



# Effekten af rygestop på psykiatriske symptomer og behovet for psykofarmaka

**Jesper Andreasen**

Lektor

Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi,  
Københavns Universitet

# Rygestop og psykiatri

- Tobaksafhængighed er den hyppigste form for rusmiddelafhængighed blandt borgere med psykiske lidelser.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)



KØBENHAVNS UNIVERSITET

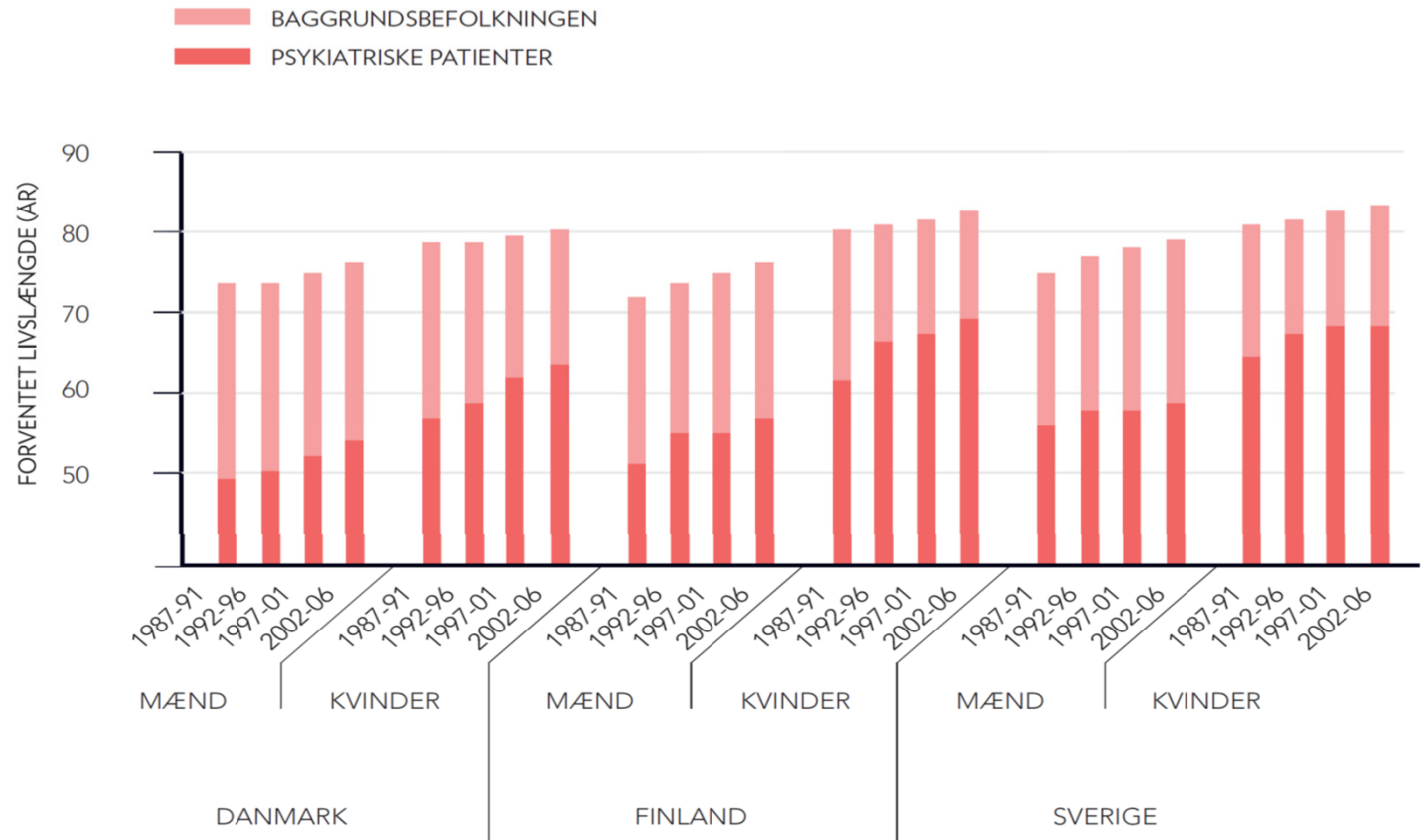
# Rygestop og psykiatri

- Ofte er en målrettet behandling af tobaksafhængighed hos denne gruppe ikke en integreret del af den psykiatriske behandling.
- Tilsvarende er den psykiatriske morbiditet ofte ikke tilstrækkeligt inddraget i rygestopbehandling af denne gruppe.



# Hvorfor er det vigtigt?

- Personer med psykiatrisk diagnose har 15-20 år kortere forventet livslængde.
- 2/3 af forskellen skyldes tobak.



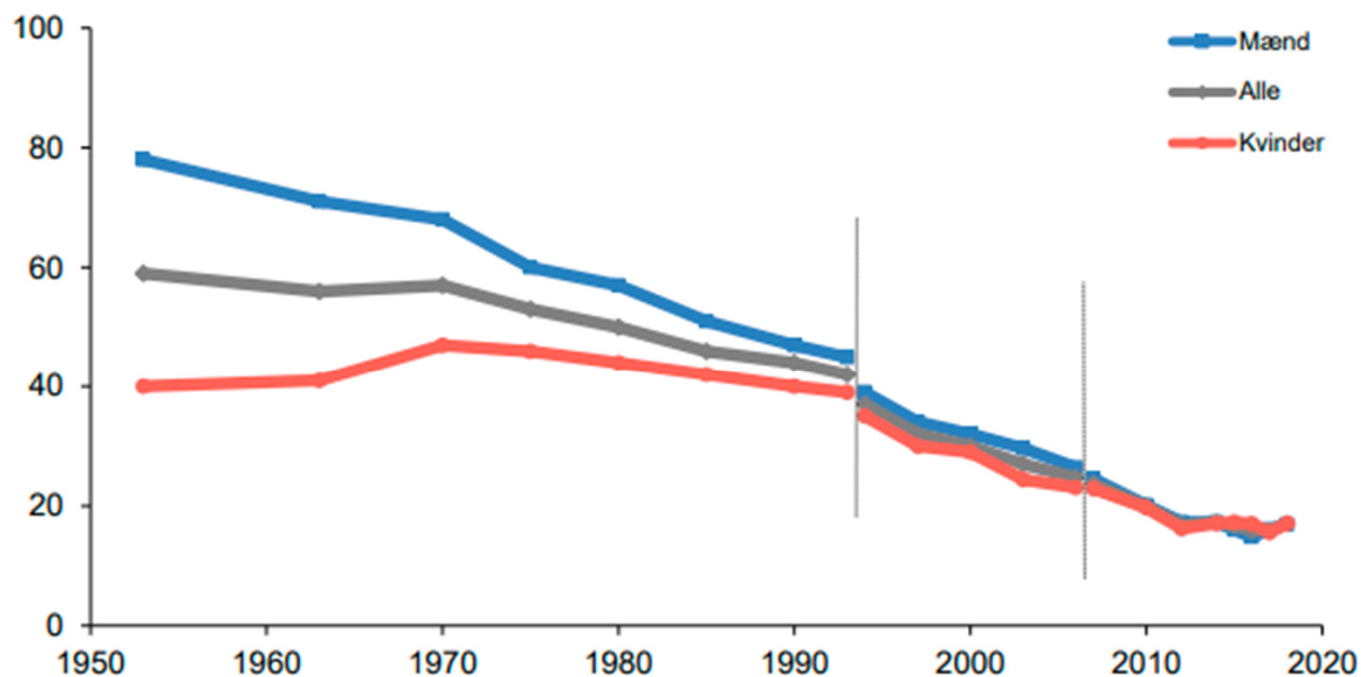
# Rygestop og psykiatri

- Tobaksrygning er årsag til ca. 2/3 af de 15-20 færre forventede leveår blandt personer med psykiatrisk diagnose (Tam et al. (2016), Am J Prev Med 51(6):958-966).
- Personer med psykiske lidelser ryger 44% af alle cigaretter i den vestlige verden (Schroeder & Morris, Annu Rev Public Health 2010;31:297–314 (1p following 314))
- En amerikansk undersøgelse har estimeret, at tobaksrygning er årsag til ca. halvdelen af alle dødsfald blandt psykiatriske patienter (Callaghan et al. (2014), J Psychiatr Res 48:102-110).



# Danskernes rygevaner 1953-2018

- Andelen af danskere, der ryger dagligt, er faldet støt i perioden 1953-2018.



Kilde: Sundhedsstyrelsen

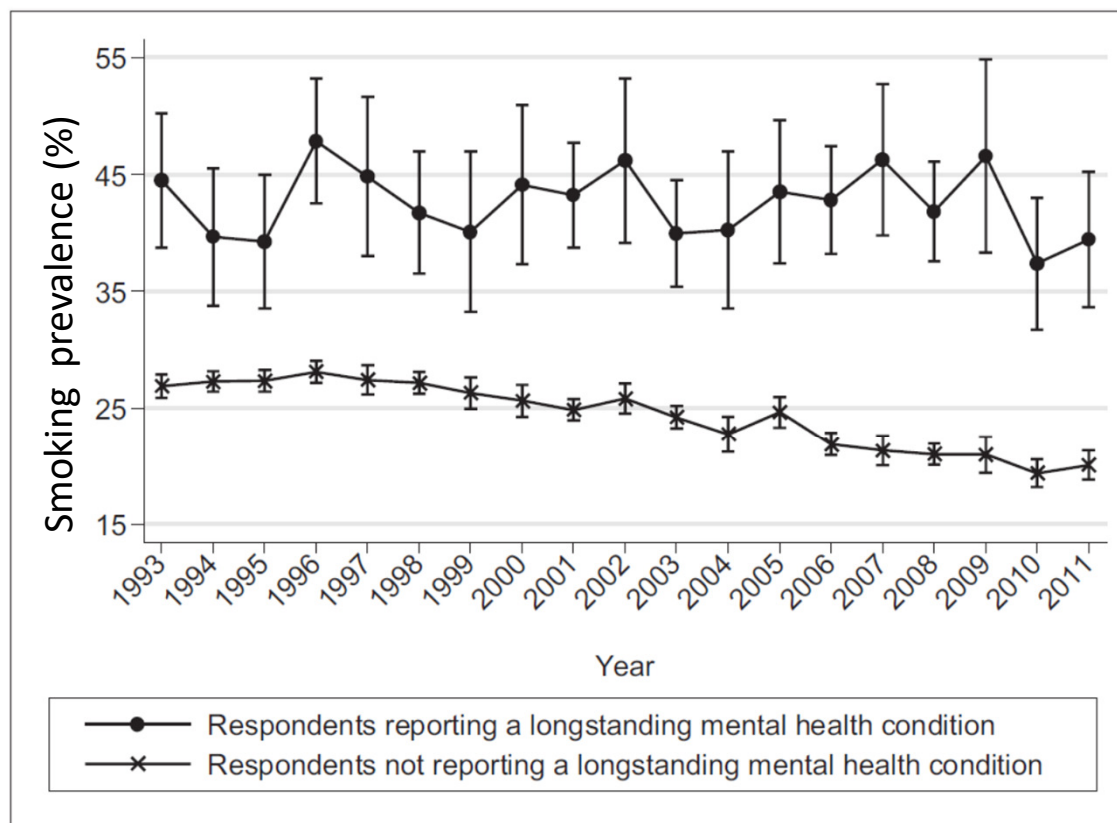
Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

KØBENHAVNS UNIVERSITET



## Gælder faldet også for personer med psykiske lidelser?

- En britisk opgørelse viser, at rygning er blevet gradvist mindre hyppigt i den generelle befolkning,
- Hyppigheden blandt personer med psykiske lidelser er stort set uændret.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

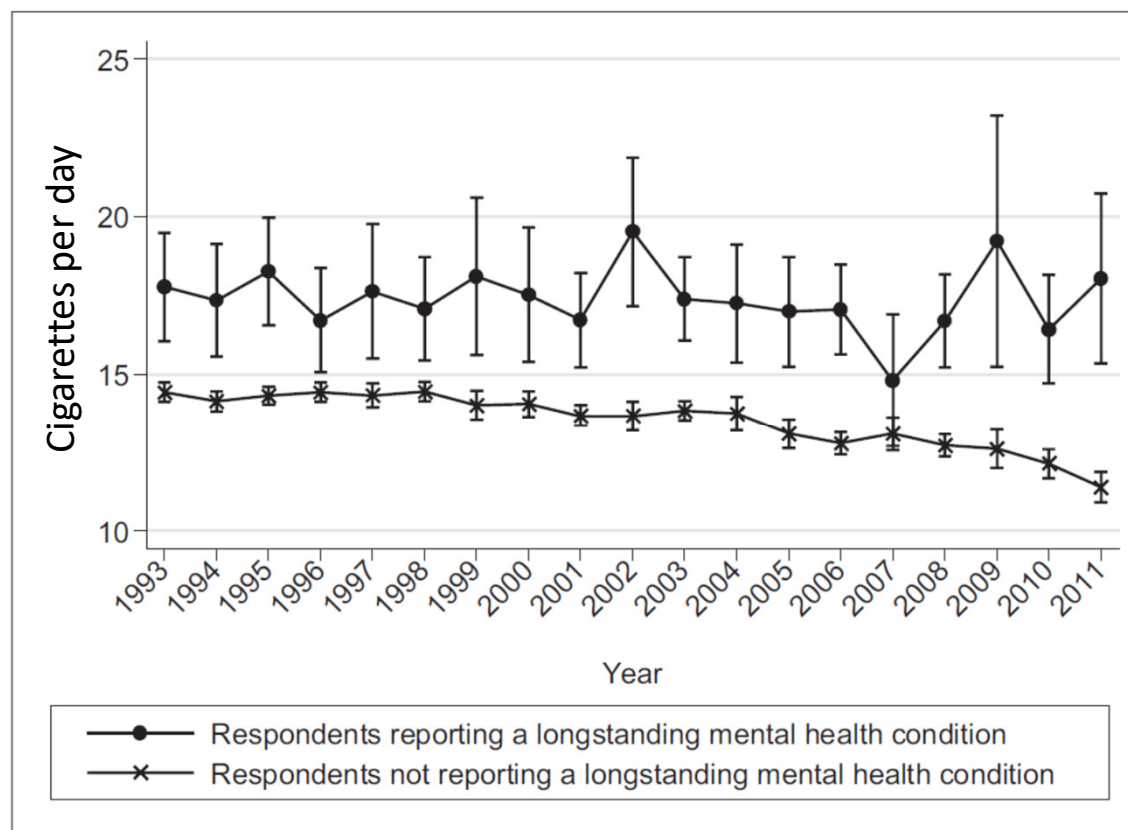
Szatkowski & McNeill, *Nicotine Tob Res.* 2015;17(3):356-60. doi: 10.1093/ntr/ntu173.

Overhyppigheden gælder i begge retninger: psykiske lidelser forekommer også oftere blandt personer, der ryger.



## Gennemsnitligt dagligt cigaretforbrug

- Blandt tobaksrygere er antal cigaretter/dag faldet i den generelle befolkning, men ikke hos personer med psykiske lidelser.





# Hvad står i vejen for at nedbringe tobaksrygning blandt personer med psykiske lidelser?

- 5 udbredte opfattelser:

*”Personer med psykiske lidelser ønsker ikke at stoppe”*

*”Personer med psykiske lidelser kan ikke stoppe”*

*”Tobaksrygning er en slags selv-medicinering – det lindrer symptomerne”*

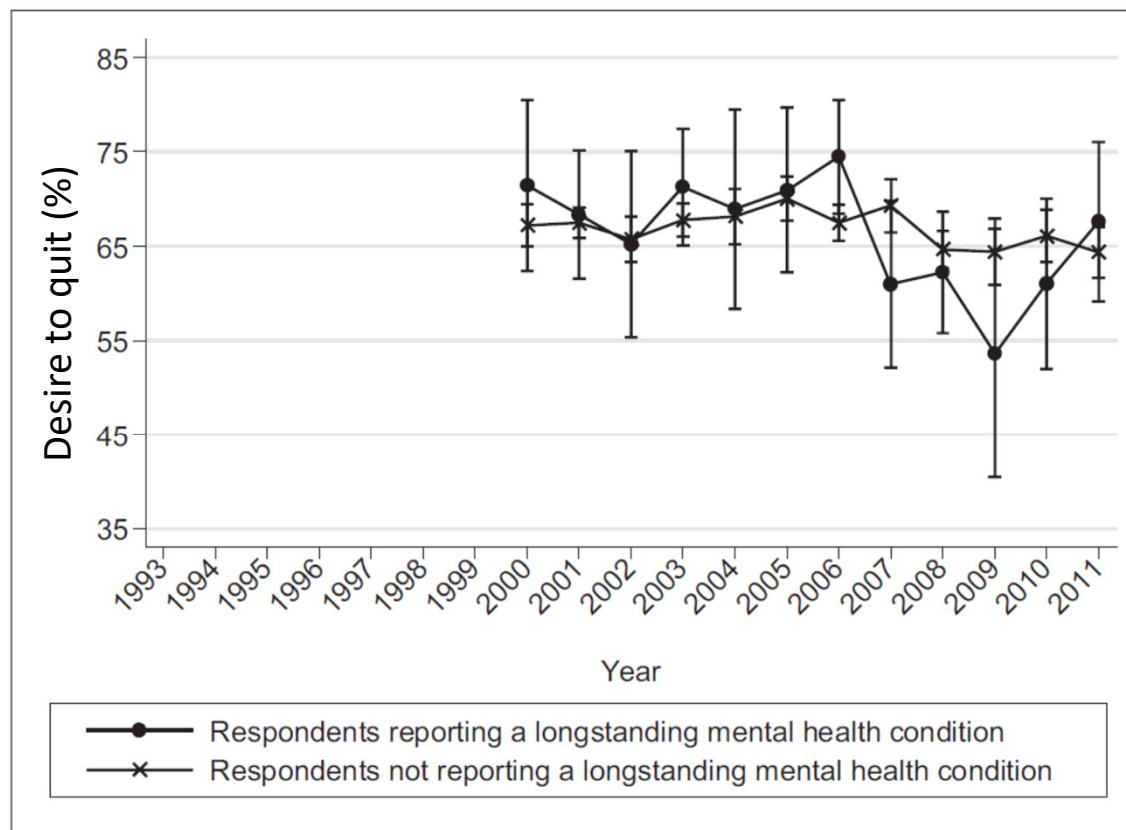
*”Rygestop forværrer psykiatriske symptomer”*

*”Rygestop-medicin kan udløse eller forværre psykiatriske symptomer”*



## ”Personer med psykiske lidelser ønsker ikke at stoppe”

- Fakta: ønsket om at blive røgfri er ikke mindre hyppigt blandt personer med psykiske lidelser.

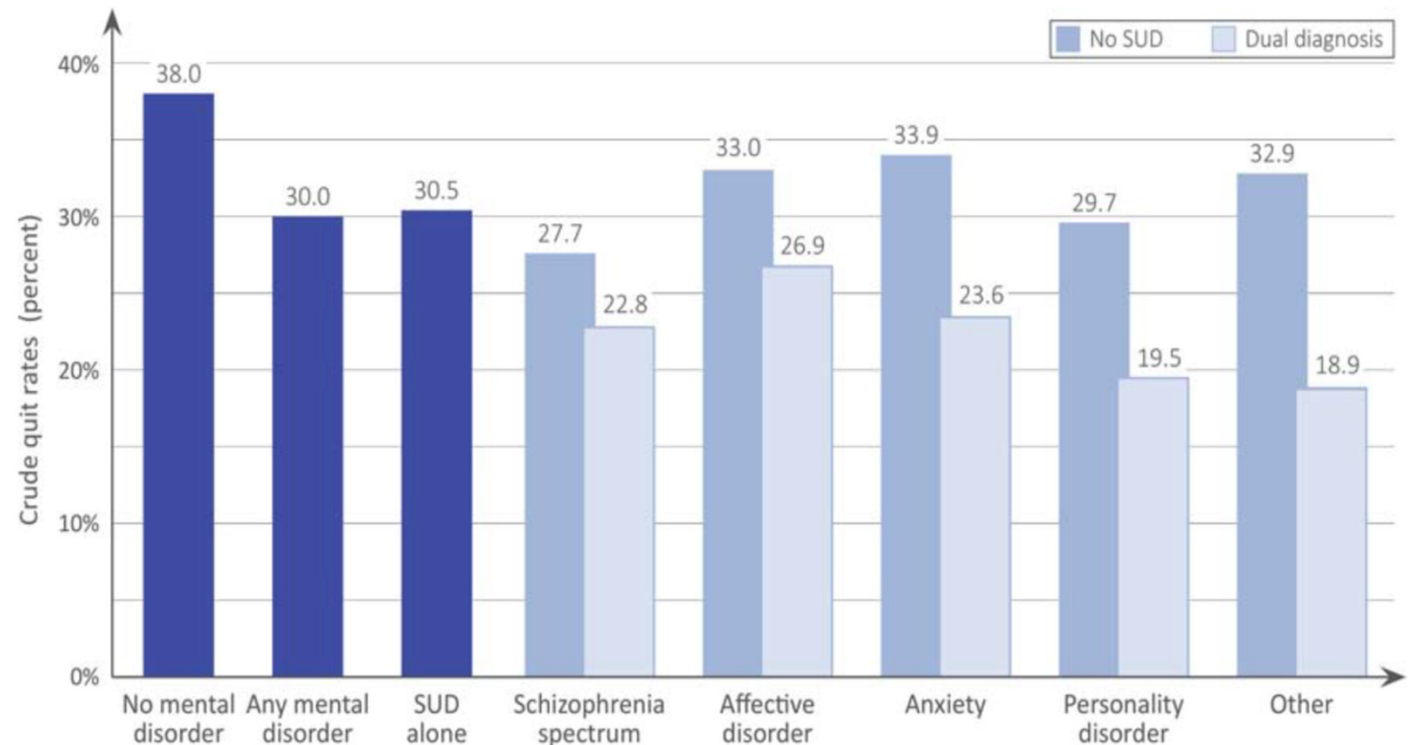


## “Personer med psykiske lidelser kan ikke stoppe”

“My doctor told me I’m too stressed out to quit smoking,” remarked a woman hospitalized with severe depression.

“Well, 43 years later, I’m still stressed and I’m still smoking.”

*Prochaska 2011, N Engl J Med;365(3):196-8.*



Crude quit rates according to the specified mental disorder with or without SUD. SUD, substance use disorder.

*Rasmussen et al. BMJ Open. 2018;8(6):e021114. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021114.*

# "Tobaksrygning er en slags selv-medicinering – det lindrer symptomerne"

**DO YOU SMOKE AWAY ANXIETY?**



... THEN YOU'LL APPRECIATE

**MENTHOL-COOLED**

*According to repeated nationwide surveys,*

## More Doctors Smoke **CAMELS** than any other cigarette!

Doctors in every branch of medicine were asked, "What cigarette do you smoke?" The brand named most was Camel!

You'll enjoy Camels for the same reasons so many doctors enjoy them. Camels have cool, cool *mildness*, pack after pack, and a *flavor* unmatched by any other cigarette. Make this sensible test: Smoke only Camels for 30 days and see how well Camels please your taste, how well they suit *your* throat as your steady smoke. You'll see how enjoyable a cigarette can be!

THE DOCTORS' CHOICE IS AMERICA'S CHOICE!



*For 30 days, test Camels in your "IT-Zone" (IT for Throat, IT for Taste).*




**WBOYS NEED STRONG NERVES — BELIEVE ME, I KNOW HOUSEWIVES"**

Mrs. Phyllis L. Potter, Montclair, N. J., 84927

"I don't doubt but what it takes healthy nerves to ride an outsize horse! But any woman who is a home maker will agree with me that shopping, cooking, cleaning, washing, answering the doorbell a dozen times a day, and tending to all the other duties of running a household are enough to jangle anybody's nerves. I know that I have to be careful in choosing my cigarettes. I am a confirmed Camel smoker because I can smoke Camels freely without a hint of jumpy nerves. And they are the only cigarettes I ever smoked!"

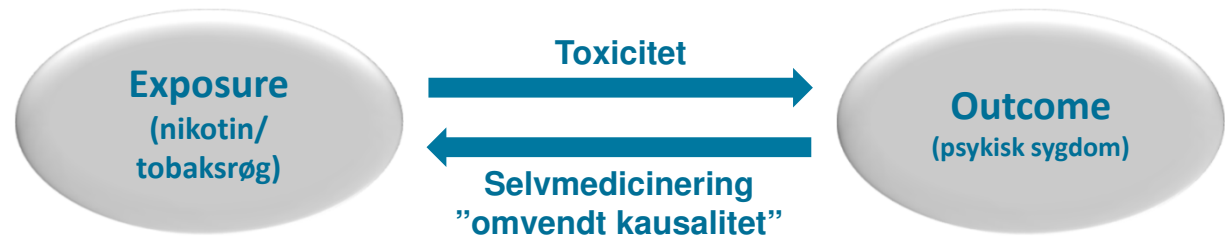


Jesper T Andreasen, Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi (ILF)

<https://camelbrand.wordpress.com/history-of-advertising/>  
<https://countertobacco.org/>

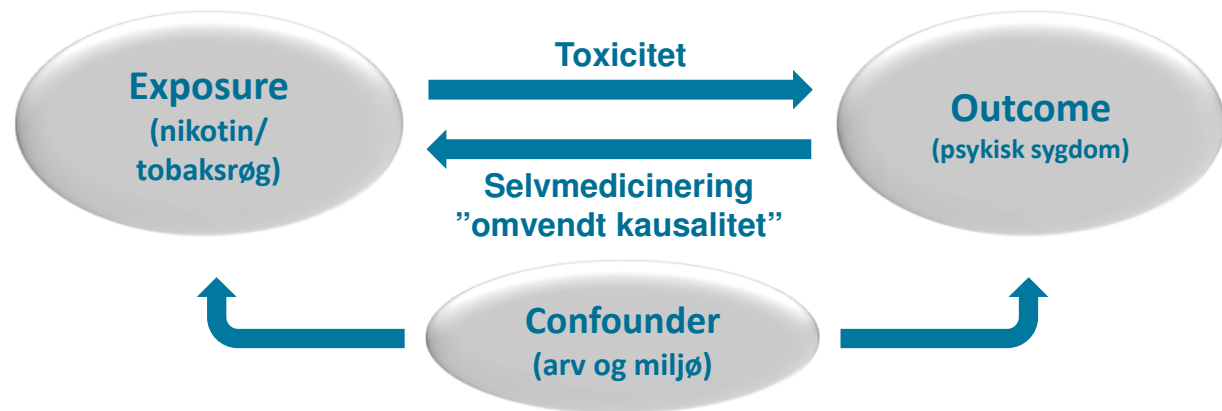
# Lidt om årsag og virkning

- Årsag-virknings-sammenhænge (kausalitet) behøver ikke kun gå i én retning.

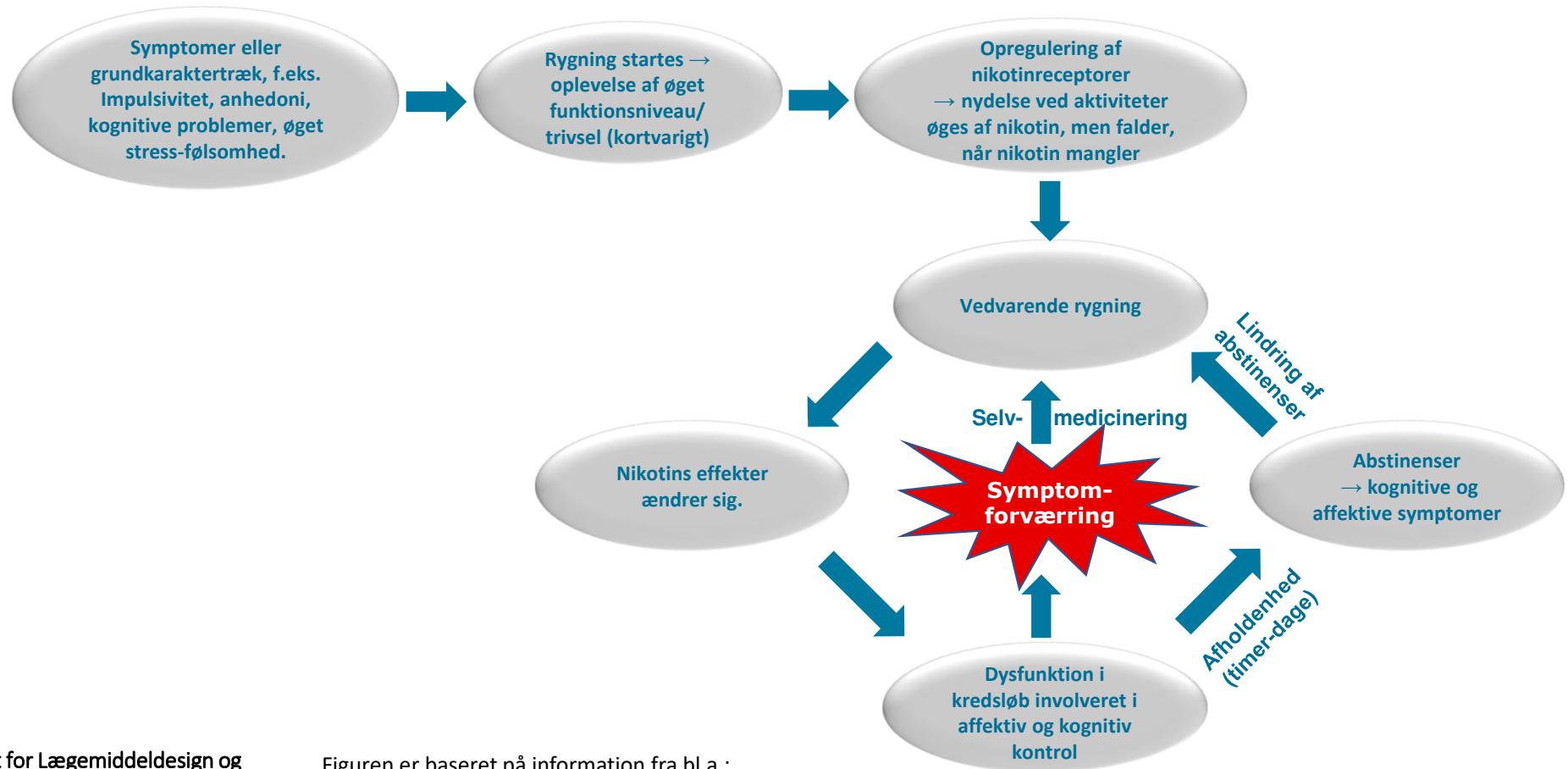


# Lidt om årsag og virkning

- Årsag-virknings-sammenhænge (kausalitet) behøver ikke kun gå i én retning.



# Sammenhængen mellem nikotinafhængighed og psykiske lidelser

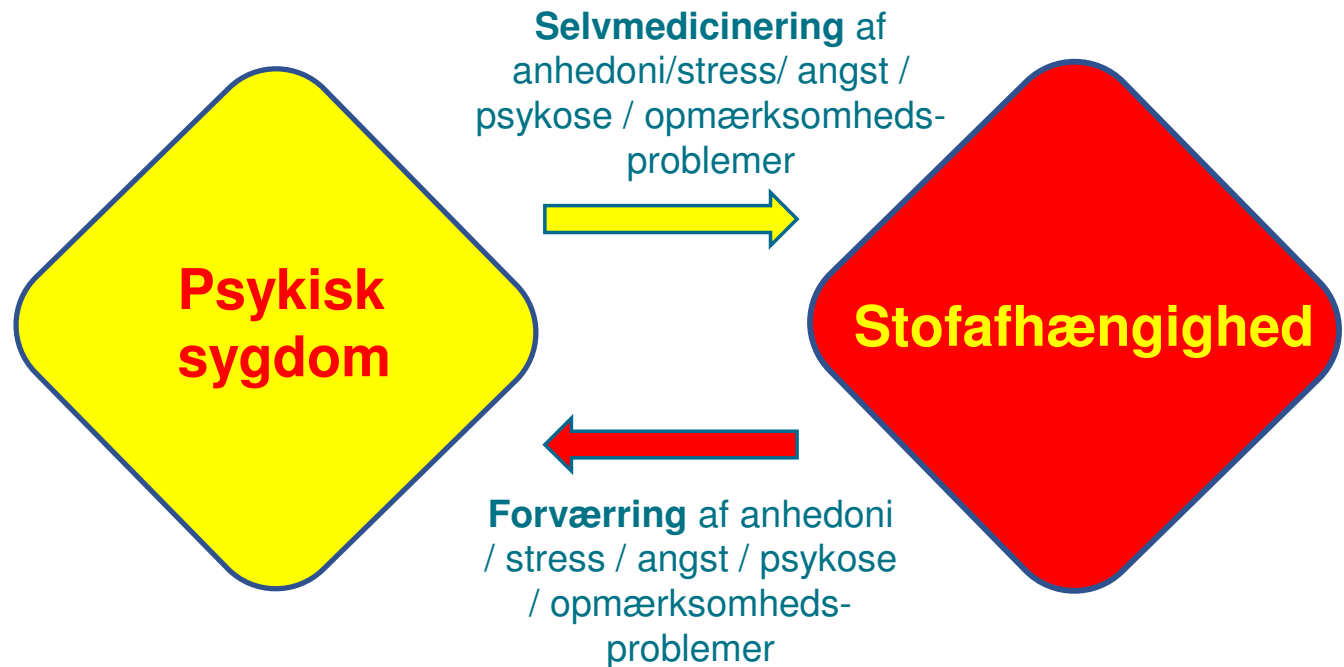


Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)



KØBENHAVNS UNIVERSITET

Figuren er baseret på information fra bl.a.:  
 Hall et al., 2015, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 58:168–185  
 Mathew et al., 2017, Addiction 112(3):401-412.  
 Parikh et al., 2016, Schizophr Res. 171(1-3):1-15.  
 Molas et al., Trends Pharmacol Sci. 2017 February ; 38(2): 169–180.  
 Bruijnzeel (2012), Neurosci Biobehav Rev 36(5):1418-41.



30-80% co-morbiditet







Comorbiditeten skyldes i høj grad, at de biologiske og psykologiske mekanismer overlapper

# ”Rygestop forværrer psykiatriske symptomer”

- Nikotin-abstinenser minder til forveksling om psykiatriske symptomer.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)

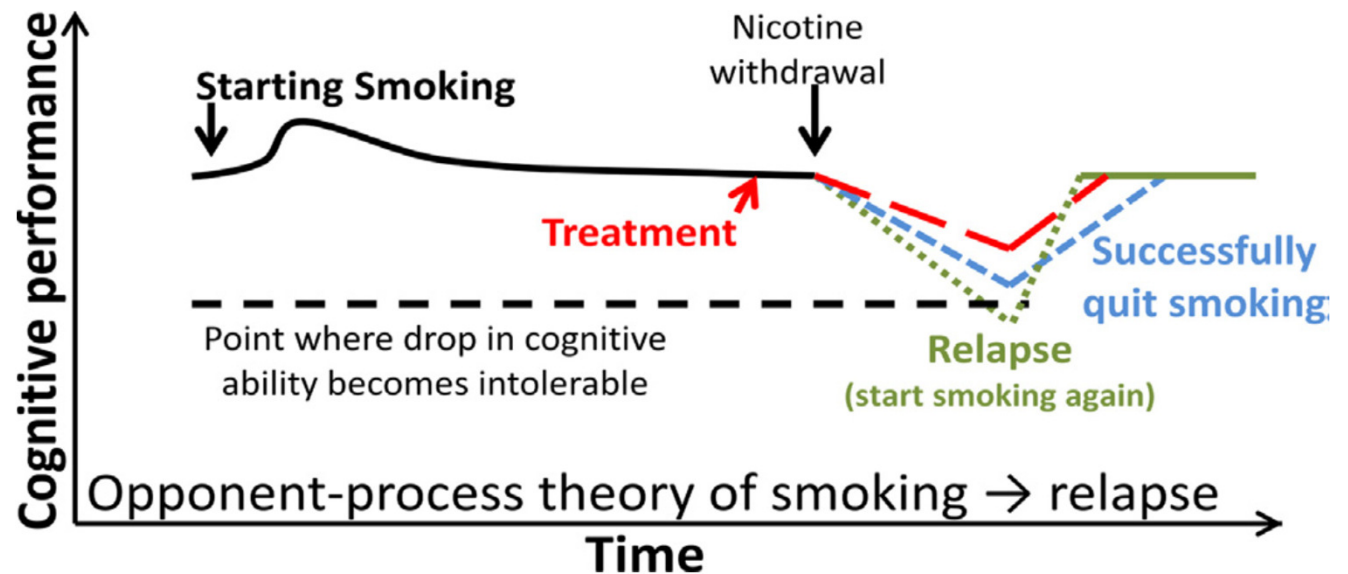
KØBENHAVNS UNIVERSITET



Når tobaksrygning lindrer nikotin-abstinenser, opleves det som om, rygningen hjælper på de psykiatriske symptomer (koncentrations-besvær, tristhed, angst, stress, irritabilitet...)

**“Tobaksrygning er en slags selv-medicinering – det lindrer symptomerne”**  
**“Rygestop forværrer psykiatriske symptomer”**

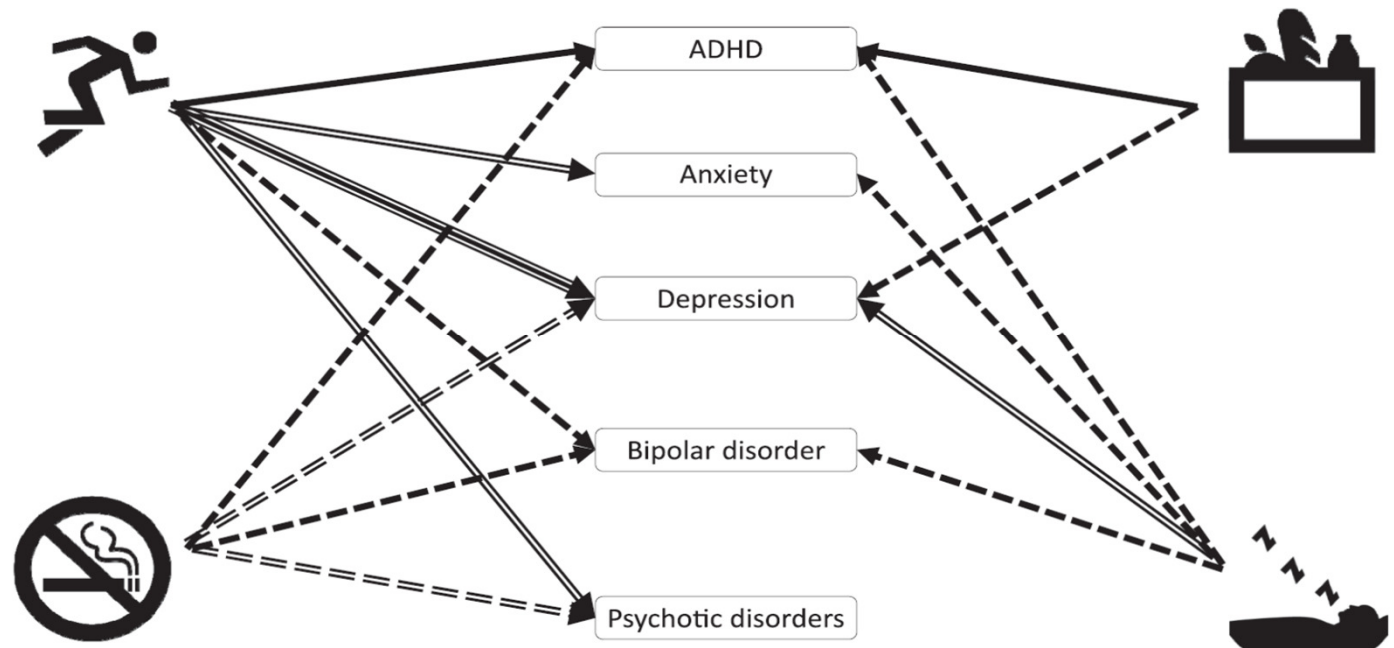
- Kognitiv funktion som eksempel.
- Forbedringen klinger af (tolerance) og afløses af forværring under abstinensfasen.



*Hall et al. (2015), Neuroscience and Biobehavioral Reviews 58 (2015) 168–185*

# ”Rygestop forværrer psykiatriske symptomer”

- Evidensen peger på det modsatte, når abstinensfasen er ovre: Talrige studier har fundet, at den mentale sundhed bliver bedre ved længerevarende rygestop.

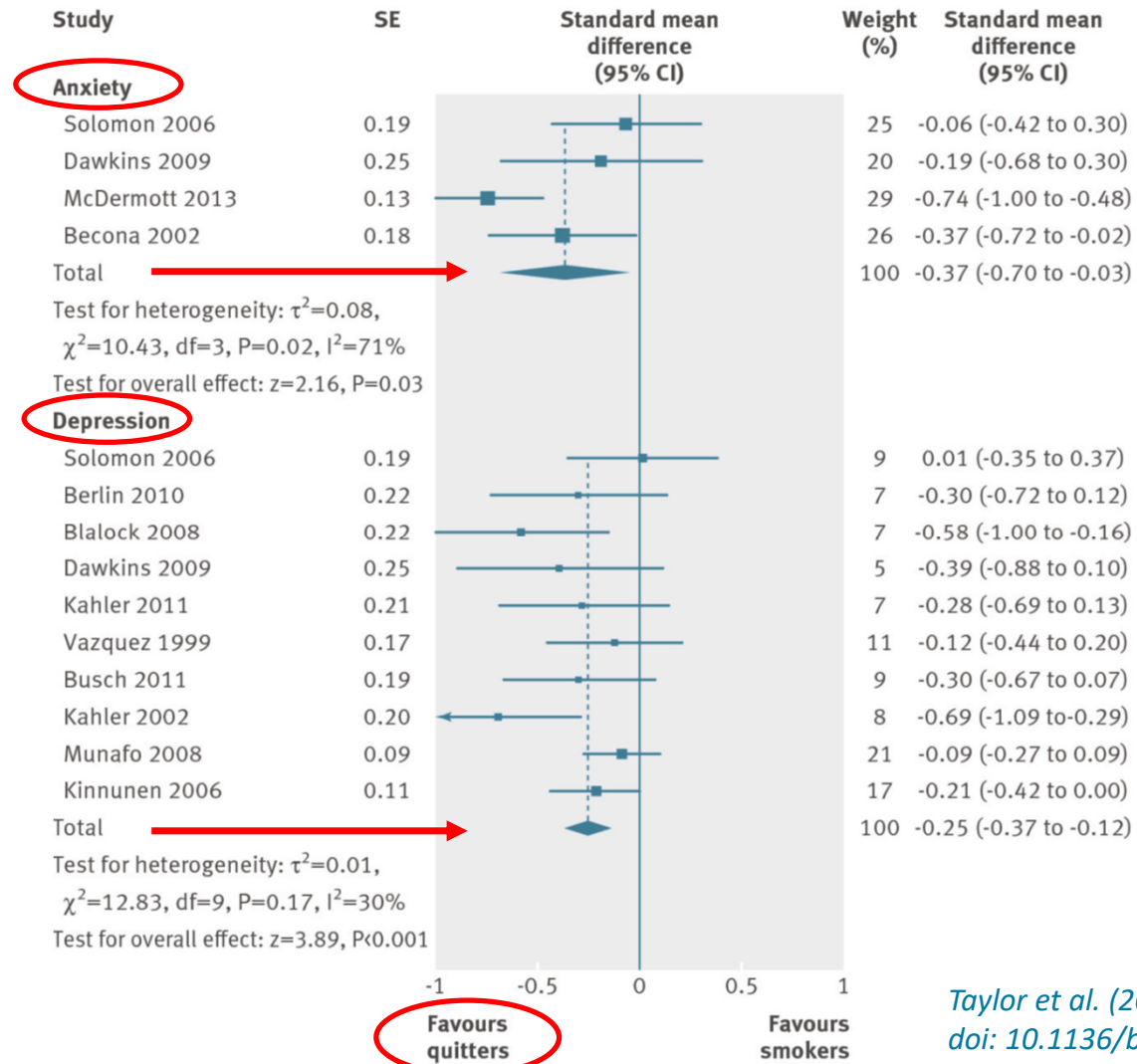


Faktorer i forebyggelse og behandling af psykisk sygdom. Stiplede linjer indikerer evidens for en beskyttende effect, baseret på enten prospektive meta-analyser (P-MAs) eller Mendelsk randomiserings-studier (MRs). Dobbelt-stiplede linjer indikerer evidens fra både P-MAs og MRs. Fuldt optrukken linje indikerer evidens for effect af behandling af psykisk sygdom fra metaanalyser af randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCTs). Dobbelt fuldt optrukket indikerer evidens fra MRs eller P-MAs med metaanalyser af RCTs. Tre-dobbelt fuldt optrukket indikerer evidens fra alle tre (P-MAs + MRs + MAs of RCTs).

*Firth et al. (2020) World Psychiatry 19(3): 360-380. doi: 10.1002/wps.20773.*

# Rygestop forbedrer mental sundhed

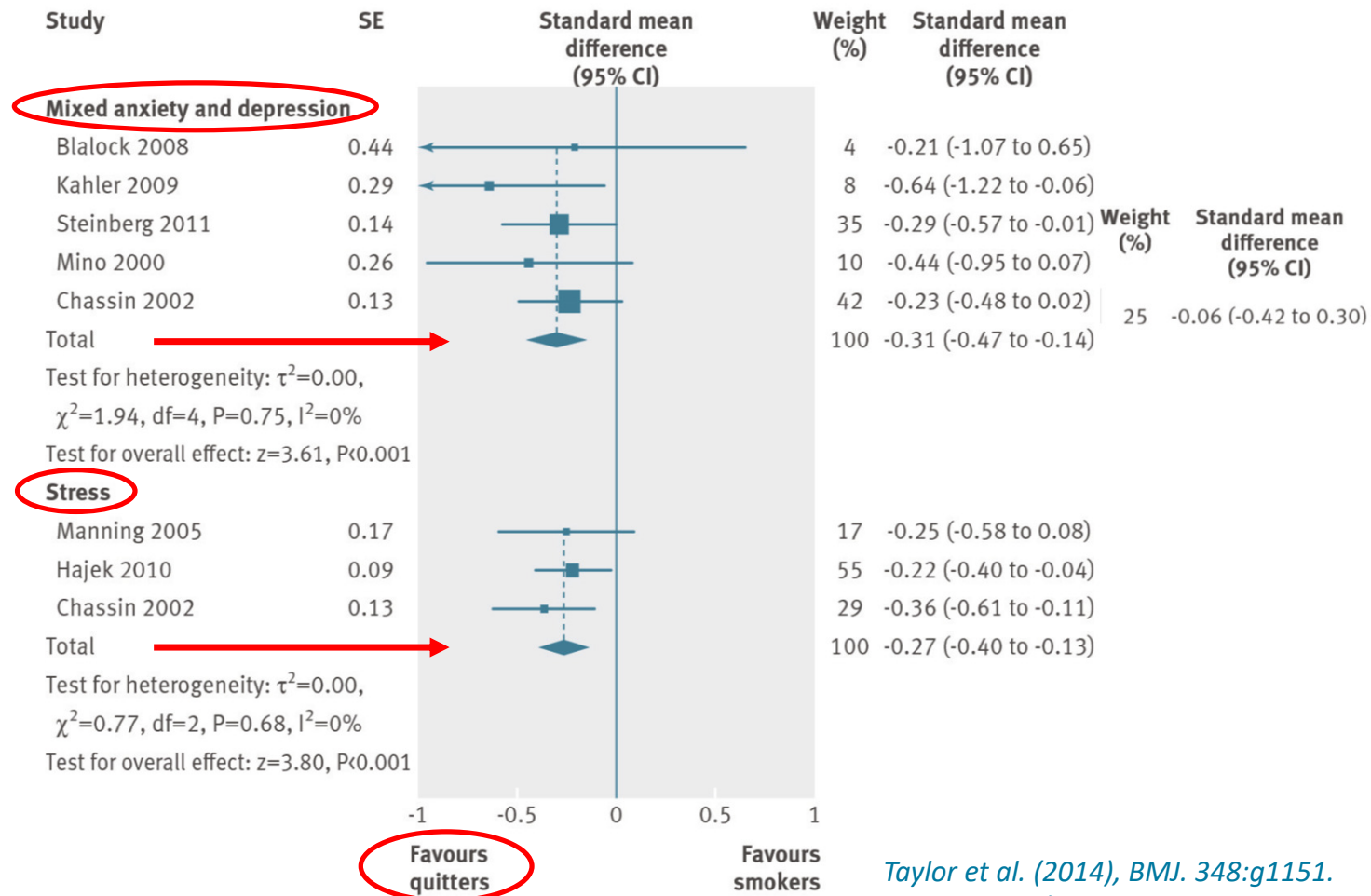
- Et systematisk review og meta-analyse konkluderer, at et længerevarende rygestop forbedrer den mentale sundhed.



Taylor et al. (2014), *BMJ*. 348:g1151.  
doi: 10.1136/bmj.g1151 .

# Rygestop forbedrer mental sundhed

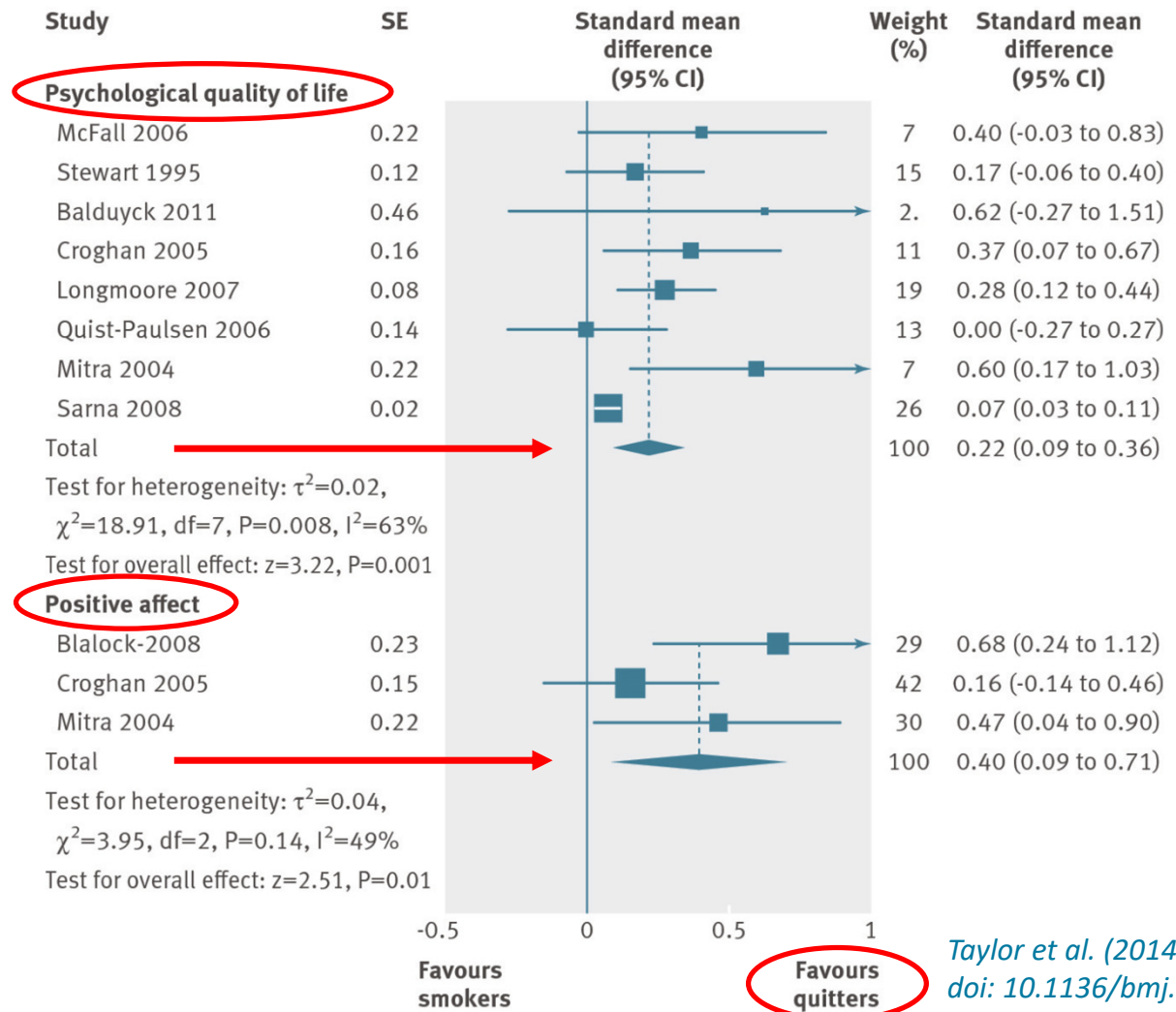
- Efter abstinensfasen: Talrige studier har fundet, at den mentale sundhed bliver bedre ved længerevarende rygestop.



Taylor et al. (2014), *BMJ*. 348:g1151. doi: 10.1136/bmj.g1151 .

# Rygestop forbedrer mental sundhed

- Efter abstinensfasen: Talrige studier har fundet, at den mentale sundhed bliver bedre ved længerevarende rygestop.



Taylor et al. (2014), BMJ. 348:g1151. doi: 10.1136/bmj.g1151 .

# Rygestop forbedrer mental sundhed

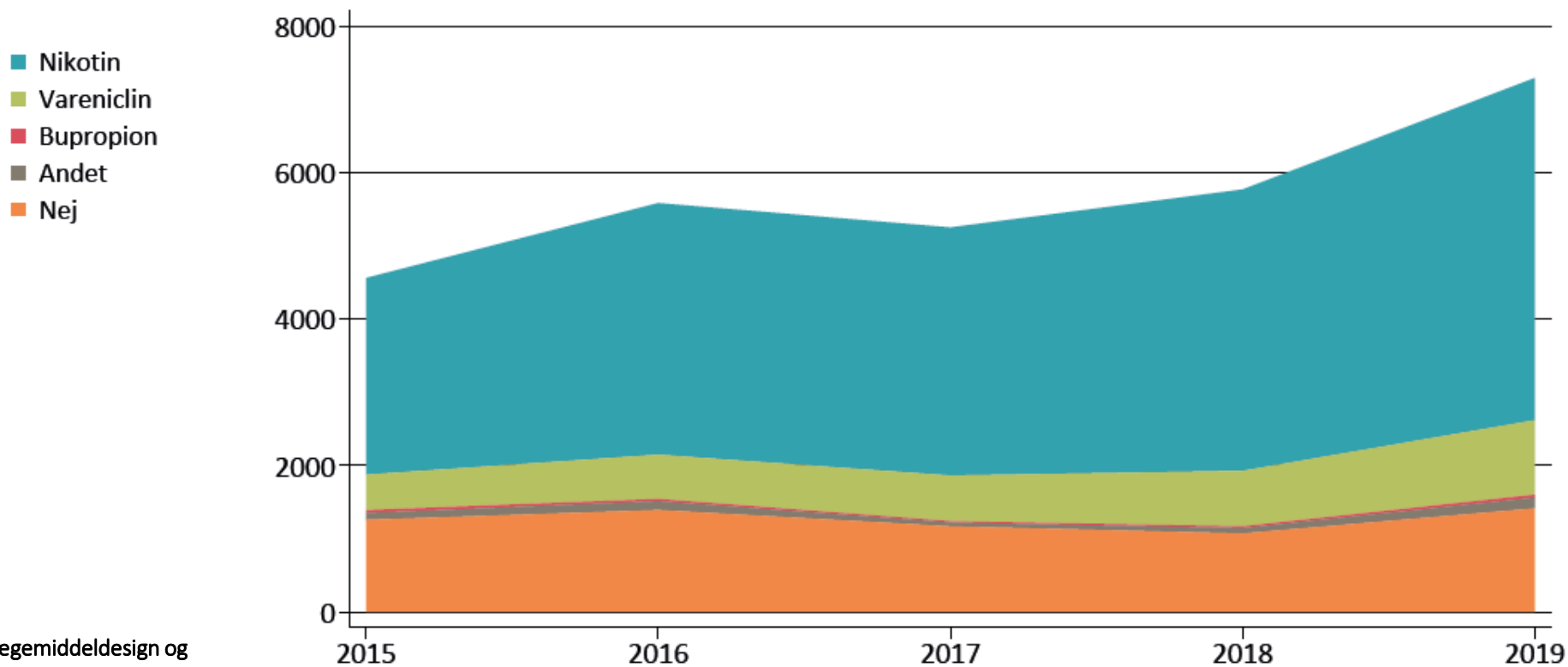
## Andre studier om rygestop og mental sundhed:

- Banham & Gilbody (2010), Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction* 105(7):1176-89.
- Ragg et al. (2013) The impact of smoking cessation on schizophrenia and major depression. *Australasian Psychiatry* 21:238-245.
- Secades-Villa et al. (2017) Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12 (12)
- 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.
- 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 (O1):A49.
- Prochaska JJ (2014) Quitting smoking is associated with long term improvements in mood. *BMJ (Online)* 348
- Rygestop i ikke-psykiatriske kohorter har ligeledes vist nedsat angst, stress og depression (Zarghami et al., 2018).



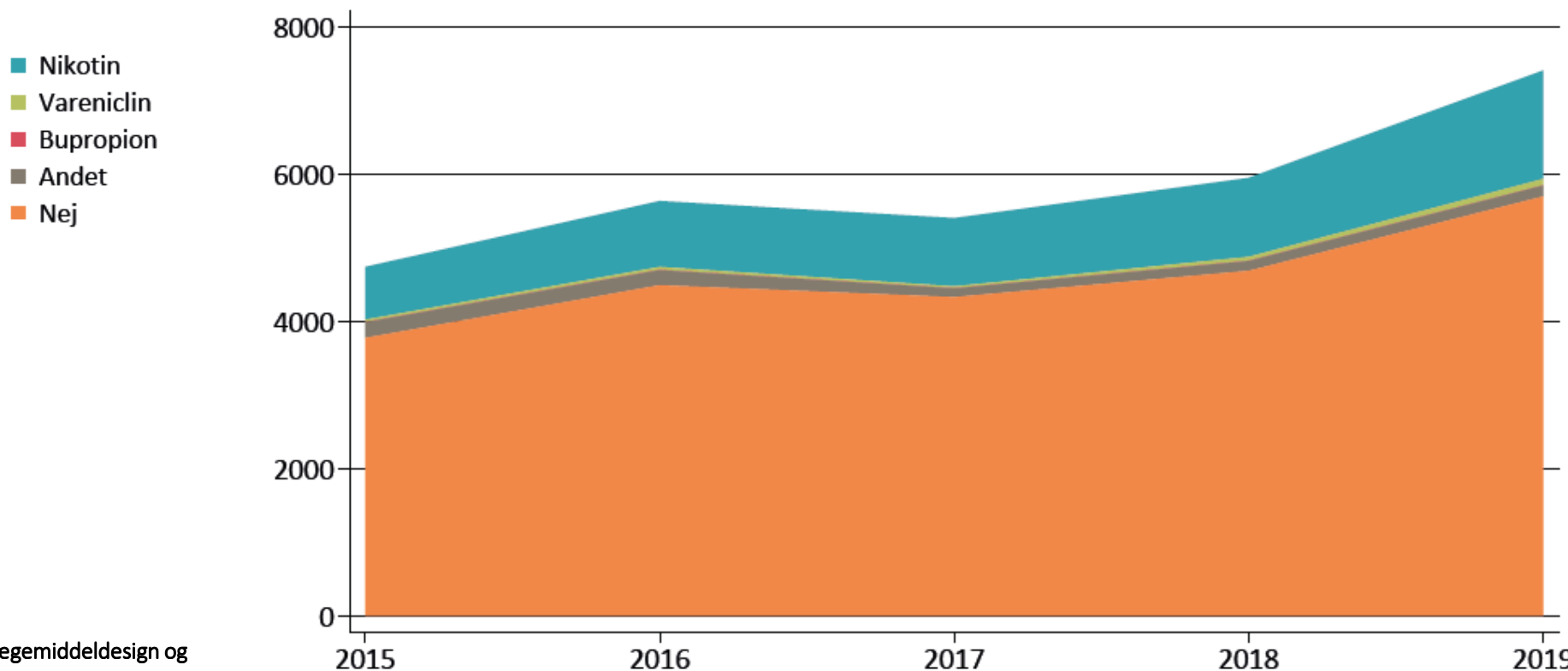


# Forbrug af rygestopmedicin ved rygestop



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi (ILF)

# Aktuelt brug af rygestopmedicin efter 6 måneder



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi (ILF)

# Effekter og psykiatriske bivirkninger af rygestopmidler

Jesper T Andreasen, Institut for Lægemedeldesign og  
Farmakologi (ILF)

KØBENHAVNS UNIVERSITET



## *”Rygestop-medicin kan udløse eller forværre psykiatriske symptomer”*

- Rygestop-medicin har fået et blakket ry.
- Der er enkelte case-rapporter på neuropsykiatriske bivirkninger af bupropion og vareniclin, inklusiv selvmordstanker/-handlinger.
- I 2009 besluttede Food and Drug Administration (FDA) i USA, at risikoen for neuropsykiatriske bivirkninger skulle fremgå af indlægssedlen for vareniclin og bupropion, og der blev udstedt en såkaldt 'black box warning' som er 'designed to call attention to serious or life-threatening risks'.
- Imidlertid har ingen randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser eller metaanalyser kunnet dokumentere, at vareniclin eller bupropion øger risikoen for neuropsykiatriske bivirkninger.



# Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES)

- Dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret forsøg på over 8000 personer.

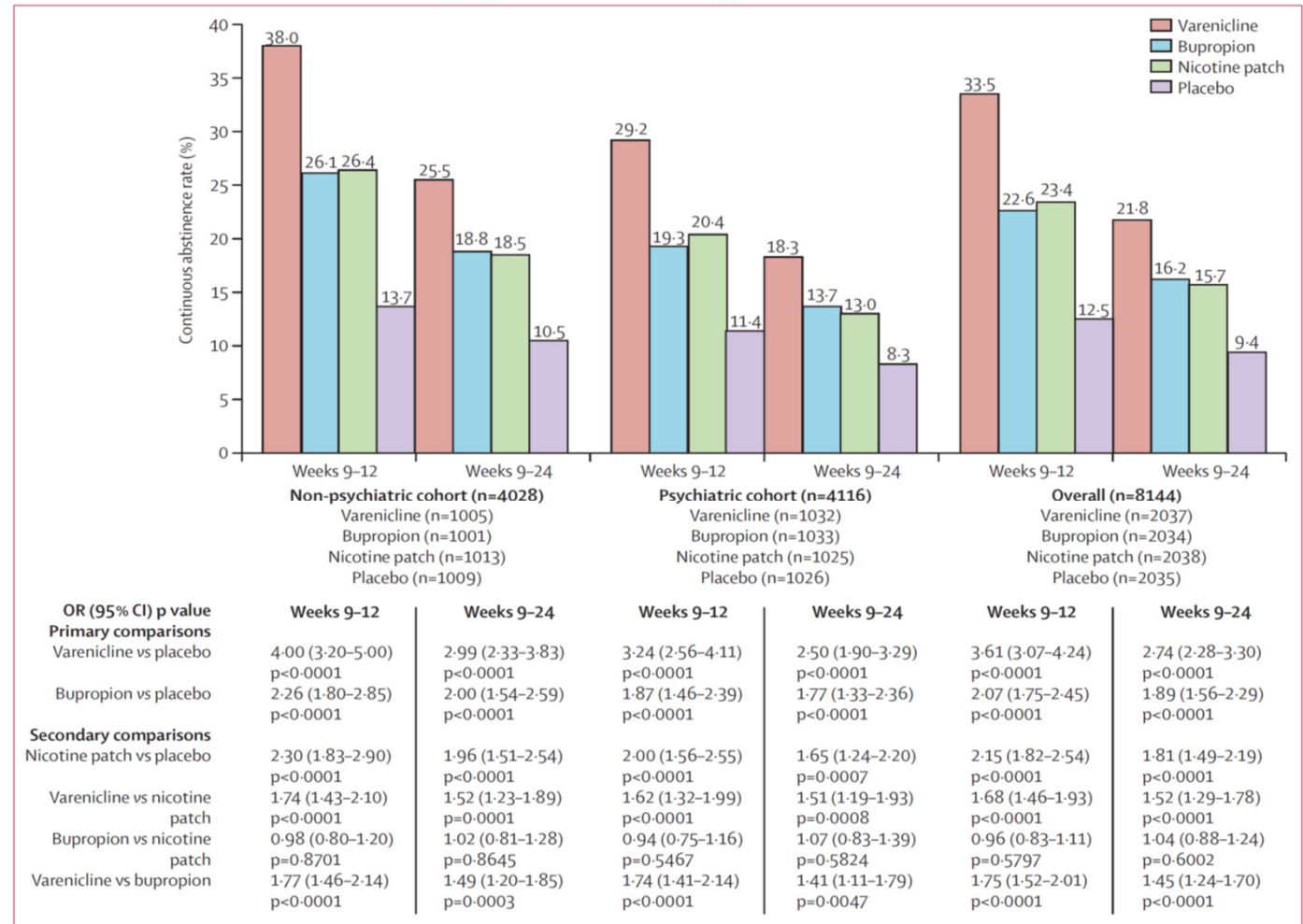


Figure 3: Continuous abstinence rates for weeks 9-12 and 9-24. Analyses based on the all-randomised population. OR=odds ratio.

Anthenelli et al. (2016), *Lancet* 387(10037):2507-20



# ”Rygestop-medicin kan udløse eller forværre psykiatriske symptomer”

## • Resultat af EAGLES-studiet.

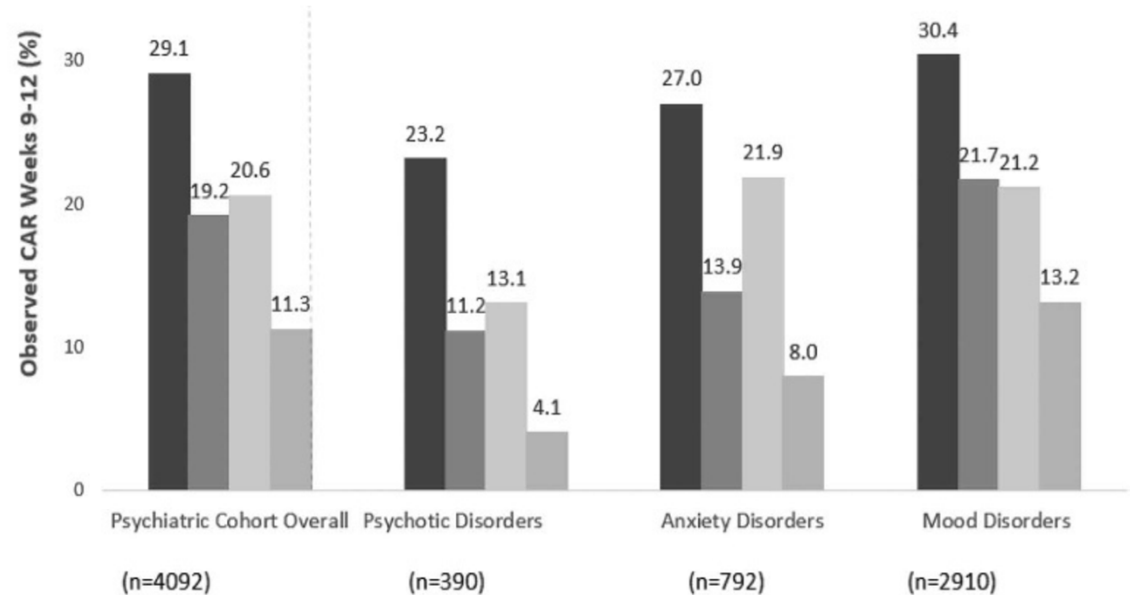
- Moderate eller svære neuropsykiatriske symptomer blandt personer med psykiatriske diagnoser var ikke signifikant forskellig mellem grupperne:
  - Vareniclin-gruppen (n=1005): 6,5%
  - Bupropion-gruppen (n=1001): 6,7%
  - NST-gruppen (n=1013): 5,2%
  - Placebo-gruppen (n=1009): 4,9%
- Blandt personer 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%).
- 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.
- 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., (2017), Journal of Dual Diagnosis 13:168-178.).
- Hos personer uden psykiatriske diagnoser reducerer vareniclin abstinens-inducerede depressive symptomer mere effektivt end bupropion eller NST (Cinciripini et al., 2013, JAMA Psychiatry. 70(5):522-33).



# Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES)

- Resultater af EAGLES-studiet inddelt efter typen af psykisk lidelse.

■ Varenicline  
 ■ Bupropion  
 ■ Nicotine patch  
 ■ Placebo



## B

### Treatment comparison

Varenicline vs placebo

OR (95% CI)

4.57 (2.59 to 8.06)

OR (95% CI)

6.93 (1.61 to 29.84)

OR (95% CI)

4.55 (2.05 to 10.11)

OR (95% CI)

3.03 (2.13 to 4.32)

Bupropion vs placebo

2.22 (1.21 to 4.06)

2.99 (0.63 to 14.14)

1.91 (0.81 to 4.51)

1.91 (1.32 to 2.76)

### Secondary comparisons

Nicotine patch vs placebo

2.76 (1.53 to 4.97)

3.40 (0.74 to 15.61)

3.43 (1.52 to 7.74)

1.80 (1.24 to 2.61)

Varenicline vs nicotine patch

1.66 (1.11 to 2.49)

2.04 (0.75 to 5.55)

1.33 (0.72 to 2.46)

1.68 (1.23 to 2.32)

Bupropion vs nicotine patch

0.80 (0.51 to 1.27)

0.88 (0.28 to 2.73)

0.56 (0.28 to 1.12)

1.06 (0.76 to 1.48)

Varenicline vs bupropion

2.06 (1.35 to 3.17)

2.32 (0.82 to 6.58)

2.38 (1.21 to 4.69)

1.59 (1.16 to 2.18)

CAR, continuous abstinence rate; CI, confidence interval; OR, odds ratio

*Evins et al., (2019), J Clin Psychopharmacol 2019;39: 108–116*

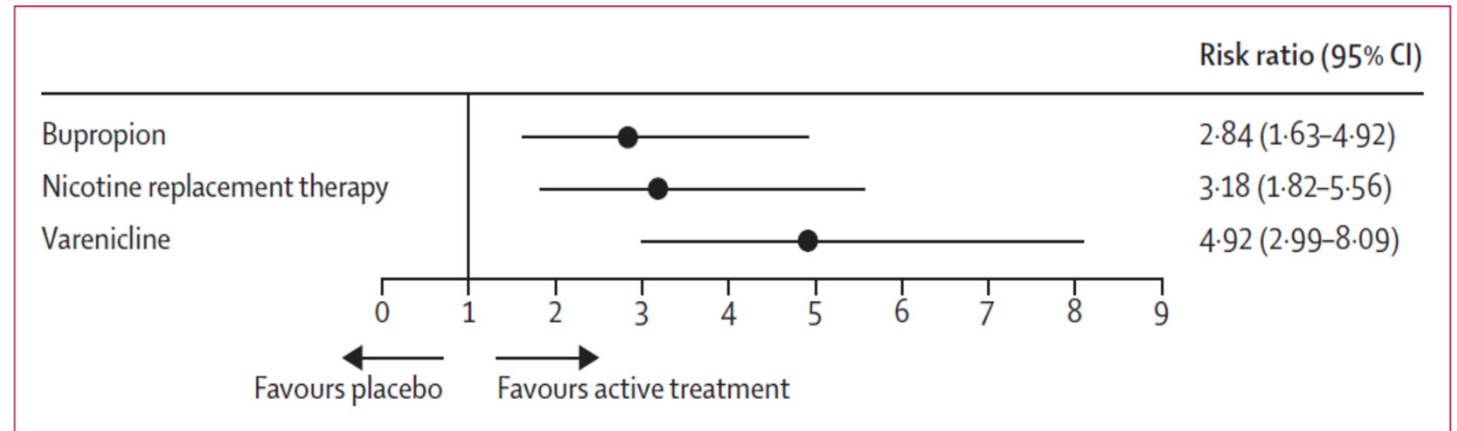
Jesper T Andreasen, Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi (ILF)



KØBENHAVNS UNIVERSITET

## Personer med skizofreni eller bipolar depression har generelt meget god effekt af rygestopmidler

- Resultater fra et systematisk review, meta-analyse og netværks-meta-analyse.



*Siskind et al., 2020, Lancet Psychiatry 7: 762–74*

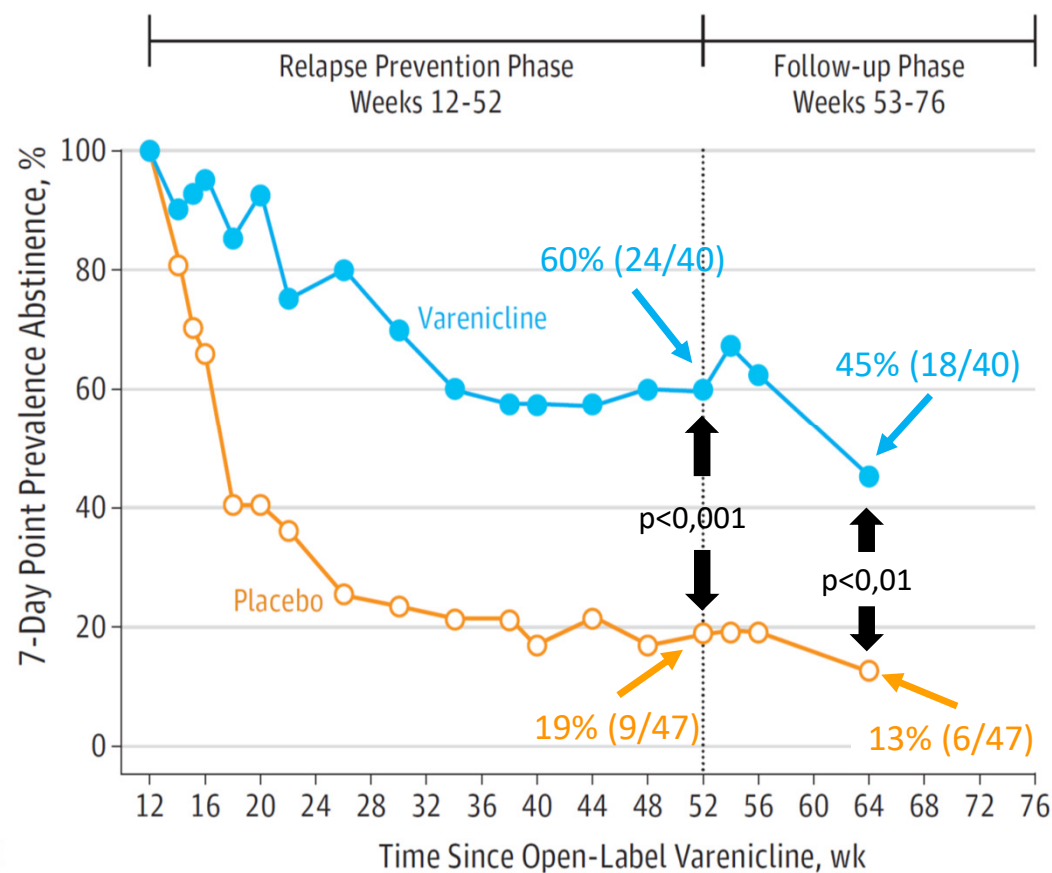
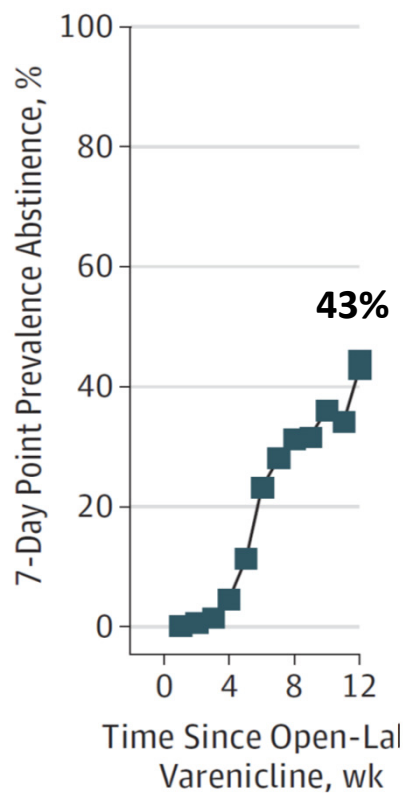




# Vedligeholdelses-behandling kan være nødvendig

## Eksempel: vareniclin til personer med skizofreni eller bipolar lidelse

- Open-label trial: 203 personer med skizofreni eller bipolar lidelse fik 12 ugers vareniclin + kognitive adfærdsterapi (CBT).
- Efter 12 uger var 87/203 røgfri (43%).
- Dobbelt-blindet: de 87 røgfrie blev randomiseret til vareniclin (n=40) eller placebo (n=47).
- CBT reduceret til 2 gange/md fra uge 16, og 1 gang/md fra uge 20.



Jesper T Andreasen, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (ILF)



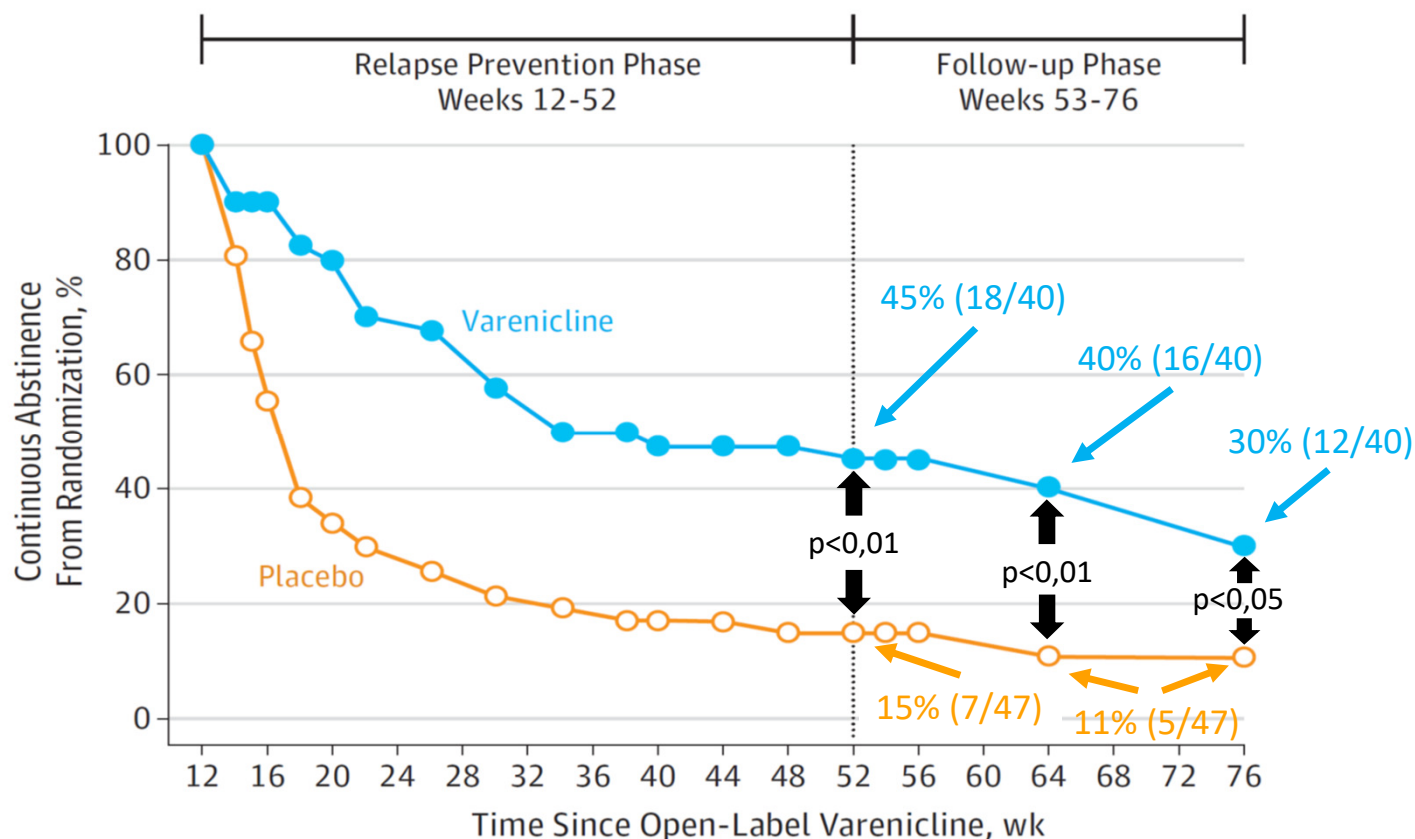
KØBENHAVNS UNIVERSITET

Evins et al., JAMA. 2014;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.

# Vedligeholdelses-behandling

## Eksempel: vareniclin til personer med skizofreni eller bipolar lidelse

- Open-label trial: 203 personer med skizofreni eller bipolar lidelse fik 12 ugers vareniclin + kognitive adfærdsterapi (CBT).
- Efter 12 uger var 87/203 røgfri (43%).
- Dobbelt-blindet: de 87 røgfrie blev randomiseret til vareniclin (n=40) eller placebo (n=47).
- CBT reduceret til 2 gange/md fra uge 16, og 1 gang/md fra uge 20.



Psykiatriske symptomer: ingen forskel mellem placebo og vareniclin

*Evins et al., JAMA. 2014;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.*

# Rygestop og psykofarmaka

## • Hvad gør rygestop ved behovet for psykofarmaka?

- Stoffer i tobaksrøgen kaldet PAH'er får kroppen til at øge produktionen af visse enzymer, især typen CYP1A2, og i mindre grad CYP3A4 og CYP2C19.
- CYP1A2 er vigtigt for omsætning af visse psykofarmaka, især de antipsykotiske lægemidler **clozapin**, **olanzapin** og **haloperidol**, samt de antidepressive lægemidler **imipramin**, **duloxetin** og **mirtazapin**.
- Tobaksrygning betyder altså, at man nedbryder disse stoffer hurtigere, og derfor behøves ofte højere doser af disse lægemidler for at få terapeutisk effekt.
- Omvendt vil et rygestop ofte nødvendiggøre, at dosis sænkes. Dette er særligt vigtigt for **clozapin** og **imipramin**.
- Husk: det er ikke nikotinen i tobak, der medfører dette. Det er andre stoffer i tobaksrøgen.



# Rygestopmedicin og psykofarmaka

- Hvad gør rygestopmedicin ved behovet for psykofarmaka?

- **Nikotin-substitutions-terapi (NST)** (plaster, tyggegummi, inhalator, sugetablet) har ikke nogen væsentlig indvirkning på omsætning af psykofarmaka. Generelt kan NST bruges uden at skulle ændre i dosis af psykofarmaka.
- **Vareniclin** har ikke nogen væsentlig indvirkning på omsætning af psykofarmaka. Generelt kan vareniclin bruges uden at skulle ændre i dosis af psykofarmaka.
- **Bupropion** og dets nedbrydningsprodukter har en kraftig hæmmende effekt på kroppens enzymer af typen CYP2D6. Det betyder, at nedbrydning af de psykofarmaka (og andre lægemidler), der omsættes af CYP2D6, går langsommere, hvis man tager bupropion. Hvis det vurderes, at bupropion er mest egnet, vil det betyde, at dosis af disse psykofarmaka skal reduceres.
- Bupropion må ikke gives sammen med antidepressiva af typen MAO-hæmmere.



# Integrering og koordinering af rygestop og behandling af den psykiske lidelse

- Faktorer der vanskeliggør succesfuldt varigt rygestop afhænger delvist af typen af psykisk lidelse.

- I tabellen nedenfor er fremhævet de faktorer, det er relevant at være opmærksom på ved en integreret behandling.

	Angst	Depres- sion	Bipolar lidelse	Skizo- freni	ADHD
Stress- følsomhed	X		X		
Anhedoni		X			
Tristhed					
Nikotin-trang			X	X	X
Koncentrations- besvær				X	X
Impulsivitet			X		X
Fysiske tegn på abstinenser	X				

NB: Konkrete udfordringer er individuelt, og alle symptomerne listet i tabellen kan være med til at vanskeliggøre rygestop uanset lidelsens art.



# Opsummering

- Tobaksrygning er hovedårsagen til overdødeligheden ved psykisk lidelse.
- Tobaksafhængighed og psykiatriske symptomer forstærker gensidigt hinanden.
- Borgere med psykiske lidelser har lige så stort ønske om rygestop og næsten lige så høj chance for rygestop, som resten af befolkningen.
- Borgere med psykiske lidelser har ofte brug for længere forløb og med tættere opfølgning.
- Rygestop medfører bedre mental sundhed.
- Afhængighed og psykiske lidelser kan ikke ses som to adskilte fænomener.
- Behandlingen (tobaks)afhængighed og psykiatrisk behandling bør derfor integreres for at opnå en varig effekt.
- Det er vigtigt, at der er personale, der har kendskab til både behandling af psykiske lidelser og rusmiddelafhængighed.

