

Legemiddelavhengighet hos eldre

LARkonferansen 17. september 2014


Kl 13 45 til 14 15

Overlege dr. med. Jon Johnsen

Klinikk for rus og psykiatri, Blakstad,
Vestre Viken HF

jon.johnsen@vestreviken.no

Agenda

- Litt om opioider til eldre
 - Opioider og utvikling av rusmiddelavhengighet
 - Dopamin og utvikling av rusmiddelavhengighet
 - Skadelig bruk og avhengighet
 - Toleranse, fysisk avhengighet og sug
 - Behandling av smerter hos en pasient med opioide legemiddelproblemer
 - Konklusjon
- 

Hovedtyper av helseskader knyttet til opioid legemiddelavhengighet hos eldre

- **Akutte toksiske effekter** som overdoser; Langsom overfladisk respirasjon, langsom puls, lav kroppstemperatur, koma og små pupiller som kan bli til store pupiller ved utvikling av oksygenmangel
- **Akutte atferdskonsekvenser** som ulykker og vold. Hos eldre fall med traumatiske hodeskader en utfordring
- **Utvikling av rusmiddelavhengighet** som skjer hos de som bruker rusmidler regelmessig. Særlig vanskelig å avvenne eldre med komorbide fysiske og psykiske sykdommer. Kan utvikle alvorlige abstinenssymptomer
- **Helseskader knyttet til kronisk bruk** . Hvis bruk av Paralgin Forte vil kunne bli tilført mye paracetamol som kan føre til alvorlige leverskader

Legemiddelavhengighet hos eldre

- 0,09 % av personer 65 år og eldre er avhengige av opioide legemidler – opioid legemiddelavhengighet
- 0,04 % av personer 65 år og eldre er avhengige av beroligende legemidler - legemiddelavhengighet av benzodiazepiner
- 0,2 % av pasientene som behandles kontinuerlig med opioide legemidler kan utvikle opioid legemiddelavhengighet – oss et fåtall av disse kan det være indikasjon for LAR

Internetsalg en ny utfordring

- Opioider kan kjøpes på nettet
- Pakkes og sendes
- Internet butikken lukkes før de blir lokalisert av myndighetene
- I hvilken grad eldre bruker slike innkjøpsmetoder er ikke kjent

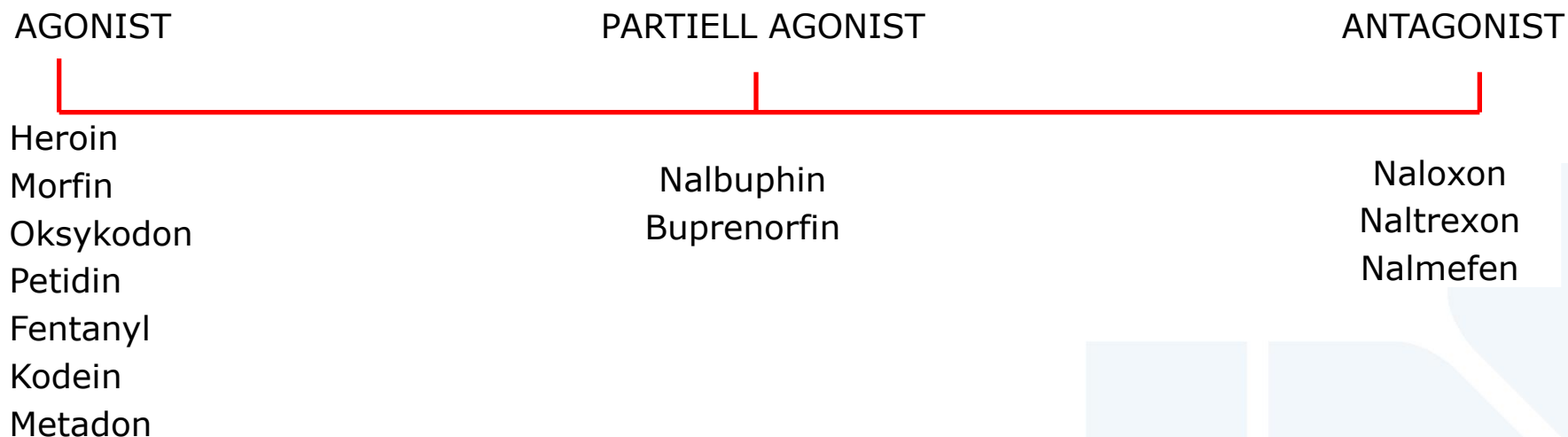
Indikasjon for LAR hos eldre med opioid legemiddelavhengighet

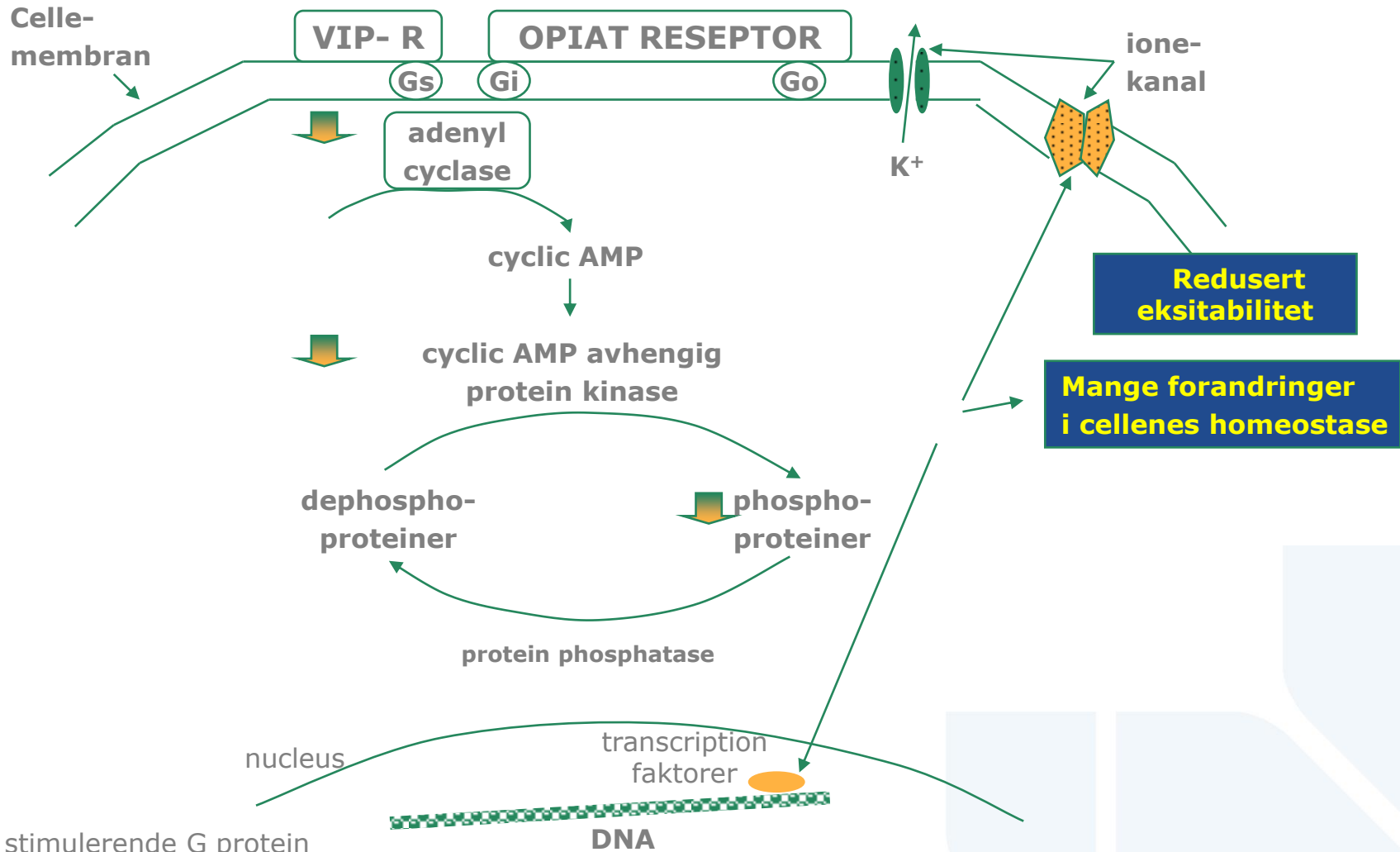
- **Opioidavhengighet etter kriterier i ICD-10/DSM-IV**
 - ✓ Når avhengigheten forhindrer behandlingen av annen alvorlig psykisk og somatisk sykdom
 - ✓ Ved selvdestruktiv atferd som selvskading og overdoser som fører til alvorlig skade
 - ✓ Ved risiko for tilbakefall fra en stabilisert tilværelse til rusmiddelavhengighet med tap av egen helse
 - ✓ Rusmiddelbehandling bør være forsøkt, men er ikke alltid mulig å gjennomføre på grunn av alvorlig komorbiditet

Opioder

Opioider; medikament som gir en morfinlignende effekt

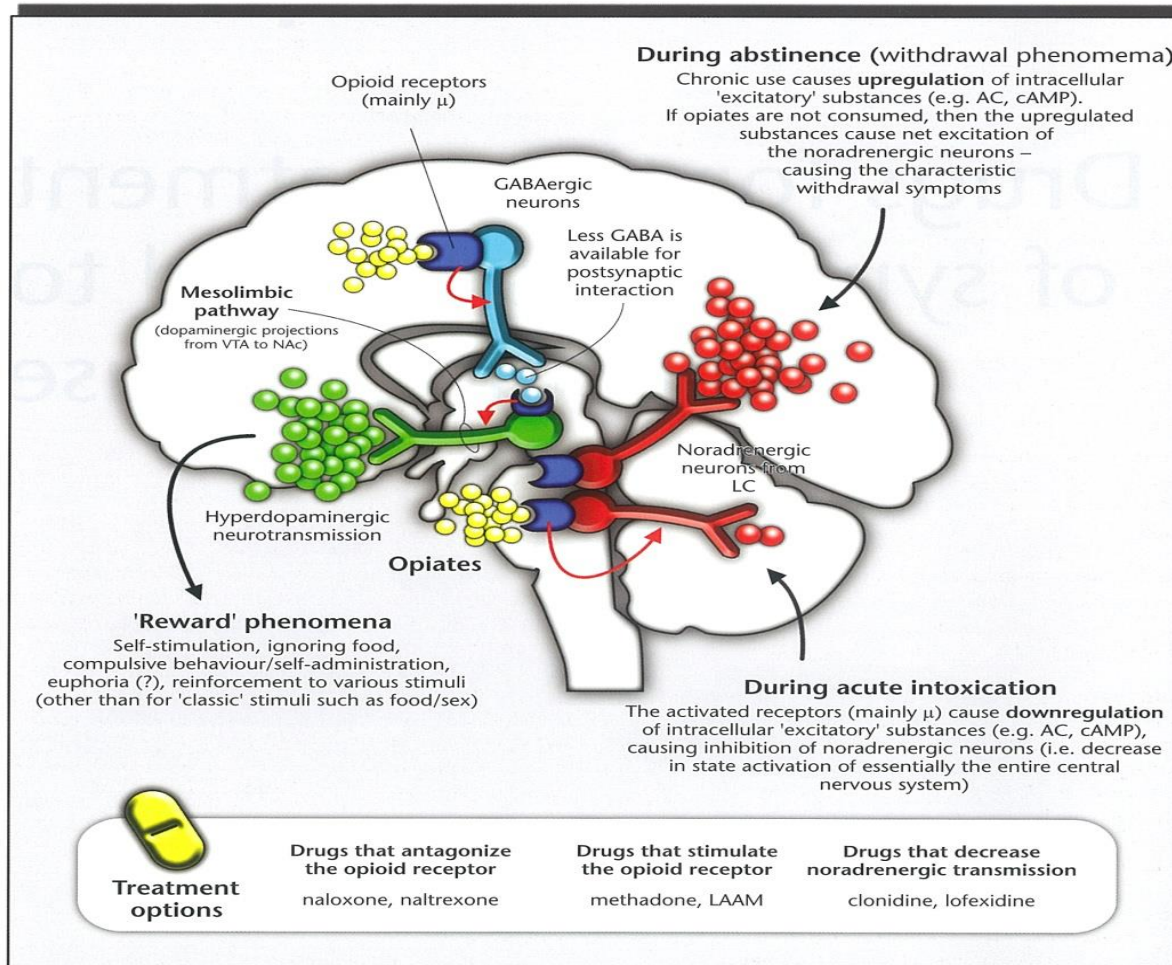
Inndeling av opioider:





Gs = stimulerende G protein
Gi = inhiberende G protein

Hvordan virker opioider i hjernen?



μ-reseptorer

- Stor heterogenitet av μ-reseptorene
- Årsaken til de farmakodynamiske forskjeller som man observerer
- μ-reseptorene kan også danne komplekser med endogene cannabis reseptorer

Hvilke funksjoner er μ opioid reseptoren involvert i ?

- Endogen respons på smerte
- Nevroendokrine funksjoner
- ✓ Stressresponsaksen
- ✓ Reproduksjonsaksen
- Immunologiske funksjoner
- Gastrointestinal funksjon
- Kardiovaskulær funksjon
- Lungefunksjon
- Affektiv funksjon

Det endogene opiatsystem og avhengighet

- Består av en lang rekke opioide peptider og reseptorer lokalisert i det limbiske system, thalamus og ryggmargen
- Endogene opioider blir frigjort i forbindelse med belønnende stimuli og inntak av alkohol og påvirker μ -opioide reseptorer
- Eksogene opioider binder seg også til μ -opioide reseptorer

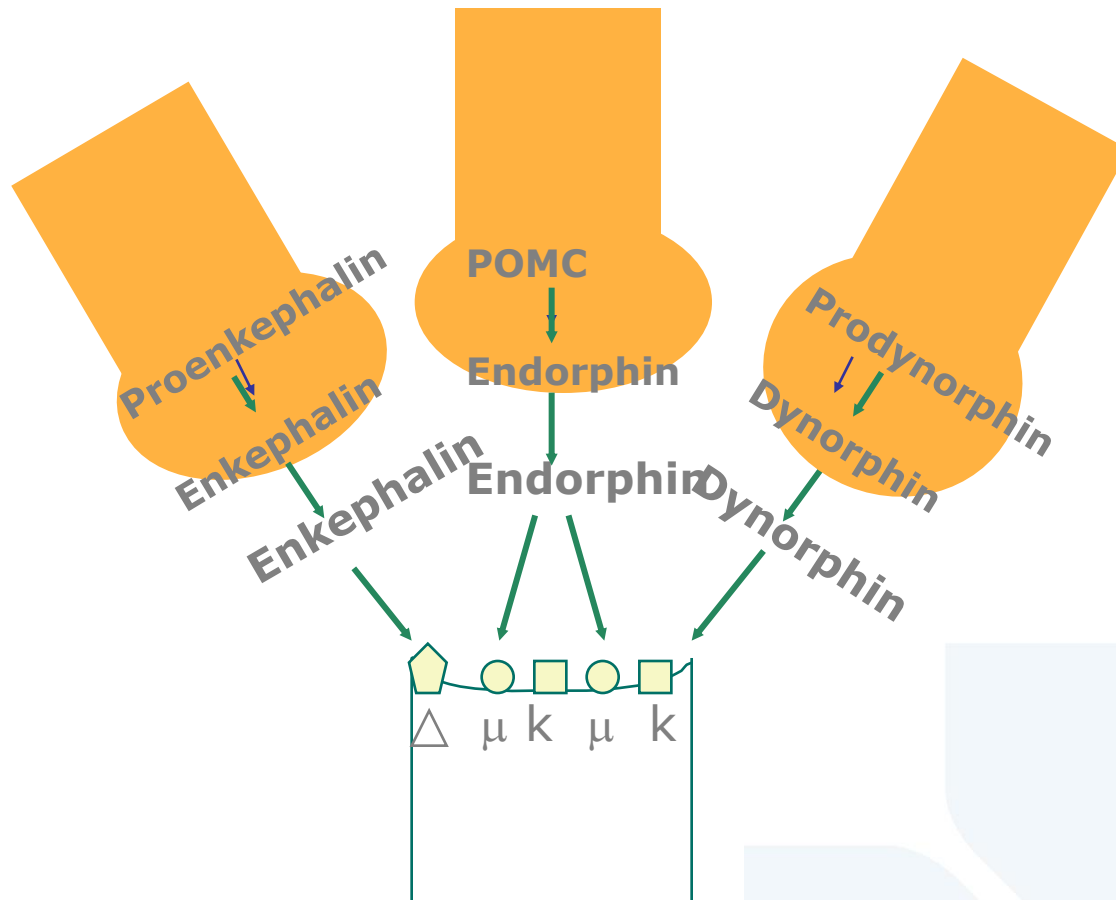
Det endogene opiatsystem og utvikling av avhengighet

- Når endogene og exogene opioider binder seg til μ -opioide reseptorer på GABA-nerge internevroner, vil det hemme GABA-funksjonen og føre til en hyperdopaminerg tilstand
- En hyperdopaminerg tilstand fører til en positiv forsterkende effekt eller det vi kaller en belønningseffekt
- Denne positive belønningseffekten er bidragende til utvikling avhengighet

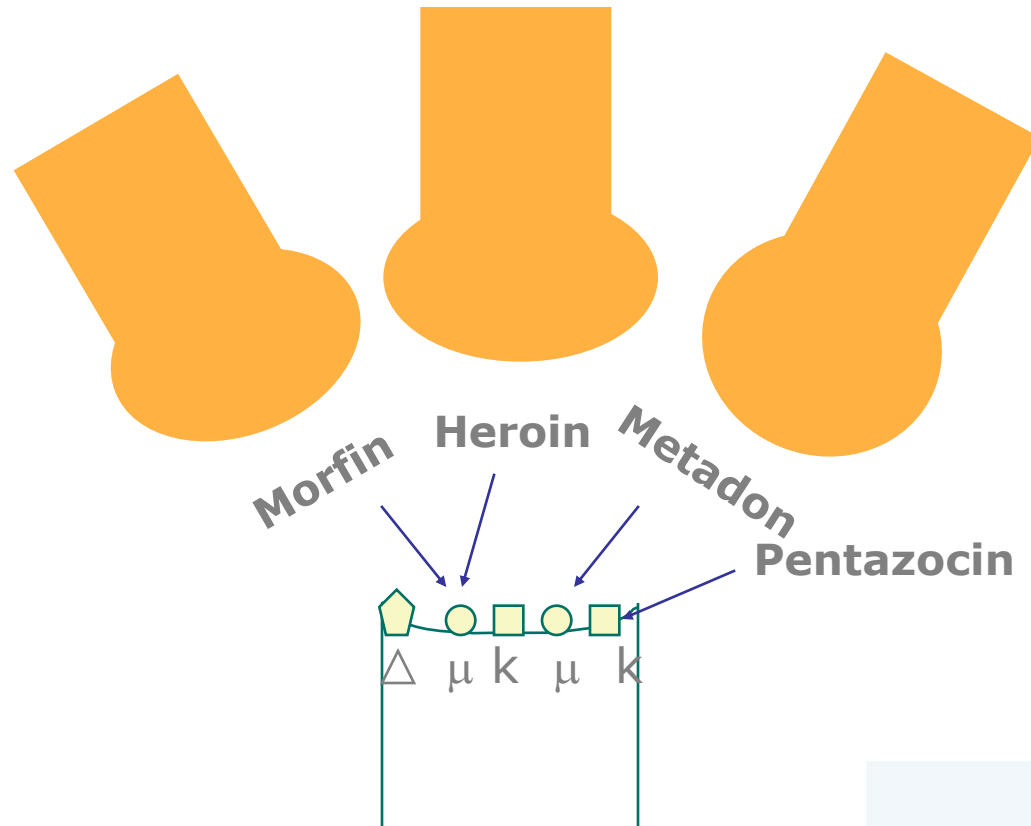
Det endogene opiatsystem og utvikling av avhengighet

- Når exogene opioider binder seg til μ -reseptorer vil det føre til lavere nivå av stimulerende intracellulære signalsubstanser som cAMP
- Ved langvarig bruk vil intracellulære signalsubstanser bli oppregulert
- Det vil føre til hyperaktivitet i nordrenerge nervebaner uten opioider
- Dette hyperaktiviteten føret til angst og stress som kan føre til sug
- Denne negative forsterkning kan også bidra til utvikling av rusmiddelavhengighet

Opiaters farmakologi



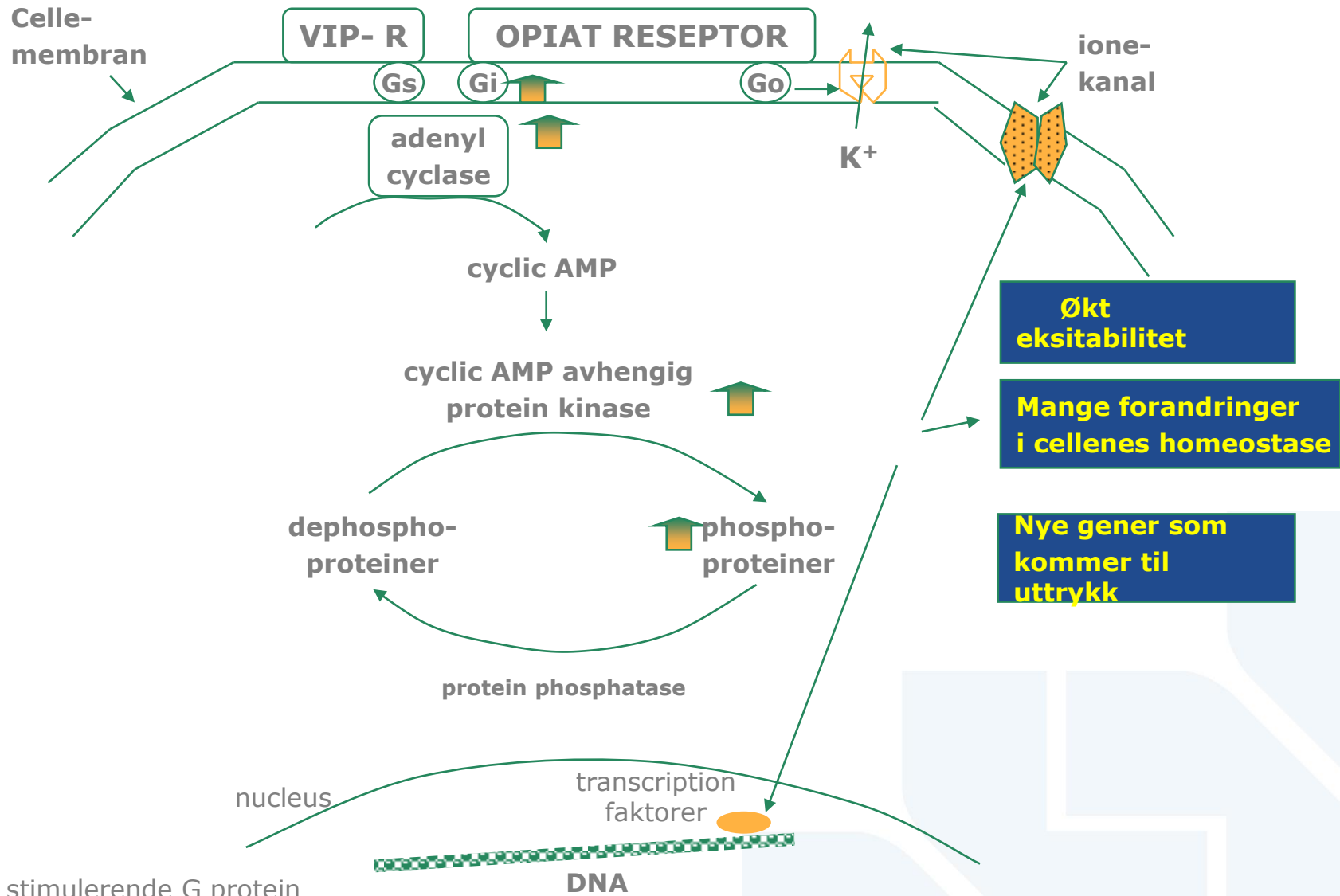
Opioiders farmakologi



μ - mu reseptor gir eufori
 Δ - delta reseptor gir eufori
 κ - kappa reseptor gir dysfori

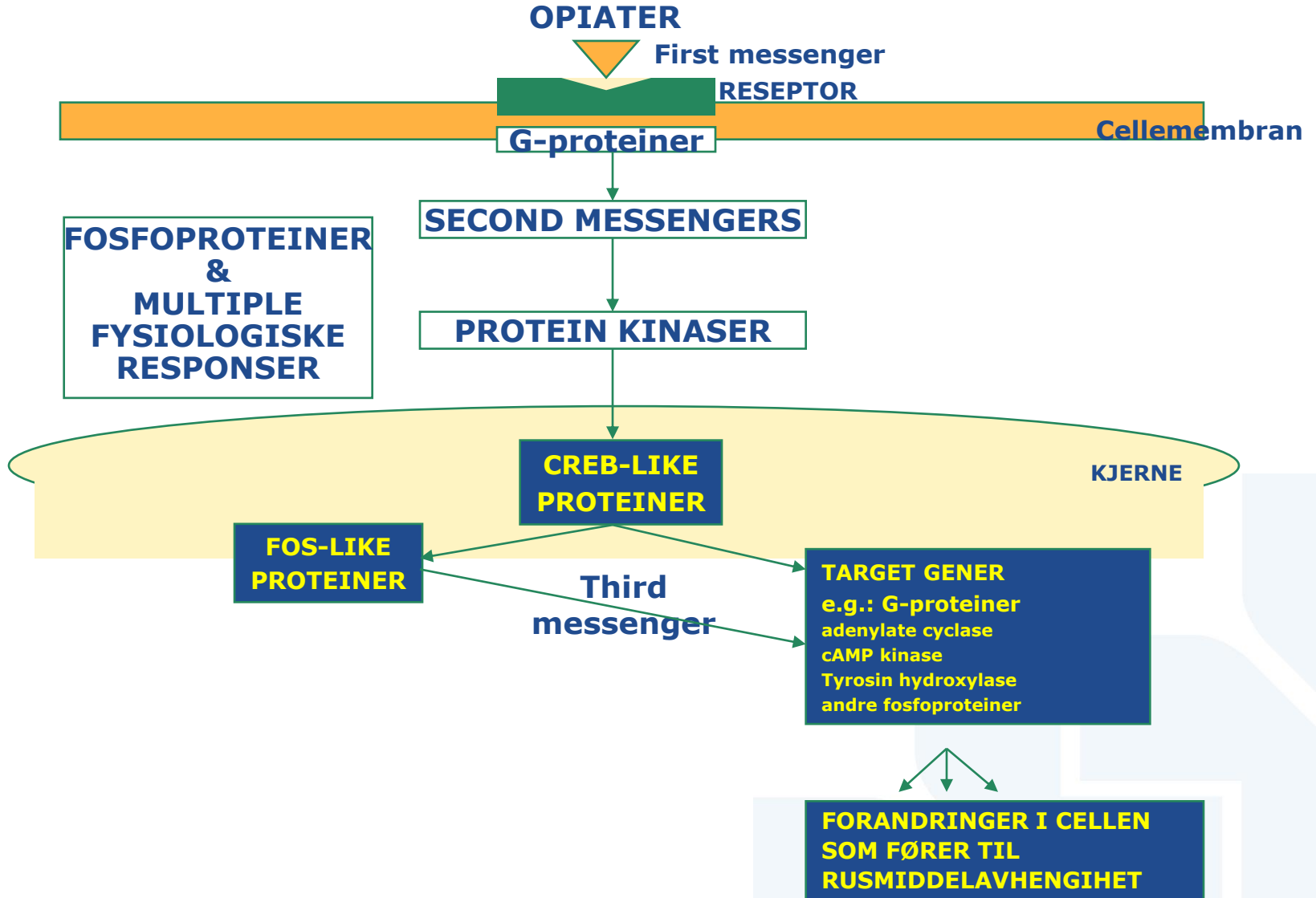
μ - κ - reseptorene gir alle smertelinding

Kronisk opioid virkning

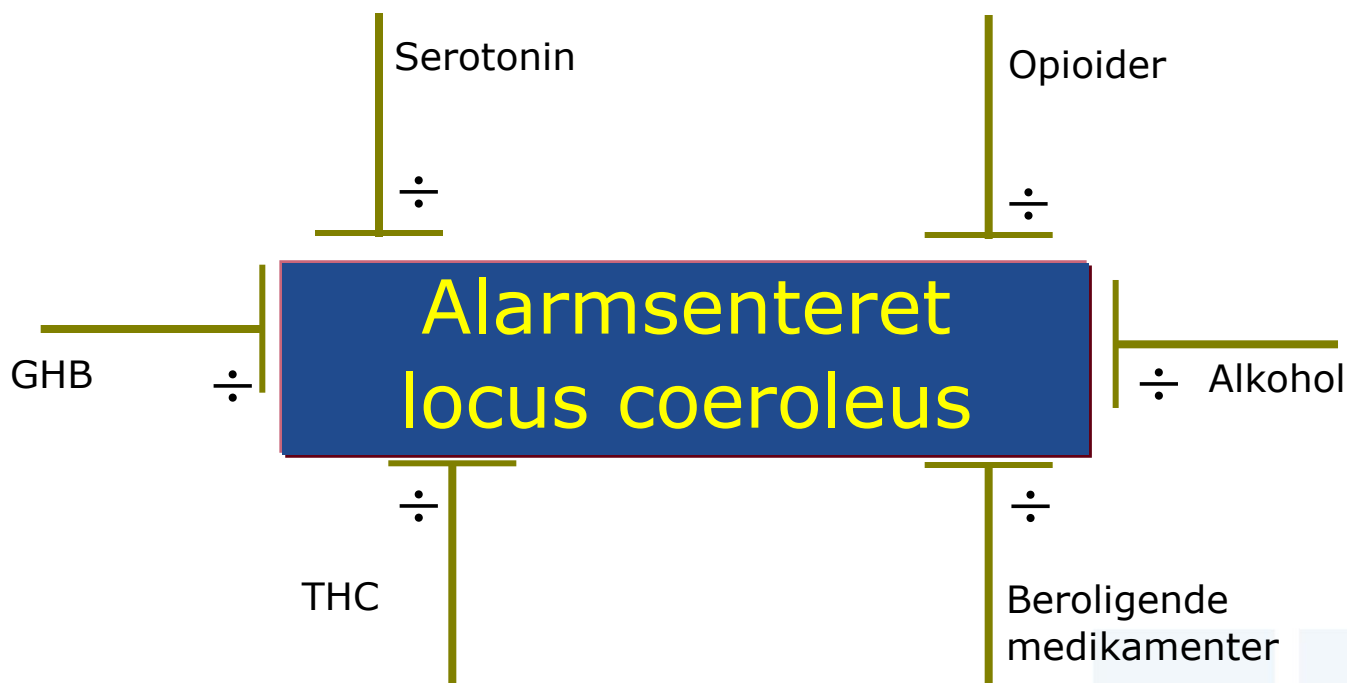


Gs = stimulerende G protein
Gi = inhiberende G protein

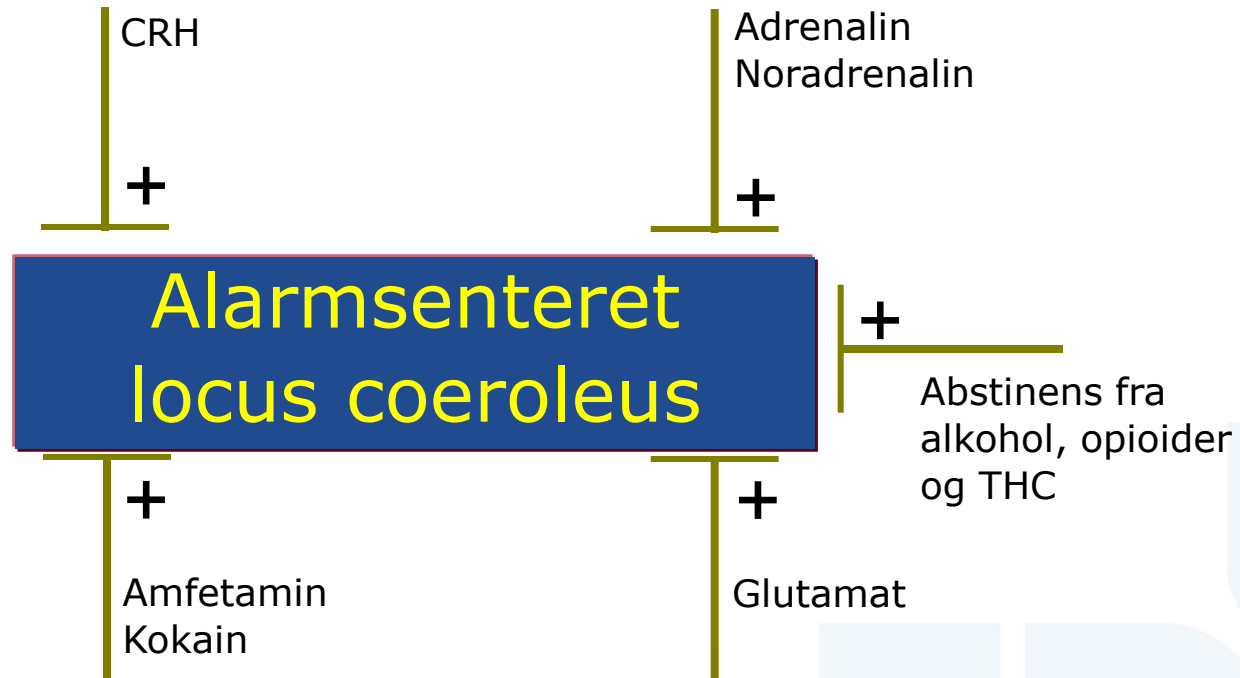
Hvordan opioider kan påvirke det genetiske apparatet og føre til forandringer som vedlikeholder bruken



Hvordan kan man dempe opioid industert hyperaktivitet i alarmsenteret?



Hvordan økes aktiviteten i alarmsenteret?



Dopamin og rusmidler

- Dopamin er en svært viktig neurotransmittor ved rusmiddelbruk
- Dopamin er involvert i rusmidlers positivt forsterkende effekter
- En kronisk bruk av rusmidler vil føre til at man trenger høyere doser rusmidler for å få utløst samme grad av dopaminfrigjøring
- Dopamin betinger rusmiddelinntak til ulike indre og ytre stimuli - det skjer en betinget læring
- Denne læring vedlikeholdes av glutaminerge baner fra prefrontal cortex til nucleus accumbens

Skadelig bruk og avhengighetsyndrom

ICD – 10

Skadelig bruk

- Psykisk sykdom
- Fysisk sykdom

Avhengighet

- Toleranse**
- **Abstinens**
- Sug**
- Bruken opprettholdes til tross for skadelige virkninger
- Innsnevring av atferd
- Hardbruksperioder

3 av 7 kriterier.

Må bli mye diagnostiske kriterier for ungdom.
Ungdom høy sårbarhet for å utvikle rusmiddelproblemer.

Rusmiddelavhengighet - sentrale kjennetegn

- Svekket evne til å styre suget etter rusmidler
- Svekket evne til å søke naturlig belønning
- Skyldes nevroplastiske forandringer som er induisert av kronisk bruk av rusmidler

Sug – type 1

- Sug etter rusmidler er en trang etter tidligere opplevde effekter av rusmiddelet
- Dette suget kan bli kompulsivt . Man opplever suget gjentatte ganger, noe som utløser angst og stress og som ved inntak av rusmidlet fører til angst og stressreduksjon
- Suget øker ved tilstedeværelse av indre og ytre hint knyttet til rusmiddeleksponeringen
- Denne type sug kalles betinget positiv belønning eller sug type 1

Sug type -2

- Protraherte abstinens symptomer som er tilstede lang tid etter den akutte abstinensen kan forårsake et sug om å innta rusmidlet for å dempe disse ubehagelige symptomene – kalles type 2 sug eller sug betinget til negativ belønning

Positiv og negativ forsterkning

- Positiv forsterkning – belønningsorientert styres av det dopaminerge system og det opioide system
- Negativ forsterkning – selvmedisinerings sug styres av det GABA-nerge og det glutaminerge system

Hva vedlikeholder rusmiddelavhengigheten?

- Belønningssuget - knyttet til det opioide og dopaminerge system
- Abstinenssuget - knyttet til dysregulering av GABA og NMDA-systemet
- Suget på grunn av stress
- Suget på grunn av affektiv dysregulering
- Suget på grunn tap av eksekutiv kontroll

Toleranseutvikling

- For gjentatte ganger å oppnå samme grad av smertekontroll ved bruk av opioider må dosen gradvis økes
- For gjentatte ganger å oppnå samme grad av eufori ved bruk av opioider må dosen og/ eller doseringsfrekvensen øke
- Man vet ikke helt hva som forårsaker utvikling av toleranse, men det kan være en desensitisering av μ -reseptoren
- Ulike opioider kan ulik utvikling av toleranse
- Et avhengighetssyndrom kan foreligge selv om det ikke er toleranseutvikling

Fysisk avhengighet av opioider - abstinens

- Hvis du blir behandlet med opioider over tid og årsaken til smertene blir fjernet, vil det utvikles et abstinenssyndrom særlig ved rask seponering
- Av og til kan det være vanskelig å avgjøre om pasienten fortsatt har smerter, har et protraisert abstinenssyndrom eller om det foreligger et opioid avhengighets syndrom (addicton)

Avhengighetssyndrom av opioider-addiction

- Alle som bruker opioider for smerter over tid vil utvikle toleranse og fysisk avhengighet, men det er ikke det samme som å ha et rusmiddelproblem
- Et avhengighetssyndrom er først og fremst definert som et sug etter opioider og at bruken opprettholdes til tross for negative konsekvenser
- Nevroadaptive i glutamat systemene med innvirkning på læring er viktig ved utvikling av et avhengighetssyndrom

Hva er pseudoavhengighet?

- Ønske om opioider hos en pasient med økende eller ikke adekvat behandlede smerter
- Ønske om opioide forsvinner når smertene blir adekvat behandlet
- Pasienten kan få abstinens symptomer ved seponering. Dette er ikke alene et tegn på at det foreligger et avhengighets syndrom
- Hvis pasienten bruker opioider som anbefalt på indikasjon, ikke har sug etter og bruken ikke fører til svekket psykososial funksjon fyller ikke vedkommende kriteriene for et avhengighets syndrom

Hvor mange smertepasienter utvikler avhengighet?

- 2 til 6 % av de pasienter som bruker opioid smertebehandling utvikler avhengighet
- Dette er ansett å være et konservativt estimat
- Pasienter med tidligere eller aktive rusmiddelproblemer har høyere forekomst
- Aktuelle rusmidler i så måte er alkohol, stimulanter og anabole steroider

Hva predikerer utvikling av opioid legemiddelavhengighet ?

- Tidligere og aktuell rusmiddelavhengighet
- ✓ Etanolavhengighet
- ✓ Avhengighet av stimulanter; amfetamin og kokain
- ✓ Avhengighet av cannabis
- Misbruk av anabole steroider
- Psykiatriske sykdommer; Depresjon, angstlidelser og spesielt somatiseringslidelser

Hva kan være kliniske tegn på opioid legemiddelavhengighet ?

- Stadige forespørsler om høyere doser eller at øking dosen på egen hånd
- Forespørsler om potente opioide legemidler
- Forespørsler om nye resepter tidligere enn forventet
- Forespørsler om økte mengder opioide legemidler i forbindelse med ferier
- Stadige bortkomne resepter eller legemidler
- Motsetter seg rusmiddelscreening
- Rusmiddel screening viser ikke inntak av opioider – kan tyde på lekkasje
- Pågående rusmiddelproblemer

Hvordan behandle opioid legemiddelavhengighet ?

- Motiverende rådgivning
- Psykologisk behandling som kognitiv atferdsterapi og tilbakefallsforebyggende behandling spesielt rettet mot legemiddelavhengigheten
- Optimal smertebehandling uten bruk av opioide legemidler

Prognose ved seponering av opioide legemiddel ved legemiddelavhengighet

- Studier viser høy forekomst av tilbakefall
- ✓ 35 % faller tilbake innen en uke
- ✓ 60 % faller tilbake innen en måned
- ✓ 80 % faller tilbake innen seks måneder

Hvordan behandle opioid legemiddelavhengighet farmakologisk ?

- Buprenorfin – opioid partiell agonist
- Buprenorfin / naloxon – opioid partiell agonist/ antagonist
- Metadon – opioid full agonist
- Naltrexon – opioid antagonist
- Nalmefene – opioid antagonist

Buprenorfin/naloxon behandling

- **Initieringsfasen**

- ✓ Pasienten må være i lett abstinens

- ✓ Dag 1: 8 mg buprenorfin/ 2 mg naloxon

Dag 2: Samme dose med tillegg av 4 mg buprenorfin/ 1 mg naloxon. Maksimal dose 16 mg buprenorfin/ 4 mg naloxon

Dag 3-7: Doseøkning med 4 mg buprenorfin/ 1 mg naloxon inntil maksimal dose på 32 mg/ 8 mg naloxon

- **Målsetningen er å bruke den laveste dosen som eliminerer abstinens symptomer og hindrer ikke medisinsk bruk av opioider**

Buprenorfin/naloxon behandling

- **Stabiliserings og vedlikeholdsfasen**
- ✓ Stabiliseringsdosen varierer mellom 8 mg/ 2 mg og 24 mg / 8 mg
- ✓ Behandlingsmål er å eliminere abstinenssymptomer og hindre ikke medisinsk bruk
- I vedlikeholdsfasen er det viktig å arbeide med psykiatriske lidelser og motivere pasienten for en supervisert avvenning

Metadon behandling

- Pasienten må være i lett abstinens
- Dag 1: 10 mg metadon og kan gjentas etter flere timer
- Når pasienten har vært stabil i 3 dager starter nedtrapping eller man stabiliserer pasienten på denne dosen over tid
- Trappes ned med 10-20 % av stabiliseringsdose per dag
- Avrusningen tar 5 til 10 dager
- Metadon kan forlenge QT-tiden og føre til alvorlige hjreterytmeforstyrrelser

Hva er fordelene med buprenorfin/naloxon kombinasjonen ?

- Buprenorfin er en partiell opioid agonist med lavere misbrukspotensiale og mildere abstinenssymptomer
- Lekkasje til misbrukermiljøet er mindre sannsynlig
- Hvis misbruk intravenøst hos en opioidavhengig vil det raskt utløses en abstinensreaksjon
- Ved sublingual bruk vil naloxon ikke absorberes
- Intravenøs bruk av buprenorfin/naloxon kan gi en eufori hos ikke opioidavhengige

Naltrekson/ nalmefene behandling

- Utfordringer i forhold til etterlevelse
- Kan avhjelpes med depot naltrekson
- Trenger mye oppfølging for å stå i behandling

Konklusjon

- Opioid legemiddelavhengighet hos eldre pasienter kan oppdages og behandles
- Viktig med en empatisk behandler som bruker en tverrfaglig tilnærming
- Smertepasienter med tidligere og aktive rusmiddelproblemer er en risiko gruppe for utvikling av avhengighet
- Smertepasienter med psykiske sykdommer kan også være i risikozonen
- Bruk av buprenorfin/naloxon kan være et godt alternativ hos pasienter med et opioid legemiddelavhengighet både til avvenning og stabilisering