

Erika Jääskeläinen, Matti Isohanni, Jussi Seppälä, Annika Seppälä, Jouko Miettunen ja Hannu Koponen

## Hoitoresistentin skitsofrenian hoitomahdollisuudet

Hoitoresistentin skitsofrenian hoidosta tiedetään vähän verrattuna skitsofreniaan yleensä. Lääkehoitoon painottuvien tutkimusten mukaan erityisesti klotsapiinista sekä joistakin uusista psykoosilääkkeistä, kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta ja sähköhoidosta on näyttöä hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa. Oleellista on riittävä hoito, jossa hyödynnetään yksilöllisesti valittua lääkehoitoa, psykoedukaatiota, psykososiaalisia hoitomuotoja sekä seurataan potilaan vointia systemaattisesti. Myös tarpeettoman monilääkehoidon välttäminen kuuluu hyvään hoitoon. Hoitoresistenssi tulisi havaita mahdollisimman varhain. Aktiivinen, yksilöllinen hoito jo ensipsykoosista lähtien on tärkeää, koska sillä voitaneen jopa ehkäistä hoitoresistenssin kehittyminen. Vaikeaoireiset skitsofreniapotilaat ovat suuri hoidollinen haaste. Hoitavan lääkärin tulisi etsiä potilaalle parhaiten toimiva vaihtoehto myös lääkehoidon osalta. Vaikka kaikki potilaat eivät toivu, suurta osaa hyvä hoitokokonaisuus auttaa merkittävästi.

**H**oitoresistentti skitsofrenia on skitsofrenian vaikein ja hoidollisesti vaativa muoto (1). Skitsofreniaa sairastavista henkilöistä suurin osa saa kohtalaisen, keskeisiä somaattisia sairauksia vastaavan hoitovasteen (2). Tästä huolimatta 20–30 %:lla potilaista sairaus ei reagoi hoitoon, ja näitä potilaita onkin Suomessa yli 10 000 (3). Heitä voidaan hoitaa ja tukea monin tavoin.

Hoitoresistentin skitsofrenian kustannukset ovat suuret. Terveydenhuollolle siitä aiheutuvat kulut ovat 3–11 kertaa suuremmat kuin ei-hoitoresistentistä skitsofreniasta aiheutuvat. Hoitoresistentti skitsofrenia selittää 60–80 % kaikista skitsofreniasta aiheutuvista kuluista (3). Karkean arvion mukaan skitsofrenian kokonaiskustannukset Suomessa olivat vuonna 2004 ainakin 900 miljoonaa euroa (4).

Hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavilla on usein runsaasti fyysisiä ja psyykkisiä liitännäissairauksia, heidän sairaalahoidon tarpeensa sekä ennenaikaisen kuoleman ja itsemurhan riskinsä on suurentunut ja työ- ja sosiaalinen

toimintakykynsä heikentynyt (1,3). Hoitoresistenssin varhainen toteaminen ja tehokas hoito voisivat vähentää merkittävästi siitä johtuvaa sairaustaakkaa.

### Hoitoresistentin skitsofrenian määritelmä

Hoitoresistentin skitsofrenian määritelmiä on useita, joista keskeisiä on esitelty **TAULUKOSSA 1** (5–7). Yleisesti käytettyjen kriteereiden puute on ongelmallista tutkimusten luotettavan vertailun kannalta. Useat skitsofrenian hoitosuosituksinkin määrittelevät hoitoresistentin skitsofrenian epämääräisesti (5).

Määrittelyssä oleellista on se, että potilasta on yritetty hoitaa asianmukaisesti (riittävän pitkään ja riittävän suurilla annoksilla) eri psykoosilääkkeillä ja että tästä huolimatta edelleen ilmenee arviointiasteikoiden avulla mitattuna merkittäviä oireita sekä toimintakyvyn heikkenemistä. Hoitoresistentin skitsofrenian määritelmät sisältävät kriteerit vain kokeillulle

TAULUKKO 1. Hoitoresistentin skitsofrenian määritelmiä (1,5–7).

Määritelmä	Viite	Kommentti
1. Vähintään keskivaikeita oireita vähintään 12 viikon ajan (standardoidulla arviointiasteikolla arvioituna). 2. Vähintään kohtalainen toimintakyvyn häiriö (validoidulla arviointiasteikolla arvioituna). 3. Aikaisemmin vähintään kaksi hoitokokeilua kahdella eri psykoosilääkkeellä (annoksella, joka vastaa $\geq 600$ mg klooripromatsiinia päivässä $\geq 6$ viikon ajan). 4. Hoitoon sitoutumista on seurattu systemaattisesti, vähintään 80 % määrätystä lääkkeistä on otettu. 5. Ihannetapauksessa ainakin yksi etenevä psykoosilääkehoitokokeilu hoitoresistenttien varmistamiseksi.	(5)	Uusin suositus
1. Ainakin kolme psykoosilääkehoitajaksoa viiden edeltävän vuoden aikana (vähintään kahdesta eri lääkeluokasta ja vähintään annoksella, joka vastaa 1000 mg klooripromatsiinia päivässä, kuuden viikon ajan), joista ei ole tullut merkittävää helpotusta oireisiin. 2. Edeltävän viiden vuoden aikana ei ole ollut ajanjaksoa, jolloin toimintakyky olisi ollut hyvä. 3. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) -mittarilla arvioituna kokonaispisteet vähintään 45 ja vähintään vakavuusasteen 4 täyttäviä oireita vähintään kahdessa psykoosioireita kartoittavassa kysymyksessä (käsitteellinen epäjärjestys, epäluuloisuus, halusinatorinen käyttäytyminen, epätavallinen ajatussisältö) sekä vähintään 4 pistettä Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) -asteikolla. 4. Ei oireiden kohenemista kuuden viikon haloperidolihoitokokeilun jälkeen, vähintään 60 mg:n annoksella (oireiden koheneminen määritellään BPRS- ja CGI-pisteiden vähintään 20 %:n vähenemisenä).	(6)	Hoitoresistentin skitsofrenian ensimmäinen määritelmä ja yksi kaikkeimmista kriteereistä
1. Ainakin kaksi epäonnistunutta riittävää lääkekokeilua kahdella eri psykoosilääkkeellä (annoksella, joka vastaa $\geq 600$ mg klooripromatsiinia päivässä, vähintään 6 peräkkäisen viikon ajan). Hoitokokeilut voivat olla takautuvia, mieluummin kuitenkin vähintään yksi etenevästi seurattu lääkehoitokokeilu, johon ei vastetta. 2. Vähintään 4 pistettä CGI-S-mittarista ja enintään 49 pistettä Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz)- tai enintään 50 pistettä Global Assessment of Functioning (GAF) -mittareista.	(7)	33 kliinisen kokeen systemoitu katsaus

lääkehoidolle, jolloin käytännössä tarkoitetaan lääkeresistenttiä skitsofreniaa.

Valeresistenssistä on kyse, kun potilaan oireet eivät vastaa hoitoon, mutta taustalla on jokin muu syy kuin todellinen hoitoresistenttiys, esimerkiksi huono hoitomyöntyvyys (potilas ei ole käyttänyt lääkettä), liian pieni lääkeannos, farmakokineettiset syyt, päihteiden käyttö tai somaattinen taikka psykiatrinen oheissairaus. Oleellista on valeresistenssin sulkeminen pois esitietoja keräämällä, lääkehoitomyöntyvyyttä tarkastelemalla sekä tarvittaessa mittaamalla psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Joskus todellinen lääkevaikutus voidaan nähdä, kun potilas käyttää pitkävaikutteista psykoosilääkeruisketta.

Uusi kansainvälisen asiantuntijaryhmän tekemä suositus painottaa hoitoresistentin skitsofrenian nykyistä huolellisempaa arviointia (5).

Huono vaste hoitoon ilmenee useimmiten jo sairastumisen alkuvaiheessa, sillä hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavista henkilöistä noin 80 % ei reagoi tavanomaiseen hoitoon jo ensipsykoosistaan lähtien (8). Negatiiviset oireet, nuori ikä ja pitkäaikainen hoitamaton psykoosi ennustavat hoitoresistenssiä ensipsykoosissa (8). Hoitoresistenssin varhainen tunnistaminen ja hoito parantanevat sairauden ennustetta.

Hoitoresistentin skitsofrenian kriteereissä ei huomioida sitä, mikä oireosa-alue aiheuttaa hoitoresistenttiyden. Huonon hoitovasteen kriteereissä painottuvat aistiharha- ja harha-ajatusoireet, mutta käytännön työssä hoitosuunnitelmaa tehtäessä on kuitenkin hyvä tarkastella sitä, korostuvatko potilaan hoitoihin huonosti vastaavissa oireissa nimenomaan positiiviset, negatiiviset vai kognitiiviset oireet tai masennus.

Myös pakko-oireet tai sosiaalisten tilantei-

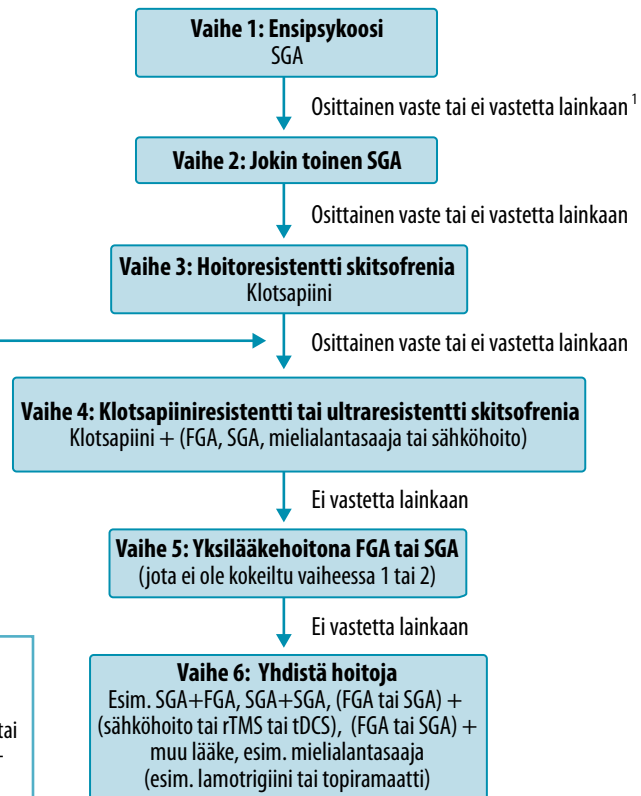
Jos hoitomyöntyvyys epäilyttää missään vaiheessa, arvioi hoitomyöntyvyyteen vaikuttavat tekijät, sulje pois vale-resistenssi, harkitse lääkkeen pitoisuuden plasmassa mittaamisen ja ruiskelääkityksen tarve.

Harkitse jo aiemmin klotsapiinin aloitusta, jos potilas on itsetuhoinen tai väkivaltainen tai jos hänellä on yhtäaikainen päihdehäiriö.

Arvioi hoitoresistenttiys uudelleen: varmista diagnoosi, tunnista mahdollinen päihdehäiriö, arvioi hoitomyöntyvyys ja mahdolliset psykososiaaliset stressitekijät.

Huomioi kaikissa hoidon vaiheissa myös psykososiaaliset hoidot, mahdollinen kognitiivinen terapia, ammatillinen kuntoutus ja kognitiivinen kuntoutus sekä perheen huomioiminen.

<sup>1</sup> Vaste arvioidaan aina systemaattisesti, oiremittareita hyödyntämällä (esimerkiksi PANSS, BPRS). Vaste on usein määritelty esimerkiksi 20 % tai 30 % pienemmäksi oireistemääräksi lähtötilanteeseen verrattuna.



**KUVA.** Hoitoresistentin skitsofrenian hoitoalgoritmi (ks. myös **TAULUKKO 2**) (10,11). BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, FGA = ensimmäisen polven psykoosilääke, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, rTMS = toistettu magneettistimulaatio, SGA = toisen polven psykoosilääke, tDCS = aivojen tasavirtastimulaatio.

den pelko voivat vaikeuttaa potilaan elämää olennaisesti, ja näitä oireita on joskus mahdollista erottaa perussairaudesta. Potilas voidaan määritellä hoitoresistentiksi, vaikka hänellä todellisuudessa olisi hoidettavissa oleva psykiatrinen oheissairaus, ja tästäkin syystä potilaan huolellinen tutkiminen diagnostisine haastatteluineen on tärkeää (9).

## Hoito

Hoitoresistentin skitsofrenian hoidon sisältö ja ajallinen kulku esitetään **KUVASSA** (10,11). Hoidossa painottuvat ensipsykoosista lähtien aktiivinen hoito ja seuranta, puutteellisen hoitovasteen varhainen tunnistaminen, valeresistenssin sulkeminen pois, fyysisten sairauksien tunnistaminen ja hoito sekä kokonaisvaltainen ja aktiivinen psykiatrinen hoito. Lääkehoidon

ohella myös huolellisen lääkehoidon seurannan, kattavan psykososiaalisen hoidon ja tuen sekä perheen huomioimisen tulee sisältyä kokonaishoitoon. Tutkimusnäyttö eri hoitomuodoista esitetään **TAULUKOSSA 2** (12–25). Hoitoresistentin skitsofrenian eri hoitomuodoista on vain vähän tutkimuksia, ja esimerkiksi Ison-Britannian ja Yhdysvaltojen hoitosuosituksukset sekä Suomen Käypä hoito -suositukset antavat niukasti suosituksia nimenomaan hoitoresistentin skitsofrenian hoitoon (1,9,11,26,27).

**Lääkehoito.** Klotsapiini on nykytiedon perusteella tehokas ja suositeltu hoitoresistentin skitsofrenian lääkehoito. Sen teho on havaittu kliinisten tutkimusten lisäksi myös laajoissa naturalistisissa, rekisteripohjaisissa tutkimuksissa (28,29). Suomalaisessa rekisteriaineistossa klotsapiinin käyttö liittyi pienempään kuolleisuuteen ja pienempään riskiin keskeyttää lääke-

hoito (30,31). Vain pieni osa potilaista hyötyy psykoosilääkkeen vaihtamisesta kahden ensimmäisen lääkekokeilun jälkeen, ja jokainen psykoosilääkekokeilu ennen klotsapiinin aloitusta vähentää klotsapiinin tehoamisen todennäköisyyttä (9). Siksi jokaisen aloitetun lääkehoidon huolellinen toteutus ja seuranta on tärkeää. Kansanvälisen vertailun mukaan Suomessa käytetään enemmän klotsapiinia kuin useassa muussa maassa (32).

Klotsapiinilääkitys tulisi aloittaa nykykäytäntöä varhemmin, jolloin voitaisiin mahdollisesti vähentää myös skitsofreniaa sairastavien itsemurhien määrää (29,33). On myös hyvä tiedostaa, että keskimäärin 45 % klotsapiinin aloittaneista lopettaa lääkehoidon kahden ensimmäisen vuoden aikana ja suurin osa ensimmäisen kuuden kuukauden aikana (34). Lopettamisen suurin syy ovat haittavaikutukset, jotka tulee huomioida hoitoa muokkaamalla.

Viimeaikaisen kattavan verkostometa-analyysin mukaan myös olantsapiini ja risperidoni ovat tehokkaita hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa (13). Tämä tulos antaa uusia mahdollisuuksia lääkevaihtoehtojen laajentamiseen.

Psykoosilääkeannoksen lisääminen hyvin suuriksi annoksiksi ei ole yleisesti suositeltava hoitomuoto riskien ja haittojen lisääntymisen vuoksi, lisäksi näyttö tehosta puuttuu (9,20,35). Muusta kuin klotsapiiniin yhdistetystä monilääkehoidostakaan ei ole tutkimusnäyttöä (TAULUKKO 2) (12–25). Monilääkehoito on näytön puutteesta huolimatta yleistä tässä potilasryhmässä. Useilla potilailla on käytössä samanaikaisesti suosituksiin verrattuna moninkertainen päiväannos psykoosilääkkeitä. On esitetty, että tällainen ylilääkitseminen D2-reseptorin salpaajilla olisi jopa skitsofrenian huonon hoitovasteen etiologinen tekijä (36,37). Turhaa monilääkehoitoa tulee välttää, ja se tulee tarvittaessa purkaa.

Pitkävaikutteisia lääkeruiskeita on tutkittu hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa vähän (TAULUKKO 2) (12–25). Skitsofrenian hoidossa lääkehoidon hyvä toteutuminen edistää paitsi toipumista, myös ehkäisee relapseja, kuolleisuutta ja toimintakyvyn heikkenemistä sekä hoitoresistentin skitsofrenian kehittymistä. Tämä puoltaa lääkeruiskeiden käyttöä (38).

Pitkävaikutteisten lääkeruiskeiden avulla voidaan myös parantaa hoidon toteutumista ja sulkea siten pois valeresistenssi. Tapaussarjojen ja kliinisten kokemusten perusteella ruiskeista saattaakin olla hyötyä erityisesti valeresistenssin yhteydessä. Kun uudelle lääkevalmisteelle tai -muodolle haetaan käyttöaiheita, on tutkimuksissa yleensä suljettu pois hoitoresistentit potilaat, joiden vasteen saaminen on epätodennäköisempää kuin ei-hoitoresistenttien potilaiden. Tämä voi olla yksi syy, miksi tällaisia lääketehneiden toteuttamia tutkimuksia ei ole.

Noin 40–70 % hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavista ei hyödy merkittävästi klotsapiinista. Tällöin kyseessä on klotsapiiniresistentti tai ultraresistentti skitsofrenia (6,12). Tällaisessa tilanteessa voidaan lisätä klotsapiinin ohheen toinen psykoosilääke, mielialantasaaja (esimerkiksi lamotrigiini) tai sähköhoito. Kaikkien näiden täydennyshoitojen tehosta on B-luokan näyttö. Yhdestäkään täydennyshoidosta ei ole A-luokan näyttöä, ja täydennettyä hoitoa koskevien tutkimusten määrä ja laatu on todettu huonoiksi (14). Hoidon täydennysvaihtoehdot kuvataan **TAULUKOSSA 2**.

Jos lisääkitys on tarpeen, lääkkeen valinnassa on hyvä pohtia, mihin oireisiin lisähoitoa tarvitaan (esimerkiksi positiiviset, negatiiviset, masennus- tai ahdistusoireet) sekä sitäkin, mitä haittoja kyseisen potilaan hoidossa halutaan välttää. Yksilöllisessä lääkevalinnassa voidaan hyödyntää eri psykoosilääkkeiden erilaisia reseptorivaikutusprofileja (9). Täydennyshoidolla voidaan esimerkiksi vähentää metabolisia haittoja lisäämällä klotsapiinin ohheen aripipratsoli, jolla on myös kardiovaskulaarisia haittoja lievittävä vaikutus (39).

Psykoosilääkkeiden hyödyt ja haitat ovat viime aikoina herättäneet keskustelua skitsofreniatutkimuksessa (40). Psykoosilääkkeiden metaboliset ja neurologiset haitat voivat olla vakavia etenkin, kun suuria annoksia käytetään pitkään. Klotsapiinin osalta tulee huomioida neutropenian ja agranulosytoosin riski. Yleinen mutta vähemmälle huomiolle jäänyt klotsapiinin haitta on ummetus mahdollisesti vakavinekin seurauksineen. Ummetus tulee huomioida klotsapiinia käyttävän potilaan perusterveydenhuollossa ja erikoissairaanhoidossa (41).

**TAULUKKO 2.** Olemassa oleva näyttö hoitoresistentin skitsofrenian hoitomuodoista meta-analyysien ja laadukkaiden systemaattisten katsausten mukaan (12–25).

Hoitomuoto	Yhteenveto tehosta
Klotsapiini	Näytön aste B (12)
Olantsapiini, risperidoni	Ovat klotsapiinin ohella tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampia kuin monet muut psykoosilääkkeet (13)
Klotsapiini + muu psykoosilääke	Näytön aste B (12) Ei ole näyttöä tai tutkimuksia siitä, että jokin tietty psykoosilääke olisi tehokkaampi kuin muut klotsapiiniin yhdistettynä (14)
Klotsapiini + lamotrigiini	Näytön aste B (12) Yhdistelmä on tehokkaampi kuin pelkkä klotsapiini (15)
Klotsapiini + topiramaatti	Näytön aste D, mutta tuoreen meta-analyysin mukaan yhdistelmä on pelkkää klotsapiinia tehokkaampi (12,15)
Klotsapiini + valproiinihappo	Tuoreen meta-analyysin mukaan klotsapiini + natriumvalproiinihappo pelkkää klotsapiinia tehokkaampi (15) Magnesiumvalproiinihapolla ei tehoa klotsapiinin lisänä (15)
Klotsapiini + sitalopraami	Näytön aste B (12)
Klotsapiini + fluoksetiini	Näytön aste E (12)
Klotsapiini + mirtatsapiini	Näytön aste E (12)
Klotsapiini + sähköhoito	Näytön aste B (12) Sähköhoito voi klotsapiiniin liitettynä olla tehokas klotsapiiniresistentin skitsofrenian hoitomuoto (16,17)
Toistettu magneettistimulaatio	Näytön aste D (12) Tehoa potilailla, joilla lääkehoitoresistentejä kuuloharhoja, mutta teho varsinaiseen hoitoresistenttiin skitsofreniaan ja klotsapiiniresistenttiin skitsofreniaan epävarmaa tutkimusten vähäisen määrän vuoksi (12,16)
Aivojen tasavirtastimulaatio	Tasavirtastimulaatiosta hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa on vain tapausselostuksia, joten näyttöä tehosta ei ole (16)
Muu psykoosilääke kuin klotsapiini + sähköhoito	Sähköhoito muun psykoosilääkehoidon kuin klotsapiinin lisänä voi olla tehokas. Muistiongelmät ja päänsärky tulee huomioida (18)
Ruiskelääkehoito	Ei satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, jossa olisi verrattu ruiskeita suun kautta otettaviin lääkkeisiin hoitoresistentissä skitsofreniassa Vain tapausselostuksia Tapaussarjojen perusteella lääkeruisket vaikuttavat tehokkailta ja johtavat keskimäärin samanlaisiin vasteisiin hoitoresistentissä skitsofreniassa kuin suun kautta otettavat lääkkeet (19,20)
Kognitiivinen käyttäytymisterapia	Näytön aste B (21,22)
Kognitiivinen kuntoutus	Alustavia positiivisia tuloksia (23)
Ammatillinen kuntoutus	Teho todettu yhdessä tutkimuksessa (24,25)

Näytön asteiden määritelmät perustuvat kriteereihin, jotka on esitetty yksityiskohtaisesti Miyamoton ja kumppaneiden artikkelissa (12).

Psykoosilääkehoidossa pyritään pienimpään tehokkaaseen annokseen ja yksilöllisyyteen. Tämä vähentänee haittavaikutusriskejä, samoin riittävä psykososiaalinen tukikin (11). Lääkehoidon lopettamisesta tai vähentämisestä ei ole kattavasti tutkimustuloksia, ja se voi olla kliinissä työssä vaikeaa. Tästä huolimatta tehoton lääkehoito tulee lopettaa.

Suomalaisessa pienessä aineistossa olantsapiinin lopettaminen tai vähentäminen klotsapiinin rinnalta ei heikentänyt hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavien vointia (42). Tarpeettoman suuret lääkeannokset johtavat usein vaikeampiin haittavaikutuksiin ja huonoon hoitomyöntyvyyteen. Lääkehoidon yksinkertaistaminen, voinnin salliessa harkittu ja yksilöllinen

annoksen vähentäminen sekä kokemusperäinen looginen eteneminen oiremittarien tuella ovat vaikeahoitoisen psykoosin hoidossa hyviä periaatteita. Tämä strategia vaatii osaavaa tiimiä sekä huolellista ja pitkäaikaista seuranta.

**Psykoterapiat ja muut psykososiaaliset hoidot.** Kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta on hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa näyttöä, vaikka tutkimuksia onkin määrällisesti vähän verrattuna lääketutkimuksiin (**TAULUKKO 2**) (12–25). Kognitiivinen käyttäytymisterapia muun hoidon lisänä vähentää skitsofrenian positiivisia ja yleisoireita. Hoidon tulisi kestää riittävän pitkään, yli kuuden kuukauden ajan ja yli 16 istuntoa (27). Kognitiivista käyttäytymisterapiaa tulisi Suomessa olla saatavilla nykyistä enemmän sekä skitsofreniaa että hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastaville. Sitä voitaisiin hyvin toteuttaa useissa organisaatioissa henkilökunnan koulutuksen ja riittävien resurssien avulla.

Kognitiivinen kuntoutus yksin tai yhdistettynä ammatilliseen kuntoutukseen voi kohentaa toimintakykyä, mutta tutkimuksia ammatillisesta kuntoutuksesta on vähän (24,25). Intensiivisestä psykoterapiasta vaikean skitsofrenian hoidossa on julkaistu onnistuneita tausselostuksia, mutta ryhmätasolla sen hyöty on vähäinen (43). Intensiiviseen psykoterapiaan sisältyy myös riskejä kuten suuret kustannukset, riippuvuus sekä transferenssipsykoosin riski (terapeutti tulee osaksi psykoottista elämymaailmaa). Tutkimuksia kognitiivisesta kuntoutuksesta hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa on vähän. Vähäisten tutkimusten mukaan kognitiivinen kuntoutus kohentaa hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavan kognitiota ja toimintakykyä sekä vähentää positiivisten oireiden määrää verrattuna työ kuntoutukseen ja tavalliseen hoitoon (23). Kognitiiviset ongelmat ovat hoitoresistentin skitsofrenian yhteydessä yleisiä ja huomattavia. Kognitio on yksi tärkeimmistä potilaan toiminta- ja työkyvyn ennustajista. Siksi tulisi kehittää ja tutkia enemmän hoitomuotoja, joilla kognitiota ja toimintakykyä voitaisiin parantaa.

Skitsofrenian hoidossa korostetaan yhä enemmän toimintakyvyn säilyttämistä ja menetetyt toimintakyvyn palauttamista. Joskus potilaalla voi olla jäljellä toimintakykyä, vaika

sairus ei pelkkien oireiden perusteella olisikaan remissiossa. Joskus positiivisia oireita helpottava hoito voi samalla haittavaikutusten myötä heikentää potilaan toimintakykyä, jolloin kliinisessä arjessa joudutaan tekemään potilaan kanssa valintoja hoidon tavoitteiden ja hoitomuotojen osalta.

Erityisen oleellista myös hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavan kannalta on sekä potilaan että perheen riittävä psykoedukaatio. Oireiden hallinnan opettelu ja perheinterventiot kuuluvat skitsofrenian hoitoon jo sairauden alkuvaiheessa (27). Skitsofreniapotilaiden somaattiset sairaudet jäävät usein huomaamatta ja hoitamatta. Hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavien tilanne on vielä huonompi, sillä suuret lääkeannokset ja epäsuotuisat elintavat voivat entisestään lisätä somaattisten sairauksien riskiä. Potilaan somaattisen tilanteen tutkiminen ja seuraaminen, elintapaohjaus ja sairauksien aktiivinen hoito ovat tärkeitä (11,27). Somaattinen ylisairastavuus vaatii usein psykiatrin, yleislääkärin, sisätautilääkärin tai geriatrin yhteistyötä.

Psykososiaalisten hoitojen aloittaminen mahdollisimman varhain ja erilaisten oireita ja toimintakykyä parantavien interventioiden yhdistäminen samanaikaisesti annettaviksi hoitokokonaisuuksiksi antaa parhaat tulokset myös hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa. Lääkehoidon seurannassa ja psykososiaalisissa hoidoissa tavoitellaan hyvää laatua ja jatkuvuutta. Nämä edellyttävät usein yksilöllistä hoidon suunnittelua ja osaavaa tiimityötä (38). Hoidosta vastaava tiimi tuo hoitoon osaamista, jatkuvuutta, kärsivällisyyttä ja toivoa. Ison-Britannian hoitosuositus esittää kattavat ohjeet potilaan voinnin, lääkehoidon ja psykososiaalisten hoitojen seurantaan (27).

**Sähköhoito ja muut neuromodulaatiohoidot.** Psykiatrinen sähköhoito (ECT) voi olla tehokas klotsapiinin tai muun psykoosilääkityksen lisänä hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa (16–18). Vaikka laadukkaita satunnaisesti kliinisiä kokeita on vain muutamia, kliinisen kokemuksen perusteella sähköhoito voi olla tehokas ja varteenotettava vaihtoehto. Sen osalta tulee muistaa kohtalaisen yleiset mutta ohimenevät kognitiiviset haitat (erityisesti



muistiongelmät) sekä päänsärky (18). Hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa tavanomaista pidempi sähköhoitosarja voi olla tarpeen riittävän vasteen saavuttamiseksi (17,18). Magneetti- ja tasavirtastimulaatiohoitojen teho on vielä epäselvä (16). On toivottavaa, että myös neuromodulaatiohoitojen eri menetelmien tehoja ja uusia sovelluksia tutkittaisiin yhä enemmän myös hoitoresistentin skitsofrenian yhteydessä.

## Lopuksi

Hoitoresistentin skitsofrenian hoidoista on valitettavan niukasti tutkimuksia verrattuna skitsofreniaan yleensä. Näyttöä on erityisesti klotsapiinista, myös olantsapiinista ja risperidonista, sekä lääkkeettömistä hoidoista kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta ja sähköhoidosta. Oleellista on hyvä ja aktiivinen hoito, jossa hyödynnetään yksilöllisesti valittua lääkettä, psykoedukaatiota ja psykososiaalisia hoitomuotoja sekä seurataan hoitojen tehoa ja potilaan vointia systemaattisesti.

Hoitoresistentti skitsofrenia voi olla oma erillinen sairautensa, jolla on erilainen etiologia ja erilaiset riskitekijät kuin ei-hoitoresistentillä skitsofrenialla (1). Joskus hoitoresistenttiyden taustalla on epäilty olevan myös hoitoon tai sen puutteeseen liittyviä tekijöitä, muun muassa ylilääkitseminen D2-reseptorin salpaajilla, pitkittyneet ja passivoivat laitoshoidot sairaalassa tai tuetun asumisen piirissä sekä ensipsykoosin riittämätön hoito ja kuntoutus (8,36,37). Hoitoresistentti skitsofrenia on sekä inhimillisesti että taloudellisesti raskas ja pitkäaikainen sairaus, jonka hoidon kehittämiseen tulisi panostaa nykyistä enemmän.

Nykytilanteessa Skitsofrenian Käypä hoito-suositus ei kaikilta osiltaan toteudu, sillä psykoedukaatio, psykoterapiat, kognition harjoittaminen ja verkostojen sekä omaisten kanssa tehtävä työ saattavat jäädä lääkeshoidon varjoon. Tulevaisuudessa skitsofrenian ja hoitoresistentin skitsofrenian hoidon laadun kohentaminen vaatii vielä nykyistä suurempaa panostusta skitsofrenian alkuvaiheen tunnistamiseen, hoidon räätälöintiin sekä eri hoitomuotojen koordinoitua, yhtäaikaista, tarpeenmukaista ja pitkäjänteistä käyttöön. Laadukas hoito vaa-

## Ydinasiat

- ▶ Ensipsykoosin hyvä hoito on tärkeää, koska sillä voitaneen ehkäistä hoitoresistenssin kehittymistä.
- ▶ Hoitoresistenssi tulee havaita mahdollisimman varhain.
- ▶ Erityisesti klotsapiinista sekä joistakin uusista psykoosilääkkeistä, kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta ja sähköhoidosta on näyttöä hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa.
- ▶ Oleellista on hyvä ja aktiivinen, tiimissä toteutettava yksilöllisesti valittava hoito ja sen porrastus.
- ▶ Hoidon tehoa ja haittavaikutuksia sekä potilaan psykiatrista ja somaattista vointia seurataan systemaattisesti.

tii myös eri toimijoiden laajempaa yhteistyötä sekä potilaiden tilanteen kokonaisvaltaista arvioimista nykyistä tiiviimmin.

Hoitoresistentistä skitsofreniasta on ilmestynyt viime vuosina paljon uusia alkuperäis- tutkimuksia ja meta-analyyskejä, ja kansainvälinen työryhmäkin on perustettu (Treatment Response and Resistance in Psychosis, TRRIP) (5). Clinicaltrials.gov-tietokannasta löytyi lokakuussa 2017 kuusitoista käynnissä olevaa tutkimusta, joissa tutkitaan vaikeahoitoisen skitsofrenian hoitomuotoja, pääosin lääkehoidoja ja neuromodulaatiohoitoja, mutta myös mobiiliteknologiaan perustuvia hoitomuotoja. Tulehdusta lievittävät lääkkeaineet ovat skitsofrenian hoidossa erityisen mielenkiinnon kohteena, ja esimerkiksi minosykliini muun hoidon lisänä voi lievittää skitsofrenian oireita (44,45). Estradioli ja raloksifeeni saattavat helpottaa naispotilaiden oireita (12,46). Terveysteknologiaa hyödynnetään yhä enemmän myös psykiatristen häiriöiden hoidossa. Mobiilisovellusten käytöstä skitsofrenian hoidon lisänä on hyviä alustavia tuloksia, ja niiden tutkimus on aktiivista (47–49). Kansainvälisessä m-RESIST-projektissa selvitetään mobiilitek-

nologian soveltuvuutta nimenomaan hoitoresistentin skitsofrenian hoitoon (50).

Vaikeaoireiset skitsofreniapotilaat ovat suuri hoidollinen ja inhimillinen haaste. Tilanne ei ole kuitenkaan poikkeuksellinen: monet somaattiset sairaudet ovat vaikeahoitaisia tai reagoivat huonosti hoitoon, ja niiden laadukas hoito vaatii erityisosaamista ja -järjestelyjä. Suurta osaa hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastavista potilaista voidaan auttaa merkittävästi hyvällä ja riittävän pitkäkestoisella hoitokokonaisuudella.

Vaikka kaikki potilaat eivät toivu, voidaan oireita lievittää ja jäljellä olevaa toimintakykyä parantaa muun muassa kuntoutuksen keinoin. Pitkäjänteisellä hoidolla voidaan lievittää inhimillistä kärsimystä, mihin hoitoresistentin skitsofreniainkin osalta on useita keinoja. ■

\* \* \*

Haluamme kiittää FM Teija Juolaa avusta käsikirjoituksen valmisteluvaiheessa sekä Euroopan unionin Horisontti 2020 -puiteohjelmaa rahoituksesta (rahoitussopimus nro 643552).

**ERIKA JÄÄSKELÄINEN, LT, psykiatrisen epidemiologian dosentti**

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto  
Psykiatrian klinikka, Oulun yliopistollinen sairaala  
MRC Oulu -tutkimusyksikkö, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto

**MATTI ISOHANNI, psykiatrian professori emeritus**

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

**JUSSI SEPPÄLÄ, LT, eMBA, johtava ylilääkäri**

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto  
Carea, Psykiatriset palvelut, Kotka

**ANNIKA SEPPÄLÄ, LK, väitöskirjatutkija**

**JOUKO MIETTUNEN, FT, kliinisen epidemiologian professori**

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto  
MRC Oulu -tutkimusyksikkö, Oulun yliopistollinen sairaala ja Oulun yliopisto

**HANNU KOPONEN, LKT, professori**

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, psykiatrian toimiala

**SIDONNAISUUDET**

**Erika Jääskeläinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Servier, Orion, Lundbeck, Tervemediä), luottamustoimet (Aluekoulutuspäällikkö Lääkäriseura Duodecim), muut sidonnaisuudet (tutkimusrahoitus: Suomen Akatemia, Brain & Behavior Research Foundation, Euroopan Unioni, Sigrid Juséliuksen säätiö)

**Matti Isohanni:** Luottamustoimet (Suomen Lääketieteen Säätiö stipendivaliokunta)

**Jussi Seppälä:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Actavis Oy), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Otsuka Pharma)

**Annika Seppälä:** Ei sidonnaisuuksia

**Jouko Miettunen:** Ei sidonnaisuuksia

**Hannu Koponen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Oy H.

Lundbeck Ab, Servier, Medi uutiset, Professio), hankkeet (Käypä hoito -suositukset: depressio, muistisairaudet, skitsofrenia)

**SUMMARY**

**Therapeutic options for treatment-resistant schizophrenia**

Compared with schizophrenia in general, research on treatments of treatment-resistant schizophrenia (TRS) has been minimal. Evidence is available especially for clozapine and some other second generation antipsychotics, and for cognitive behavioral therapy and electroconvulsive therapy. Adequate treatment of TRS is crucial, including individually tailored drug treatment, psychoeducation, psychosocial treatments, and systematic follow-up of the patient. Early detection of treatment resistance is important. Active treatment already after the first psychotic episode is crucial, because it may even prevent treatment resistance. TRS patients are a great challenge in clinical practice. Attending doctors should have the persistence to find the most effective medication for the patient. Despite the fact that not all patients achieve recovery, many individuals can be significantly helped by good treatment.



## KIRJALLISUUTTA

- Seppälä A, Molins C, Miettunen J, ym. What do we know about treatment-resistant schizophrenia? a systematic review. *Psychiatr Fenn* 2016;47:95–127.
- Leucht S, Helfer B, Gartlehner G, ym. How effective are common medications: a perspective based on meta-analyses of major drugs. *BMC Med* 2015;13:253.
- Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, ym. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:63–76.
- Wahlbeck K, Hujanen T. Ulkomaiset selvitykset skitsofrenian taloudellisesta merkityksestä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008 [päivitetty 2.1.2008]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, ym. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216–29.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789–96.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, ym. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012;197:1–6.
- Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, ym. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* 2017; 47:1981–9.
- Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health* 2014;17:33–7.
- Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, ym. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1751–62.
- Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 22.01.2015]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. New therapeutic approaches for treatment-resistant schizophrenia: a look to the future. *J Psychiatr Res* 2014;58:1–6.
- Samara MT, Dold M, Gianati M, ym. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:199–210.
- Barber S, Olotu U, Corsi M, ym. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD006324.pub3.
- Zheng W, Xiang YT, Yang XH, ym. Clozapine augmentation with anti-epileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2017;78. DOI: 10.4088/JCP.16r10782.
- Arumugham SS, Thirhalli J, Andrade C. Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1245–52.
- Lally J, Tully J, Robertson D, ym. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;171:215–24.
- Zheng W, Cao XL, Ungvari GS, ym. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0156510.
- Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, ym. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res* 2014;155:52–8.
- Meltzer HY, Lindenmayer JP, Kwentus J, ym. A six month randomized controlled trial of long acting injectable risperidone 50 and 100mg in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;154:14–22.
- Rathod S, Kingdon D, Weiden P, ym. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant schizophrenia: a review. *J Psychiatr Pract* 2008;14:22–33.
- Ranasinghe I, Sin J. A systematic review of evidence-based treatment for individuals with treatment-resistant schizophrenia and a suboptimal response to clozapine monotherapy. *Psychosis* 2014;6:253–65.
- Ojeda N, Peña J, Sánchez P, ym. Efficiency of cognitive rehabilitation with REHACOP in chronic treatment resistant Hispanic patients. *Neurorehabilitation* 2012; 30:65–74.
- Buchain PC, Vizzotto AD, Henna Neto J, ym. Randomized controlled trial of occupational therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25:26–30.
- Vizzotto AD, Celestino DL, Buchain PC, ym. A pilot randomized controlled trial of the Occupational Goal Intervention method for the improvement of executive functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 2016; 245:148–56.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, ym. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1–56.
- Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178]. National Institute for Health and Care Excellence 2014. [www.nice.org.uk/guidance/cg178](http://www.nice.org.uk/guidance/cg178).
- Ringbäck Weitöft G, Berglund M, ym. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden – a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:290–8.
- Schneider C, Papachristou E, Wimberley T, ym. Clozapine use in childhood and adolescent schizophrenia: a nationwide population-based study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:857–63.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, ym. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374:620–7.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, ym. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224.
- Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, ym. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:37–51.
- Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl 4):81–90.
- Legge SE, Hamsere M, Hayes RD, ym. Reasons for discontinuing clozapine: a cohort study of patients commencing treatment. *Schizophr Res* 2016;174:113–9.
- Lindenmayer JP, Citrome L, Khan A, ym. A randomized, double-blind, parallel-group, fixed-dose, clinical trial of quetiapine at 600 versus 1200 mg/d for patients with treatment-resistant schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:160–8.
- Yamanaka H, Kanahara N, Suzuki T, ym. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: an analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr Res* 2016;170:252–8.
- Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A, ym. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:174–83.
- Tiihonen J, Mittendorf-Rutz E, Majak M, ym. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686–93.
- Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, ym. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1353–65.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, ym. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016; 209:361–5.
- Chen HK, Hsieh CJ. Risk of gastrointestinal hypomotility in schizophrenia and schizoaffective disorder treated with antipsychotics: a retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2017. DOI: 10.1016/j.schres.2017.10.024.
- Repo-Tiihonen E, Hallikainen T, Kivistö P, ym. Antipsychotic polypharmacy in clozapine resistant schizophrenia: a randomized controlled trial of tapering antipsychotic co-treatment. *Ment Illn* 2012. DOI: 10.4081/mi.2012.e1.
- McGlashan TH. The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:586–601.
- Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, ym. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015;2:258–70.
- Xiang YQ, Zheng W, Wang SB, ym. Adjunctive minocycline for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27:8–18.
- Kulkarni J, Gavrilidis E, Gwini SM, ym. Effect of adjunctive raloxifene therapy on severity of refractory schizophrenia in women: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73:947–54.
- Alvarez-Jimenez M, Alcazar-Corcoles MA, ym. Online, social media and mobile technologies for psychosis treatment: a systematic review on novel user-led interventions. *Schizophr Res* 2014;156:96–106.
- SlowMo therapy [verkkoisuus]. <http://slowmo-therapy.co.uk/>.
- Thrive™ for Schizophrenia. Pear Therapeutics [verkkoisuus] <https://peartherapeutics.com/thrive/>.
- m-Resist project [verkkoisuus]. [www.mresist.eu](http://www.mresist.eu).