

## Farmakoterapi ved rusmisbruk og samtidig psykose eller bipolar lidelse

John Chr. Fløvig  
Spesialist i psykiatri, PhD  
Oslo 31.03.2014  
folk.ntnu.no/flovig

## Definisjon dobbeltdiagnoser:

- 2012: «..begrepet «dobbeldiagnose» ofte blir brukt om kombinasjonen alvorlig psykisk lidelse og ruslidelse..»
  - ROP veileder
- 1997: Vedvarende alvorlig rusmiddelmissbruk i kombinasjon med alvorlig psykisk lidelse som schizofreni, affektiv sinnslidelse eller alvorlig personlighetsforstyrrelse
  - Stortingsmelding 25, 1996-97

## Betegnelser i aktuell litteratur

- Schizofreni
- Det schizofrene spekter
  - Schizofreni
  - Schizoaffektiv
  - Schizotyp
  - Evt. schizofreniform
- Rusutløst psykose
- Bipolar lidelse, I, II, rapid cycling
- "Alvorlig psykisk lidelse"

## Skadelig bruk (F1x.1)

- Psykoaktive substanser brukes på en slik måte at det gir helseskade
  - Somatisk, f eks hepatitt eller
  - Psykisk, f eks depressiv episode
  - Er forbundet med uheldige sosiale konsekvenser av ulik art
- Klart identifiserbar skade
  - kritikk fra andre, arrestasjon, ekteskapsproblemer, akutt intoksikasjon eller bakrus o.l. er ikke nok alene
- Engelsk: .. including impaired judgement or dysfunctional behaviour (google: grnbook)

## Avhengighetssyndrom (F1x.2)

- Minst 3 av følgende samtidig i en måned eller gjentatte ganger i løpet av foregående år:
  - Sterk lyst eller følelse av tvang til å innta substansen
  - Problemer med å kontrollere substansinntaket..
  - Fysiologisk abstinensstilstand..
  - Toleranseutvikling..
  - Økende likegyldighet overfor andre gleder eller interesser som følge av bruk..
  - Substansbruken opprettholdes til tross for åpenbare tegn på skadelige konsekvenser..

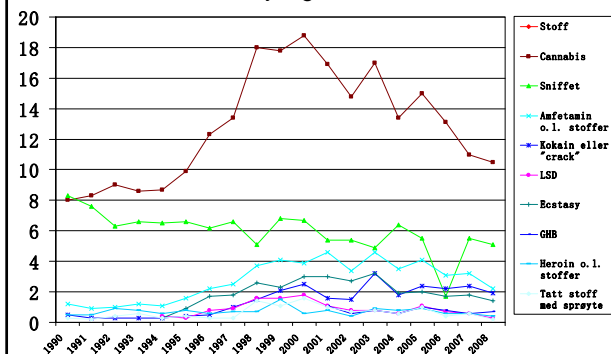
## Forekomst av ruslidelser

Epidemiologic catchment area (ECA), en stor undersøkelse i USA

	Substansbruks- lidelser %	Alkoholbruks- lidelser %	Stoffbruks lidelser %
Gen.befolkning	16,7	13,5	6,1
<u>Psykisk lidelse</u>			
Schizofreni	47	33,7	27,5
Bipolar lidelse	56,1	43,6	33,6
Alvorlig depressiv lidelse	27,2	16,5	18,0
OCD	32,8	24,0	18,4
Fobi	22,9	17,3	11,2
Panikklidelse	35,8	28,7	16,7

Regier, Farmer et al 1990

Prosent av ungdom i Norge i alderen 15-20 år som oppgir at de noen gang har brukt forskjellige stoffer.



## Fra psykoseveielederen 2013

- 8.13.5.3 Behandling av pasienter med samtidig psykose og rusmiddelmisbruk
- Rusmiddelmisbruk er en vanlig komplikasjon ved psykoselidelser. Vedvarende alvorlig rusmiddelmisbruk hos en pasient med en primær psykoselidelse vil kunne virke inn på pasientens mulighet til å følge opp avtalt legemiddelbehandling, på metabolismen av legemiddelet, samtidig som det kan være interaksjon mellom rusmiddelet og legemiddelet.
- Fordi pasienter med aktivt rusmiddelmisbruk kan ha vansker med å strukturere dagen, bør selve legemiddelinntaket være enkelt å håndtere. Dette kan oppnås ved å bruke legemidler med enkle doseringsrutiner, bruke dosett, få påminning om legemiddelinntaket fra hjelpepersonell eller bruke langtidsvirkende preparater (orale preparater eller depotinjeksjoner dersom det oppleves bedre av pasienten). Det må vurderes om redusert leverfunksjon på grunn av alkoholskader eller hepatitt kan føre til en endring i nedbrytningen av legemidler. Spesiell forsiktighet må utvises ved bruk av antipsykotiske legemidler som er sterkt sederende eller har antikolinerge effekter som kan føre til økt sedasjon eller forvirring etter inntak av rusmidler.
- Når det gjelder psykoser som er utløst av rusmiddelbruk, er det begrenset med systematisk forskning på legemiddelbehandling. Mens en randomisert kontrollert studie viste effekt av antipsykotisk legemiddelbehandling på amfetaminløst psykose (346), konkluderer en Cochrane-gjennomgang med at kunnskapsgrunnlaget er for lite til å kunne gi noen endelig konklusjon med hensyn til behandling av amfetaminløst psykose. Flere studier av effekten av antipsykotisk legemiddelbehandling og benzodiazepiner i denne gruppen etterspørres (347). Enkelte studier tyder på at bruk av AGA, særlig clozapin, kan ha en tilleggsvirkning ved å redusere det opplevde «suget» etter rusmidler. Samtidig er clozapin et problematisk legemiddel å bruke for pasienter som har vansker med regelmessig oppfølging (348). En oversiktsartikkel antyder at antipsykotisk legemiddelbehandling kan minske bruken av cannabis (349).

## Naltrexon (Revia)

- Redusert alkoholbruk ved misbruk eller avhengighet ved schizofrenispektrum eller "Major Psychiatric Illness"  
Maxwell 2000, Petrakis 2004, Batki 2007
- 50mg naltrexon eller placebo dobbel blindt i 12 uker ved schizofreni og alkohol misbruk eller avhengighet
- Færre dager med tung drikking, færre dager med drikking og mindre russug
- Ingen forskjell i psykopatologi  
Petrakis et al 2004
- Pris for Naltrexone 50mg: 475kr for 28 tabl, 17kr per tabl, 6200kr per år. Ikke forhåndsgodkjent refusjon

## Disulfiram (Antabus)

- Etterlevelse som ved ikke schizofreni, ingen relevante komplikasjoner og færre dager i sykehus  
Kofoid 1996
- Økt abstinensrate og færre dager innlagt med disulfiram  
Mueser 2003
- Kontraindikasjoner: Schizofreni og depressive psykoser.  
– Bivirkninger: Mani, depresjon (1/10-1/100).  
Psykotiske reaksjoner av schizofrenilignende karakter eller i form av akutt hjernesyndrom, paranoia (<1/1000).
- Pris Antabus 200mg: 427 for 100 tabl, 4,27 per dag, 1560 per år. Ikke forhåndsgodkjent refusjon

## Naltrexon vs disulfiram

- Naltrexon og disulfiram og psykososial behandling ved alkohol og "psykosospektrum lidelse"
- Dårligere resultat ved psykose
- Bedre med medikament enn uten
- Ikke forskjell på naltrexon og disulfiram
- Retensjon og etterlevelse > 80%  
• Petrakis et al. Schizophr Bull, 2006; 32: 644-54

## Acamprosat (Campral)

- Kan brukes ved schizofreni  
Ralevski et al 2011
- Ingen studier om effekt ved alkohol avhengighet og schizofreni/ psykose
- Pris Campral 330mg 6x84 tabl: 1841kr, 22kr per dag, 8000kr per år. Ikke forhåndsgodkjent refusjon

## Første generasjons antipsykotika

- Dårligere effekt ved rus (35 pas)  
Bowers et al 1990
- Flere bruker antikolinergika ved rus (38 pas)  
Soni og Brownlee 1991
- Redusert psykopatologi og rusbruk av flupentixol depot (IIb-IV) (1-27 pas)  
Levin 1998, Schilkrot 1998, Soyka 1995, Soyka 2003, (se Wobrock og Soyka 2008),

## Olanzapin

- Effekt på psykose både med og uten rus  
Noordsy 1999, Noordsy 2001, Littrell 2001 (IIb), Conley 1998
- Mindre EPS enn haloperidol  
Berk 1999 (Ib), 30 pas med cannabispsykose
- Redusert rusbruk eller russug ved psykose  
Smelson 2006, Sayers 2005 (Ib) (økt russug), Littrell 2001, Noordsy 1999, Noordsy 2001, Gerra 2007, Tsuang 2002

## Olanzapin ved opiat substitusjon

- 61 pasienter med opiatsubstitusjon for herion fikk olanzapin eller haloperidol for schizofreni spektrum lidelse
- Flere fullførte 12 ukers behandling med olanzapin (91 vs 50%)
- Større reduksjon i SCL-90 og flere i full remisjon for rusbruk (78 vs 46%) for de som fullførte med olanzapin  
Gerra, Di Petta, D'Amore et al 2007

## Risperidon

- Risperidon mikrosfærer: mindre rusbruk, symptomer og EPS og bedre etterlevelse enn zuclopentixol decanoat (115 pas, 6 måneder)  
Rubio 2006 (Ib)
- Variabelt om effekt og bivirkninger for tablett i forhold til første generasjon  
Berk 2000 (Ib), Smelson 2002 (IIa)

## Quetiapin

- Skifte fra førstegenerasjon ved psykose og sentralstimulerende (de fleste): redusert russug (24 pas, 12 uker)  
Brown 2003 (Ib)
- Skifte til quetiapin ved schizofrenispektrum og cannabis, alkohol mm: Redusert rusbruk og russug samt bedret symptomatisk (24 pas, 12 uker)  
Potvin 2006 (IIb)

## Klozapin og alkohol

- 151 pasienter med schizofreni og ruslidelser hvorav 36 byttet til klozapin, behandlet i 3 år
- 79 % vs 34 % i remisjon ved alkohollidelser
- 12.5 vs 54.1 vs dager med drikking per 6 månedersperiode
- Driker mindre og flere i remisjon for alkohollidelser ved bruk av klozapin  
Drake et al 2000 (IIb)

## Klozapin vs risperidon

Flere med klozapin sluttet med rusbruk (54% vs 12,5%) på 12 måneder.  
Retrospektiv observasjonsstudie

Green 2003 (III)

## Klozapinstudier

- Klozapin like effektiv ved samtidig ruslidelse. 70% av de med ruslidelser som fullførte 12 ukers behandling hadde redusert rusbruk

Buckley 1999

- 90% reduserte rusbruk og 80% ble abstinente etter oppstart av klozapin

Zimmet 2000

## Nyere klozapin review

- Klozapin det mest effektive for å redusere bruk av alkohol, kokain og cannabis misbruk ved schizofreni  
– Kelly et al 2012, review
- Men svært lite undersøkt og ofte med ikke-kontrollerte studier

## Hypotese for klozapin

- Økt rusbruk hos schizofrene skyldes dysregulering av dopaminmediert belønningsmekanisme
- Klozapin (og dels andre nyere antipsykotika) bedrer reguleringen slik at trangen til rusmidler reduseres.

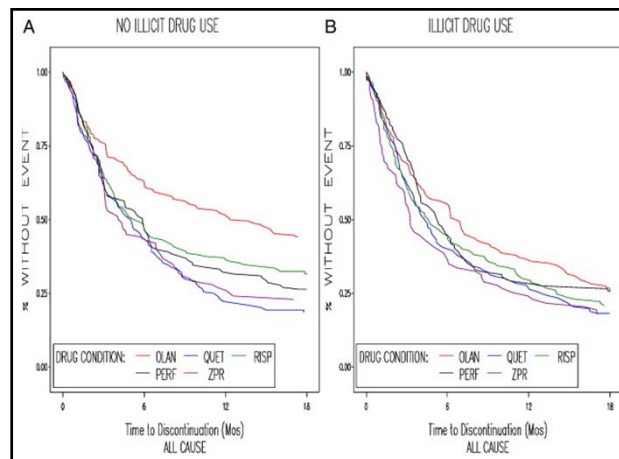
- Se bla Green et al 2008

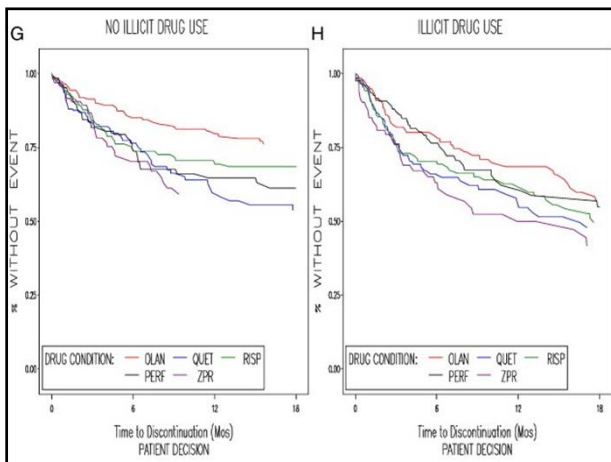
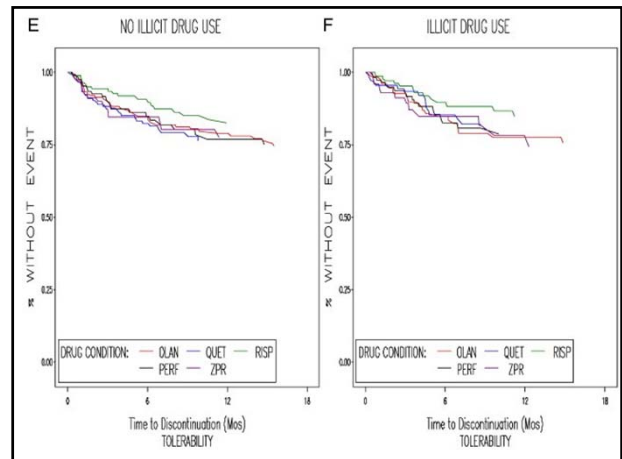
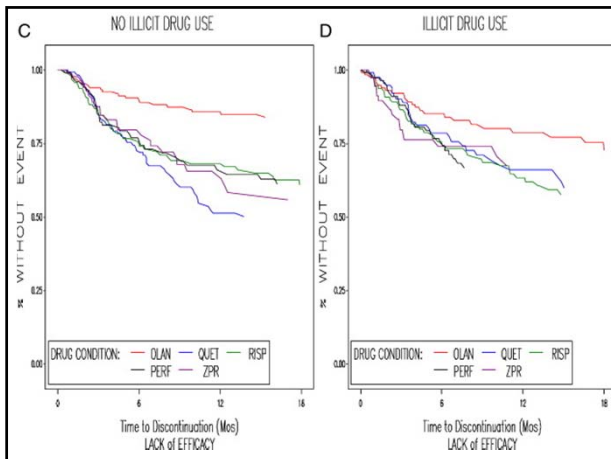
## CATIE studien

Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

- Olanzapine ble brukt lengre enn quetiapin og risperidon
- Mer vektøkning og metabolske effekter av olanzapin
- Perfenazin brukt like lenge som olanzapin, seroquel og ziprasidon
- 643 av 1432 pasienter (45 %) brukte illegale rusmidler

Swartz 2008





### CATIE om illegal rusbruk

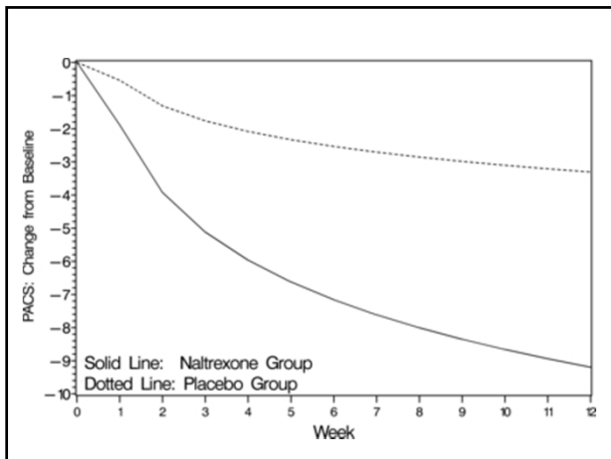
- Illegal rusbruk alene førte ikke til kortere behandlingstid/ lavere effektivitet
- Ved illegal rusbruk forsvant fordelene for olanzapin
  - 6,75 vs 3,3-5.3 måneder
- Ved ikke bruk av illegale rusmidler var fordelene for olanzapin større
  - 13 vs 4-6 måneder median bruk

### Bipolar lidelse

- Valproat og lithium ga færre dager med kraftig drikking enn litium alene (59 pas, RTC, 24 uker)  
Salloum 2005
- Divalproex reduserte ikke tilbakefall ved rapid cycling og rusmisbruk behandlet med lithium  
Kemp et al 2009
- Etter 6 uker med Valproat anga pasienter rusbruk redusert til 6% av utgangspunkt  
Brady 1995 (9 pas, ca 1600mg)

### Naltrexon ved alkoholavhengighet og bipolar lidelse

- 50 pasienter med bipolar I eller II
- Randomisert til 50mg naltrexon eller placebo i 12 uker
- Begge grupper fikk også CBT
- Trend mot større reduksjon i drikkedager og russug ved naltrexon  
Sherwood Brown 2009



## Antidepressiva

- SSRI kan redusere impulsiv drikking
- Mianserin og mirtazapin i høye doser (150mg/ 60-90mh) kan redusere abstinens for alkohol og kokain
- Kan kombinere SSRI og mianserin eller mirtazapin ved rusmisbruk og affektiv lidelse

## Benzodiazepiner

- Rusmisbruk er relativ kontraindikasjon
  - Unntak: akutt psykose/ agitasjon eller abstinensbehandling
- Stor fare for toleranseutvikling som kan forårsake angst
- Adekvat bruk skal gi bedre funksjon

## Problemer med medikamentell behandling ved ruslidelser

- Har ikke diagnostisert ruslidelser
- Kan være lavere etterlevelse
- Rusen hindrer bedring
- Interaksjon mellom medisin og rus
- Misbruk av medisiner
- Kan noen medisiner øke trang til rus?

## Risiko ved rus og nyere antipsykotika

- Benzodiazepin og klozapin kan gi respirasjonsstans
- Alkohol øker sedativ effekt av klozapin
- Sentralstimulerende kan gi hjerterytmeforstyrrelse ved QT-forlengelse
- Klozapin senker krampeterskel
- Klozapin kan gi eller forverre hepatitt

## Risiko ved rus og stemningsstabiliserende/ antidepressiva

- Levertoksitet av valproat og karbamazepin
- TCA og sentralstimulerende kan være kardiotoxisk
- Tyramin i vin kan gi farlig hypertensjon sammen med MAO- hemmere
- Venlafaxin kan øke blodtrykk i tillegg til effekt av alkohol
- SSRI og bupropion kan senke krampeterskel

## Tiltak for å redusere risiko

- Bruk nyere medisiner med lavere toksisitet
  - Men mindre akkumulert kunnskap om risiko
- Gi informasjon om risiko
- Gi ut små mengder medisin om gangen
- Tett oppfølging av pasient og familie
- Hyppig vurdering av medisiner
- Somatisk oppfølging

## Somatiske forhold ved rus

- Hepatitt, mange med C
  - Har bare vaksine mot A og B
- Røyking hos ca  $\frac{3}{4}$  ved schizofreni
  - tilbyr røykeplaster og motivering
- OBS ernæring og vitaminer, svært varierende matinntak, både mengde og type, mye p-mat
- Ukritisk seksuell atferd, prostitusjon, STD
- Risiko for ulykker og skader

## Oppsummering

- Klozapin reduserer rusbruk i noen små studier
- Mulig effekt av andre perorale atypiske antipsykotika på rusbruk
- Antipsykotika har effekt på psykose også ved samtidig rusbruk
- Valproat synes å dempe russug ved bipolar lidelse
- Naltrexon og disulfiram har kanskje effekt på alkoholmisbruk også ved schizofreni og bipolar lidelse, acamprosat ikke undersøkt

## Siste bilde

- Antipsykotisk og stemningsstabiliserende behandling virker også ved samtidig ruslidelse
- Antipsykotisk behandling gir også bedring i ruslidelse i noen studier
- Rusmisbruk gir en mulighet for bedring som pasienter uten rusmisbruk ikke har

## Referanser

- Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder - Reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1375-85.
- Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat*. 2008 Jan;34(1):61-71.
- Tiet QQ, Mausbach B. Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Apr;31(4):513-36. Review.
- Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, Miller DD, McGee M, Khan A, Canive JM, Davis SM, Hsiao JK, Lieberman JA; CATIE Investigators. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr Res*. 2008 Mar;100(1-3):39-52.
- Marammani I, Pacini M, Lamanna F, Pani PP, Perugi G, Deltito J, Salloum IM, Akiskal H. Mood stabilizers in the treatment of substance use disorders. *CNS Spectr*. 2010 Feb;15(2):95-109. Review.