

Otto Soininen, Kaija Järventausta, Hannu Koponen ja Esa Leinonen

## Aikuisikäisen potilaan pakko-oireisen häiriön lääke- ja neuromodulaatiohoidot

Pakko-oireinen häiriö (obsessive-compulsive disorder, OCD) on psykiatrinen häiriö, johon liittyy häiritseviä pakkoajatuksia ja pakkotoimintoja. Sen ensisijaisia lääkehoitoja ovat SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät). Trisyklinen masennuslääke klomipramiini saattaa olla SSRI-lääkkeitä tehokkaampi pakko-oireisen häiriön hoidossa, mutta sillä on enemmän haittavaikutuksia ja sitä käytetään toisen linjan lääkkeenä. Mikäli edellisillä ei saavuteta riittävää hoitovastetta, suositellaan aripipratsolin, ketiapiinin, risperidonin tai olantsapiinin yhdistämistä SSRI-lääkitykseen. Lamotrigiini, memantiini ja ondansetroni voivat olla tehokkaita lisälääkityksenä. Magneettistimulaatio (TMS) on kajoamaton ja hyvin siedetty menetelmä, jolla voidaan saavuttaa lisähyötyä tavanomaisen hoidon lisänä. Aivojen syvästimulaatio (DBS) saattaa olla tehokas menetelmä vaikeimmin oireilevien ja hoidettavien potilaiden osalta, mutta lisätutkimuksia tarvitaan hoidon tehon ja haittojen arvioimiseksi.

**P**akko-oireinen häiriö on psykiatrinen häiriö, johon liittyy häiritseviä pakkoajatuksia ja pakkotoimintoja. Häiriön kotimaisesta hoitosuosituksista ei ole, joten esittelemme sen tutkimusnäyttöön perustuvia hoitoja.

Pakkoajatuksilla tarkoitetaan häiritseviä mieleen tunkeutuvia ajatuksia, joita voivat olla esimerkiksi pakonomainen pelko lieden päälle jättämisestä, vakavasta sairastumisesta tai bakteerien aiheuttamasta saastumisesta. Pakkotoiminnoilla tarkoitetaan paknomaisia toimintoja, joita tehdään pakkoajatusten neutraloimiseksi. Yleisimpiä pakkotoimintoja ovat tarkistaminen, peseminen ja symmetriatarve. Pakko-oireet, rutiinit ja rituaalit ovat aikaa vieviä ja voivat aiheuttaa myöhästymisiä sekä arjen hallinnan ongelmia. Pakko-oireiden aiheuttama ahdistus voi johtaa välttämiskäyttäytymiseen ja merkittävään sosiaaliseen haittaan. Pakkotoiminnoista saattaa aiheutua myös somaattisia oireita, kuten käsi-ihottumaa jatkuvan pesemisen vuoksi (1,2).

Kaksostutkimuksissa perimän osuudeksi sairastumisriskin vaihtelussa on lasten osalta

arvioitu 45–65 % ja aikuisten osalta 27–47 %. Pakko-oireista häiriötä sairastavien lähisukulaisilla on 3–5-kertainen riski sairastua. Tutkimuksissa on havaittu, että pakko-oireista häiriötä sairastavien potilaiden lähisukulaisilla on suurempi riski sairastua myös yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön, tic- eli nykimisoireisiin, dysmorfiseen ruumiinkuvan häiriöön eli epämuotoisuuskammioon, sairauspelkohäiriöön (hypokondria) ja syömishäiriöihin (1,2).

ICD-10-tautiluokituksessa pakko-oireinen häiriö lukeutuu ahdistuneisuushäiriöiden ryhmään, mutta uudessa ICD-11:ssä se on erotettu omaksi ”pakko-oireisten tai vastaavien häiriöiden ryhmäkseen”, johon kuuluvat myös muun muassa dysmorfinen ruumiinkuvahäiriö, sairauspelkohäiriö, keräilypakko sekä karvojen- ja ihonnyppimishäiriöt eli trikotillomania ja dermatillomania.

Tutkimusasetelmissa pakko-oireiden vaikeuden arvioimiseen käytetyin arviointiasteikko on Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), joka koostuu oireiden tarkistuslistasta ja haastattelijan täyttämästä puolistrukturoidus-

**TAULUKKO 1.** Masennuslääkkeet pakko-oireisen häiriön hoidossa (5–8).

Tutkimusvuosi (viite)	Tutkimustyyppi	Masennuslääkkeet	n	MD <sup>1</sup>	d <sup>2</sup>	Päälöydös
2004 (8)	Meta-analyysi	SSRI-lääke <sup>4</sup>	18 <sup>3</sup>	–	0,86	Lumeeseen verrattuna klomipramiini tehokkaampi kuin SSRI-lääke
		Klomipramiini	18 <sup>3</sup>	–	1,35	
2008 (5)	Cochrane-katsaus	SSRI-lääke <sup>5</sup>	3 097	–3,21	–	Tutkitut SSRI-lääkkeet tehokkaita
2010 (7)	Meta-analyysi	SSRI-lääke fluoksetiini-ekvivalenttina	2 268	–	–	Suuremmat SSRI-lääkeannokset tehokkaita
		20–30 mg	–	–2,5	–	
		60–80 mg	–	–3,9	–	
2016 (6)	Meta-analyysi	SSRI-lääke <sup>6</sup>	3 158	–3,49	–	Tutkitut SSRI-lääkkeet ja klomipramiini tehokkaita Klomipramiinin ja SSRI-lääkkeen välillä ei tehoeroa
		Klomipramiini	–	–4,72	–	

<sup>1</sup>Mean difference (keskiero). Tutkittavaa lääkettä ja lumetta saavien ryhmien keskimääräisten Y-BOCS-pisteiden muutoksen (alkutilanne vs lopputilanne) välinen ero. Negatiivinen arvo tarkoittaa eroa tutkitavan lääkkeen hyväksi.

<sup>2</sup>Vaikutuskoko (Cohenin d).

<sup>3</sup>Koeasetelmien määrä, potilaiden määrä ei tiedossa.

<sup>4</sup>Taulukossa tutkimuksen tehokkaimman yksittäisen SSRI-lääkkeen vaikutuskoko. SSRI-lääkkeitä ei tarkasteltu ryhmänä.

<sup>5</sup>Sitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini ja sertraliini

<sup>6</sup>Sitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini ja essitalopraami

ta vaikeusasteikosta (pakkoajatukset 0–20 ja pakkotoiminnot 0–20 pistettä). Alle seitsemän pistettä tarkoittaa subkliinisiä, 8–15 lieviä, 16–23 kohtalaisia, 24–31 vaikeita ja 32–40 erittäin vaikeita oireita (3,4). Pakko-oireisen häiriön oireiden arvioinnissa voidaan kliinisessä työssä käyttää esim. OCI-R-itsearviointiasteikkoa (Obsessive-Compulsive Inventory-Revised).

## Lääkehoito

**SSRI-lääkkeet.** Vanhemmassa Cochrane-katsauksessa tutkittiin SSRI-lääkkeiden tehoa aikuispotilaiden pakko-oireisen häiriön hoidossa (TAULUKKO 1) (5). Analyysi käsitti 17 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta (RCT). Osa tutkimuksista määritteli hoitovasteeksi Y-BOCS-pisteiden vähintään 25 %:n vähenemisen ja osa 35 %:n vähenemisen. Sitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini ja sertraliini olivat tehokkaita pakko-oireisen häiriön hoidossa.

Vuonna 2016 julkaistun 37:n RCT:n ja 831 potilaan meta-analyysin mukaan fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini, sitalopraami ja essitalopraami olivat tehokkaita

lääkkeitä pakko-oireisen häiriön hoidossa (6). Saman meta-analyysin mukaan venlafaksiinin teho ei ollut 98 potilaan aineistossa tilastollisesti merkitsevä.

Toisen yhdeksän RCT:n meta-analyysin mukaan suuret SSRI-lääkeannokset olivat pieniä tai keskisuuria annoksia tehokkaampia pakko-oireisen häiriön hoidossa sekä Y-BOCS-pisteillä että vasteen saaneiden osuudella mitattuna (7). Annokset määriteltiin fluoksetiini-ekvivalentteina; pieni annos oli 20–30 mg, keskisuuri 40–50 mg ja suuri 60–80 mg vuorokaudessa. Vasteen saaneiden osuudesta laskettuna NNT (number needed to treat) eli hoidettavien potilaiden määrä yhtä hoidosta hyötävää kohden oli pientä ja keskisuurta annosta käytettäessä 6,3 ja suurta annosta käytettäessä 4,5 (7).

**Trisykliset masennuslääkkeet.** Vuonna 2004 julkaistussa meta-analyysissä oli mukana 32 kliinistä tutkimusta, joista osa oli ristikkäisiä eli vaihtovuoroisia tutkimuksia (crossover trial), jolloin koeasetelmia oli yhteensä 68 (TAULUKKO 1). Klomipramiini oli tehokkaampi kuin yksittäiset SSRI-lääkkeet, mutta muut trisykliset masennuslääkkeet eivät olleet tehokkaita (8). Aiemmin mainitussa vuoden 2016 meta-

**TAULUKKO 2.** SSRI-lääkkeiden augmentaatio pakko-oireisen häiriön hoidossa (11–14).

Tutkimusvuosi (viite)	Tutkimustyyppi	Interventio	n	MD <sup>1</sup>	Vakiointu MD <sup>2</sup>	Päälöydös
2008 (11)	Cochrane-katsaus	<b>Toisen polven psykoosilääkkeet + SSRI-lääke</b>	326	–	–	Vasteen saaneiden ja Y-BOCS-pisteiden vähenemisen osalta risperidoni tehokas, ketiapiini vain Y-BOCS-pisteiden vähenemisen osalta
		Ketiapiini	209	–2,45	–	
		Risperidoni	91	–3,35	–	
2019 (12)	Meta-analyysi	<b>SSRI-lääkkeen augmentaatio</b>	1 216	–	–	Psykoosilääkkeet ja glutaminergiset lääkkeet tehokkaita. Kun alkutilanteen Y-BOCS-pistemäärä huomioitiin, ketiapiini ja olantsapiini tehokkaita mutta memantiini ja risperidoni eivät. Topiramaattiin liittyy suurentunut lääkehoidon keskeyttämisen riski haittavaikutusten vuoksi.
		<b>Psykoosilääkkeet</b>		–4,09	–4,74	
		Aripipratsoli	123	–5,14	–7,06	
		Risperidoni	132	–4,47	–3,01 <sup>4</sup>	
		Ketiapiini	197	–3,88 <sup>4</sup>	–5,00	
		Olantsapiini	70	–2,85 <sup>4</sup>	–8,28	
		Haloperidoli <sup>3</sup>	34	–5,09	–	
		<b>Glutaminergiset lääkkeet</b>		–5,22	–4,21	
		Memantiini	72	–8,94	–3,43 <sup>4</sup>	
		Topiramaatti	85	–6,05	–6,05	
		Lamotrigiini	100	–6,07	–5,66	
		<b>Muut lääkkeet</b>				
		Buprenorfiini <sup>3</sup>	43	–2,79	–	
Pindololi <sup>3</sup>	16	–7,40	–			
2010 (13)	RCT	Ondansetroni + fluoksetiini	42	–15,0	–	Ondansetroni tehokas lumeeseen verrattuna
2014 (14)	RCT	Ondansetroni + fluvoksamiini	46	–5,5	–	Ondansetroni tehokas lumeeseen verrattuna

<sup>1</sup>Kuten **TAULUKOSSA 1**<sup>2</sup>Kun alkutilanteen Y-BOCS-pisteet otettu huomioon<sup>3</sup>Ei suoraan vertailukelpoinen yllä olevien kanssa, eri laskentatapa<sup>4</sup>Ei tilastollisesti merkitsevä

RCT = satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

analyysissä oli mukana 13 klomipramiinin tehoa lumeeseen verrannutta tutkimusta (6). Tässä tutkimuksessa klomipramiini oli tehokas lääke pakko-oireisen häiriön hoidossa, eikä sen ja SSRI-lääkkeiden välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Tutkimuksissa klomipramiini on ollut tehokas ja siedetty 250 mg:n vuorokausiannokseen asti, ja joissain tutkimuksissa hyötyä on saavutettu jopa 300 mg:n vuorokausiannoksilla. Yli 200 mg:n annoksia käytettäessä on syytä tarkkailla seerumin lääkeainepitoisuuksia (9,10).

## SSRI-lääkkeiden augmentaatio

Cochrane-katsauksessa tutkittiin toisen polven psykoosilääkkeiden tehoa SSRI-lääkkeiden

augmentaationa pakko-oireisen häiriön hoidossa (**TAULUKKO 2**). Katsauksessa oli mukana 11 RCT:tä. Olantsapiinin ja masennuslääkkeen yhdistelmä ei ollut tehokas. Ketapiinin ja masennuslääkkeen yhdistelmä oli verrokkia tehokkaampi Y-BOCS-pisteiden vähenemisen osalta muttei vasteen saaneiden osuutta tarkasteltaessa. Risperidonin ja masennuslääkkeen yhdistelmä oli tehokas molempia muuttujia tarkasteltaessa (11).

SSRI-lääkkeille ja klomipramiinille hoitoresistenttien pakko-oireista häiriötä sairastavien potilaiden hoidon augmentaatiota selvitetiin 34 RCT:n meta-analyysissä vuonna 2019 (**TAULUKKO 2**) (12). Yksittäisistä SSRI-lääkkeiden augmentoimiseen käytetyistä lääkeaineista lumeeseen verrattuna tehokkaita olivat aripipratsoli ja olantsapiini.

**TAULUKKO 3.** Neuromodulaatiohoitojen teho pakko-oireisen häiriön hoidossa (15,16,19,20,22).

Tutkimusvuosi (viite)	Tutkimustyyppi	Interventio	n (tutkimuksia)	Hedgen g	Y-BOCS-muutos (%)	Huomioita
2017 (15)	Meta-analyysi	rTMS <sup>1</sup>	791 (20)	0,71	–	Suurin osa (18/20 tutkimusta) tavanomaiselle hoidolle resistenttejä potilaita
2018 (16)	Meta-analyysi	rTMS <sup>1</sup>	484 (18)	0,79	–	SMA:n stimulaatio tehokkaampi kuin molemminpuolinen tai oikeanpuoleinen DLPFC:n stimulaatio
2015 (19)	Meta-analyysi	DBS	116 (31)	–	45	Kaikissa tutkimuksissa ei verokkiryhmää Hoitovaste 60 %:lle potilaista
2020 (20)	Systemoitu kirjallisuuskatsaus	DBS	80 (8)	–	39	Verokkina inaktiivinen DBS
2020 (22)	Seurantatutkimus	DBS (vALIC)	70	–	40	Hoitovaste 52 %:lle

<sup>1</sup>Verokkina lumemagneettistimulaatio

DBS = aivojen syvästimulaatio; DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi (etuotsalohko); rTMS = sarjamagneettistimulaatio (repetitive transcranial magnetic stimulation); SMA = supplementaarinen motorinen korteksi (liikeaivokuori); vALIC = ventraalinen capsula interna

pratsoli, buprenorfiini, haloperidoli, lamotrigiini, pindololi (epäselektiivinen beetasalpaaja, 5HT1A-antagonisti), risperidoni, topiramaatti ja memantiini. N-asetyylikysteiniini, litium, inositoli, mavoglurantti, buspironi ja paliperidoni eivät olleet tehokkaita.

Tutkimusten välillä oli huomattavaa heterogeenisuutta, ja osassa tutkimuksista oli hyvin pieniä potilasmääriä. Myös lääkkeiden ekvivalenttien annosten vertailu oli vaativaa. Kun alkutilanteen Y-BOCS-pisteet huomioitiin, myös ketiapiini ja olantsapiini osoittautuivat tehokkaiksi, mutta memantiinin ja risperidonin osalta ero ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä.

Käytetyt psykoosilääkkeiden vuorokausiannokset olivat pienehköjä (risperidoni 1–2 mg, olantsapiini 5–10 mg, aripipratsoli 10–30 mg ja ketiapiini 150–600 mg) Ryhmänä sekä psykoosilääkkeet että glutaminergiset lääkkeet kuten memantiini, topiramaatti, lamotrigiini ja rilutsoli olivat tehokkaita. Molemmat lääkeaineryhmät aiheuttivat lumetta enemmän haittavaikutuksia. Topiramaattiin ja paliperidoniin liittyi lisääntynyt riski lopettaa lääkehoito haittavaikutusten vuoksi (12).

Ondansteroni (5-HT3-antagonisti) oli fluoksetiiniin yhdistettynä tehokas 42 potilaan RCT:ssä (TAULUKKO 2) (13). Potilaat saivat fluoksetiinia 20 mg/vrk ja joko ondanset-

ronia 4 mg/vrk tai lumetta kahdeksan viikon ajan. Huomioitavaa kuitenkin on, että käytetty fluoksetiiniannos oli varsin pieni. Toisessa 46 potilasta käsittävässä RCT:ssä ondansetronihoitoon yhdistettiin fluvoksamiini (14). Potilaat saivat fluvoksamiinia ensin neljä viikkoa 100 mg/vrk ja sitten neljä viikkoa 200 mg/vrk, joka asettuu annossuosituksen keskikolmannekseen. Ondansetronia annettiin 8 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Ondansetroni oli tehokas myös tässä asetelmassa, joskin vaikutus oli edellistä lievempi.

## Neuromodulaatiohoidot

**Magneettistimulaatio** on neurofysiologinen hoitomuoto, jota käytetään kajoamattomaan aivokuoren stimulaatioon. Kahdeksikkokelalla luodun magneettikentän avulla synnytettyjä heikkoja sähkövirtauksia kohdennetaan tietyille aivoalueille. rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) tarkoittaa sarjamagneettistimulaatiota. Yli 1 Hz:n stimulaatiota kutsutaan suuritaajuuksiseksi rTMS:ksi (HFrTMS) ja alle 1 Hz:n stimulaatiota pienitaajuuksiseksi (LFrTMS). Ensimmäisen on ajateltu aktivoivan stimuloituja alueita ja jälkimmäisen hillitsevän niitä (1,2).

Pakko-oireista häiriötä sairastavien lyhyen aikavälin (1–12 viikkoa) rTMS-hoitoa on tutkittu 20 RCT:n meta-analyysissä (TAULUKKO 3) (15). Hoitoresistenttejä potilaita oli mukana 18 tutkimuksessa. Vastetta mitattiin Y-BOCS-asteikolla. rTMS oli verrokkina toiminutta lumetta tehokkaampaa. Toisessakin meta-analyysissä oli mukana 18 RCT:tä, joissa verrokkina oli lumehoito (16). Vastetta mitattiin Y-BOCS-asteikolla. Kahdentoista viikon seurannassa teho oli parempi neljän viikon seurantaan verrattuna.

Supplementaariselle liikeaivokuorelle (SMA) annettu stimulaatio oli lumeseen verrattuna tehokkaampi kuin molemminpuolinen tai oikeanpuoleinen dorsolateraalisen prefrontaalikorteksin (etuotsalohko) stimulaatio. Vasemmanpuoleisen dorsolateraalisen prefrontaalikorteksin tai orbitofrontaalisen korteksin stimulaatiolla ei ollut tilastollisesti merkitsevää tehoa. LFrTMS oli tehokkaampi kuin HFrTMS.

Tuoreessa katsausartikkelissa todettiin, että pienitaajuinen rTMS:n antaminen oikealle prefrontaalikorteksille on mahdollisesti tehokasta pakko-oireisen häiriön hoidossa (17). Pienitaajuinen pre-SMA:n stimulaatio saattaa myös olla tehokasta pakko-oireisen häiriön hoidossa.

**Aivojen syvästimulaatiolla** (deep brain stimulation, DBS) vaikutetaan hermoratojen toimintaan aivoissa. Sitä käytetään muun muassa Parkinsonin taudin, vapinasairauksien ja epilepsian hoidossa. Elektrodit asetetaan neurokirurgisessa toimenpiteessä haluttuun aivojen osaan molemmin puolin, ja stimulaattorin säätökappale asetetaan rintakehän ihon alle. Stimulaattoria voidaan säätää ulkoisesti, ja laite on mahdollista myös ottaa pois päältä.

Ensimmäinen pakko-oireisen häiriön hoitoon tarkoitettu stimulaattorin kohdealue oli capsula interna, aikaisemmin tehtyjen kapsulotomiodien tapaan. Se on tuoreen katsausartikkelin mukaan todettu turvalliseksi, hyvin siedetyksi ja tehokkaaksi hoitomuodoksi vaikeaoireisen pakko-oireisen häiriön hoidossa (18). Aivojen syvästimulaation etuna on mahdollisuus poistaa elektrodit pysyvän kudosvaurion aiheuttamisen sijasta. Muita mahdollisia aivojen syvästimulaation kohdetumakkeita ovat ventral capsule / ventral striatum (VC/VS),

## Ydinasiat

- ▶ SSRI-lääkkeet riittävän suurina annoksina ovat ensisijaisia pakko-oireisen häiriön lääkehoitoja.
- ▶ Klomipramiini saattaa olla SSRI-lääkettä tehokkaampi, mutta sillä on enemmän haittavaikutuksia.
- ▶ SSRI-lääkityksen tehostamiseen voidaan käyttää toisen polven psykoosilääkkeitä ja joitakin glutaminergisia lääkkeitä, kuten lamotrigiinia.
- ▶ Magneettistimulaatio on lupaava hoitomuoto lääkehoidon lisänä.
- ▶ Kaikkein vaikeaoireisimmille ja hoitoresistenteimmille potilaille voi olla apua aivojen syvästimulaatiosta viimeisen linjan hoitona.

nucleus accubens (NaAcc), nucleus subthalamicus (STN) ja talaaminen pedikkeli (1,2).

Aivojen syvästimulaation tehoa pakko-oireisen häiriön hoidossa selvittäneessä 31 tutkimuksen meta-analyysissä potilasmäärät vaihtelivat yhdestä 26:een eikä kaikissa tutkimuksissa ollut verrokkiryhmää (TAULUKKO 3) (19). Y-BOCS-pistemäärä väheni 45 % ja vasteen saaneiden osuus oli 60 %.

Aivojen syvästimulaation tehoa hoitoresistenttien pakko-oireista häiriötä sairastavien potilaiden hoidossa selvitettiin tuoreessa kahdeksan kontrolloidun tutkimuksen systemoidussa kirjallisuuskatsauksessa (TAULUKKO 3) (20). Y-BOCS-asteikolla arvioituna oireet vähenivät keskimäärin 39 %. Useimmat haittavaikutukset olivat tässäkin tutkimuksessa lieviä, 6,3 %:lla vakavia. Operaatioon liittyviä vakavia haittoja olivat aivoverenvuoto ja infektio. Mielialaan liittyviä vakavia haittoja olivat itsemurha, itsemurhayritys ja itsetuhoiset ajatukset sekä masennus.

Belgialaisessa tutkimuksessa seurattiin 24:ää hoitoresistenttiä pakko-oireista häiriötä sairastavaa potilasta, joille oli asennettu capsula internan / stria terminaliksen bed nucleuksen (IC/BNST) aivojen syvästimulaatio (21). Seuranta-aika oli 11–174 kuukautta. Kun sti-

**TAULUKKO 4.** Pakko-oireisen häiriön hoidot ja hoitolinjat.

	Hoitomuoto	Huomioitavaa
<b>Ensisijaiset hoidot</b>	<b>Hyvä näyttö:</b> SSRI-lääkkeet	Hyvin siedetty. Yksinään tai yhdistettynä psykoterapiaan. Vaste saattaa ilmetä hitaammin ja suuremmilla annoksilla kuin masennuksen hoidossa.
<b>Toisen linjan hoidot</b>	<b>Hyvä näyttö:</b> klomipramiini	Kokeilemista suositellaan, jos 2–3 kk:n annosalueen yläkolmanneksen SSRI-lääkitykseen ei saada vastetta. SSRI-lääkkeitä huonommin siedetty. Lääkeainepitoisuuden seuranta suositeltavaa, kun annos yli 200 mg/vrk.
	<b>Hyvä tai kohtalainen näyttö:</b> SSRI-lääke + toisen polven psykoosilääke (aripipratsoli, olantsapiini, risperidoni tai ketiapiini)	Kokeilemista suositellaan, jos SSRI-lääkkeellä tai klomipramiinilla ei yksinään saada riittävää vastetta. Paras tutkimusnäyttö aripipratsolista.
	<b>Kohtalainen näyttö:</b> SSRI-lääke + lamotrigiini	Lääkeannoksen hidas soveltaminen
	<b>Kohtalainen näyttö:</b> ondansetroni	Kliininen käytettävyys epäselvä
	<b>Kohtalainen näyttö:</b> sarjamagneettistimulaatio (rTMS)	Tavanomaisen hoidon ohella. Hyvin siedetty. Pienitaajuinen rTMS oikealle prefrontaalikorteksille ja pienitaajuinen pre-SMA:n stimulaatio pakko-oireisen häiriön hoidossa.
<b>Kolmannen linjan hoidot</b>	<b>Lupaava:</b> aivojen syvästimulaatio (DBS)	Lupaavia tuloksia kaikkein vaikeahoitoisimpien potilaiden hoidosta tavanomaisen hoidon ohella. Kajoava menetelmä, leikkauksella ja stimulaatiolla voi olla haittavaikutuksia.

mulaatio lopetettiin, Y-BOCS-pisteet lisääntyivät voimakkaasti. Suurempi pistemäärä Beckin masennustestissä (BDI) ennusti pienempää Y-BOCS-pisteiden vähenemistä tutkimuksen aikana.

Avoimessa tutkimuksessa seurattiin 70 peräkkäisen pakko-oireista häiriötä sairastavan potilaan vastetta 12 kuukauden capsula internan ventraalisen alueen stimulaatioon (vALIC) Y-BOCS-asteikolla (**TAULUKKO 3**) (22). Y-BOCS-pistemäärä pieneni keskimäärin 40 %, potilaista 52 % sai vasteen (oireiden  $\geq 35$  %:n väheneminen), 17 % osittaisen vasteen (oireiden 25–34 %:n väheneminen) ja 31 % ei saanut vastetta (oireiden  $< 25$  %:n väheneminen). Haittavaikutuksina todettiin ohimeneviä hypomaanisia oireita, agitaatiota, impulsiivisuutta ja unihäiriöitä.

### Muut menetelmät

Psykiatrissa sähköhoitoa (ECT) käytetään esimerkiksi vaikean ja psykoottisen sekä hoitoresistentin masennuksen ja katatonisten tilojen hoidossa. Sähköhoidon käytöstä pakko-oireisen häiriön hoidossa on vähän tutkimuksia. Ne ovat laadultaan heikkoja ja tuloksiltaan ristiriit-

aisia. Tapausselostusten perusteella sähköhoidosta voi olla hyötyä pakko-oireiseen häiriöön liittyvien affektiivisten tai psykoottisten häiriöiden hoidossa (2,23).

Aivojen tasavirtastimulaatio (transcranial direct current stimulation, tDCS) on kajoamaton stimulaatiohoito, jossa pieniamplitudista tasavirtaa johdetaan kahden elektrodin kautta kallon luun läpi aivokuorelle, jossa se vaikuttaa aivokuoren herkistymiseen hermosolujen polarisaation kautta. Sitä on tutkittu hoitoresistentin pakko-oireisen häiriön hoidossa lähinnä lääkehoidon ohella. Tutkimukset ovat olleet satunnaistettuja, lumekontrolloituja tai avoimia sekä potilasmääriltään pieniä ja hoitomenetelmiltään heterogeenisiä. Hoitoa voidaan pitää korkeintaan lupaavana pakko-oireisen häiriön lisähoitona (24).

### Tutkimuksista käytäntöön

Tutkimustuloksiin pohjautuvia hoitolinjauksia esitetään **TAULUKOSSA 4**. SSRI-lääkitys on tehokas ja hyvin siedetty pakko-oireisen häiriön ensisijainen lääkehoito. Mikäli valitulla SSRI-lääkkeellä ei saada hoitovastetta riittävästä, jopa suositeltua suuremmasta annoksesta ja riittävän



pitkästä, vähintään 2–3 kuukauden hoidosta huolimatta, tulee kyseeseen vaihto toiseen SSRI-valmisteeseen.

Klomipramiini on tehokas mutta haittavai-  
kutuksiensa vuoksi toisen linjan lääkehoito  
(6,8). Hoitoresistenttien potilaiden lääkehoi-  
dosta vahvin näyttö on toisen polven psykoosi-  
lääkkeistä yhdistettynä SSRI-lääkkeisiin. Näyt-  
tö aripipratsolista on yhdenmukaisinta, näyttö  
risperidonista, olantsapiinista ja ketiapiinista  
vaihtelevampaa (11,12). Lupaavia tuloksia on  
saatu myös glutaminergisillä lääkkeillä, erityi-  
sesti lamotrigiinilla ja memantiinilla. Muista  
lääkkeistä (ondansetroni, pindololi, buprenor-  
fiini, rilutsoli, mirtatsapiini, klonatsepaami) on  
saatu yksittäisiä myönteisiä tutkimustuloksia  
(9,10,12–14).

Neuromodulaatiohoitoja käytetään lääke-  
hoitoihin yhdistettynä, ja näistä rTMS on ka-  
joamaton ja hyvin siedetty menetelmä, jolla on

potentiaalia tavanomaisen hoidon lisähoitona  
(16). Aivojen syvästimulaatio vaikuttaa tehoa-  
kaalta hoitomuodolta kaikkein vaikeimmin  
oireilevien ja hoidettavien pakko-oireisten po-  
tilaiden hoidossa (19–22). Kyseessä on kuiten-  
kin kajoava ja kallis toimenpide, johon liittyy  
riskejä.

Potilaiden oireiden ja stimulaatiovaikutuk-  
sen viiveen vuoksi laadukkaiden, eettisten, luot-  
tettavien ja standardoitujen tutkimusasetelmi-  
en luominen on vaativaa. Toistaiseksi on rapor-  
toitu yli 300 pakko-oireista häiriötä sairastavaa  
potilasta, jotka ovat saaneet aivojen syvästimu-  
laatiota kymmenelle eri kohdealueelle. Koh-  
dealuekohtaiset potilasmäärät jäävät edelleen  
varsin pieniksi, ja tutkimukset ovat laadultaan  
heterogeenisiä (25). Tarvitaankin lisää tutki-  
muksia, jotta voidaan arvioida aivojen syvä-  
stimulaation tehoa ja haittoja hoitoresistentin  
pakko-oireisen häiriön hoidossa. ■

**OTTO SOININEN, LL, erikoistuva lääkäri**  
TAYS, toimialue 5 (psykiatria)

**KAIIA JÄRVENTAUSTA, LT, psykiatrian dosentti, kliininen  
opettaja**  
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen  
yliopisto  
TAYS, toimialue 5 (psykiatria)

**HANNU KOPONEN, LT, professori, ylilääkäri**  
Helsingin yliopisto  
HUS, psykiatria

**ESA LEINONEN, LT, emeritusprofessori, ylilääkäri**  
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen  
yliopisto  
TAYS, toimialue 5 (psykiatria)

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Jaana Suvisaari

#### **SIDONNAISUUDET**

**Otto Soininen:** Ei sidonnaisuuksia

**Kaija Järventausta:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medtronic Oy, Otsuka Pharmaceutical Oy, Lundbeck Oy, Janssen-Cilag Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boston Scientific), luottamustoimet (Nordic Association for Convulsive Therapy (NACT), Suomen Psykiatriyhdistys), hankkeet (Psykiatristen neuromodulaatiohoitojen laaturekisteri), muut sidonnaisuudet (AuxMedico Oy, MeXD Oy)

**Hannu Koponen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Oy H. Lundbeck Ab, Recordati AB), hankkeet (Käypä hoito -suositukset: depressio, muistisairaudet, skitsofrenia, itsemurhaa yrittäneen psykiatrinen hoito, ahdistuneisuushäiriöt), muut sidonnaisuudet (Kustannus Oy Duodecim, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim ja Suomen Lääkärilehti)

**Esa Leinonen:** Luottamustoimet (Käypä hoito -suositukset: ahdistuneisuushäiriöt, kaksisuuntainen mielialahäiriö)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Zohar J. Obsessive compulsive disorder. Hoboken: John Wiley & Sons 2012.
2. Soininen O. Pakko-oireisen häiriön hoito. Syventävä opinnäytetyö. Tampereen yliopisto 2019.
3. Wayne K, Goodman MD, Lawrence H, ym. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006–11.
4. Goodman W, Price L, Rasmussen S, ym. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012–6.
5. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, ym. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001765.
6. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, ym. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2016;3:730–9.
7. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, ym. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2010;15:850–5.
8. Eddy KT, Dutra L, Bradley R, ym. A multi-dimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 2004;24:1011–30.
9. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2017;317:1358–67.
10. Fineberg NA, Reghunandan S, Simpson HB, ym. Obsessive-compulsive disorder (OCD): practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Res* 2015;227:114–25.
11. Komossa K, Depping AM, Meyer M, ym. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD008141.
12. Zhou D, Zhou X, Li Y, ym. Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;90:277–87.
13. Soltani F, Sayyah M, Feizy F, ym. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:509–13.
14. Heidari M, Zarei M, Hosseini S, ym. Ondansetron or placebo in the augmentation of fluvoxamine response over 8 weeks in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:344–50.
15. Dong-Dong Z, Wo W, Gao-Mao W, ym. An updated meta-analysis: short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 2017;215:187–96.
16. Rehn S, Eslick G, Brakoulias V. A meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatr Q* 2018;89:645–65.
17. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, ym. Corrigendum to “Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018)”. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1168–9.
18. Pepper J, Zrinzo L, Hariz M. Anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of old and new literature. *J Neurosurg* 2019;111:1–10.
19. Alonso P, Cuaas D, Gabriëls L, ym. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS ONE* 2015;10:e0133591.
20. Petya Vicheva, Matthew Butler, Paul Shotbolt. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review of randomised controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;109:129–38.
21. Raymaekers S, Vansteelandt K, Luyten L, ym. Long-term electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry* 2017;22:931–4.
22. Denys D, Graat I, Mocking R, ym. Efficacy of deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for refractory obsessive-compulsive disorder: a clinical cohort of 70 patients. *Am J Psychiatry* 2020;177:265–71.
23. Dos Santos-Ribeiro S, de Salles Andrade JB, Quintas JN, ym. A systematic review of the utility of electroconvulsive therapy in broadly defined obsessive-compulsive-related disorders. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018;20:18r02342.
24. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, ym. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24:256–313.
25. Kumar KK, Appelboom G, Lamsam L, ym. Comparative effectiveness of neuroablation and deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:469–73.