Brown T, Simons N, Yeomans JR, DeOliveira C and Schmid S (2015) Nicotine receptors mediating sensorimotor gating and its enhancement by systemic nicotine. *Frontiers in behavioral neuroscience* **9**:30.
- Piper ME, Cook JW, Schlam TR, Jorenby DE and Baker TB (2011) Anxiety diagnoses in smokers seeking cessation treatment: relations with tobacco dependence, withdrawal, outcome and response to treatment. *Addiction (Abingdon, England)* **106**:418-427.

- Pistillo F, Clementi F, Zoli M and Gotti C (2015) Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol* **124**:1-27.
- Pomerleau CS, Downey KK, Snedecor SM, Mehringer AM, Marks JL and Pomerleau OF (2003) Smoking patterns and abstinence effects in smokers with no ADHD, childhood ADHD, and adult ADHD symptomatology. *Addict Behav* **28**:1149-1157.
- Poorthuis RB, Bloem B, Verhoog MB and Mansvelder HD (2013) Layer-specific interference with cholinergic signaling in the prefrontal cortex by smoking concentrations of nicotine. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **33**:4843-4853.
- Poorthuis RB and Mansvelder HD (2013) Nicotinic acetylcholine receptors controlling attention: behavior, circuits and sensitivity to disruption by nicotine. *Biochem Pharmacol* **86**:1089-1098.
- Portugal GS, Wilkinson DS, Turner JR, Blendy JA and Gould TJ (2012) Developmental effects of acute, chronic, and withdrawal from chronic nicotine on fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem* **97**:482-494.
- Posadas I, Lopez-Hernandez B and Cena V (2013) Nicotinic receptors in neurodegeneration. *Current Neuropharmacology* **11**:298-314.
- Potter AS and Newhouse PA (2004) Effects of acute nicotine administration on behavioral inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* **176**:182-194.
- Potter AS and Newhouse PA (2008) Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **88**:407-417.
- Preston KL, Kowalczyk WJ, Phillips KA, Jobes ML, Vahabzadeh M, Lin JL, Mezghanni M and Epstein DH (2018) Exacerbated Craving in the Presence of Stress and Drug Cues in Drug-Dependent Patients. *Neuropsychopharmacology* **43**:859-867.
- Prochaska JJ (2010) Failure to treat tobacco use in mental health and addiction treatment settings: A form of harm reduction? *Drug and Alcohol Dependence* **110**:177-182.
- Prochaska JJ (2014) Quitting smoking is associated with long term improvements in mood. *BMJ (Online)* **348** (no pagination).
- Prochaska JJ, Hall SM, Tsoh JY, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA, Rosen AB, Meisner M, Humfleet GL and Gorecki JA (2008) Treating tobacco dependence in clinically depressed smokers: effect of smoking cessation on mental health functioning. *Am J Public Health* **98**:446-448.
- Przulj D, Hajek P, Snuggs S and McRobbie H (2018) Changes in alcohol consumption during a stop-smoking attempt and differences between smokers using nicotine replacement and smokers using varenicline. *Nicotine and Tobacco Research* **20**:583-588.
- Ragg M, Gordon R, Ahmed T and Allan J (2013) The impact of smoking cessation on schizophrenia and major depression. *Australasian Psychiatry* **21**:238-245.
- Rahmioglu N, Heaton J, Clement G, Gill R, Surdulescu G, Zlobecka K, Hodgkiss D, Ma Y, Hider RC, Smith NW and Ahmadi KR (2011) Genetic epidemiology of induced CYP3A4 activity. *Pharmacogenet Genomics* **21**:642-651.
- Ramey K, Ma JD, Best BM, Atayee RS and Morello CM (2014) Variability in metabolism of imipramine and desipramine using urinary excretion data. *Journal of analytical toxicology* **38**:368-374.

- Rasmussen M, Klinge M, Krogh J, Nordentoft M and Tønnesen H (2018) Effectiveness of the Gold Standard Programme (GSP) for smoking cessation on smokers with and without a severe mental disorder: a Danish cohort study. *BMJ Open* **8**:e021114.
- Reis M, Cherma MD, Carlsson B and Bengtsson F (2007) Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. *Ther Drug Monit* **29**:758-766.
- Reis M, Lundmark J, Bjork H and Bengtsson F (2002a) Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit* **24**:545-553.
- Reis M, Olsson G, Carlsson B, Lundmark J, Dahl ML, Walinder J, Ahlner J and Bengtsson F (2002b) Serum levels of citalopram and its main metabolites in adolescent patients treated in a naturalistic clinical setting. *J Clin Psychopharmacol* **22**:406-413.
- Renaud SM, Pickens LR and Fountain SB (2015) Paradoxical effects of injection stress and nicotine exposure experienced during adolescence on learning in a serial multiple choice (SMC) task in adult female rats. *Neurotoxicol Teratol* **48**:40-48.
- Reynolds B, Patak M, Shroff P, Penfold RB, Melanko S and Duhig AM (2007) Laboratory and self-report assessments of impulsive behavior in adolescent daily smokers and nonsmokers. *Exp Clin Psychopharmacol* **15**:264-271.
- Rhodes JD, Hawk LW, Jr., Ashare RL, Schliez NJ and Mahoney MC (2012) The effects of varenicline on attention and inhibitory control among treatment-seeking smokers. *Psychopharmacology (Berl)* **223**:131-138.
- Rickels K, Weise C, Case G and Hucker H (1983) Tricyclic plasma levels in depressed outpatients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* **80**:14-18.
- Rodrigues R, Petersen RB and Perry G (2014) Parallels between major depressive disorder and Alzheimer's disease: role of oxidative stress and genetic vulnerability. *Cell Mol Neurobiol* **34**:925-949.
- Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I and Bianchetti G (2002) A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* **17**:1-13.
- Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT and Flanagan RJ (2004) Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* **24**:70-78.
- Ruan CJ, Zang YN, Wang CY, Cheng YH, Sun C, Spina E and de Leon J (2019) Clozapine Metabolism in East Asians and Caucasians: A Pilot Exploration of the Prevalence of Poor Metabolizers and a Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol* **39**:135-144.
- Ruisoto P and Contador I (2019) The role of stress in drug addiction. An integrative review. *Physiol Behav* **202**:62-68.
- Sachse C, Brockmüller J, Bauer S and Roots I (1999) Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* **47**:445-449.
- Sagud M, Mihaljevic Peles A and Pivac N (2019) Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. *Curr Opin Psychiatry* **32**:402-408.
- Sajja RK, Rahman S and Cucullo L (2016) Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **36**:539-554.

- Salin-Pascual RJ, Alcocer-Castillejos NV and Alejo-Galarza G (2003) Nicotine dependence and psychiatric disorders. *Revista de Investigacion Clinica* **55**:677-693.
- Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Pachenari N, Azadi M, Halliwell RF, Rubino T and Azizi H (2020) Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Res Bull* **156**:105-117.
- Scarlata MJ, Keeley RJ and Stein EA (2021) Nicotine addiction: Translational insights from circuit neuroscience. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **204**:173171.
- Scherf-Clavel M, Deckert J, Menke A and Unterecker S (2019a) Smoking Is Associated with Lower Dose-Corrected Serum Concentrations of Escitalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **39**:485-488.
- Scherf-Clavel M, Samanski L, Hommers LG, Deckert J, Menke A and Unterecker S (2019b) Analysis of smoking behavior on the pharmacokinetics of antidepressants and antipsychotics: evidence for the role of alternative pathways apart from CYP1A2. *Int Clin Psychopharmacol* **34**:93-100.
- Schlam TR, Baker TB, Smith SS, Cook JW and Piper ME (2019) Anxiety Sensitivity and Distress Tolerance in Smokers: Relations with Tobacco Dependence, Withdrawal, and Quitting Success. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* **06**.
- Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Weber DM, Kuzla N, Glass M, Ridge JA, Langer C, Miyamoto C, Wileyto EP and Leone F (2010) A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer causes & control : CCC* **21**:811-820.
- Schochet TL, Kelley AE and Landry CF (2005) Differential expression of arc mRNA and other plasticity-related genes induced by nicotine in adolescent rat forebrain. *Neuroscience* **135**:285-297.
- Schoenfelder EN, Faraone SV and Kollins SH (2014) Stimulant treatment of ADHD and cigarette smoking: a meta-analysis. *Pediatrics* **133**:1070-1080.
- Schoretsanitis G, Haen E, Stegmann B, Hiemke C, Grunder G and Paulzen M (2017) Effect of smoking on risperidone pharmacokinetics - A multifactorial approach to better predict the influence on drug metabolism. *Schizophrenia Research* **185**:51-57.
- Scordo MG, Spina E, Dahl ML, Gatti G and Perucca E (2005) Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* **97**:296-301.
- Scott JG, Matuschka L, Niemela S, Miettunen J, Emmerson B and Mustonen A (2018) Evidence of a Causal Relationship Between Smoking Tobacco and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Psychiatry* **9**:607.
- Secades-Villa R, Gonzalez-Roz A, Garcia-Perez A and Becona E (2017) Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **12 (12) (no pagination)**.
- Seeman MV and Seeman P (2014) Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **48**:155-160.
- Seeman P (2011) All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS neuroscience & therapeutics* **17**:118-132.

- Segarra R, Zabala A, Eguíluz JI, Ojeda N, Elizagarate E, Sánchez P, Ballesteros J and Gutiérrez M (2011) Cognitive performance and smoking in first-episode psychosis: the self-medication hypothesis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **261**:241-250.
- Seppälä NH, Leinonen EV, Lehtonen ML and Kivistö KT (1999) Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients. *Pharmacology & toxicology* **85**:244-246.
- Shad MU and Preskorn SH (1997) A possible bupropion and imipramine interaction. *J Clin Psychopharmacol* **17**:118-119.
- Sharp BM (2017) Basolateral amygdala and stress-induced hyperexcitability affect motivated behaviors and addiction. *Transl Psychiatry* **7**:e1194.
- Shiffman S, West R and Gilbert D (2004) Recommendation for the assessment of tobacco craving and withdrawal in smoking cessation trials. *Nicotine Tob Res* **6**:599-614.
- Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, Noguchi T, Yokono A, Shibasaki M and Takahashi S (1999) Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* **21**:293-296.
- Siru R, Hulse GK and Tait RJ (2009) Assessing motivation to quit smoking in people with mental illness: a review. *Addiction* **104**:719-733.
- Siskind DJ, Wu BT, Wong TT, Firth J and Kisely S (2020) Pharmacological interventions for smoking cessation among people with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* **7**:762-774.
- Siu EC and Tyndale RF (2008) Selegiline is a mechanism-based inactivator of CYP2A6 inhibiting nicotine metabolism in humans and mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **324**:992-999.
- Skogh E, Bengtsson F and Nordin C (1999) Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* **21**:580-582.
- Skogh E, Sjodin I, Josefsson M and Dahl ML (2011) High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug. *J Clin Psychopharmacol* **31**:4-9.
- Slotkin TA (2004) Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol* **198**:132-151.
- Slotkin TA, Card J and Seidler FJ (2014) Nicotine administration in adolescence reprograms the subsequent response to nicotine treatment and withdrawal in adulthood: sex-selective effects on cerebrocortical serotonergic function. *Brain Res Bull* **102**:1-8.
- Slotkin TA and Seidler FJ (2009) Nicotine exposure in adolescence alters the response of serotonin systems to nicotine administered subsequently in adulthood. *Dev Neurosci* **31**:58-70.
- Slyepchenko A, Brunoni AR, McIntyre RS, Quevedo J and Carvalho AF (2016) The adverse effects of smoking on health outcomes in bipolar disorder: A review and synthesis of biological mechanisms. *Current Molecular Medicine* **16**:187-205.
- Smith GD and Ebrahim S (2003) 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* **32**:1-22.

- Smith RB, Gwilt PR and Wright CE, 3rd (1983) Single- and multiple-dose pharmacokinetics of oral alprazolam in healthy smoking and nonsmoking men. *Clin Pharm* **2**:139-143.
- Sonntag H, Wittchen HU, Hofler M, Kessler RC and Stein MB (2000) Are social fears and DSM-IV social anxiety disorder associated with smoking and nicotine dependence in adolescents and young adults? *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* **15**:67-74.
- Spear LP (2016) Consequences of adolescent use of alcohol and other drugs: Studies using rodent models. *Neurosci Biobehav Rev* **70**:228-243.
- Spigset O, Carleborg L, Hedenmalm K and Dahlqvist R (1995) Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* **58**:399-403.
- Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, Muscatello MR, Pandolfo G, Zoccali R, Diaz FJ and de Leon J (2009) Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit* **31**:758-763.
- Sternat T and Katzman MA (2016) Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatr Dis Treat* **12**:2149-2164.
- Stewart JJ, Berkel HJ, Parish RC, Simar MR, Syed A, Bocchini JA, Jr., Wilson JT and Manno JE (2001) Single-dose pharmacokinetics of bupropion in adolescents: effects of smoking status and gender. *J Clin Pharmacol* **41**:770-778.
- Stimmel GL and Falloon IR (1983) Chlorpromazine plasma levels, adverse effects, and tobacco smoking: case report. *J Clin Psychiatry* **44**:420-422.
- Stockings E, Bowman J, McElwaine K, Baker A, Terry M, Clancy R, Bartlem K, Wye P, Bridge P, Knight J and Wiggers J (2013) Readiness to quit smoking and quit attempts among Australian mental health inpatients. *Nicotine Tob Res* **15**:942-949.
- Stone MD, Audrain-McGovern J and Leventhal AM (2017) Association of Anhedonia With Adolescent Smoking Susceptibility and Initiation. *Nicotine Tob Res* **19**:738-742.
- Stoychev KR (2019) Neuroimaging Studies in Patients With Mental Disorder and Co-occurring Substance Use Disorder: Summary of Findings. *Front Psychiatry* **10**:702.
- Suemaru K, Yasuda K, Cui R, Li B, Umeda K, Amano M, Mitsushashi H, Takeuchi N, Inoue T, Gomita Y and Araki H (2006) Antidepressant-like action of nicotine in forced swimming test and brain serotonin in mice. *Physiol Behav* **88**:545-549.
- Sugahara H, Maebara C, Ohtani H, Handa M, Ando K, Mine K, Kubo C, Ieiri I and Sawada Y (2009) Effect of smoking and CYP2D6 polymorphisms on the extent of fluvoxamine-alprazolam interaction in patients with psychosomatic disease. *Eur J Clin Pharmacol* **65**:699-704.
- Sutfin TA, Perini GI, Molnar G and Jusko WJ (1988) Multiple-dose pharmacokinetics of imipramine and its major active and conjugated metabolites in depressed patients. *J Clin Psychopharmacol* **8**:48-53.
- Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V and Someya T (2011) CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype-phenotype association study design in translational pharmacogenetics. *J Psychopharmacol* **25**:908-914.
- Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, Sampson N and Kessler RC (2010) Mental disorders as risk factors for substance use,



- abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction* **105**:1117-1128.
- Szatkowski L and McNeill A (2015) Diverging trends in smoking behaviors according to mental health status. *Nicotine Tob Res* **17**:356-360.
- Tam J, Warner KE and Meza R (2016) Smoking and the Reduced Life Expectancy of Individuals With Serious Mental Illness. *Am J Prev Med* **51**:958-966.
- Taurines R, Burger R, Wewetzer C, Pfuhlmann B, Mehler-Wex C, Gerlach M and Egberts K (2013) The relation between dosage, serum concentrations, and clinical outcome in children and adolescents treated with sertraline: a naturalistic study. *Ther Drug Monit* **35**:84-91.
- Taylor AE, Fluharty ME, Bjorngaard JH, Gabrielsen ME, Skorpen F, Marioni RE, Campbell A, Engmann J, Mirza SS, Loukola A, Laatikainen T, Partonen T, Kaakinen M, Ducci F, Cavadino A, Husemoen LLN, Ahluwalia TS, Jacobsen RK, Skaaby T, Ebstrup JF, Mortensen EL, Minica CC, Vink JM, Willemssen G, Marques-Vidal P, Dale CE, Amuzu A, Lennon LT, Lahti J, Palotie A, Raikkonen K, Wong A, Paternoster L, Wong AP, Horwood LJ, Murphy M, Johnstone EC, Kennedy MA, Pausova Z, Paus T, Ben-Shlomo Y, Nohr EA, Kuh D, Kivimaki M, Eriksson JG, Morris RW, Casas JP, Preisig M, Boomsma DI, Linneberg A, Power C, Hypponen E, Veijola J, Jarvelin MR, Korhonen T, Tiemeier H, Kumari M, Porteous DJ, Hayward C, Romundstad PR, Smith GD and Munafò MR (2014a) Investigating the possible causal association of smoking with depression and anxiety using Mendelian randomisation meta-analysis: the CARTA consortium. *BMJ Open* **4**:e006141.
- Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N and Aveyard P (2014b) Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *Bmj* **348**:g1151.
- Taylor GMJ, Itani T, Thomas KH, Rai D, Jones T, Windmeijer F, Martin RM, Munafò MR, Davies NM and Taylor AE (2020) Prescribing Prevalence, Effectiveness, and Mental Health Safety of Smoking Cessation Medicines in Patients With Mental Disorders. *Nicotine Tob Res* **22**:48-57.
- Thoma P and Daum I (2013) Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin Neurosci* **67**:367-383.
- Thomas AM, Ostroumov A, Kimmey BA, Taormina MB, Holden WM, Kim K, Brown-Mangum T and Dani JA (2018) Adolescent Nicotine Exposure Alters GABA(A) Receptor Signaling in the Ventral Tegmental Area and Increases Adult Ethanol Self-Administration. *Cell Rep* **23**:68-77.
- Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JPT and Gunnell D (2015) Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* **350** (no pagination).
- Thomsen MS, Andreasen JT, Arvaniti M and Kohlmeier KA (2016) Nicotinic acetylcholine receptors in the pathophysiology of Alzheimer's disease: The role of protein-protein interactions in current and future treatment. *Current Pharmaceutical Design* **22**:2015-2034.
- Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK, Berk L and Dean OM (2015) Tobacco use in bipolar disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* **13**:1-11.
- Tidey JW, Colby SM and Xavier EM (2014) Effects of smoking abstinence on cigarette craving, nicotine withdrawal, and nicotine reinforcement in smokers with and without schizophrenia. *Nicotine Tob Res* **16**:326-334.

- Tidey JW, Davis DR, Miller ME, Pericot-Valverde I, Denlinger-Apte RL and Gaalema DE (2018) Modeling nicotine regulation: A review of studies in smokers with mental health conditions. *Prev Med* **117**:30-37.
- Tizabi Y, Overstreet DH, Rezvani AH, Louis VA, Clark E, Jr., Janowsky DS and Kling MA (1999) Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* **142**:193-199.
- Tizabi Y, Rezvani AH, Russell LT, Tyler KY and Overstreet DH (2000) Depressive characteristics of FSL rats: involvement of central nicotinic receptors. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **66**:73-77.
- Todor I, Popa A, Neag M, Muntean D, Bocsan C, Buzoianu A, Vlase L, Gheldiu AM and Briciu C (2016) Evaluation of a Potential Metabolism-Mediated Drug-Drug Interaction Between Atomoxetine and Bupropion in Healthy Volunteers. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques* **19**:198-207.
- Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C and Hughes J (2010) Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: A pooled analysis. *Drug Safety* **33**:289-301.
- Torres-Berrio A, Cuesta S, Lopez-Guzman S and Nava-Mesa MO (2018) Interaction Between Stress and Addiction: Contributions From Latin-American Neuroscience. *Frontiers in psychology* **9**:2639.
- Trauth JA, McCook EC, Seidler FJ and Slotkin TA (2000) Modeling adolescent nicotine exposure: effects on cholinergic systems in rat brain regions. *Brain Res* **873**:18-25.
- Treur JL, Demontis D, Smith GD, Sallis H, Richardson TG, Wiers RW, Borglum AD, Verweij KJH and Munafò MR (2019) Investigating causality between liability to ADHD and substance use, and liability to substance use and ADHD risk, using Mendelian randomization. *Addict Biol*:e12849.
- Treur JL, Willemsen G, Bartels M, Geels LM, van Beek JH, Huppertz C, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI and Vink JM (2015) Smoking During Adolescence as a Risk Factor for Attention Problems. *Biol Psychiatry* **78**:656-663.
- Trifilieff P and Martinez D (2014) Imaging addiction: D2 receptors and dopamine signaling in the striatum as biomarkers for impulsivity. *Neuropharmacology* **76 Pt B**:498-509.
- Trout S, Goldstein AO, Marks L and Ripley-Moffitt C (2018) Treating tobacco use in patients with incurable malignancies: Should we even start the conversation? *Journal of Palliative Medicine* **21**:746-750.
- Tsoi DT, Porwal M and Webster AC (2013) Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017 (12) (no pagination)**.
- Tulloch HE, Pipe AL, Clyde MJ, Reid RD and Els C (2016) The Quit Experience and Concerns of Smokers with Psychiatric Illness. *American Journal of Preventive Medicine* **50**:709-718.
- Tully EC, Iacono WG and McGue M (2010) Changes in genetic and environmental influences on the development of nicotine dependence and major depressive disorder from middle adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol* **22**:831-848.
- Unterecker S, Hiemke C, Greiner C, Haen E, Jabs B, Deckert J and Pfuhlmann B (2012) The effect of age, sex, smoking and co-medication on serum levels of

- venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under naturalistic conditions. *Pharmacopsychiatry* **45**:229-235.
- Valentine G and Sofuoglu M (2018) Cognitive effects of nicotine: Recent progress. *Current Neuropharmacology* **16**:403-414.
- van Amsterdam J, van der Velde B, Schulte M and van den Brink W (2018) Causal Factors of Increased Smoking in ADHD: A Systematic Review. *Substance use & misuse* **53**:432-445.
- van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F and Cuijpers P (2013) Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2013 (8) (no pagination)**.
- Van der Velden PG, Grievink L, Olf M, Gersons BP and Kleber RJ (2007) Smoking as a risk factor for mental health disturbances after a disaster: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* **68**:87-92.
- van der Weide J, Steijns LS and van Weelden MJ (2003) The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* **13**:169-172.
- Vansickel AR, Stoops WW, Glaser PE, Poole MM and Rush CR (2011) Methylphenidate increases cigarette smoking in participants with ADHD. *Psychopharmacology (Berl)* **218**:381-390.
- Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H and Velazquez-Moctezuma J (2004) Antidepressant-like effects of the acute and chronic administration of nicotine in the rat forced swimming test and its interaction with fluoxetine [correction of flouxetine]. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **78**:165-169.
- Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H and Velazquez-Moctezuma J (2005) Antidepressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depression induced by neonatal treatment with clomipramine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **29**:39-46.
- Verbeeck W, Bekkering GE, Van den Noortgate W and Kramers C (2017) Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017 (10) (no pagination)**.
- Verdejo-García A, Bechara A, Recknor EC and Pérez-García M (2006) Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* **12**:405-415.
- Vermeulen JM, Wootton RE, Treur JL, Sallis HM, Jones HJ, Zammit S, van den Brink W, Goodwin GM, de Haan L and Munafo MR (2019) Smoking and the risk for bipolar disorder: evidence from a bidirectional Mendelian randomisation study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*:1-7.
- Verweij KJH, Treur JL and Vink JM (2018) Investigating causal associations between use of nicotine, alcohol, caffeine and cannabis: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Addiction* **113**:1333-1338.
- Vorspan F, Mehtelli W, Dupuy G, Bloch V and Lepine JP (2015) Anxiety and Substance Use Disorders: Co-occurrence and Clinical Issues. *Current Psychiatry Reports* **17**.
- Wagner E, McMahon L, Falkai P, Hasan A and Siskind D (2020) Impact of smoking behavior on clozapine blood levels - a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*.
- Wang C, Xu X, Qian W, Shen Z and Zhang M (2015) Altered human brain anatomy in chronic smokers: a review of magnetic resonance imaging studies. *Neurol Sci* **36**:497-504.

- Weinberger AH, Reutenauer EL, Jatlow PI, O'Malley SS, Potenza MN and George TP (2010) A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of oral selegiline hydrochloride for smoking cessation in nicotine-dependent cigarette smokers. *Drug and Alcohol Dependence* **107**:188-195.
- Weiner E, Ball MP, Buchholz AS, Gold JM, Evins AE, McMahon RP and Buchanan RW (2012) Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: A new randomized trial and a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* **73**:95-102.
- Weiner E, Buchholz A, Coffay A, Liu F, McMahon RP, Buchanan RW and Kelly DL (2011) Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: A double blind randomized pilot study. *Schizophrenia Research* **129**:94-95.
- Wessa M, Kanske P and Linke J (2014) Bipolar disorder: a neural network perspective on a disorder of emotion and motivation. *Restor Neurol Neurosci* **32**:51-62.
- West R, Evins AE, Benowitz NL, Russ C, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Krishen A, Maravic MC and Anthenelli RM (2018) Factors associated with the efficacy of smoking cessation treatments and predictors of smoking abstinence in EAGLES. *Addiction (Abingdon, England)* **113**:1507-1516.
- Westover AN, Kashner TM, Winhusen TM, Golden RM, Nakonezny PA, Adinoff B and Henley SS (2015) A systematic approach to subgroup analyses in a smoking cessation trial. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* **41**:498-507.
- Whalen CK, Jamner LD, Henker B, Gehricke JG and King PS (2003) Is There a Link between Adolescent Cigarette Smoking and Pharmacotherapy for ADHD? *Psychology of Addictive Behaviors* **17**:332-335.
- Wijesundera H, Hanwella R and De Silva VA (2014) Antipsychotic medication and tobacco use among outpatients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry* **13 (1) (no pagination)**.
- Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC, Faraone SV, Schillinger M, Westerberg D and Biederman J (2008) Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* **162**:916-921.
- Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C and George TP (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **73**:654-660.
- Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J and Benowitz NL (2005) Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res* **79**:323-335.
- Woodward LJ and Fergusson DM (2001) Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **40**:1086-1093.
- Wootton RE, Richmond RC, Stuijzand BG, Lawn RB, Sallis HM, Taylor GMJ, Hemani G, Jones HJ, Zammit S, Davey Smith G and Munafo MR (2019) Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study. *Psychol Med*:1-9.
- Wu BS, Weinberger AH, Mancuso E, Wing VC, Haji-Khamneh B, Levinson AJ and George TP (2012) A preliminary feasibility study of varenicline for smoking cessation in bipolar disorder. *Journal of Dual Diagnosis* **8**:131-132.

- Wu Q, Gilbody S, Peckham E, Brabyn S and Parrott S (2016) Varenicline for smoking cessation and reduction in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)* **111**:1554-1567.
- Wu TH, Chiu CC, Shen WW, Lin FW, Wang LH, Chen HY and Lu ML (2008) Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **32**:1889-1893.
- Xiao X, Shang X, Zhai B, Zhang H and Zhang T (2018) Nicotine alleviates chronic stress-induced anxiety and depressive-like behavior and hippocampal neuropathology via regulating autophagy signaling. *Neurochem Int* **114**:58-70.
- Xu Z, Seidler FJ, Ali SF, Slikker W, Jr. and Slotkin TA (2001) Fetal and adolescent nicotine administration: effects on CNS serotonergic systems. *Brain Res* **914**:166-178.
- Yang YC, Yeh TC and Liang CS (2019) A case of recurrent seizures: Drug-drug interaction between low-dose clozapine and extended-release bupropion. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* **53**:175-176.
- Yang YK, Nelson L, Kamaraju L, Wilson W and McEvoy JP (2002) Nicotine decreases bradykinesia-rigidity in haloperidol-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **27**:684-686.
- Yaworski D, Robinson J, Sareen J and Bolton JM (2011) The relation between nicotine dependence and suicide attempts in the general population. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* **56**:161-170.
- Yin A, Shang D, Wen Y, Li L, Zhou T and Lu W (2016) Population pharmacokinetics analysis of olanzapine for Chinese psychotic patients based on clinical therapeutic drug monitoring data with assistance of meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* **72**:933-944.
- Yoshimura R, Ueda N, Nakamura J, Eto S and Matsushita M (2002) Interaction between fluvoxamine and cotinine or caffeine. *Neuropsychobiology* **45**:32-35.
- Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE and Leslie FM (2015) Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol* **593**:3397-3412.
- Yuan S, Yao H and Larsson SC (2020) Associations of cigarette smoking with psychiatric disorders: evidence from a two-sample Mendelian randomization study. *Scientific reports* **10**:13807.
- Zarghami M, Taghizadeh F, Sharifpour A and Alipour A (2018) Efficacy of Smoking Cessation on Stress, Anxiety, and Depression in Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Addict Health* **10**:137-147.
- Zeng LN, Zong QQ, Zhang L, Feng Y, Ng CH, Ungvari GS, Chen LG and Xiang YT (2020) Worldwide prevalence of smoking cessation in schizophrenia patients: A meta-analysis of comparative and observational studies. *Asian J Psychiatr* **54**:102190.
- Zevin S and Benowitz NL (1999) Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* **36**:425-438.
- Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH and Chan E (2009) Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *The AAPS journal* **11**:481-494.
- Ziegler VE and Biggs JT (1977) Tricyclic plasma levels. Effect of age, race, sex, and smoking. *Jama* **238**:2167-2169.
- Zipori D, Sadot-Sogrin Y, Goltseker K, Even-Chen O, Rahamim N, Shaham O and Barak S (2017) Re-exposure to nicotine-associated context from adolescence enhances alcohol intake in adulthood. *Scientific reports* **7**:2479.

- Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M and Baumann P (2002) Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* **17**:141-143.
- Zvolensky MJ, Paulus DJ, Garey L, Raines AM, Businelle M, Shankman SA, Manning K, Goodwin RD and Schmidt NB (2017) Anxiety Sensitivity and Nicotine Replacement Therapy Side Effects: Examining the Role of Emotion Dysregulation Among Treatment-Seeking Smokers. *J Stud Alcohol Drugs* **78**:877-883.