

Invloed van roken op farmacokinetiek van medicijnen

David M. Burger



Eerder werd in het *NTvG* een patiënt beschreven met wisselende clozapinespiegels nadat hij was overgestapt van het roken van sigaretten op het gebruik van de e-sigaret en terug.

Naast clozapine zijn er mogelijk meer geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die gevoelig zijn voor interacties met roken.

In dit artikel bespreek ik hoe roken de farmacokinetiek van geneesmiddelen kan beïnvloeden en geef een leidraad voor welke geneesmiddelen intensiever gecontroleerd moeten worden als patiënten hun rookgewoontes aanpassen.

Tot slot bied ik een overzicht van de bijsluiterinformatie over dosisaanpassing bij rokers en niet-rokers.

Een 68-jarige man is onder behandeling van de longarts voor COPD. Hij krijgt al jarenlang theofylline, maar recent is de dosering hiervan verhoogd op basis van lage plasmaspiegels. Nu is hij thuis aangetroffen met convulsies. Men vermoedt een theofylline-intoxicatie en dit wordt bevestigd door een plasmaspiegel van 25 mg/l (referentiewaarde: 5-15). Navraag bij de partner wijst uit dat patiënt 3 maanden geleden weer is begonnen met roken, maar dat hij dit niet heeft gemeld aan de longarts tijdens de controle. Op advies van zijn partner is patiënt een week geleden toch maar weer gestopt met roken. Wat is het verband tussen de theofylline-intoxicatie en het roken?

In 2015 werd in de rubriek 'Casuïstiek' van het *NTvG* een patiënt beschreven met wisselende clozapinespiegels nadat hij was overgestapt van het roken van gewone sigaretten op de e-sigaret en terug.¹ De auteurs adviseerden om bij patiënten die roken na te gaan of zij geneesmiddelen gebruiken met een smalle therapeutische breedte. Als zo'n patiënt stopt met roken of overgaat op de e-sigaret, dienen medicijnspiegels gemeten te worden om toxische concentraties en bijwerkingen te voorkomen. Omgekeerd bestaat bij patiënten die beginnen met roken het risico dat medicijnspiegels dalen, met therapiefalen als gevolg.

Om bovenstaand advies te kunnen opvolgen is het wel van belang te weten welke geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte gevoelig zijn voor interacties met roken. In het artikel werden naast clozapine ook naproxen en theofylline genoemd, maar deze opsomming was niet bedoeld om volledig te zijn.¹

Radboudumc, afd. Apotheek, Nijmegen.

Prof.dr. D.M. Burger, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog (david.burger@radboudumc.nl).

LEERPUNTEN

- Roken kan de farmacokinetiek van geneesmiddelen beïnvloeden, met name door daling van de plasmaspiegel (met gemiddeld 40-50%); dit zijn vooral geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door het CYP1A2-enzym.
- Bekende en klinisch relevante voorbeelden van geneesmiddelen waarvan de spiegel wordt beïnvloed door roken, zijn clozapine, erlotinib, mirtazapine, olanzapine en theofylline.
- Bij patiënten die roken of hiermee beginnen kan sprake zijn van onderbehandeling en kan een geneesmiddel ten onrechte als ineffectief beoordeeld worden.
- Bij het stoppen met roken of bij gebruik van de e-sigaret, nicotinepleister of -kauwgom zal de spiegel van bepaalde middelen stijgen en dient de dosering stapsgewijs verlaagd te worden om bijwerkingen te voorkomen.
- In een beperkt aantal geneesmiddelbijsluiters is informatie over het effect van roken op de dosering opgenomen.

Voor deze ‘Stand van zaken’ zocht ik in de literatuur naar relevante artikelen met de trefwoorden ‘smoking’, ‘pharmacokinetics’ en ‘review’. Het doel was niet een allesomvattend review te schrijven, maar een overzicht te geven van de belangrijkste literatuur en een praktische handleiding voor de clinicus. In dit artikel bespreek ik het mechanisme achter de invloed die roken heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Vervolgens geef ik in een tabel aan welke vaak voorgeschreven geneesmiddelen intensiever gecontroleerd moeten worden als patiënten hun rookgewoontes aanpassen. Tot slot bied ik een overzicht van de bijsluiterinformatie over dosisaanpassing bij rokers en niet-rokers.

MECHANISME ACHTER INVLOED VAN ROKEN

Bij het roken van tabak komen polycyclische aromatische koolwaterstoffen vrij. Het wordt algemeen aangenomen dat deze polycyclische aromatische koolwaterstoffen verantwoordelijk zijn voor de upregulatie van enzymen en membraantransporters die betrokken zijn bij geneesmiddelmetabolisme en -distributie. Dit verklaart onder andere waarom nicotinevervangende middelen, zoals de e-sigaret en nicotinepleisters en -kauwgom, geen effect hebben op de farmacokinetiek van geneesmiddelen.

Het roken van 7-12 sigaretten – mensen die dit aantal roken worden als een lichte tot matige roker gezien – is al voldoende voor maximale inductie van deze enzymen en transporters en kan leiden tot daling van de medicijnspiegel, met gemiddeld 40-50%. Het roken van marihuana of het eten van bepaald voedsel, zoals broccoli en gebarbecued vlees, kan resulteren in dezelfde mate van inductie. Roken lijkt vrij specifiek het CYP1A1- en CYP1A2-enzym

van het cytochroom P450-complex te induceren. CYP1A2 is hiervan in kwantitatieve zin het belangrijkste en vormt circa 15% van de totale hoeveelheid CYP-enzymen in de lever; daarnaast is dit enzym in lagere concentraties aanwezig in de slokdarm, maag en dikke darm.

Zoals roken de vorming van CYP1A2 stimuleert, zorgt het stoppen met roken voor een vermindering van dit enzym. Een goed uitgevoerd onderzoek bij 12 zware rokers, dat wil zeggen: mensen die 20 sigaretten of meer per dag roken, waarin cafeïne als modelsubstraat voor CYP1A2 werd onderzocht toont aan dat de cafeïneklaring al 1 dag na het stoppen met roken afneemt met 12%.² Op de dag van equilibrium (‘steady state’), dag 6, is de gemiddelde cafeïneklaring 36% lager dan in de periode vóór het stoppen met roken. Hieruit kan worden afgeleid dat eventuele dosisaanpassingen al na 1 dag dienen plaats te vinden en dat grofweg elke dag een 5-10% lagere dosis nodig is, die idealiter wordt bepaald door het meten van medicijnspiegels.

De literatuur herbergt verschillende patiëntbeschrijvingen over de bijwerkingen na het stoppen met roken waarbij de doseringen niet op tijd waren aangepast; een overzicht hiervan staat in de publicatie van Anderson en Chan.³

INVLOED VAN ROKEN OF STOPPEN OP FARMACOKINETIEK

In de tabel staat een lijst met geneesmiddelen waarvan is aangetoond dat de spiegel anders is – meestal lager – bij patiënten die roken dan bij niet-rokers.³⁻⁵ Opvallend is de ogenschijnlijke oververtegenwoordiging van psychofarmaca, te meer omdat patiënten die deze middelen gebruiken ook gemiddeld meer zullen roken dan de overige patiënten. In het algemeen zal men dus bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken en die roken, een hogere dosering nodig hebben voor het gewenste therapeutische effect; omgekeerd dient rekening te worden gehouden met een lagere dosering bij patiënten die stoppen met roken of die beginnen met nicotinevervangende therapie. De lijst bevat ook 2 middelen waarvoor aanwijzingen zijn dat de spiegel juist hoger is bij mensen die roken: insuline en propafenon; hiervoor kan geen verklaring gegeven worden.

Andere opvallende geneesmiddelen waarvoor onderzoek is gedaan naar de effecten van roken zijn theofylline en roflumilast (voor COPD) en erlotinib en gefitinib (voor longkanker).

Een bijzonder voorbeeld van hoe roken de werking van geneesmiddelen kan beïnvloeden is clopidogrel. Deze prodrug moet in een aantal stappen, onder andere via CYP1A2, geactiveerd worden tot een werkzame metaboliet. Er zijn aanwijzingen voor een hogere concentratie van deze actieve metaboliet en dus een toegenomen klinisch effectiviteit van clopidogrel bij rokers; deze patiëntengroep zal in het algemeen geadviseerd worden om te stoppen met roken.

TABEL In Nederland beschikbare geneesmiddelen waarvan de spiegel significant anders kan zijn bij rokers dan bij niet-rokers³⁻⁵

geneesmiddel	gegevens over onderzoek naar effect van roken in bijsluiter?	verwacht effect van roken op spiegel	dosisaanpassing bij rokers volgens bijsluiter?
alprazolam	ja	↓	
cafeïne	nee	↓	
chloorpromazine	nee	↓	
cimetidine	ja	↓	kan nodig zijn
clozapine	ja	↓	
clopidogrel	nee	↑*	
duloxetine	ja	↓	
erlotinib	ja	↓	nodig
flecainide	nee	↓	
fluvoxamine	ja	↓	
gefitinib	ja	↓	
haloperidol	nee	↓	
imipramine	nee	↑*	
insuline	ja	↑	nodig
kininesulfaat	ja	↓	niet nodig
leflunomide	ja	↓	
melatonine	nee	↓	
mirtazapine	nee	↓	
nabumeton	nee	↓	
naproxen	nee	↓	
naratriptan	ja	↓	
olanzapine	ja	↓	
pomalidomide	ja	↓	
propafenon	ja	↑	
propranolol	ja	↓	
riluzol	ja	↓	niet nodig
riociguat	ja	↓	nodig
rivastigmine	ja	↓	
roflumilast	ja	↓	
ropinirol	ja	↓	
theofylline	ja	↓	nodig
ticagrelor	ja	↓	niet nodig
tizanidine	nee	↓	
triamtereen	nee	↓	
zolmitriptan	nee	↓	

* Verwacht effect op de spiegel van de actieve metabooliet.

Een nog iets complexer voorbeeld is ticagrelor, dat zelf actief is, maar ook wordt omgezet in een actieve metabooliet. Hoewel er door roken dus wel een verschil in farmacokinetiek van de moederverbinding is, zal het nettotherapeutische effect van ticagrelor niet verschillen tussen rokers en niet-rokers.

Een praktische handreiking is om bij patiënten die blijven of gaan roken en die een geneesmiddel nodig hebben

uit de lijst in de tabel (met uitzondering van clopidogrel, imipramine, insuline en propafenon) te beginnen met een hogere dosering of de dosering sneller te verhogen als het gewenste effect uitblijft. Het omgekeerde geldt voor patiënten die een middel uit de lijst gebruiken en die stoppen met roken: in het algemeen kan een lagere dosering nodig zijn om bijwerkingen te voorkómen.

ADVIEZEN IN DE BIJSLUITER

Twee onderzoekers voerden een interessante analyse uit van alle ruim 62.000 bijsluiters die in de database van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) staan.⁵ Zij vonden bijsluiters van 55 geneesmiddelen waarin onderzoek naar het effect van roken op de farmacokinetiek van een geneesmiddel werd beschreven door de fabrikant. Bij 34 middelen was sprake van een effect, bij de overige 21 niet.

Het is natuurlijk mogelijk dat het waargenomen effect van roken op de farmacokinetiek weliswaar statistisch significant, maar niet klinisch relevant is. Met andere woorden: een aangetoond effect op de farmacokinetiek hoeft niet altijd te leiden tot een advies de dosering aan te passen. Toch is het opmerkelijk dat ondanks de uitgebreide kennis van de effecten van roken op de farmacokinetiek van geneesmiddelen er in de tabel maar 4 geneesmiddelen staan waarvoor een dosisaanpassing wordt aanbevolen bij rokers, namelijk erlotinib, insuline, riociguat en theofylline.

Tevens is het noemenswaardig dat ondanks de goed gedocumenteerde dalingen in de spiegel van bijvoorbeeld clozapine, mirtazapine en olanzapine door roken adviezen over concrete dosisaanpassingen bij rokers ontbreken in de respectievelijke bijsluiters. De soms nog niet opgehelderde vorming van actieve metabolieten kan dit overigens deels verklaren.

Voor zover bekend is een dergelijke analyse van Nederlandse bijsluiters niet uitgevoerd, maar een eerste blik op de bijsluiters van bijvoorbeeld erlotinib, riociguat en theofylline toont geen grote verschillen met die van de FDA.

CONCLUSIE

Roken of het hiermee stoppen kan een klinisch relevant effect hebben op de spiegel van diverse geneesmiddelen, met name op die van psychofarmaca en middelen voor COPD of longkanker. Omdat roken vaak maar een van de factoren is die de variatie in medicijnspiegels tussen patiënten (interpatiëntvariatie) bepalen, zal dit effect vaak niet opgemerkt worden. Maar juist als een patiënt stopt met roken, veranderen medicijnspiegels (intrapatiëntvariatie); wanneer de dosering dan niet aangepast wordt, kan dit klinische gevolgen hebben, zoals het optreden van bijwerkingen. Ook kan de standaarddosering te laag zijn voor rokers, waardoor het geneesmiddel ten onrechte als ineffectief wordt afgeschreven. Het gebruik van bepaalde geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte moet extra gemonitord worden bij patiënten die roken of die hiermee stoppen.

In deze serie publiceren wij artikelen over roken. De onderwerpen lopen uiteen van de gezondheidseffecten van roken tot de kosten voor de samenleving en de preventie van roken onder jongeren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 4 januari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D939

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D939

LITERATUUR

- 1 Berm EJ, Ruijsbroek R, Loonen AJM, Goethals KR, Wilffert B, van Hasselt F. Overstap op e-sigaret beïnvloedt medicijnconcentratie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9090.
- 2 Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther. 2004;76:178-84.
- 3 Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. Clin Pharmacokinet 2016;55:1353-68.
- 4 Flockhardt DA. P450 drug interaction table. Indiana School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>, geraadpleegd op 24 augustus 2016.
- 5 Li H, Shi Q. Drugs and disease interacting with cigarette smoking in US prescription drug labelling. Clin Pharmacokinet. 2015;54:493-501.