

**PSYKOOSILÄÄKKEIDEN HYÖDYT JA HAITAT OFF-LABEL –KÄYTÖSSÄ  
MASENNUKSESSA**

Ruohomäki Julia  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
Marraskuu 2020  
Ohjaajat: Dosentti Erika Jääskeläinen,  
FT Marianne Haapea

TIIVISTELMÄ

Ruohomäki, Julia:

Psykoosilääkkeiden hyödyt ja haitat off-label - käytössä masennuksessa

Syventävien opintojen tutkielma: 33 sivua, 2 liitettä

---

Lääkkeiden off-label -käyttö tarkoittaa, että lääkettä voidaan käyttää muihinkin sairauksiin, muille ikäryhmille tai poikkeavalla annoksella kuin mihin sillä on virallinen indikaatio. Psykoosilääkkeiden virallisia indikaatioita ovat psykoosit ja kaksisuuntainen mielialahäiriö, mutta niitä voidaan käyttää off-label esimerkiksi masennuksen hoidossa masennuslääkkeiden lisäksi. Psykoosilääkkeiden off-label -käyttö lisääntyy koko ajan, mutta niiden tehosta ja haitoista ei ole tarpeeksi tutkimustietoa. Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää psykoosilääkkeiden off-label -käytön yleisyyttä ja sen hyötyjä ja haittoja unipolaarisessa masennuksessa. Aineistona käytin kirjallisuuskatsauksia ja Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohorttia (Kohortti 66). Hypoteesina oli, että Kohortissa 66 masennusta sairastavilla off-label -käyttäjillä on enemmän psyykkisiä oireita ja metaboliahäiriöitä kuin niillä masennusta sairastavilla, jotka eivät käytä psykoosilääkkeitä.

Aineistoni kerättiin Kohortin 66 46-vuotisseurantatutkimukseen osallistuneista henkilöistä. He olivat vastanneet psyykkisiä oireita ja lääkehoitoa koskeviin kyselyihin ja osallistuneet kliiniseen tutkimukseen 46-vuoden iässä. Psykiatriset diagnoosit kerättiin kansallisesta rekisteristä edeltävän 5 vuoden ajalta. Aineistossani oli 180 henkilöä, joilla oli masennusdiagnoosi edellisen viiden vuoden ajalta. Heistä 21 käytti psykoosilääkettä off-label (tapaukset) ja loput 159 eivät käyttäneet psykoosilääkkeitä masennuksen hoidossa (vertailuryhmä 1). Vertailuryhmään 2 kuuluivat Kohortin 66 muut jäsenet (N = 6 492).

Off-label -käyttäjät eivät eronneet muista masentuneista sukupuolen ja koulutuksen osalta. Heillä oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän sairaalahoitoja ja päihdehäiriöitä verrattuna masennusta sairastaviin ei-psykoosilääkkeitä käyttäviin tutkittaviin. Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja psyykkisissä oireissa, mutta off-label -käyttäjillä oli prosentuaalisesti enemmän masennusoireita, itsetuhoajatuksia ja nukahtamisvaikeuksia. Jatkuvin muuttujina analysoituna psykoosilääkeannoksen ja psyykkisten oireiden määrän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Metaboliemarkkereista vain triglyseridit erosivat tilastollisesti merkitsevästi off-label -käyttäjien ja vertailuryhmän 1 välillä (p = 0,005).

Psyykkisten oireiden suurempi ilmaantuvuus psykoosilääkkeiden off-label -käyttäjillä voi osin johtua heidän masennuksen vakavuudesta verrattuna vertailuryhmään 1. On myös mahdollista, että psykoosilääkkeet aiheuttavat haittavaikutuksina psyykkisiä oireita masennusta sairastaville. Triglyseridien korkeampi pitoisuus off-label -käyttäjillä voi johtua psykoosilääkkeiden haittavaikutuksesta tai siitä, että vakavasti masentuneet eivät jaksa huolehtia terveellisestä ruokavaliosta. Poikkileikkausasetelmasta johtuen emme saa tietoa syy-yhteydestä. Tulosten perusteella vaikuttaa kuitenkin siltä, että psykoosilääkkeet eivät välttämättä tehoa riittävästi, sillä suurella osalla psykoosilääkettä käyttävistä oli merkittäviä masennus- ja unettomuusoireita sekä itsetuhoajatuksia. Lääkäreiden kannattaakin määrätä psykoosilääkkeitä masennuspotilaille varovaisuudella.

Psykoosilääke, off-label, unipolaarinen masennus

## SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO .....	3
1 JOHDANTO .....	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	7
2.1 Mielenterveyden häiriöt.....	7
2.1.1 Psykoosit.....	7
2.1.2 Ahdistuneisuushäiriöt .....	8
2.1.3 Kaksisuuntainen mielialahäiriö .....	9
2.1.4 Masennus .....	9
2.2 Psykoosilääkkeet.....	10
2.2.1 Yleistä.....	10
2.2.2 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset psykooseissa .....	11
2.3 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off-label -käytössä.....	12
2.3.1 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off-label -käytössä unipolaarisessa masennuksessa .....	13
3 OMAN TUTKIMUKSEN TAVOITTEET .....	15
4 MENETELMÄT .....	16
4.1. Aineisto .....	16
4.1.1. Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortti .....	16
4.1.2. Masennusta sairastavien henkilöiden määrittely .....	16
4.1.3. Psykoosilääkkeiden käytön tietojen keruu ja off-label -käyttö masennusta sairastavilla.....	16
4.1.4. Psykoosilääkeannoksen määrittely.....	17
4.1.5. Ryhmät .....	17
4.2. Vastemuuttajat .....	17
4.2.1. Masennusoireiden, ahdistuneisuusoireiden, unettomuuden ja itsetuhoajatusten tietojen keruu.....	17
4.2.2. Metabolia-arvojen tietojen keruu .....	18
4.3. Tilastolliset menetelmät.....	18
5 TULOKSET .....	19
5.1 Aineiston kuvailu .....	19

5.2	Psykoosilääkkeiden käyttäjien masennusoireet, ahdistuneisuusoireet, unettomuus ja itsetuhoisuus.....	21
5.3	Psykoosilääkeannoksen yhteys oireisiin.....	23
5.4	Psykoosilääkkeiden käyttäjien metabolia-arvot.....	25
6	POHDINTA .....	27
6.1	Omat päätulokset .....	27
6.2	Omien tulosten vertailu aiempiin tuloksiin.....	28
6.3	Tulosten kliininen merkitys .....	29
6.4	Johtopäätökset.....	30
7	LÄHDELUETTELO .....	31

## LIITTEET

Liite 1. Yhteenveto 8 katsausartikkelista, joissa on tutkittu psykoosilääkkeiden off-label -käyttöä masennuksessa

Liite 2. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL-25). Mittarissa on 25 oiretta, jotka ovat jaettu ahdistus (A) ja masennus (D) dimensioihin.

## 1 JOHDANTO

Psykoosilääkkeitä käytetään vaikeiden mielenterveyshäiriöiden hoitoon. Niiden yleisimmät viralliset käyttöaiheet Suomessa ovat psykoosit, kaksisuuntainen mielialahäiriö, käytöshäiriöt ja aggressio dementiassa (indikaatio vain risperidonille) ja vaikean masennuksen lisälääkehoito (indikaatio vain pitkävaikutteiselle ketiapiinille) (Kariaho ym. 2020). Ulkomailla viralliset indikaatiot voivat hieman vaihdella. Indikaatioita maasta riippuen ovat edellä mainittujen lisäksi mm. hoitoresistentti ei-psykoottinen unipolaarinen ja bipolaarinen masennus, ahdistuneisuushäiriö ja autismi (Maglione ym. 2011). Skitsofreniassa psykoosilääkkeillä pyritään vähentämään positiivisia oireita ja estämään uusia psykoosivaiheita. Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä psykoosilääkkeitä käytetään mielialan tasaamiseen. Psykoosilääkkeillä on toisaalta osoitettua tehoa, mutta myös tehon riittämättömyyttä ja haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat potilaiden hoitomyöntyvyyteen (Leinonen ym. 2015).

Kun psykoosilääkkeitä käytetään muiden sairauksien hoitoon kuin sen virallisiin käyttöindikaatioihin, kuten esimerkiksi masennukseen, ahdistuneisuushäiriöihin ja unettomuuteen, puhutaan off-label -käytöstä. Off-label -käytön virallinen määritelmä on, että lääkettä määrätään johonkin muuhun sairauteen, ikäryhmälle tai normaalista poikkeava annos, johon sillä ei ole virallista indikaatiota.

Psykoosilääkkeiden off-label -käyttö on kasvanut viime vuosikymmenen aikana. Psykoosilääkkeistä erityisesti olantsapiinin, ketiapiinin ja aripipratsolin yleinen kulutus on kasvanut, mutta erityiskorvattavuutta saaneiden osuus on pienentynyt. Vuonna 2015 olantsapiinin käyttäjistä erityiskorvausta sai 71 %, ketiapiinin käyttäjistä 25 % ja aripipratsolin käyttäjistä 84 % (Fimea 2016). Psykoosilääkkeistä korvausta saaneiden määrä kasvaa edelleen, vaikka kulutuksen kasvu on hidastunut viime vuosien aikana (KELA 2016).

Vaikka psykoosilääkkeiden off-label -käyttö onkin lisääntymässä koko ajan, siitä ei ole vielä tarpeeksi tutkimustietoa. Psykoosilääkkeillä on tunnetusti paljon haittavaikutuksia, joista osa on melko vakavia, kuten painonnousu, diabetes, tardiivi dyskinesia ja ekstrapyramidaalioireet (Leslie & Rosenheck 2012). Jonkun verran on kuitenkin tutkittu

psykoosilääkkeiden tehoa dementian, masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja pakko-oireisen häiriön oireisiin (Gao ym. 2011, Maglione ym. 2011, Maher ym. 2011, Maneeton ym. 2016). Suomessa masennusta sairastaa noin 5 % väestöstä ja naisilla se on tavallisempaa kuin miehillä (Käypä hoito 2016, THL 2020). Lyhyen seurannan kliinisissä tutkimuksissa, joissa voi olla valikoitunut aineisto, psykoosilääkkeillä on havaittu olevan tehoa masennuksen lisälääkityksenä (Bruijinzeel & Tandon 2016, Zhou ym. 2015). Toisaalta havainnoivassa yleisväestöön pohjautuvassa aineistossa on havaittu, että suurempi psykoosilääkeannos off-label -käyttäjillä olisi yhteydessä vakavampiin itsetuhoajatuksiin (Rissanen 2012). Psykoosilääkkeet saattavat myös vaikuttaa eri tavalla off-label -käyttäjiin kuin heihin, joilla on psykoosidiagnoosi. Tutkimustieto psykoosilääkkeiden off-label -käytön hyödyistä ja haitoista erityisesti pitkäaikaiskäytössä ja valikoitumattomissa aineistoissa on vielä niukkaa. Siksi off-label -käytön vaikutuksia esimerkiksi masennuksessa tulisi tutkia.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 Mielen terveyden häiriöt

#### 2.1.1 Psykoosit

Psykoosit ovat sairauksia, joissa todellisuudentaju on heikentynyt. Psykooseihin luetaan skitsofrenia, skitsofreenistyyppinen häiriö, skitsoaffektiivinen häiriö, harhaluuloisuushäiriö, lyhytkestoinen psykoottinen häiriö ja määrittelemätön psykoottinen häiriö. Oireisiin kuuluvat aistiharhat (hallusinaatiot) ja harhaluulot (deluusiot). Hallusinaatioissa henkilö näkee, kuulee, tuntee, haistaa tai maistaa jotain mikä ei ole todellista. Harhaluuloinen ihminen uskoo vahvasti johonkin epätodelliseen eikä usko todisteisiin, jotka puhuvat sitä vastaan. Muita oireita ovat puheen ja ajatuksen hajanaisuus ja poikkeava käytös. (Lönnqvist 2011: 53-54)

Skitsofreniaa sairastaa noin yksi prosentti suomalaisista ja useimmiten siihen sairastuvat nuoret aikuiset. Skitsofrenian oireet voidaan jakaa positiivisiin ja negatiivisiin. Positiivisia oireita ovat aistiharhat, harhaluulot, vainoharhaisuus (paranoia) sekä puheen ja käyttäytymisen hajanaisuus. Negatiivisina oireina pidetään sosiaalista eristäytymistä, tunteiden latistumista, puheen köyhtymistä, tahdottomuutta ja anhedoniaa (kyvyttömyys tuntea mielihyvää). Sairautena skitsofrenia on monitekijäinen eli siihen vaikuttavat perimä ja ympäristötekijät, mutta etiologia on kuitenkin vielä tuntematon (Isohanni ym. 2011: 70-133).

Skitsofreenistyyppisessä häiriössä henkilöllä on samankaltaisia psykoosin oireita kuin skitsofreniassa, mutta se on lyhytkestoisempi. Skitsoaffektiivisessä häiriössä on skitsofrenialle ominaisia psykoottisia oireita sekä sen lisäksi saman sairausjakson aikana vakava masennus- tai maniajakso. Harhaluuloisuushäiriöön liittyy erilaisia harhaluuloja vähintään kuukauden ajan, mutta ei muita ajatushäiriöitä tai oireita. Harhaluulot poikkeavat skitsofrenian harhaluuloista. Harhaluuloja voivat olla esimerkiksi tunne siitä, että joku seuraa, myrkyttää tai pettää henkilön. Lyhytkestoiset psykoottiset häiriöt kestävät vähintään vuorokauden ja enintään kuukauden verran. Oireina voi olla harhaluuloja,

aistiharhoja, hajanaista puhetta tai käytöstä. Henkilön toimintakyky palaa tämän jälkeen ennalleen.

Skitsofrenian käypä hoito -suosituksen mukaan potilaat hoidetaan ensisijaisesti avohoidossa. Hoidossa tärkeää ovat luottamuksellinen ja pitkäkestoinen hoitosuhde. Lääkehoidon lisäksi hoitoon kuuluu kognitiivis-behavioraalinen yksilöterapia. Hoidon tavoitteena on poistaa oireet ja lievittää niitä, estää uudet psykoosijaksot, vähentää niiden määrää ja vaikeutta sekä kohentaa potilaan psykososiaalista toimintakykyä ja elämänlaatua.

### **2.1.2 Ahdistuneisuushäiriöt**

Ahdistuneisuushäiriöt ovat kaikista yleisimpiä mielenterveyden häiriöitä, ja ne voidaan jakaa määritettyihin eli spesifisiin pelkoihin, paniikkihäiriöön, sosiaalisten tilanteiden ja julkisten paikkojen pelkoon, yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön, kemialliseen aineeseen tai lääkkeeseen liittyvään ahdistuneisuushäiriöön, somaattisen sairauden indusoimaan ahdistuneisuushäiriöön, spesifiseen kulttuuriin sidottuun ahdistuneisuushäiriöön ja tarkemmin määrittämättömään ahdistuneisuushäiriöön. Ahdistuneisuushäiriöt kuuluvat ICD10 tautiluokituksen mukaan ryhmään F40-F48. Ahdistuneisuushäiriöihin kuuluu myös traumaperäinen stressihäiriö F43.1. Ahdistuneisuus voi olla sisäistä jännitystä, levottomuutta, kauhun tai paniikin tunnetta. Ahdistuneisuuden lisäksi henkilö voi kokea myös liiallista huolestuneisuutta terveydestään tai taloudestaan. Ahdistuneisuushäiriö voidaan diagnosoida, kun oireet kestävät pitkään, ovat voimakkaita ja haittaavat normaalia elämää ja toimintakykyä. (Isometsä 2011c: 218-220)

Lääkehoitona käytetään SSRI -lääkkeitä, venlafaksiinia, lyhytaikaisesti bentsodiatsepiineja ja trisyklisistä depressiolääkkeistä klomipramiinia. Anksiolyyteillä vähennetään ahdistuksessa olevia pelon tunteita ja huolestuneisuutta. Bentsodiatsepiinit ovat käytetyimpiä anksiolyyttejä ja niillä vähennetään välittäjäaineiden, kuten gamma-aminovoihappo, noradrenaliini ja serotoniini, toimintaa. Trisykliset depressiolääkkeet vähentävät aivosillan alueella olevien noradrenergisten hermosolujen yliaktiivisuutta, joka herättää ahdistuksen tunteen. SSRI:t ovat serotoniinin takaisinoton estäjiä eli ne lisäävät serotoniinipitoisuuksia aivoissa. (Partonen ym. 2011: 732-736)



### **2.1.3 Kaksisuuntainen mielialahäiriö**

Kaksisuuntainen mielialahäiriö alkaa yleensä nuoruusiässä tai nuorella aikuisiällä ja siihen kuuluu maanisten ja depressiivisten jaksojen vaihtelua. Jaksojen välillä henkilö voi olla täysin oireeton. Perinnöllisyydellä on suuri vaikutus sairauden puhkeamiseen, jopa 60-90 %. Ainakin noin 1 % aikuisista sairastaa kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Kaksisuuntainen mielialahäiriö jaetaan kahteen tyyppiin. Tyypin 1 häiriössä esiintyy maanisia, depressiivisiä ja sekamuotoisia jaksoja. Tyypissä 2 on masennus- ja hypomaanisia jaksoja, mutta ei koskaan maanisia jaksoja. Sairausjaksot voivat esiintyä yksittäisinä tai monivaiheisinä. Maniassa potilaan mieliala on kohonnut normaalista poikkeavalla tavalla ja esimerkiksi aktiivisuus, puheliaisuus ja itsetunto ovat kohonneet. Maniavaiheeseen voi liittyä myös ärtyisyys ja vähentynyt unentarve. Hypomania on manian lievempi muoto ja oireet ovat siinä myös lievemmat (Huttunen 2018a). Sairauteen liittyy itsetuhokäyttämisen riski erityisesti sekamuotoisissa vaiheissa ja masennusvaiheissa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkesuosituksena ovat mielialaa tasaavat lääkkeet kuten litium ja mielialaa tasaavat epilepsia- ja psykoosilääkkeet. Mielialaa tasoittavia lääkkeitä käytetään sekä mania- että masennusvaiheessa, mutta masennusta voidaan hoitaa näiden lisäksi masennuslääkkeillä ja aivojen sähköhoidolla. Psykososiaalinen hoito sisältää yksilö-, ryhmä- tai perhehoitoa. (Kaksisuuntaisen mielialahäiriön Käypä hoito 2013, Isometsä 2011a: 194-217)

### **2.1.4 Masennus**

Masennusta sairastaa noin 5 % suomalaisista aikuisista. Erilaisia masennustiloja voivat olla psykoottinen masennus, somaattinen oireyhtymä, epätyypillinen masennustila, synnytyksen jälkeinen masennustila, vuodenaikaan liittyvä masennustila ja krooninen masennustila. Masennustiloissa masentuneen mielialan lisäksi muita oireita ovat kiinnostuksen tai mielihyvän menetys, uupumus, itseluottamuksen puute, kohtuuton itsekritiikki tai perusteeton syyllisyyden tunne, toistuvat itsetuhoiset ajatukset tai itsetuhoinen käytös, vaikeus tehdä päätöksiä, keskittymiskyvyttömyys, psykomotorinen hidastuminen tai kiihtyneisyys, unihäiriöt, ruokahalun ja painon muutokset. Masennuksen taustalla ovat perinnölliset ja ympäristöön liittyvät syyt. Masennuksen riskiä lisäävät

biologinen alttius, synnynnäinen temperamentti, lapsuusiän traumaattiset tapahtumat ja ajankohtaiset kuormittavat elämänmuutokset. Masennus voi olla yksinään (unipolaari) tai liittyä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (bipolaari). Psykoottisessa masennuksessa masennusoireiden lisäksi potilaan todellisuudentaju pettää. Hänellä voi olla harhaluuloja, aistiharhoja tai harvinainen depressiivinen stupor eli sulkutila. Masennuksen lääkehoitoon kuuluvat masennuslääkkeet, joita ovat trisykliset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja muut masennuslääkkeet. Psykoottisessa masennuksessa masennuslääkkeiden ohella käytetään psykoosilääkkeitä. Lääkehoidon lisäksi voidaan antaa psykoterapiaa. Sähköhoitoa voidaan käyttää vaikean masennuksen ja psykoottisen masennuksen hoidossa. (Masennuksen Käypä hoito 2020, Isometsä 2011b: 154-193, Huttunen 2018b)

## **2.2 Psykoosilääkkeet**

### **2.2.1 Yleistä**

Psykoosilääkkeiden tärkeimmät käyttöaiheet ovat skitsofrenia ja muut psykoosit. Lisäksi virallinen indikaatio on kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Psykoosilääkkeitä kutsutaan antipsykooteiksi ja niillä pyritään vähentämään psykoottisia oireita ja ehkäisemään pahenemis- ja uusiutumisvaiheita. Lääkkeet jaetaan perinteisiin (klassisiin) ja toisen polven (atyyppisiin) psykoosilääkkeisiin. Perinteisillä psykoosilääkkeillä esiintyy enemmän ekstrapyramidaalioireita kuin toisen polven lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että perinteisten psykoosilääkkeiden vaikutus kohdistuu suurimmaksi osaksi yhden reseptorin salpaukseen, dopaminergisiin D<sub>2</sub>-reseptoreihin, kun taas toisen polven psykoosilääkkeet vaikuttavat samaan aikaan moniin erilaisiin reseptoreihin. Psykoosilääkkeiden vaikutus alkaa melko hitaasti, monien viikkojen kuluttua, vaikka reseptorisalpaus tapahtuu minuuttien - tuntien kuluessa lääkkeen otosta.

Perinteisten psykoosilääkkeiden vaikutus kohdistuu dopaminergisten D<sub>2</sub>-reseptorien salpaukseen. Skitsofreniassa dopamiiniaktiivisuus on suurentunut aivoissa olevissa hermoradoissa, nigrostriataalisessa ja mesolimbisessä radassa. Dopamiinireseptorien salpauksella hoidetaan skitsofrenian positiivisia oireita. Skitsofrenian negatiivisiin oireisiin

lääkkeillä ei ole niin suurta vaikutusta. Haloperidoli, klooripromatsiini, levomepromatsiini, perfenatsiini, tsuklopentiksoli ja sulpiridi ovat perinteisiä psykoosilääkkeitä.

Toisen polven lääkkeisiin kuuluvat klotsapiini, risperidoni, paliperidoni, olantsapiini, ketiapiini, tsiprasidoni, sertindoli, aripipratsoli, asenapiini, iloperidoni ja lurasidoni. Toisen polven psykoosilääkkeet vaikuttavat yhtä aikaa moniin eri keskushermoston reseptoreihin kuten D<sub>1</sub>-D<sub>4</sub> (dopamiinireseptorit), 5-HT (serotoniinireseptorit), alfa -reseptoreihin (adrenergiset), M<sub>1</sub> (muskariinireseptorit) ja H<sub>1</sub> (histamiinireseptorit) (Korpi ym. 2019: 431-433). Samanaikainen serotoniinireseptorin salpaus vähentää dopamiinireseptori D<sub>2</sub> salpausta, jolloin myös D<sub>2</sub>-reseptorin salpaukseen liittyvät haittavaikutukset vähenevät. Monien reseptorivaikutusten vuoksi näiden uudempien psykoosilääkkeiden ajatellaankin tehoavan myös masennusoireiden ja ahdistusoireiden hoidossa. (Partonen ym. 2011: 737-741). Klotsapiini on sekä perinteisiä että toisen polven psykoosilääkkeitä tehokkaampi joidenkin skitsofreniaa sairastavien joukossa. Klotsapiini lievittää skitsofrenian negatiivisia oireita ja vähentää itsetuhoista käytöstä. Risperidonia, olantsapiinia, ketiapiinia, aripipratsolia ja tsiprasidonia käytetään skitsofrenian negatiivisten oireiden lievittämisen ohella myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön manian ja depressiojaksojen hoidossa (Huttunen 2018a)

### ***2.2.2 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset psykooseissa***

Kaikilla psykoosilääkkeillä on lähes samanlainen teho skitsofrenian positiivisiin oireisiin. Toisen polven lääkkeillä on parempi teho skitsofrenian negatiivisiin oireisiin, mutta teho negatiivisiin ja kognitiivisiin oireisiin on vähäisempi kuin positiivisiin oireisiin (Skitsofrenian Käypä hoito 2020).

Perinteiset ja toisen polven psykoosilääkkeet eroavat vaikutusmekanismiltaan ja täten myös haittavaikutuksiltaan. Koska perinteisten psykoosilääkkeiden vaikutusmekanismi perustuu dopamiinireseptorien salpaukseen, ne aiheuttavat Parkinsonin taudin kaltaisia ekstrapyramidaalioireita, joita ovat esimerkiksi lihasjäykkyys, liike-esto ja vapina. Muita ekstrapyramidaalioireita ovat dystoniat (tahattomat liikkeet), akatisia (ruumiillinen levottomuus) ja maligni neuroleptioireyhtymä, jossa oireina ovat lihasjäykkyys, nielemisvaikeudet, hypertermia ja takykardia. D<sub>2</sub>-reseptorien salpaukseen liittyy myös

suurentunut prolaktiinin erityys aivolisäkkeestä, joka voi aiheuttaa rintojen arkuutta, kuukautishäiriöitä, maidoneritystä ja infertiliteettiä sekä naisilla että miehillä.

Toisen polven psykoosilääkkeet vaikuttavat moniin eri reseptoreihin elimistössä, mutta niiden pääasiallisena vaikutuskohteena ovat serotoniinireseptorit. Haittavaikutukset ovat näillä lääkkeillä enemmän metabolisia kuin perinteisillä psykoosilääkkeillä. Metaboliset haittavaikutukset ovat esimerkiksi väsymys, huimaus, päänsärky, ummetus, pahoinvointi, painonnousu, syljen erityksen lisääntyminen. Metabolisten haittojen lisäksi ne voivat vaikuttaa sydämeen pidentämällä QTc -aikaa ja aiheuttamalla rytmihäiriöitä. Psykoosilääkkeiden muita haittavaikutuksia ovat sedaatio (joillakin lääkkeillä pyritään tähän), suun kuivuminen, diabetes, seksuaalitoimintojen häiriöt, verisolujen määrien muutokset ja lämmönsäätelyn häiriöt.

### **2.3 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off-label -käytössä**

Epätyypillisiä psykoosilääkkeitä käytetään yleisesti off-label agitaatioon dementiassa, ahdistuneisuuteen ja pakko-oireiseen häiriöön. Muita käyttöaiheita ovat syömishäiriöt, posttraumaattinen stressihäiriö, unettomuus, persoonallisuushäiriö, masennus ja päihteiden väärinkäyttö. Tutkimukset ovat osoittaneet, että off-label -käytössä voi olla tehoa esimerkiksi masennuksen, ahdistuksen ja unettomuuden hoidossa (Gao ym. 2011, Maglione ym. 2011, Maher ym. 2011, Maneeton ym. 2016). Masennuksen Käypähoidon mukaan lääkeresistentissä masennuksessa SSRI -lääkkeeseen voidaan yhdistää toisen polven psykoosilääke. Tällainen yhdistelmähoito suositellaan tehtäväksi vain psykiatrian erikoislääkärin tai asiaan perehtyneen muun lääkärin toimesta. Lisäksi Käypähoidossa todetaan, että toisen polven psykoosilääke, ketiapiini, on pieninä 50–300 mg:n annoksina tehokas depression hoidossa myös ainoana lääkehoitona eli monoterapiana. Tämänkin hoito on lääkkeen haittavaikutusten vuoksi suositeltavaa rajata erikoissairaanhoidon.

Kliinisten tutkimusten mukaan psykoosilääkkeiden haitat off-label -käytössä ovat hyvin samanlaisia kuin psykoosien hoidossa. Psykoosilääkkeiden teho ja haitat voivat kuitenkin jossain määrin olla erilaiset off-label -käyttäjillä ja psykoosia sairastavilla. Tähän on syynä se, että tautien mekanismit ovat erilaiset ja psykoosilääkkeiden käyttäytyminen elimistössä vaihtelee. Esimerkiksi Pohjois-Suomen syntymäkohortissa 1966 off-label -käyttäjillä

suurempi psykoosilääkeannos oli yhteydessä vakavampiin itsetuhoajatuksiin (Rissanen 2015).

### ***2.3.1 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off-label -käytössä unipolaarisessa masennuksessa***

Hain syksyllä 2016 PubMed-tietokannasta katsauksia psykoosilääkkeiden off-label -käytöstä ja niiden hyödyistä ja haitoista unipolaarin masennuksen hoidossa. Hakusanoina käytin *antipsychotic off label, antipsychotics AND off-label, antipsychotics AND depression AND side effects, antipsychotics AND depression AND adverse effects, side effects of antipsychotics off-label use*. Katsauksia löytyi kahdeksan ja ne on kuvattu Liitteessä 1.

Kaikissa kahdeksassa katsauksessa päädyttiin siihen, että psykoosilääkkeet ovat tehokkaita masennuksen hoidossa. Viidessä katsauksessa psykoosilääkkeitä verrattiin placeboon ja niissä kaikissa psykoosilääkkeet olivat teholtaan parempia kuin placebo (Nelson ym. 2009, Kato & Chang 2013, Spielmans ym. 2013, Zhou ym. 2015, Bruijnzeel & Tandon 2016). Kahdessa katsauksessa antipsykootit olivat placeboa tehokkaampia sekä vasteen saavuttamisessa että oireiden lievittymisessä (Kato & Chang 2013, Nelson ym. 2009). Kahdessa katsauksessa (Nelson ym. 2009, Zhou ym. 2015) mainittiin, että eri psykoosilääkkeiden välillä ei ollut eroa tehokkuudessa. Wrightin ja kumppaneiden (Wright ym. 2013) katsauksen mukaan risperidoni alensi merkittävästi itsetuhoajatuksia, mielialaoireita ja impulsiivisuutta. Kahdessa katsauksessa (Bruijnzeel & Tandon 2016, Citrome 2015) tutkittiin uutta psykoosilääkettä, brexpipratsolia. Vain kolmessa alkuperäistutkimuksessa (Bruijnzeel & Tandon 2016) tutkittu lääke, brexpipratsoli, oli tehokkaampi tai merkitsevästi tehokkaampi verrattuna placeboon. Brexpipratsolilla oli vain muutamia haittavaikutuksia. Toisen katsauksen (Citrome 2015) tutkimuksissa brexpipratsoli oli hyvin siedetty ja vain 3 % masennusta sairastavista keskeytti tutkimuksen. Eniten tutkitut psykoosilääkkeet olivat kuitenkin aripipratsoli, ketiapiini, olantsapiini + fluoksetiini -yhdistelmä, olantsapiini ja risperidoni. Ne olivat tutkimusten mukaan tehokkaampia tai merkitsevästi tehokkaampia kuin placebo ja hyödyllisiä masennuksen lisälääkityksenä. (Liite 1)

Kahdeksassa löytämässäni katsauksessa tutkimuksien määrät vaihtelivat 3-47 välillä, joista suurin osa oli valmiita tutkimuksia ja osassa katsauksia käytettiin myös keskeneräisiä tutkimuksia ja keskeneräisten tutkimuksien abstrakteja. Tutkittavien määrä vaihteli näissä tutkimuksissa 1 485-5 085 välillä. Monessa katsauksessa seurannat olivat 4-12 viikkoa, mutta kahdessa katsauksessa tutkimuksien pituus oli 52 ja 56 viikkoa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia tutkimuksissa olivat akatisia, painonnousu, sedaatio ja pahoinvointi. Kahdessa katsauksessa (Zhou ym. 2015, Nelson ym. 2009) suurempi osa tutkittavista keskeytti tutkimuksen haittavaikutuksien vuoksi placeboryhmään verrattuna. Yhden katsauksen mukaan (Zhou ym. 2015) risperidonilla ei ollut merkittäviä haittavaikutuksia, kun taas monessa muussa tutkimuksessa risperidonilla oli paljon haittavaikutuksia. Kahdessa katsauksessa (Spielmans ym. 2013, Wright ym. 2013) todettiin, että psykoosilääkkeillä oli yleisimpien haittavaikutuksien lisäksi paljon muitakin haittoja kuten ekstrapyramidaalioireita, epänormaaleja laboratoriotuloksia, ödeemaa, päänsärkyä ja kipua. Katsauksissa esille tulleet haittavaikutukset ovat hyvin samanlaisia kuin psykoosien hoidossa (mm. ketiapiinilla ja olantsapiinilla) ilmenevät haitat kuten painonnousu, sedaatio ja muutokset metaboliassa. Spielmansin ja Wrightin katsauksissa raportoitiin epätyypillisillä psykoosilääkkeillä ekstrapyramidaalioireita, jotka ovat yleisempiä ensimmäisen polven psykoosilääkkeillä. (Liite 1)

Psykoosilääkkeiden off-label -käyttöä masennuksessa on tutkittu aiemmin lähinnä valikoiduissa, kohtalaisen lyhyissä kliinisissä tutkimuksissa. Näissä psykoosilääkkeillä on osoitettu olevan tehoa masennuksen hoidossa. Yhdessä naturalistisessa aineistossa, Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa, off-label -käyttö liittyi yllättävästi vakavampiin itsetuhoajatuksiin (Rissanen ym. 2012). Kliinisessä työssä potilaita seurattaessa psykoosilääkkeiden hyödyt voivat jäädä epäselviksi ja haittoja ilmaantuu usein. On siis vielä epäselvää, kuinka paljon hyötyä ja haittoja psykoosilääkkeiden off-label -käytöllä on. Tämän vuoksi aiheesta tarvitaan lisää tutkimuksia erityisesti naturalistisissa aineistoissa.

### 3 OMAN TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää psykoosilääkkeiden off-label -käytön yleisyyttä ja sen hyötyjä ja haittoja unipolaarissa masennuksessa 46-vuotiaiden yleisväestöaineistossa. Vastemuuttujina tutkimuksessani olivat psyykkiset oireet ja metaboliemarkkerit. Tutkittuja psyykkisiä oireita olivat masennus- ja ahdistuneisuusoireet, unettomuus ja itsetuhoajatukset. Metaboliemarkkereina tutkittiin triglyseridejä, HDL- ja LDL-kolesterolia, verensokeria ja vyötärönypärystä. Aineistona käytin Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohorttia (Kohortti 66) ja erityisesti sen 46-vuotistutkimusta. Hypoteesina oli, että masennusta sairastavilla off-label -käyttäjillä on enemmän psyykkisiä oireita ja metaboliahäiriöitä kuin niillä masennusta sairastavilla, jotka eivät käytä psykoosilääkkeitä.

## 4 MENETELMÄT

### 4.1. Aineisto

#### *4.1.1. Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortti*

Pohjois-Suomen syntymäkohortit (vuoden 1966 ja vuoden 1986) ovat epidemiologisia pitkittäistutkimuksia, joiden tarkoituksena on tutkia geenien ja biologisten, sosiaalisten ja käyttäytymiseen liittyvien riskitekijöiden osuutta sairauksiin (Oulun yliopisto 2020). Kohortti 66 koostuu lapsista, joiden laskettu aika oli vuonna 1966 (N= 12 231). Heidän seuraaminen aloitettiin jo raskauden aikana raskausviikolla 24. Tässä tutkimuksessa tarkastelin erityisesti Kohortin 66 46-vuotistutkimusta, jossa tutkittaville tehtiin klinisiä tutkimuksia ja he vastasivat myös heille tehtyihin kyselyihin (Oulun yliopisto: 46-year follow-up study 2020).

#### *4.1.2. Masennusta sairastavien henkilöiden määrittely*

Vuonna 2012 Kohortin 66 jäsenille tehtiin 46-vuotistutkimus, johon osallistui yhteensä 6 770 kohortin jäsentä. Heistä 149:llä oli ollut jossain vaiheessa elämää psykoosisairaus rekisteritietojen perusteella. Hoitoilmoitusrekistereistä poimittiin henkilöt, joilla oli masennusdiagnoosi viimeisen viiden vuoden ajalta ennen 46-vuotistutkimusta. Tästä ryhmästä poistettiin vielä ne henkilöt, joilla oli ollut masennusdiagnoosin lisäksi psykoosidiagnoosi missä vaiheessa tahansa elämää rekistereiden perusteella. Henkilöitä, joilla oli ollut masennusdiagnoosi, jäi yhteensä 180 ja heistä 21 oli psykoosilääkkeen off-label -käyttäjiä, jotka muodostavat tapaukset -ryhmän.

#### *4.1.3. Psykoosilääkkeiden käytön tietojen keruu ja off-label -käyttö masennusta sairastavilla*

Tutkittavilta kysyttiin senhetkisestä lääkkeiden käytöstä ja vuorokausiannoksesta kyselylomakkeella 46-vuotistutkimuksessa. Kohortissa 66 yhteensä 180 tutkittavaa sairasti masennusta ja heistä 21 käytti psykoosilääkettä off-label. Psykoosilääkkeet on luokiteltu niiden kemiallisen rakenteen perusteella ATC-koodien mukaisesti luokkiin (WHO



Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology 2020). Luokittelu perustuu siihen, mihin elimeen lääke vaikuttaa ja mitkä ovat niiden terapeuttiset, farmakologiset ja kemialliset ominaisuudet. N-kirjain viittaa siihen, että lääkkeet vaikuttavat hermostoon. Psykoosilääkkeet kuuluvat luokkaan N05A (psykoosilääkkeet) ja N06CA (masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden yhdistelmä). Näiden luokkien lääkkeitä käyttävät henkilöt luokiteltiin tässä tutkimuksessa psykoosilääkkeiden käyttäjiksi.

#### ***4.1.4. Psykoosilääkeannoksen määrittely***

Tutkittavilta määritettiin 46-vuotistutkimushetkellä psykoosilääkkeiden vuorokausiannos, joka muutettiin klooripromatsiiniannokseksi eli CPZ-ekvivalentiksi. CPZ-ekvivalentti kertoo, kuinka paljon psykoosilääkettä tarvitaan, jotta sen tehokkuus olisi sama kuin klooripromatsiinin. (Rissanen 2015)

#### ***4.1.5. Ryhmät***

Kohortti 66 jaettiin analyysyjä varten kolmeen eri ryhmään. Tapaukset -ryhmässä oli 21 masennusta sairastavaa psykoosilääkkeitä off-label käyttävää henkilöä. Vertailuryhmään 1 kuului masennusta sairastavat henkilöt, joilla ei ollut ollut psykoosia eivätkä he käyttäneet psykoosilääkkeitä (N= 159). Vertailuryhmässä 2 oli muut Kohortin 66 46-vuotistutkimukseen osallistuneet jäsenet (N= 6 492).

## **4.2. Vastemuuttajat**

### ***4.2.1. Masennusoireiden, ahdistuneisuusoireiden, unettomuuden ja itsetuhoajatusten tietojen keruu***

Masennus- ja ahdistuneisuusoireiden määrää tutkittiin HSCL-25 -kyselyn (The Hopkins Symptom Check List-25) avulla (Liite 2). Kyselyssä on 25 kysymystä masennukseen ja ahdistuneisuuteen liittyvistä oireista. Masennuskysymyksiä on 15 ja ahdistuneisuuteen liittyviä kysymyksiä 10. Vastausvaihtoehtoja kussakin kysymyksessä on neljä: 1 = ei ollenkaan, 2 = vähän, 3 = jonkin verran ja 4 = paljon. Jos vastaajan keskiarvo masennus-

tai ahdistuneisuusoireista ylittivät 1,75, oli hänellä merkittävä määrä masennus- ja ahdistuneisuusoireita.

Unettomuudelle ja itsetuhoisuudelle on molemmille yksi kysymys. Myös näille vastausvaihtoehdot on luokiteltu numeerisina yhdestä neljään kuten masennus- ja ahdistuneisuusoireille. Vastausvaihtoehdot yhdistettiin kaksiluokkaiseksi: 1 = ei ollenkaan tai vähän, 2 = jonkin verran tai paljon. Näin saatiin kaksi vaihtoehtoa, oliko tutkittavalla merkittävää unettomuutta ja/tai itsetuhoisuutta vai ei.

#### ***4.2.2. Metabolia-arvojen tietojen keruu***

Kohortin 66 46-vuotistutkimuksessa mitattiin tutkittavien metabolia-arvoja. Omassa tutkimuksessani keskityimme joihinkin mitattuihin metabolia-arvoihin, joita olivat veren HDL- ja LDL-kolesterolien paastoarvot, triglyseridit ja verensokeri. Tämän lisäksi otimme tutkimukseeni mukaan tutkittavien vyötärön ympäryksen.

#### **4.3. Tilastolliset menetelmät**

Aineiston taustamuuttujien esittämisessä käytettiin suoria jakaumia. Luokka-asteikollisia taustamuuttujia verrattiin tapausten ja vertailuryhmien välillä ristiintaulukoinnin ja khiin neliön -testin avulla. Psykiatristen sairaalahoitopäivien määrät esitetään mediaanien ja kvartiilivälien avulla ja niitä verrattiin ryhmien välillä Mann Whitney U-testillä. HSCL-mittarin masennus- ja ahdistuneisuusoireet, itsetuhoisuus ja nukahtamisvaikeudet analysoitiin käyttämällä ristiintaulukoinnin ja khiin neliön -testiä. Psykkisten oireiden osuus psykoosilääkkeitä paljon käyttävillä analysoitiin myös khiin neliön -testillä. Metaboliemarkkerit esitetään keskiarvon ja keskihajonnan avulla ja niitä vertailtiin ryhmien välillä riippumattomien ryhmien t-testillä. Tapauksia verrattiin kaikissa analyyseissä erikseen vertailuryhmään 1 ja vertailuryhmään 2. P-arvon merkitsevyyden rajana käytettiin  $< 0,05$ . Lisäksi psykkisten oireiden ja psykoosilääkkeen määrän (CPZ) välistä yhteyttä arvioitiin graafisesti hajontakuviolla ja näiden välille laskettiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimet. Analyysit tehtiin käyttäen tilastoanalyysiohjelmaa IBM SPSS Statistics 24.0.

## 5 TULOKSET

### 5.1 Aineiston kuvailu

Tutkimusaineistossani on kolme ryhmää, jotka on kuvattu Taulukossa 1. Tapaukset -ryhmään kuuluvat masennusta sairastavat psykoosilääkkeitä off-label käyttävät henkilöt ja heitä oli 11,7 % kaikista henkilöistä, joilla oli ollut masennusdiagnoosi viimeisen 5 vuoden aikana.

Tapausten ja vertailuryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja sukupuolella ja peruskoulutuksessa. Kaikissa ryhmissä naisia oli yli puolet ryhmän jäsenistä. Tapaukset -ryhmässä naisia oli 14 (66,7 %) ja miehiä 7 (33,3 %) ja vertailuryhmässä 1 vastaavasti 103 (64,8 %) ja 56 (35,2 %). Kaikissa ryhmissä yleisin koulutusaste oli keskimääräinen peruskoulutus (yli 50 %) ja toiseksi yleisin oli korkea koulutus (yli 40 %).

Tapaukset olivat olleet tilastollisesti merkitsevästi useammin psykiatrisessa sairaalahoidossa kuin verrokkit 1 ja 2. Tapauksilla oli myös tilastollisesti merkitsevästi enemmän psykiatrisia sairaalahoitopäiviä verrattuna molempiin vertailuryhmiin. Psykiatrisista diagnooseista ahdistuneisuushäiriö oli yleisin jokaisessa ryhmässä; tapaukset -ryhmässä 12:lla (57,1 %), vertailuryhmässä 1 60:llä (37,7 %) ja vertailuryhmässä 2 210:llä (3,2 %). Ahdistuneisuushäiriön ja persoonallisuushäiriön esiintyvyyden erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä tapausten ja vertailuryhmän 1 välillä. Ne olivat kuitenkin tilastollisesti merkitseviä tapausten ja vertailuryhmän 2 välillä. Tapauksilla oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän alkoholiin liittyviä päihdehäiriöitä verrattuna molempiin vertailuryhmiin. Tapaukset -ryhmässä niitä esiintyi 8:lla (38,1 %), vertailuryhmässä 1 26:lla (16,4 %) ja vertailuryhmässä 2 137:llä (2,1 %).

**Taulukko 1:** Taustatekijät psykoosilääkkeiden off-label -käyttäjillä ja vertailuryhmissä.

	Masennus ja psykoosilääke (21 henkilöä)	Masennus, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 1 (159 henkilöä)	Muut kohortin jäsenet, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 2 (6492 henkilöä)	
	Lkm (%)	Lkm (%)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
Sukupuoli			>0,999	0,279
Nainen	14 (66,7)	103 (64,8)		3506 (54,0)
Mies	7 (33,3)	56 (35,2)		2986 (46,0)
Peruskoulutus			>0,999	>0,999
Matala	0 (0,0)	1 (0,6)		34 (0,5)
Keskimääräinen	12 (57,1)	91 (57,6)		3568 (55,4)
Korkea	9 (42,9)	66 (41,8)		2844 (44,1)
Psykiatristen sairaalahoitopäivien määrä Md (IQR)	31,0 (0,0 – 119,5)	0,0 (0,0 – 4,0)	<0,001	0,0 (0,0 – 0,0)
Psykiatrisia sairaalahoitoja			0,002	<0,001
Kyllä	14 (66,7)	49 (30,8)		308 (4,7)
Ei	7 (33,3)	110 (69,2)		6184 (95,3)
Rekistereistä saadut psykiatriset diagnoosit koko elinajalta				
Ahdistuneisuushäiriö	12 (57,1)	60 (37,7)	0,101	210 (3,2)
Persoonallisuushäiriö	6 (28,6)	20 (12,6)	0,090	50 (0,8)
Päihdehäiriö (alkoholi)	8 (38,1)	26 (16,4)	0,023	137 (2,1)

Lkm = lukumäärä. Md = mediaani. IQR = kvartiiliväli. <sup>1</sup> Tapaukset vs. vertailuryhmä 1. <sup>2</sup> Tapaukset vs. vertailuryhmä 2.

## **5.2 Psykoosilääkkeiden käyttäjien masennusoireet, ahdistuneisuusoireet, unettomuus ja itsetuhoisuus**

Taulukossa 2 kuvataan merkittävien psyykkisten oireiden määrää tapaukset -ryhmässä ja vertailuryhmissä. Oireet on jaettu masennus- ja ahdistuneisuusoireisiin, itsetuhoajatuksiin ja nukahtamisvaikeuksiin. Tapausten ja vertailuryhmän 1 välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja psyykkisissä oireissa. Tapauksilla oli kuitenkin prosentuaalisesti useammin merkittäviä masennusoireita, itsetuhoajatuksia ja nukahtamisvaikeuksia verrattuna vertailuryhmään 1. Tapauksista 71,4 %:lla ja vertailuryhmästä 1 53,5 %:lla oli merkittäviä masennusoireita. Itsetuhoajatuksia oli tapauksilla 23,8 %:lla ja vertailuryhmässä 1 9,4 %:lla. Nukahtamisvaikeuksia oli näillä ryhmillä vastaavasti 57,1 %:lla ja 34,6 %:lla.

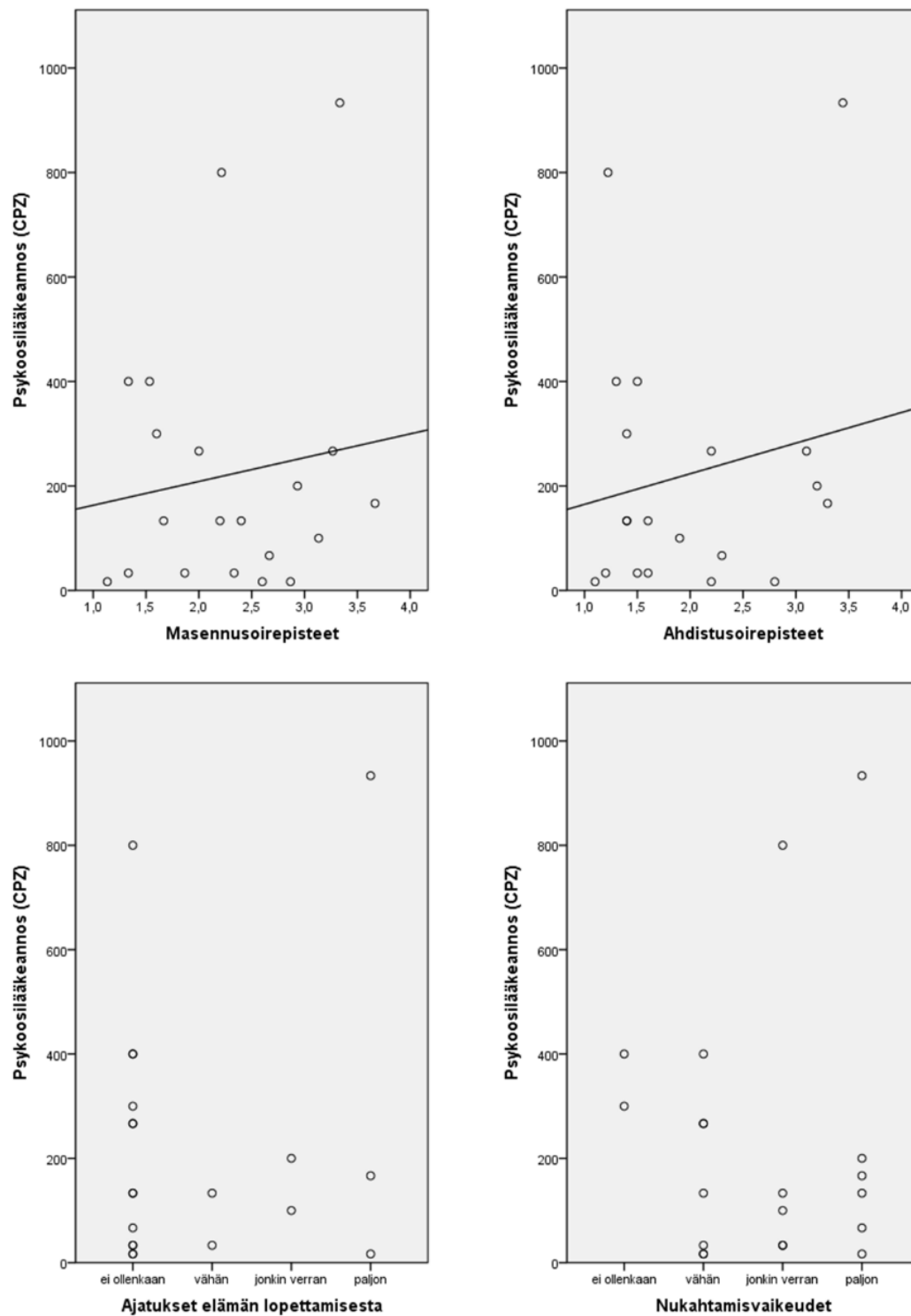
**Taulukko 2:** Merkittävien psyykkisten oireiden määrä psykoosilääkkeiden off-label -käyttäjillä ja vertailuryhmissä.

		Masennus ja psykoosilääke (21 henkilöä)	Masennus, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 1 (159 henkilöä)		Muut kohortin jäsenet, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 2 (6448 henkilöä)	
		Lkm (%)	Lkm (%)	P <sup>1</sup>	Lkm (%)	P <sup>2</sup>
Merkittäviä (HSCL>1,75)	masennusoireita	15 (71,4)	85 (53,5)	0,161	782 (12,1)	<0,001
Merkittäviä (HSCL>1,75)	ahdistuneisuusoireita	9 (42,9)	59 (37,1)	0,637	471 (7,3)	<0,001
Merkittäviä	itsetuhoajatuksia	5 (23,8)	15 (9,4)	0,063	34 (0,5)	<0,001
Merkittäviä	nukahtamisvaikeuksia	12 (57,1)	55 (34,6)	0,056	519 (8,1)	<0,001

HSCL = masennus- ja ahdistuneisuusoireiden kysely. HSCL pistemäärä >1,75 tarkoittaa merkittäviä psyykkisiä oireita. <sup>1</sup>Tapaukset ja vertailuryhmä 1. <sup>2</sup>Tapaukset ja vertailuryhmä 2.

### 5.3 Psykoosilääkeannoksen yhteys oireisiin

Psykoosilääkeannoksen ja oireiden määrän yhteyttä on kuvattu hajontakuviassa (Kuvio 1). Pystyakselilla on psykoosilääkeannos klooripromatsiiniekvivalentteina/vuorokausi ja vaaka-akselilla on psyykkisten oireiden pistemäärä, jossa korkeampi pistemäärä tarkoittaa vakavampia oireita. Psykoosilääkkeen vuorokausiannoksen ja psyykkisten oireiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä (masennusoirepisteet, korrelaatiokerroin: 0,07, ahdistuneisuusoirepisteet: 0,10, itsetuhoajatukset: -0,03, nukahtamisvaikeudet: -0,12). Korkea lääkeannos ei siis liittynyt psyykkisten oireiden vakavuuteen. Vuorokausiannoksen mediaani oli 133,3 mg klooripromatsiiniekvivalentteina, kvartiiliväli 33,3-291,7 mg, ja minimi 16,7 mg ja maksimi 933,3 mg. Lukumäärällisesti viidellä tutkittavalla päivittäinen lääkeannos oli yli 300 mg klooripromatsiiniekvivalentteina.



Kuvio 1. Psykkisten oireiden ja psykoosilääkkeen vuorokausiannoksen (klooripromatsiiniekvivalenteina) väliset hajontakuviot.



#### 5.4 Psykoosilääkkeiden käyttäjien metabolia-arvot

Metaboliamarckkereista vain triglyseridit erosivat tilastollisesti merkitsevästi sekä tapausten ja vertailuryhmän 1 välillä että tapausten ja vertailuryhmän 2 välillä (Taulukko 3). Tapauksilla triglyseridiarvot olivat keskimäärin 1,92 mmol/l ja vertailuryhmässä 1 1,31mmol/l ja vertailuryhmässä 2 1,25 mmol/l.

Kolesteroliarvoissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja minkään ryhmän välillä. HDL-kolesteroli oli kuitenkin matalampi tapaukset -ryhmässä kuin vertailuryhmissä 1 ja 2; tapaukset -ryhmässä 1,44 mmol/l, vertailuryhmässä 1 1,58 mmol/l ja vertailuryhmässä 2 1,55 mmol/l. LDL-kolesteroli oli korkeampi tapaukset -ryhmässä verrattuna kumpaankin vertailuryhmään. LDL-kolesteroli oli tapaukset -ryhmässä 3,57 mmol/l ja molemmissa vertailuryhmissä lähes samat; ryhmässä 1 3,44 mmol/l ja ryhmässä 2 3,45 mmol/l. Myöskään paastoverensokeriarvo ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi ryhmien välillä. Tapaukset -ryhmässä arvot (5,62 mmol/l) olivat pienemmät kuin vertailuryhmässä 1 (5,72 mmol/l), mutta suuremmat kuin vertailuryhmässä 2 (5,51 mmol/l).

Vyötärönympäryys oli suurempi tapaukset -ryhmässä kuin kummassakaan vertailuryhmässä. Ryhmien välinen ero ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Naisilla vyötärönympäryys vaihteli enemmän kuin miehillä kaikissa ryhmissä. Keskimääräisen vyötärönympäryksen ero oli naisilla suurimmillaan 5,7 cm ja miehillä 8,3 cm ja nämä erot olivat tapaukset -ryhmän ja vertailuryhmän 2 välillä. (Taulukko 3).

**Taulukko 3:** Tutkittavien metabolia-arvot.

	Masennus ja psykoosilääke (17 henkilöä)		Masennus, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 1 (116-123 henkilöä)			Muut kohortin jäsenet, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 2 (5 142-5 248 henkilöä)		
	Lkm	Keskiarvo (keskihajonta)	Lkm	Keskiarvo (keskihajonta)	P <sup>1</sup>	Lkm	Keskiarvo (keskihajonta)	P <sup>2</sup>
HDL-kolesteroli (mmol/l)	17	1,44 (0,40)	123	1,58 (0,42)	0,187	5248	1,55 (0,39)	0,223
LDL-kolesteroli (mmol/l)	17	3,57 (1,19)	123	3,44 (1,00)	0,612	5248	3,45 (0,92)	0,602
Triglyseridit (mmol/l)	17	1,92 (1,09)	123	1,31 (0,79)	0,005	5248	1,25 (0,82)	0,001
Paastoverensokeri (mmol/l)	17	5,62 (0,59)	123	5,72 (1,71)	0,816	5142	5,51 (0,86)	0,583
Vyötärön ympärys (cm)								
Naiset	11	92,4 (17,6)	77	90,7 (17,0)	0,757	2903	86,7 (12,8)	0,309
Miehet	6	105,5 (6,1)	39	99,6 (10,1)	0,176	2246	97,1 (11,7)	0,082

## 6 POHDINTA

### 6.1 Omat päätulokset

Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortin aineistossa masennusta sairastavilla off-label -käyttäjillä esiintyi muita masentuneita useammin merkittäviä psyykkisiä oireita, vaikkakaan tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Psykoosilääkeannoksen ja psyykkisten oireiden määrän välillä ei ollut tilastollista yhteyttä. Metaboliemarkkereista triglyseridit olivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän koholla off-label -käyttäjillä kuin ei-psykoosilääkkeitä käyttävillä. Heillä oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän sairaalahoitopäiviä ja sairaalahoitajaksoja verrattuna masennusta sairastaviin ei-psykoosilääkkeitä käyttäviin tutkittaviin. Heillä oli myös useammin ahdistuneisuushäiriö tai persoonallisuushäiriö, vaikkakaan tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Off-label -käyttäjillä oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi enemmän alkoholiin liittyviä päihdehäiriöitä verrattuna masennusta sairastaviin ei-psykoosilääkkeitä käyttäviin tutkittaviin.

Psyykkisten oireiden suurempi määrä psykoosilääkkeiden off-label -käyttäjillä voi osittain johtua vakavammasta masennuksesta. Off-label -ryhmään on voinut valikoitua vakavammin oireilevia masennusta sairastavia tutkittavia kuin vertailuryhmän 1 jäsenet. Tätä voisi tukea myös off-label -käyttäjien suurempi sairaalahoitojen määrä. Triglyseridien korkeampi pitoisuus off-label -käyttäjillä voi johtua psykoosilääkkeiden farmakodynamiikasta eli, miten lääkeaine elimistössä vaikuttaa. Psykoosilääkkeet voivat nostaa triglyseridejä vaikuttamalla insuliiniresistenssiin tai lisäämällä ruokahalua ja tätä kautta painoa. Metaboliset haitat ovat psykoosilääkkeiden yleinen haittavaikutus. Tapaukset-ryhmän jäsenet voivat olla myös vakavammin masentuneita, eivätkä sen takia jaksa huolehtia terveellisistä elämäntavoista.

Tutkimukseni off-label -käyttäjillä oli enemmän masennusta, unettomuutta ja itsetuhoisuutta. On mahdollista, että psykoosilääkkeet eivät tehoa riittävästi näihin oireisiin. On myös mahdollista, että psykoosilääkkeet aiheuttavat haittavaikutuksena psyykkisiä oireita off-label -käyttäjillä. Psykoosilääkkeiden haittavaikutukset liittyvät D<sub>2</sub>-reseptoreihin sitoutumiseen. Mitä suurempi sitoutuminen D<sub>2</sub>-reseptoriin on, sitä suuremmat

ovat tietyt haittavaikutukset. Lääkeaine estää dopamiinireseptorin toimintaa mesokortikolimbisessä dopamiinijärjestelmässä, joka aiheuttaa tietynlaisia sivuvaikutuksia kuten akatisiaa, anhedoniaa, dysforiaa ja masentuneisuutta. Tämä taas voi aiheuttaa suurentunutta itsetuhoisuutta. Vielä ei kuitenkaan tiedetä tarpeeksi, miten D<sub>2</sub>-reseptorien estäminen vaikuttaa ei-psykoosia sairastavilla. (Rissanen 2015).

## 6.2 Omien tulosten vertailu aiempiin tuloksiin

Psykoosilääkkeillä on tunnetusti paljon haittavaikutuksia sekä neurologisia että metabolisia. Koko ajan yritetään löytää uusia psykoosilääkkeitä, joilla olisi tehoa mutta myös vähemmän lääkkeiden aiheuttamia haittoja. Kohortin 66 jäseniltä tutkittiin metabolia-arvoja 46-vuotistutkimuksessa ja niistä voidaan nähdä samankaltaisia tuloksia kuin aiemmin on tutkittu. Kohortissa psykoosilääkkeitä käyttävillä LDL-kolesteroli, triglyseridit ja vyötärön ympärysmittä olivat hieman koholla. Aiemmissä tutkimuksissa (Spielmans ym. 2013, Wright ym. 2013, Rogoz 2013) metabolia-arvot ovat olleet korkeammat kuin placeboryhmillä. Painonnousu ja ruokahalun kasvu on myös hyvin yleistä psykoosilääkkeitä käyttävillä ja se voi näkyä Kohortissa 66 tapaukset -ryhmässä suurempana vyötärön ympäryksenä. Kohortissa HDL-kolesteroliarvot olivat matalammat psykoosilääkkeiden off-label -käyttäjillä kuin vertailuryhmässä 1. Myös aiemmissä tutkimuksissa (Spielmans ym. 2013) oli näin.

Merkittäviä masennus- ja ahdistuneisuusoireita oli kohortissa eniten psykoosilääkkeitä käyttävillä tutkittavilla; masennusoireita oli 71,4 %:lla ja ahdistuneisuusoireita 42,9 %:lla tapauksista. Aikaisempien tutkimusten mukaan psykoosilääkkeitä käyttävillä nämä oireet kuitenkin vähenivät merkittävästi (Rogoz 2013, Wright ym. 2013, Liite 1). Oman tutkimukseni tulosten vertailu aiempiin, kliinisiin tutkimuksiin on haastavaa aineistojen ja menetelmien eroavaisuuksien vuoksi. Aineistoni tapaukset -ryhmän koko oli pieni (21 henkilöä). Tutkimukseni on yleisväestöön perustuva havainnoiva tutkimus ja tutkittava aineisto heterogeenisempi oireiden ja sairauden vakavuuden kannalta kuin aiemmissä tutkimuksissa, joissa aineisto on mahdollisesti valikoidumpaa. Kohortin henkilöt ovat voineet käyttää psykoosilääkkeitä useampia kuukausia, jopa vuosia, sillä tarkkaa pituutta emme tiedä. Heidän käyttämänsä lääkemäärät vaihtelevat suuresti ja ovat pienempiä kuin aiemmissä tutkimuksissa. Emme myöskään tiedä, miten off-label -käyttäjien oireet ovat

muuttuneet aineistossani, sillä oireita tarkasteltiin vain yhdessä mittauspisteessä. Omassa tutkimuksessani en tutkinut oireiden tai metabolian muutosta kuten aiemmissa tutkimuksissa on tehty. Aineistostani ei voi siis päätellä, ovatko oireet tai metabolia-arvot laskeneet tai nousseet psykoosilääkehoidon aikana. Tulokset ovat mahdollisesti erilaisia tutkimuksissa, joissa aineisto on suurempi ja tutkimukset kestävät pidemmän aikaa. Aikaisemmissa psykoosilääkkeiden off-label -käyttöä selvittäneissä tutkimuksissa lyhyimmät seuranta-ajat kestivät vain neljä ja kuusi viikkoa, ja oireita oli arvioitu ennen lääkehoidon aloitusta ja sen jälkeen.

Yhdessä tutkimuksessa (Wright ym. 2013) psykoosilääkkeitä käyttävillä masennusta sairastavilla oli merkittävä parannus unettomuuteen ja itsetuhoisuuden vähenemiseen. Tässä tutkimuksessa oli yhteensä 108 tutkittavaa ja seuranta-aika oli keskimäärin 6-8 viikkoa. Kohortin tapaukset -ryhmässä nukahtamisvaikeuksia oli 12 (57,1 %) ja itsetuhoajatuksia 5 (23,8 %) tutkittavalla, joka oli enemmän kuin kummassakaan kohortin vertailuryhmässä.

Vaikka tutkimuksessani on puutteita, niin se on myös monelta osin hyvin tärkeä. Aiemmat tutkimukset ovat olleet randomoituja kliinisiä kokeita. Näissä on hyvin tiukat sisäänottokriteerit, jolloin aineistosta tulee yksipuolinen. Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että tutkimuksesta poissuljetaan henkilöitä, joille kliinisessä työssä aloitettaisiin psykoosilääkitys. Oman tutkimukseni aineisto on monipuolisempi, sillä se perustuu yleisväestöön. Psykoosilääkkeiden haittoja ja erityisesti pitkäaikaishaittoja off-label -käytössä ei ole tutkittu. Pitkäaikaishaittoja ovat mm. metaboliset aineenvaihdunnanhäiriöt (sokeriaineenvaihdunta, painon ja rasva-arvojen nousu), ekstrapyramidaalioireet ja väsymys. Lisäksi psykoosilääkkeiden hyötyjä ja haittoja työikäisessä väestössä ei ole tutkittu niin paljon kuin alaikäisillä ja vanhuksilla.

### **6.3 Tulosten kliininen merkitys**

Psykoosilääkkeiden off-label -käyttäjillä oli enemmän psyykkisiä oireita ei-psykoosilääkkeitä käyttäviin tutkittaviin verrattuna. Tämän perusteella lääkkeet eivät välttämättä tuo oireettomuutta ja klinikon ei siis kannata määrätä psykoosilääkkeitä masennukseen ainakaan kevyin perustein. Kirjallisuuskatsauksessa monet tutkimukset

(Zhou ym. 2015, Kato & Chang 2013, Nelson ym. 2009, Wright ym. 2013, Rogoz 2013) osoittivat, että psykoosilääkkeillä olisi hyötyä psyykkisten oireiden lievittämisessä ja remissiassa, joten näiden tietojen perustella voisi ajatella psykoosilääkkeiden käytön olevan hyödyllistä joillekin potilaille. Kliiniset tutkimukset ovat olleet kuitenkin hyvin lyhyitä, joten tietoa psykoosilääkkeiden hyödyistä ja haitoista off-label -käytössä ei ole pitkältä aikaväliltä. Triglyseridit olivat off-label -käyttäjillä enemmän koholla, joten metabolia-arvoja täytyisi muistaa seurata säännöllisin väliajoin. Jos masennusta sairastavalle on määrätty psykoosilääkkeitä, niin lääkärin tulisi seurata niiden tehoa ja haittoja ja tarvittaessa lopettaa tehoton lääke.

#### **6.4 Johtopäätökset**

Riippumatta siitä, mistä psyykkisten oireiden suurempi määrä off-label -käyttäjillä johtuu, tulosten perusteella voidaan todeta, että psykoosilääkkeet eivät tehoa riittävästi siten, että off-label -käyttäjät saavuttaisivat oireiden täydellisen remission. Tutkimukseni perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä siitä, ovatko psyykkiset oireet tai metabolia-arvot laskeneet tai nousseet psykoosilääkehoidon aikana, sillä tutkittavien psyykkisten oireiden vakavuutta tai metabolia-arvoja ei mitattu ennen psykoosilääkkeiden käytön aloittamista. Tekemäni kirjallisuuskatsauksen mukaan aiemmissa tutkimuksissa, viikkojen tai kuukausien pituisten randomoitujen kliinisten kokeiden perusteella, psykoosilääkkeiden off-label -käyttö on ollut tehokasta masennuksen hoidossa. Kuten Masennuksen Käypähoitokin toteaa, psykoosilääkkeitä voidaan käyttää masennuksen hoidossa silloin, kun masennuslääkkeistä ei ole ollut riittävästi hyötyä. Tutkimukseni perusteella tehoa ja haittoja tulee kuitenkin seurata tiiviisti. Tarvitsemme lisää tutkimuksia psykoosilääkkeiden off-label käytön hyödyistä ja haitoista etenkin pitkäaikaiskäytössä.

## 7 LÄHDELUETTELO

- Bruijnzeel D & Tandon R (2016). Spotlight on brexpiprazole and its potential in the treatment of schizophrenia and as adjunctive therapy for the treatment of major depression. *Drug Design, Development and Therapy* 10:1641-1647.
- Christian R, Saveedra L, Gaynes BN ym. (2012). Tables of FDA-Approved indications for first- and second-generation antipsychotics. *Future Research Needs for First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults* No. 13.
- Citrome L (2015). Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed. *The International Journal of Clinical Practice* 69:978-997.
- Depressio: Käypä hoito -suositus (2020). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (päivitetty 8.1.2020). <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 19.10.2020.
- Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR (2011). Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72(8):1063–1071.
- Huttunen M (2017). Psykoosien hoidossa käytettävät lääkkeet. Teoksessa Huttunen MO, Socada L (toim.): Lääkkeet mielen hoidossa. Kustannus Oy Duodecim
- Huttunen M (2018a). Kaksisuuntainen mielialahäiriö. Teoksessa Airola K, Huttunen M, Jalanko H, Lumio J, Mustajoki P, Saarela O, Teikari M ja Tiitinen A (toim.): Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim
- Huttunen M (2018b). Masennus. Teoksessa Airola K, Huttunen M, Jalanko H, Lumio J, Mustajoki P, Saarela O, Teikari M ja Tiitinen A (toim.): Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim
- Isophanni M, Suvisaari J, Koponen H, Kiesepää T & Lönnqvist J (2011). Skitsofrenia. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M & Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Isometsä E (2011a). Kaksisuuntaiset mielialahäiriöt. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M & Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Isometsä E (2011b). Masennushäiriöt. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M & Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Isometsä E (2011c). Paniikkihäiriö ja julkisten paikkojen pelko. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M & Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus (2013). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomen Lääkäriseura Duodecim, 2013 (päivitetty 19.6.2013). <http://kaypahoito.fi>. Luettu 28.5.2018.
- Kalliokoski A, Voipio T & Ruokonieniemi P (2016). Psykyenlääkkeiden käyttö on muuttunut 2000-luvulla. Sic!. Fimean internetsivut. [http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/2\\_2016/psykye-ja-laake/psykyenlaakkeiden-kaytto-on-muuttunut-2000-luvulla](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/2_2016/psykye-ja-laake/psykyenlaakkeiden-kaytto-on-muuttunut-2000-luvulla). Luettu 20.9.2017

- Kariaho E, Gruzdaitis P, Hednäs P, Järvinen H, Kokkonen M, Leppä E ym. (2020). Pharmaca Fennica. Lääketietokeskus Oy, Helsinki
- Kato M & Chang CM (2013). Augmentation treatments with second-generation antipsychotics to antidepressants in treatment-resistant depression. *CNS Drugs* 27:11-19.
- Korpi ER & Piepponen P (2019). Psykykenlääkkeet. Teoksessa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E ym. (toim.): Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Leinonen E, Koponen H & Isohanni M (2015). Psykoosien käypä lääkehoito. *Suomen Lääkärilehti* 13:891-895.
- Leslie D & Rosenheck R (2012). Off-label use of antipsychotic medications in medicaid. *The American Journal of Managed Care* 1;18(3):109-117.
- Lönnqvist J (2011). Mielenterveyden häiriöiden luokittelu ja diagnostiikka. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M & Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Maglione M ym. (2011). Off-label use of atypical antipsychotics: An update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) No. 43. Saatavilla: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66081/>
- Maher AR, Maglione M, Bagley S ym. (2011). Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306(12):1359–1369.
- Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P ym. (2016). Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy* 10:259–276.
- Masennus: Käypä hoito – suositus (2020). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (päivitetty 8.1.2020). <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 21.10.2020.
- Mielialahäiriöt (2020). THL (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos). <https://thl.fi/fi/web/mielenterveys/mielenterveyshairiot/mielialahairiot>. Luettu 21.10.2020.
- Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus (2020). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (päivitetty 27.8.2020). <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 19.10.2020.
- Nelson C & Papakostas G (2009). Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry* 166(9):980-991.
- NFBC1966 and NFBC1986 (2016). Oulun yliopisto. <http://www.oulu.fi/nfbc/node/44315>. Luettu 1.10.2016.
- Partonen T, Lönnqvist J & Syvälahti E (2011). Biologiset hoidot. Teoksessa Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M & Partonen T (toim.): Psykiatria. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Rissanen I, Jääskeläinen E, Isohanni M, Koponen H, Joukamaa M, Alaräisänen A ym. (2012). Use of antipsychotic medication and suicidality – the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Human Psychopharmacology* 27(5):476-485.



- Rissanen I (2015). Nervous system medications and survival ideation and behavior. Väitöskirja. Oulun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta; Medical Research Center Oulu; Oulun yliopistollinen sairaala.
- Rogoz Z (2013). Combined treatment with atypical antipsychotics and antidepressants in treatment-resistant depression: preclinical and clinical efficacy. *Pharmacology Reports* 65:1535-1544.
- Saastamoinen L & Kurko T (2016). Psykykenlääkkeiden käyttö vähenee. KELA. [http://www.kela.fi/ajankohtaista-laakekorvaukset/-/asset\\_publisher/Miu6smMhLp41/content/psykykenlaakkeiden-kaytto-vahenee](http://www.kela.fi/ajankohtaista-laakekorvaukset/-/asset_publisher/Miu6smMhLp41/content/psykykenlaakkeiden-kaytto-vahenee).  
Luettu 20.1.2018
- Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus (2020). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (päivitetty 26.3.2020). <http://kaypahoito.fi>. Luettu 20.10.2020.
- Spielmanns G, Berman M, Linardatos E, Rosenlicht N, Perry A & Tsai A (2013). Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: A meta-analysis of depression, quality of life and safety outcomes. *PLoS Medicine* 10(3).
- Wright B, Eiland E & Lorenz R (2013). Augmentation with atypical antipsychotics for depression: A review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 33(3):344-359.
- Zhou X, Keitner G, Qin B, Ravindran A, Bauer M, Giovane C ym. (2015). Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(11).
- WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology (2020). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway, 2019.
- 46-year follow-up study (2020). Oulun yliopisto. <https://www.oulu.fi/nfbc/node/26627>.  
Luettu 21.10.2020.

## LIITTEET

**Liite 1:** Katsausartikkelit, joissa on tutkittu psykoosilääkkeiden off-label -käyttöä masennuksessa.

Kirjoittajat	Käytetyt tietokannat, katsauksen tavoite	Tutkimusten, tutkittavien ja verrokkihenkilöiden lukumäärä	Tutkimusten mukaanotto- ja poisjättökriteerit	Tutkimusten seurannan pituus	Päätulokset-Antipsykoottien teho	Päätulokset-Antipsykoottien haitat	Kommentit
Nelson ym. 2009	Medline, Pubmed, Cochrane, abstracts of major psychiatric meetings since 2000, online trial registries. Tavoitteena oli tutkia epätyypillisten psykoosilääkkeiden tehoa ja siedettävyyttä masennuksessa muun lääkehoidon lisänä.	16 tutkimusta, yhteensä 3 480 potilasta, joista 2 014 sai psykoosilääkettä ja 1 466 placeboa.	mukaanottokriteerit: akuutissa vaiheessa olevat masennuspotilaat, rinnakkaiset vertailuryhmät, kaksoissokkontrolloidut tutkimukset. Potilailla tuli olla hoitoresistentti ei-psykoottinen masennus.	Tutkimusten kesto oli 4-12 viikkoa.	Epätyypillisten psykoosilääkkeiden (olantsapiini, risperidoni, ketiapiini, aripipratsoli) teho oli merkitsevästi parempi vasteessa ja oireiden lievittämisessä kuin placebolla. Eri antipsykoottien tehokkuuden välillä ei ollut merkitsevää eroa.	Psykoosilääkkeiden haittojen vuoksi suurempi osa potilaista keskeytti epätyypillisessä lääkeryhmässä kuin placeboryhmässä, mutta psykoosilääkkeiden välillä ei ollut tässä tapauksessa tilastollisesti merkitsevää eroa.	Tutkimuksen rajoitteita: Tähän katsaukseen ei ole sisällytetty julkaisemattomia tutkimuksia, joissa mahdollisesti saatu eri tuloksia. Tutkimusten määrä (16) on melko pieni, tutkimusten kesto oli lyhyt. Joidenkin tutkimusten potilasmäärä oli pieni.
Kato & Chang 2013	PubMed, CrossRef, Google Scholar. Tarkoituksena oli tutkia toisen polven	Tutkimuksien määrä n=16, joista aripiprazole n=3, olanzapine n=5, quetiapine n=5, risperidone n=3	Potilailla tuli olla ei-psykoottinen vakava masennustila eli kliinikon toteaman	Tutkimuksien pituudet vaihtelivat 4-12 viikkoon.	Kaikilla neljällä psykoosilääkkeellä (aripipratsoli, olantsapiini, ketiapiini ja risperidoni) oli parempi teho vasteessa ja	Aripipratsoli: akatisia, väsymys, painonnousu. Olantsapiini: painonnousu, glukoosi- ja kolesterolitasojen muutokset, suurentunut	

	psykoosilääkkeiden lisäämistä hoitoresistentin masennuksen hoitoon.	potilaiden määrä n = 3 480.	masennustila.		oireremissiossa kuin placebolla.	ruokahalu, kuiva suu, uneliaisuus, väsymys, perifeerinen ödeema. Ketiaipiini: uneliaisuus, sedaatio, painonnousu. Risperidoni: uneliaisuus, kuiva suu, väsymys, unettomuus, painonnousu, merkittävä prolaktiinitasojen nousu, vapina. Ketiaipiinilla ja Olantsapiinilla verrattain suurempi riski keskeyttämiselle kuin Risperidonilla ja Aripipratsolilla.
Rogoz 2013	Tietokantoja ei ilmoitettu. Tutkimuksen tarkoitus oli summata prekliinisiä todisteita atyyppisten antipsykoottien terapeuttisista mekanismeista yhdistettynä masennuslääkkeisiin ja niiden lisäämistaktiikkaan masennuslääkeresistentin masennuksen hoidossa.	13 tutkimusta, tutkittavien määrät vaihtelivat: aripipratsoli n = 737 ja n = 994, ketiaipiini n = 936, risperidoni n = 274, n = 23, n = 95, n = 241 ja n = 63.	Kliininen data epätyypillisten antipsykoottien tehokkuudesta ja turvallisuudesta lisättyinä masennuslääkkeisiin masennuslääkeresistentissä masennuksessa.	Tutkimuksien kesto vaihteli 6-52 vko.	Aripipratsoli: lisääminen toi enemmän hyötyä, hyvin siedetty. Olantsapiini + fluoksetiini vs. fluoksetiini: 2 tutkimusta osoitti, että yhdistelmällä olisi merkitsevästi enemmän hyötyä masennusoireiden vähenemisessä kuin pelkästään fluoksetiinilla, kun taas 3 tutkimusta ei löytänyt mitään merkitsevää eroa, 1 tutkimus osoitti yhdistelmän olevan merkitsevästi parempi oireiden lievittämisessä ja vasteessa.	Aripipratsoli: akatisia, levottomuus ja vähän painonnousua verrattuna placeboon lyhyen aikavälin tutkimuksilla, pidemmällä tutkimuksilla (52vko) haitat olivat akatisia, uupumus ja painonnousu. Olantsapiini + Fluoksetiini vs. Fluoksetiini: painonnousu (4,42 kg lähtötasosta), kohonneet glukoosi- ja kolesterolitasot ja ruokahalun kasvu verrattuna pelkkään

Spielmans ym. 2013	Medline, PsycINFO, ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Tavoitteena oli koota systemaattinen katsaus epätyypillisten psykoosilääkkeiden käytön tehokkuudesta ja turvallisuudesta masennuksen lisähoidossa.	14 tutkimusta löytyykö potilaiden määrää?	Tutkimukset sisällytettiin mukaan vain, jos ne olivat akuutin vaiheen, placebo-kontrolloituja tutkimuksia, joissa masennuslääkkeitä käyttävät potilaat valittiin satunnaisesti saamaan lisäksi epätyypillisiä psykoosilääkkeitä tai placeboa.	Tutkimusten kesto oli 4-12 viikkoa.	Ketiapiini: 2 tutkimusta osoitti, että ketiapiini lisähoitona tuo merkittävän hyödyn vasteeseen ja oireiden lievittymiseen placeboon verrattuna. Risperidoni: yhdessä tutkimuksessa masennusoireet laskivat merkitsevästi, kun taas yksi tutkimus osoitti masennusoireiden lisääntyneen merkitsevästi. Lisälääkkeenä käytetty aripipratsoli, ketiapiini, OFC (olantsapiinin ja fluoksetiinin yhdistelmä) ja risperidoni olivat kaikki tehokkaampia kuin placebo. Tehokkuus oli kaikilla lääkkeillä samaa luokkaa. Risperidoni ja aripipratsoli olivat tehokkaampia (tilastollinen merkitsevyys) elämänlaadun parantumisessa kuin placebo.	Fluoksetiiniin, muita olivat kuiva suu, uneliaisuus, väsymys ja perifeerinen ödeema. Ketiapiini: uneliaisuus, sedaatio ja painonnousu. Risperidoni: uneliaisuus, suun kuivuminen, väsymys, painonnousu, unettomuus. Aripipratsoli: väsymys, sedaatio, uneliaisuus, vapina, muita ekstrapyramidaalioireita, dyskinesia, ekstrapyramidaalisairaus, lihasspasmeja, lihasnykimistä, akatisia, levottomuus, painonnousu yli 7 %. Olantsapiini-fluoksetiini-yhdistelmä: voimattomuus, uneliaisuus, väsymys, liikaunisuus, sedaatio, dyskinesia, parkinsonismi, vapina, EP-oireisiin liittyvät, metabolia-arvot ja prolaktiinitaso, hyperglykemia, agitaatio, akatisia,
--------------------	---	---	---	-------------------------------------	---	--

Wright ym. 2013	Medline. Katsaus on yhteenveto epätyypillisten psykoosilääkkeiden tehokkuuden ja turvallisuuden tuloksista hoitoresistentin masennuksen lisähoitona.	35 tutkimusta, tutkittavien määrä vaihteli 24-605 välillä, tutkittavia oli yhteensä 4 953 18 tutkimuksessa.	Mukaanottokriteerit: englanninkieliset vuosien 1966-2011 välillä julkaistut artikkelit, joissa oli tutkittu atyyppisiä psykoosilääkkeitä hoitoresistenttiin masennukseen. Kirjallisuus	Tutkimusten pituus vaihteli 4-52 viikkoon.	Aripipratsoli: merkittävä lasku masennusoireissa. Olantsapiini: masennusoireet laskivat merkittävästi. Olantsapiini + fluoksetiini -yhdistelmä: masennusoireet laskivat merkittävästi verrattuna kumpaankin lääkkeeseen yksinään. Ketiapiini: merkittävä masennusoireiden	ödeema ja perifeerinen ödeema, painonnousu yli 10 %. Ketiapiini: väsymys, letargia, sedaatio, uneliaisuus, liikaunisuus, ekstrapyramidaalioireisiin liittyvät tapahtumat, korkea paastoverensokeri, LDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli ja triglyseridit, HDL-kolesteroli matala, akatisia, levottomuus, kohonnut prolaktiinipitoisuus, painonnousu yli 7 %. Risperidoni: väsymys, letargia, uneliaisuus, dystonia, vapina, akatisia, ödeema, perifeerinen ödeema, painonnousu yli 7 %. Aripipratsoli: pahoinvointi, levottomuus, painonnousu yli 7 %, akatisia, päänsärky, väsymys, unettomuus, uneliaisuus, tardiivi dyskinesia, tutkimuksen keskeyttäminen haittojen vuoksi. Klotsapiini: neutropenia,
-----------------	--	---	--	--	---	--

rajattiin  
tapausarjoihin  
(case series),  
avoimiin  
kokeiluihin ja  
satunnaistettuihin  
kontrolloituihin  
kokeisiin.  
Poisjättökriteerit:  
bipolaari  
masennus,  
psykoottinen  
masennus,  
tutkimukset,  
joissa oli lapsia ja  
nuoria.

lievittyminen, yhdessä  
tutkimuksessa merkittävä  
parannus unettomuuteen,  
ahdistukseen ja  
masentuneeseen  
mielialaan.  
Paroksetiini + ketiapiini  
yhdistelmä:  
masennusoireet laskivat  
merkittävästi.  
Risperidoni: merkittävä  
itsetuhoisuuden  
väheneminen,  
mielialahäiriön  
väheneminen, vähemmän  
impulsiivisuutta.

flunssankaltainen  
oirekuva.  
Olantsapiini ja  
fluoksetiini -  
yhdistelmä: vapina,  
painonnousu, suun  
kuivuminen,  
kolesterolin määrän  
suureneminen, QTc-  
ajan pidentyminen,  
plasman glukoosin  
nousu.  
Olantsapiini: ataksia.  
Ketiapiini:  
ekstrapyramidaalioireet  
, suun kuivuminen,  
sedaatio, uneliaisuus,  
akatisia, painonnousu.  
Paroksetiini +  
ketiapiini -yhdistelmä:  
ruokahalun kasvu.  
Risperidoni: seerumin  
prolaktiinikonsentraati  
on nousu, painonnousu,  
suun kuivuminen,  
huimaus, päänsärky,  
uneliaisuus,  
huonovointisuus,  
keskittymiskyvyn  
häiriö, masennus,  
unettomuus,  
paniikkihäiriö, paha  
maku suussa,  
ruokahalun kasvu,  
ummetus.  
Ziprasidoni:  
unettomuus,  
voimattomuus,

						agitaatio, QTc-ajan pidentyminen, epänormaali ajattelu.	
Citrome 2015	PubMed, ClinicalTrials.gov, EMBASE (Elsevier). Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää brexpipratsolin tehokkuutta, siedettävyyttä ja turvallisuutta skitsofrenian hoidossa ja masennuksen lisähoidossa.	Pubmed: 11 julkaisua, joista 8 oli alkuperäistutkimuksia EMBASE: 47 julkaisua, joista 8 oli keskeneräisten tutkimuksien abstrakteja. ClinicalTrials.gov: 43 tutkimusta, joista 27 oli valmiita tutkimuksia ja 16 keskeneräistä, 12 tutkimusta, joissa potilaita yhteensä 5085.	Kaikki saatavilla olevat tutkimuksien kliiniset raportit identifioitiin, kaikilla kielillä.	ClinicalTrials.gov: toisen ja kolmannen vaiheen loppuun suoritettut tutkimukset: 12 kpl, seurantojen pituus vaihteli 6-56 viikkoon.	Tehokkuus masennuksen hoidossa: brexpipratsoli vähensi masennusoireita ja osa tutkitavista täytti remission kriteerit, mutta näillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. Brexpipratsoli oli hyvin siedetty. Masennusta sairastavista 3 % brexpipratsolia saaneista ja 1 % placeboa saaneista lopetti tutkimuksen kesken.	Masennuksessa: akatisia, painonnousu, päänsärky, uneliaisuus, vapina, nasofaryngiitti, väsymys, ahdistuneisuus, levottomuus, huimaus, ruokahalun kasvu, ummetus, veren kortisolin vähentyminen.	
Zhou ym. 2015	PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, CINAHL, LiLACS, PsycINFO. Tavoitteena oli tutkia epätyypillisten psykoosilääkkeiden tehoa ja siedettävyyttä hoitoresistentin masennuksen lisähoitona.	Tutkimuksia oli 18, tutkittavien kokonaismäärä 4 422.	Mukaan otettiin 2001-2013 vuosien julkaisuja. Kriteerit: RCT (randomized controlled trials), aikuiset yli 18-vuotiaat, joilla masennus, potilaat, joilla ei vastetta ainakaan yhteen masennuslääkkeeseen, epätyypillisten antipsykoottien	Tutkimusten seurannan pituus vaihteli 4-12 viikkoon.	Kaikki psykoosilääkkeet vähensivät tehokkaasti masennusoireita. Kaikki psykoosilääkkeet (aripipratsoli, olantsapiini-fluoksetiini-yhdistelmä, ketiapiini ja risperidoni) olivat merkitsevästi tehokkaampia kuin placebo standardiannoksilla, mutta pienillä annoksilla ne eivät olleet merkitsevästi tehokkaampia kuin placebo. Eri	Siedettävyyys: Kaikilla muilla epätyypillisillä antipsykoteilla, paitsi risperidonilla, oli merkittäviä haittavaikutuksia placeboon verrattuna. Ketiapiinilla ja olantsapiini-fluoksetiini-yhdistelmällä oli merkittävästi enemmän haittavaikutuksia standardiannoksilla kuin pienemmällä annoksilla.	Rajoituksia: risperidoni oli tehokkain kaikista antipsykoteista, mutta tutkimuksia risperidonin vertailusta muihin antipsykoteihin oli hyvin vähän. Lisäksi risperidoni - tutkimuksissa tutkitavat olivat

			<p>käyttö lääkityksenä. Tutkimuksissa piti olla vertailua toiseen epätyypilliseen psykoosilääkkees een tai placeboon.</p>		<p>psykoosilääkkeiden välillä tehokkuudessa ei ollut merkitsevää eroa. Standardiannoksiset risperidoni ja aripipratsoli olivat tehokkaampia kuin placebo elämänlaadun kohenemisessa.</p>	<p>Hyväksyttävyyys: Ketiapiini oli ainoa, joka aiheutti merkitsevästi keskeytyksiä placeboon verrattuna.</p>	<p>kokeilleet aikaisemmin vain yhtä masennuslääkettä, kun taas muissa antipsykootti - tutkimuksissa tutkittavat olivat kokeilleet aiemmin jo väh. 2 eri masennuslääkettä.</p>
<p>Bruijnzeel &amp; Tandon 2016</p>	<p>Käytettyjä tietokantoja ei mainittu. Katsauksen tavoitteena oli selvittää brexpiprazolin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä, verrata brexpipratsolia aripipratsoliin ja arvioida brexpipratsolin mahdollisuutta skitsofrenian ja masennuksen hoidossa.</p>	<p>Kolme kliinistä tutkimusta ja n = 1485 masennuspotilasta.</p>	<p>Tutkimukseen otettiin mukaan masennuspotilaat, joilla toisen tutkimuksen masennuslääkkeet eivät tehonneet.</p>	<p>Seurantojen pituus oli 6 viikkoa.</p>	<p>Tutkimus 1: brexpipratsoli (1,5 mg) oli tehokkaampi kuin placebo masennusoireiden lievittämisessä. Tutkimus 2: brexpipratsoli (2 mg) oli merkitsevästi tehokkaampi kuin placebo masennuslääkkeen lisähoitona. tutkimus 3: brexpipratsoli (3 mg) oli merkitsevästi tehokkaampi kuin placebo.</p>	<p>Lyhytaikaiset haitat: pahoinvointi, ripuli, akatisia, lievä painon nousu. Pitkäaikaiset haitat: suuri painonnousu.</p>	<p>Katsaus, jossa vain kolme tutkimusta, keskittyi vain yhteen uuteen lääkkeeseen.</p>



**Liite 2.** The Hopkins Symptom Checklist (HSCL-25). Mittarissa on 25 oiretta, jotka ovat jaettu ahdistus (A) ja masennus (D) dimensioihin.

<b>HSCL-25</b>		
1	Päänsärky	A
2	Nukahtamisvaikeudet	D
3	Tunne, että tulevaisuus on toivoton	D
4	Jännittyneisyys tai yllirasittuneisuus	A
5	Yksinäisyyden tunne	D
6	Tunne, että koko elämä on ollut jatkuvaa ponnistelua	D
7	Pakokauhun tai ahdistuksen puuskat	A
8	Niin voimakas levottomuuden tunne, että on ollut vaikea istua paikallaan	A
9	Arvottomuuden tunne	D
10	Hermostuneisuus ja levottomuus	A
11	Huimaus tai pyörtymisen tunne	A
12	Huolestuneisuus	D
13	Sukupuolisen mielenkiinnon tai nautinnon puuttuminen	D
14	Tarmokkuuden puuttuminen tai voimattomuus	D
15	Ajatukset elämäne lopettamisesta	D
16	Vapina	A
17	Huono ruokahalu	D
18	Itkuherkkyys	D
19	Lukittuna tai vangittuna olemisen tunne	D
20	Äkillinen levottomuuden tunne ilman varsinaista syytä	A
21	Itsesyytökset	D
22	Alakuloisuus	D
23	Kiinnostuksen puute	D
24	Tuskaisuus	A
25	Sydämentykytys	A

Käännetty suomeksi alkuperäisestä HSCL-25 -taulukosta (The Hopkins Symptom Checklist): Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Cori L. The Hopkins symptom checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. Behavioral Science 1974; 19.