

ADJUVANTTILÄÄKITYKSEN YHTEYDESSÄ ILMENEVÄT HAITTAOIREET KLOTSAPIINIA KÄYTTÄVILLÄ POTILAILLA

Nora Linna
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Joulukuu 2013

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

LINNA NORA: ADJUVANTTILÄÄKITYKSEN YHTEYDESSÄ ILMENEVÄT HAITTAOIREET KLOTSAPIINIA KÄYTTÄVILLÄ POTILAILLA

Kirjallinen työ, 26 s.
Ohjaaja: LT, Dosentti Olli Kampman

Joulukuu 2013

Avainsanat: antipsykootti, augmentaatio, mielialantasaaja, monoterapia, polyfarmasia, sedatiivi, SSRI-lääke, SNRI-lääke

Klotsapiini on antipsykootti, jota käytetään hoitoresistentissä skitsofreniassa. Niillä potilailla, joilla riittävään hoitovasteeseen ei klotsapiinillakaan päästä, käytetään lisälääkkeinä, adjuvantteina, muita antipsykootteja, mielialantasaajia, masennuslääkkeitä tai anksiolyyttejä. Tutkimustieto klotsapiinin augmentaatiohoidosta on pirstaleista. Hankalia, jopa vaarallisia haittavaikutuksia on yhdistetty adjuvantin käyttöön, ja yleinen suositus on edelleen, ettei klotsapiinia käytettäisi yhdessä muiden psykoosilääkkeiden kanssa. Toistaiseksi on epäselvää, missä määrin augmentaatio lisää haittaoireiden kokonaismäärää.

Tutkimuksen tavoitteina oli selvittää, selittävätkö muut psyykenlääkkeet klotsapiinihoidon aikana koettuja haittavaikutuksia, eroavatko lääkeainepitoisuudet monoterapia- ja adjuvanttipotilailla, ja selittääkö mahdollinen pitoisuusero ryhmien välillä haittaoireita. Lisäksi keskeinen kysymys oli, onko sukupuolella tai tupakoinnilla vaikutusta haittaoireiden kokemiseen.

Tutkimusaineiston 236 klotsapiinia käyttävää potilasta jaettiin käytössä olevan psyykenlääkityksen mukaan klotsapiinimonoterapia-, adjuvantti- ja polyfarmasiaryhmiin. Potilaat vastasivat LUNSERS-itsearviointikaavakkeella kyselyyn klotsapiinihoidon aikana kokemistaan haittaoireista. Haittaoireet muodostivat kahdeksan kliinistä kokonaisuutta, haittaoirefaktorია. Jatkoanalyysiin valittiin näistä ne, joita adjuvanttilääkitys näytti ylipäättään selittävän: sympatikotonia-tensio-, depressio-ahdistuneisuus- sekä ortostatismifaktorit. Kutakin faktorია tarkasteltiin erikseen viidessä mallissa, joiden selittäjinä olivat adjuvanttilääkityksen käyttö, sukupuoli, klotsapiinipitoisuus, tupakointi sekä vuorotellen adjuvanttialaryhmät (antipsykootti, mielialantasaaja, SSRI- tai SNRI-lääke ja polyfarmasia).

Adjuvanttilääkitys lisäsi haittavaikutuksia monoterapiapotilaisiin verrattuna. Tämä näytti olevan epäspesifinen, lääkeainelaryhmästä riippumaton ilmiö, joskin eri lääkeryhmillä oli erisuuruinen vaikutus haittaoireisiin. Masennuslääkkeiden käyttö ja polyfarmasia lisäsivät klotsapiinipotilailla ortostatistamin riskiä. Sukupuolella tai tupakoinnilla ei ollut vaikutusta koettuihin haittaoireisiin, ja klotsapiinipitoisuus oli yhteydessä ainoastaan depressio-ahdistuneisuusoireiden kokemiseen.

Koska adjuvantin käyttö lisää klotsapiinipotilailla haittaoireiden riskiä, lääkeyhdistelmien tulisi perustua mahdollisimman pitkälti tieteelliseen näyttöön. Lisää tutkimuksia klotsapiinin adjuvanttihoitoon siedettävyydestä ja turvallisuudesta tarvitaan.

SISÄLLYS

1. Tausta ja ongelmat.....	3
1.1 Klotsapiinin käyttö ja haittavaikutukset.....	3
1.2 Psykyklääkkeitä yhdistelmähoidon haittaoiremekanismit.....	4
1.3 Muiden psykyklääkkeitä itsenäiset haittavaikutukset.....	5
1.4 Muut antipsykootit klotsapiinin adjuvantteina.....	6
1.5 Masennuslääkkeet klotsapiinin adjuvantteina.....	6
1.6 Sedatiivit klotsapiinin adjuvantteina.....	7
1.7 Mielialantasaajat klotsapiinin adjuvantteina.....	7
1.8 Kirjallisuuskatsauksen johtopäätökset.....	8
2. Tutkimuksen tarkoitus ja tavoitteet.....	8
3. Aineisto.....	9
4. Menetelmät.....	10
4.1 Haittaoireiden itsearviointi.....	10
4.2 Aineiston tilastollinen käsittely.....	11
5. Tuloksia.....	12
5.1 Klotsapiinimonoterapia- ja adjuvanttiryhmien keskinäiset vertailut.....	13
5.2 Monimuuttujamallien tulokset.....	14
6. Pohdintaa.....	18
6.1 Päätulokset.....	18
6.2 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset.....	19
7. Johtopäätökset.....	21
Lähteet.....	22

Liitteet

Liite 1. LUNSERS-itsearviointikaavake

Liite 2. Lomake tutkimukseen osallistumisesta

1. Tausta ja ongelmat

1.1 Klotsapiinin käyttö ja haittavaikutukset

Klotsapiini on psykoosilääke, jota käytetään vaikeahoitoisessa skitsofreniassa.

Lääkeainetta käytetään, kun muut antipsykootit eivät anna riittävää vastetta, käytännössä, kun kaksi käytössä ollutta lääkettä on todettu tehottomiksi. (Huttunen MO 2013a).

Käyttöaiheena ovat myös muiden psykoosilääkkeitä aiheuttamat vaikeat neurologiset haittavaikutukset, kuten tardiivi dyskinesia.

(Huttunen MO 2013b., Lääketietokeskus 2013b) Lisäksi klotsapiinin tiedetään pienentävän itsemurhariskiä (Tiisonen ym. 2009a) sekä vähentävän väkivaltaista tai aggressiivista

käytöstä (Volavka ym. 2004). Kaikista skitsofreniaa sairastavista hoitoresistenssi on ongelma noin 20-30 %:n kohdalla. (Painuly ym. 2004)

Klotsapiinin käyttäjillä kokonais- ja itsemurhakuolleisuus sekä lääkityksen keskeyttämisen todennäköisyys ovat pienempiä verrattuna muita psykoosilääkkeitä käyttäviin, skitsofreniaa sairastaviin potilaisiin (Tiihonen ym. 2006 ja 2009a). Kuitenkin arviolta n. 40-70 % kohdalla hoitovasteeseen ei päästä tai vaste jää vajaaksi. (Kontaxakis ym. 2005b, Kane ym. 1988, Meltzer ym. 1990) Osalle potilaista hoitovasteen saavuttamiseksi tarvittava annos on liian suuri (Lääketietokeskus 2013b), sillä klotsapiinilla on myös joitakin vakavia haittavaikutuksia. Lääkeaineen tiedetään aiheuttavan painonnousua, metabolisia häiriöitä (Muench ja Hamer 2010), neutropeniaa ja jopa agranulosytoosia, sedaatiota (Haddad ja Sharma 2007), ortostaattista hypotensiota, sydänhaittoja, takykardiaa, ummetusta, syljenerityksen lisääntymistä sekä väsymystä (Raaska 2013). Klotsapiini myös alentaa kouristuskyynnystä (Wong ja Delva 2007).

Jotta saavutettaisiin riittävä hoitovaste, ja jotta käytössä oleva klotsapiiniannos voitaisiin pitää kohtuullisena, käytetään klotsapiinin rinnalla usein muuta adjuvanttihoitoa eli lisälääkkeenä muita psykoosilääkkeitä, mielialantasaajia, masennuslääkkeitä tai anksiolyyttejä. Aiheesta tehty tutkimus on ollut niukkaa. Tuoreen meta-analyysin (Porcelli ym. 2012)

mukaan on julkaistu n. 60 tutkimusta, joissa on arvioitu klotsapiiniin liitetyn adjuvanttihoidon vaikuttavuutta ja haittoja.

1.2 Psykykenlääkkeiden yhdistelmähoidon haittaoiremekanismit

Useimmat klotsapiinin adjuvanttihoitoa käsittelevät tutkimukset keskittyvät lähinnä lääkkeiden välisiin farmakokineettisiin interaktioihin. Maksan CYP-entsyymimetaboliala psykykenlääkkeiden suhteen on tutkittu laajasti ja havaittu osan adjuvantteina käytetyistä lääkeaineista nostavan ja osan laskevan klotsapiinipitoisuuksia lääkeainemetabolian häiriintymisen kautta. Mielialantasaajat, valproaattia lukuunottamatta, alentavat antipsykoottien pitoisuuksia (Meyer ym. 1996) Osa SSRI-lääkkeistä (Meyer ym. 1996) ja antipsykootit puolestaan voivat nostaa niitä (Aronson 2009e). Seerumipitoisuuden vaihtelu voi selittää klotsapiinin haittaoireiden yleisyyttä henkilöillä, joilla on käytössä myös muita psykykenlääkkeitä. (Murray 2006) Pitoisuuksien nousu vaikuttaa klotsapiinin haittaoireisiin kuitenkin vaihtelevasti samankin lääkeryhmän aineilla. Esimerkiksi SSRI-lääkkeisiin

kuuluvan fluvoksamiinin aiheuttama pitoisuuden kasvu ei ole osassa tutkimuksia johtanut minkäänlaisiin muutoksiin potilaan haittaoireprofiilissa (Aronson 2009c), kun taas fluoksetiiniin yhdistettynä klotsapiinin pitoisuudet ovat joillakin potilailla nousseet jopa kuolettavalle tasolle (Aronson 2009b). Toisaalta eräässä suomalaisessa tutkimuksessa on havaittu myös fluvoksamiinin kasvattavan klotsapiinipitoisuuksia jopa 5-10-kertaisiksi. (Koponen ym. 1996)

Lääkeinteraktio voi olla myös farmakodynaaminen. Klotsapiinilla on serotoniini- (5-HT₂) ja histamiinireseptoreita (H₁) sekä adrenergisia (alfa-1) reseptoreita salpaava vaikutus. Lääkeaine salpaa myös muskariinireseptoreita. Klotsapiini vaikuttaa lisäksi D₁- ja D₂-antagonistina, mutta sitoutuminen dopamiinireseptoreihin on verraten heikkoa. Moninaisista reseptorivaikutuksista johtuen lääkkeen vaikutuksia voi olla vaikea ennustaa. (Kane ym. 1988) Haittavaikutusten riski lisääntyy, kun klotsapiini yhdistetään saman vaikutusmekanismin omaaviin lääkkeisiin. Esimerkiksi trisyklisen masennuslääkkeiden kanssa klotsapiini voi aiheuttaa additiivista antikolinergistä toksisuutta, karbamatsepiinin kanssa synergististä luuydinsuppressiota ja bentsodiatsepiineihin yhdistettynä hengityslaman. (DeVane 1996)

1.3 Muiden psyykenlääkkeiden itsenäiset haittavaikutukset

Psyykenlääkkeillä on myös itsenäisiä haittoja ja useat lääkkeistä aiheuttavat samanlaisia haittaoireita kuin klotsapiini. Esimerkiksi painonnousuun on yhdistetty klotsapiinin lisäksi tietyt masennuslääkkeet (mirtatsapiini ja amitriptyliini), suurin osa muista atyyppisistä antipsykooteista (Haddad ja Sharma 2007) ja mielialantasaajista valproaatti, karbamatsepiini sekä litium. (Ness-Abramof ja Apovian 2005) Painon alenemiseen sen sijaan on yhteydessä topiramaatti (Hahn ym. 2010). Sedaatiota aiheuttavat antipsykooteista myös osa ensimmäisen polven lääkkeistä, toisen polven lääkkeistä ainakin ketiapiini ja olantsapiini (Haddad ja Sharma 2007) sekä lisäksi anksiolyytit, hypnootit ja muut sedatiivit. Metabolisia häiriöitä liittyy erityisesti olantsapiinin, mutta myös ketiapiinin ja joidenkin perinteisten psykoosilääkkeiden käyttöön (Muench ja Hamer 2010). Häiriöitä seksuaalitoiminnoissa on raportoitu sekä ensimmäisen että toisen polven antipsykooteilla (Muench ja Hamer 2010) sekä SSRI- ja SNRI -lääkkeillä (Aronson 2009a ja 2009d).

Ortostaattinen hypotensio, sydämen rytmihäiriöt ja alentunut kouristuskyky ovat

merkittäviä antipsykoottien käyttöön liittyviä haittoja. (Haddad ja Sharma 2007). Muita antipsykoottihoitoon yhdistettyjä ongelmia ovat mm. seksuaalihaitat, antikolinergiset haitat sekä maksavaikutukset. (Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluation 1998)

1.4 Muut antipsykootit klotsapiinin adjuvantteina

Klotsapiinin antipsykoottisen vaikutuksen jäädessä puutteelliseksi joudutaan klotsapiiniin yhdistämään toinen psykoosilääke. Varsin uusissa antipsykoottien vaikuttavuutta käsittelevissä tutkimuksissa ainakin aripipratsolin ja amisulpridin on havaittu parantavan antipsykoottista tehoa, joskin jälkimmäisen käyttöön liittyy myös merkittävä haittaoireiden yleistyminen. (Porcelli ym. 2012) Yleisesti klotsapiinin ja muiden antipsykoottien yhtäaikainen käyttö näyttäisi aikaisempien tutkimusten perusteella olevan turvallista. Hankalien tai vähintään häiritsevien haittaoireiden kirjo on kuitenkin laaja, millä saattaa olla merkitystä potilaan elämänlaadun ja hoitomyöntyvyyden kannalta.

Toisen polven antipsykooteista risperidonin samanaikaisen käytön on havaittu joillakin potilailla aiheuttavan sedaatiota, lieviä ekstrapyramidaalioireita, huimausta (Kontaxakis ym. 2005a), hypersalivaatiota (Henderson ja Goff 1996), hyperprolaktinemiaa (Zink ym. 2009) sekä glukoosiaineenvaihdunnan häiriötä (Honer ym. 2006). Myös klotsapiinin ja olantsapiinin yhdistelmään voi liittyä hypersalivaatiota (Gupta ym. 1998). Painonnousu on keskeinen psykoosilääkehoitoon liittyvä haitta, joka liitetty klotsapiinin lisäksi myös olantsapiiniin, ketiapiiniin ja osaan vanhan polven antipsykooteista (Käypä hoito - Skitsofrenia). Tsiprasidoni saattaa klotsapiiniin yhdistettynä aiheuttaa rytmihäiriöitä (QTc-ajan piteneminen) (Zink ym. 2009).

Ensimmäisen polven psykoosilääkkeistä sulpiridiin on yhdistetty liikehäiriöt, hyperprolaktinemia (Wang ym. 2010) sekä hypersalivaatio (Shiloh ym. 1997). Pieniannosneurolepti haloperidolin lisääminen klotsapiinihoitoon saattaa aiheuttaa prolaktiinitasojen kohoamista ja ekstrapyramidaalioireita (Kapur ym. 2001).

1.5 Masennuslääkkeet klotsapiinin adjuvantteina

Skitsofreniaa sairastavista 20-70 % kärsii myös masennuksesta. Vaikka

klotsapiinilla on myös itsenäinen depressiota lievittävä vaikutus, on hoitoon toisinaan liitettävä myös masennuslääke. (Koponen ym. 1996) Koska skitsofreniaa sairastavien negatiiviset oireet ja masennusoireet ovat hyvin samankaltaisia, käytetään SSRI-lääkkeitä ja mirtatsapiinia antipsykootteihin yhdistettynä myös niillä potilailla, jotka kärsivät negatiivisista jäännösoireista. (Silver 2003, Porcelli ym. 2012.) SSRI-lääkkeillä pystytään hillitsemään myös skitsofreniaan liittyviä aggressio-oireita. (Koponen ym. 1996)

Atyyppisten antipsykoottien ja SSRI-lääkkeiden yhdistelmä näyttäisi olevan hyvin siedetty, mutta kombinaatioon liittyy kuitenkin myös haittavaikutuksia ja erityisesti klotsapiinin kohdalla tulisi noudattaa varovaisuutta (Silver 2003). Esimerkiksi fluvoksamiinin (SSRI-lääke) ja klotsapiinin yhdistelmään on liitetty mm. huimaus-, sedaatio- ja hypotensio-oireet sekä hypersalivaatio (Chong ja Remington 2002).

1.6 Sedatiivit klotsapiinin adjuvantteina

Bentsodiatsepiineja yhdistetään usein antipsykoottihoitoon, koska niiden on havaittu lievittävän potilaiden agitaatiota, ärtyneisyyttä ja levottomuuta psykoosin aikana. Myös klotsapiinihoidossa niitä käytetään yleisesti adjuvanttina. Bentsodiatsepiinien ja klotsapiinin yhdistelmän on raportoitu aiheuttavan haittaoireina osalle potilaista huimausta, sedaatiota sekä kardiorespiratorisia toimintahäiriötä. (Chong ja Remington 2002) Myös delirium on klotsapiini-bentsodiatsepiiniyhdistelmää käyttävillä potilailla mahdollinen haitta. (Aronson 2009e) Bentsodiatsepiinien onkin arvioitu litiumin ja valproaatin ohella olevan lääkeyhdistelmä, johon sisältyy klotsapiinin adjuvanttihoidoista suurin haittavaikutusten riski (Chong ja Remington 2002).

1.7 Mielialantasaajat klotsapiinin adjuvantteina

Mielialantasaajilla, esimerkiksi lamotrigiinilla (Tiihonen ym. 2009b) ja valproaatilla näyttäisi olevan hoitoresistentissä skitsofreniassa klotsapiiniin yhdistettynä potilaan psyykkisen tilan kannalta edullinen vaikutus (Kando ym. 1994). Toisaalta on myös viitteitä lamotrigiinin tehon puutteellisuudesta skitsofrenian hoidossa (Porcelli ym. 2012). Esimerkiksi epävakaan persoonallisuuden hoidossa ne parantavat myös impulssin- ja vihanhallintakykyä sekä lievittävät ahdistuneisuutta (Ingenhoven et al.) Yksi tärkeä

käyttöaihe mielialantasaajille on skitsoaffektiivinen häiriö. (Skitsofrenia: Käypä hoito -suositus 2013, Lönnqvist ja Suvisaari 2011)

Haittavaikutuksia liittyy kuitenkin myös mielialantasaajien käyttöön. Litiumin arvellaan aiheuttavan sekä yksin että klotsapiiniin yhdistettynä mm. leukosytoosia (Palominao ym. 2010). Harvinaisina oireina on raportoitu neurologisia häiriöitä (Chong ja Remington 2002). Eräässä tutkimuksessa havaittiin lääkeyhdistelmästä aiheutuvan potilaille mahdollisesti lisäksi väsymystä, hypersalivaatiota, painonnousua ja ortostaattisen säätelyn häiriöitä (Bender ym. 2004). Leukopenia on yhdistetty myös klotsapiini-topiramaattiyhdistelmään. Valproaatin metabolia puolestaan häiriintyy klotsapiinin käyttäjillä (Aronson 2009e), ja yhdistelmä saattaa aiheuttaa mm. hypersalivaatiota, pahoinvointia, sedaatiota, virtsainkontinenssia sekä maksa-arvojen nousua (Kando ym. 1994). Lamotrigiinin on havaittu voivan pahentaa klotsapiinipotiladen psyykkisiä oireita sekä aiheuttaa ihottumaa ja kasvojen kipua sekä altistavan ieninfektioille. (Tiihonen ym. 2009b)

1.8 Kirjallisuuskatsauksen johtopäätökset

Saatavilla olevan kirjallisuustiedon perusteella klotsapiinin adjuvanttilääkityksistä olemassaoleva tieto on pirstaleista. Tutkimukset, jotka huomioivat muiden psyykenlääkkeiden vaikutukset klotsapiinin aiheuttamiin haittaoireisiin, ovat pääasiassa avoimia tutkimuksia tai tapauselostuksia. Tämä on ymmärrettävää, sillä sokkoutettuja, randomisoituja tutkimuksia on vaikea toteuttaa. Lisäksi useimpien tutkimusten ensisijaisena päämääränä on ollut lähinnä lääkkeiden tehon, eikä niinkään haittaoireprofiilin selvittäminen.

Aikaisemman tutkimustiedon perusteella näyttäisi kuitenkin siltä, että hyödyt ylittävät haitat yhdistettäessä klotsapiini muihin psyykenlääkkeisiin, ja että haitoista suurin osa on siedettävissä. Usein klotsapiinin käyttö on myös välttämätöntä riittävän hoitovasteen saavuttamiseksi. Kuitenkin yleinen suositus on, ettei klotsapiinia käytettäisi yhdessä muiden psykoosilääkkeiden kanssa (Lääketietokeskus 2013b), ja toistaiseksi on epäselvää, missä määrin augmentaatio lisää haittaoireiden kokonaismäärää. Erityisenä huolenaiheena ovat mahdolliset metaboliset haitat.

2. Tutkimuksen tarkoitus ja tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko klotsapiinimonoterapiapotilaiden ja klotsapiinin lisäksi adjuvanttihoitoa saavien välillä haittaoireprofiilin suhteen eroa, eli selittävätkö muut psyykenlääkkeet klotsapiinihoidon aikana koettuja sivuvaikutuksia. Farmakodynaamisten haittaoireiden arvioimiseksi adjuvanttilääkitys ryhmiteltiin lääkkeiden vaikutusmekanismien perusteella, ja farmakokineettisten interaktioiden selvittämiseksi otettiin huomioon myös klotsapiinipitoisuudet. Keskeiset tutkimuskysymykset olivat seuraavat: Onko koetuilla haittaoireilla eroa klotsapiinimonoterapiaa ja adjuvanttihoitoa saavien välillä? Onko klotsapiinipitoisuuksissa eroa monoterapia- ja adjuvanttipotilaiden välillä? Selittääkö mahdollinen pitoisuusero ryhmien välillä haittaoireita? Selittääkö adjuvanttina käytetty antipsykootti, masennuslääke, mielialantasaaja tai psyykenlääkepolyfarmasia haittaoireita verrattuna monoterapiapotilaisiin? Keskeinen kysymys on myös, onko sukupuoli tai tupakoinnilla vaikutusta haittaoireiden ilmenemiseen.

3. Aineisto

Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka täyttivät seuraavat kriteerit: ICD-10-luokituksen mukainen skitsofrenia (F20) tai skitsoaffektiivinen häiriö (F25), vähintään 18 vuoden ikä sekä käytössä oleva pitkäaikainen, vakiintunut klotsapiinilääkitys. Potilasaineiston taustatiedot on esitetty taulukoissa 1 ja 2. Poissulkukriteerinä olivat orgaaniset aivosairaudet. Tutkimus suoritettiin Satakunnan, Pirkanmaan sekä Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirien alueella ja siihen osallistui sekä sairaalahoidossa, avohoidossa että tuetuissa asumisyksiköissä olevia potilaita. Potilaat antoivat kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisista varten.

Taulukko 1: Potilasaineiston taustatiedot, luokittelevat muuttujat

		N (%)	Tieto puuttuu, n
Sukupuoli	Mies	134 (57)	1
	Nainen	101 (43)	
Säännöllinen tupakointi	Ei	121 (51)	2
	Kyllä	113 (48)	
Diagnoosi	Skitsofrenia	221 (94)	
	Muu F2-ryhmän dg	14 (6)	
Klotsapiinin käyttöaika	3-12 kk	4 (2)	18
	1-5 v	77 (33)	
	> 5 v	137 (58)	

Taulukko 2: Potilasaineiston taustatiedot, jatkuvat muuttujat

	N	Vaihteluväli	Ka (SD)	Tieto puuttuu, n
Ikä vuosina	230	20-65	43 (11)	6
Klotsapiiniannos (mg)*	226	50-1600	806 (304)	0
Klotsapiinipitoisuus (mmol/l)**	189	0,0-6,4	2,4 (1,3)	47
Sairastamisaika vuosina***	210	1-42	17 (10)	26

* Klooripromatsiiniekvivalentteina

** Kanta-aineen ja metaboliitin (norklotsapiini) yhteenlaskettu pitoisuus

*** Aika ensimmäisestä sairaalahoitajaksosta

4. Menetelmät

4.1 Haittaoireiden itsearviointi

Potilaat vastasivat LUNSERS-itsearviointikaavakkeella (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale, liite 1) kyselyyn klotsapiinihoidon aikana havaitsemistaan haittaoireista. LUNSERS-kysely käsittää 41 kysymystä, jotka kartoittavat koettuja ekstrapyramidaalioireita, iho-oireita, antikolinergisia ja autonomisen hermoston oireita, psyykkisiä oireita, seksuaalivaihtelua, virtsaamisvaikeutta ja kuukautishäiriöitä sekä muita luokittelemattomia oireita. Tutkimushoitaja jakoi potilaille tutkimuslomakkeet ja antoi sen täyttöohjeet henkilökohtaisesti.

LUNSERS-asteikko sisältää kymmenen red herring -kysymystä, joilla pyritään erottamaan haittaoireita yliarvioivat potilaat. Nämä kysymykset liittyvät sivuvaikutuksiin, kuten kylmänkyhmyihin ja hiustenlähtöön, joita antipsykoottien ei ole todettu aiheuttavan.

Tässä aineistossa pistejakauman perusteella poikkeuksellisen korkeaksi red herring -pistemääräksi asetettiin 13 pistettä (n = 11, 4,7 %). Näiden potilaiden suhteen voidaan ajatella, etteivät he välttämättä ole kykeneviä antamaan luotettavia vastauksia muihinkaan asteikon kysymyksiin. Tässä tutkimuksessa kuitenkin myös nämä potilaat otettiin mukaan analyyseihin.

Potilaat jaoteltiin tutkimusta varten adjuvanttiryhmään ja monoterapiaryhmään. Adjuvanttiryhmän potilailla oli käytössä myös muita psyykenlääkkeitä (antipsykootteja, mielialantasaajia tai antidepressantteja) ja ne adjuvanttiryhmän potilaat, joilla oli käytössään kaikkien kolmen lääkealaryhmän adjuvanttilääkkeitä, muodostivat polyfarmasia-alaryhmän. Monoterapiaryhmään valittiin potilaat, joilla klotsapiinin lisäksi oli käytössä ainoastaan sedatiiveja pienellä annoksella (anksiolyyttejä, hypnootteja tai suuriannosneuroleptejä, viimeainittujen enimmäisannos 50 mg/vrk klooripromatsiiniekvivalentteina).

4.2 Aineiston tilastollinen käsittely

Luokittelevien muuttujien eri alaryhmien (esim. sukupuoli) keskinäisiä eroavaisuuksia tarkasteltiin ristiintaulukoimalla ja khi-neliö-testin avulla. Jatkuvien muuttujien eri alaryhmien (esim. ikä) keskinäisiä eroja tarkasteltiin t-testiä ja varianssianalyysiä käyttäen. Klotsapiinipitoisuuden ja haittaoireiden keskinäinen yhteys laskettiin Pearsonin korrelaationa.

Eri haittaoireryhmien tarkastelua varten LUNSERS-asteikon yksittäisistä kysymyksistä muodostettiin faktorianalyysillä kahdeksan kliinistä faktoria (Niko Seppälä, julkaisematon havainto). Näillä faktoreilla mitattuihin, koettuihin haittaoireisiin käytettiin monimuuttujaista kovarianssianalyysiä (MANCOVA). Jatkoanalyysien vastemuuttujiksi valittiin ne LUNSERS-faktorit, joita adjuvantin käyttö selitti merkittävästi alkuperäisessä mallissa. Nämä faktorit olivat sympatikotonia-tensio, depressio-ahdistuneisuus ja ortostatismi. Kaikkien MANCOVA-mallien selittäjinä olivat sukupuoli, klotsapiinipitoisuus (kanta-aineen ja metaboliitin yhteenlaskettu pitoisuus), tieto tupakoinnista sekä vuorotellen adjuvanttilääkityksen alaryhmät (antipsykootti, mielialantasaaja, SSRI- tai SNRI-lääke ja polyfarmasia).

Faktoreiden ulkopuolella jääneitä yksittäisiä kysymyksiä, kuten suun kuivuminen, syljenerityksen lisääntyminen ja hyperkinesia, ei erikseen analysoitu tässä tutkimuksessa.

Erityisesti suun kuivumiseen ja hyperkinesiaan liittyvien kysymysten kohdalla näitä oireita kokeneita potilaita oli aineistossa vain vähän.

Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa < 0,05. Aineiston tilastollinen käsittely tehtiin SPSS For Windows -ohjelmalla (versio 19.0).

Taulukko 3: LUNSERS-haittaoirefaktorit ja yksittäiset tarkasteltavat haittaoirekysymykset

1	Sympatikotonia/tensio (jatkuva muuttuja)
2	Depressio/kognitio (jatkuva muuttuja)
3	Sedaatio (jatkuva muuttuja)
4	Ortostatismi (jatkuva muuttuja)
5	Hyperprolaktinemia (vastemuuttuja, selittävänä muuttujana antipsykootin käyttö; analyysi ainoastaan naisilla; jatkuva muuttuja)
6	Iho-oireet (jatkuva muuttuja)
7	Seksuaalitoimintojen häiriöt (tarkastellaan yhdessä hyperprolaktinemian kanssa, jatkuva muuttuja)
8	Virtsaamisongelmat (jatkuva muuttuja)
9	Hyperkinesia (luokitteleva muuttuja), yksittäinen kysymys numero 48
10	Suun kuivuminen (luokitteleva muuttuja), yksittäinen kysymys numero 6
11	Syljenerityksen lisääntyminen (luokitteleva muuttuja), yksittäinen kysymys numero 37

5. Tuloksia

Potilasaineiston 236 potilaasta 78 (33,1 %) oli klotsapiinimonoterapiapotilaita ja 158:lla oli käytössä adjuvanttilääkitys. Antipsykoottiadjuvanttia käytti 71 (30,1 %), mielialantasaajaa 65 (27,5 %) ja SSRI- tai SNRI-lääkettä 66 (28,0 %) potilasta. Polyfarmasiapotilaita aineistossa oli 26 (11,0 %). Adjuvantin käyttö oli trendinomaisesti yleisempää naisilla kuin miehillä (n = 74, 73 %, vs. n = 83, 62 %, p = 0,068, khi-neliö-testi). LUNSERS-asteikon red herring kysymysten 11 eniten pisteitä saanutta potilasta (vähintään 13 pistettä) kuuluivat kaikki adjuvanttiryhmään.

Klotsapiinimonoterapiapotilaita tarkasteltiin myös kahtena alaryhmänä: toisen ryhmän muodostivat klotsapiinia ainoana psykenlääkkeenä käyttävät potilaat, ja toisen ryhmän potilailla käytössä oli lisäksi sedatiiveja pienellä annoksella (anksiolyyttejä, hypnootteja tai suuriannosneuroleptejä enintään annoksella 50 mg/vrk klooripromatsiiniekvivalentteina). Verrattaessa sedatiiviryhmää ei-sedatiivalaryhmään monoterapiapotilailla LUNSERS-kokonaispistemäärän ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää (n = 32, ka 36,9, SD 20,2, vs. n = 44, ka 31,1, SD 16,8, p = 0,18, t-testi).

5.1 Klotsapiinimonoterapia- ja adjuvanttiryhmien keskinäiset vertailut

Klotsapiinimonoterapiapotilailla ja adjuvanttipotilailla klotsapiiniannosten välillä ei ollut merkitsevää eroa ($n = 75$, ka 772 mg, SD 141 mg vs. $n = 151$, ka 824 mg, SD 330 mg, $p = 0,18$, t-testi). Klotsapiinipitoisuudet olivat adjuvanttipotilailla lähes merkitsevästi klotsapiinimonoterapiapotilaita korkeammat ($n = 129$, ka 1,57 mmol/l, SD 0,87 mmol/l vs. $n = 60$, ka 1,31 mmol/l, SD 0,80 mmol/l, $p = 0,053$, t-testi), kun huomioitiin pelkkä kanta-aineen pitoisuus. Samansuuntainen trendi havaittiin verrattaessa kanta-aineen ja metaboliitin (norklotsapiini) yhteenlaskettuja pitoisuuksia (ka 2,50 mmol/l, SD 1,29 mmol/l vs. 2,13 mmol/l vs. SD 1,19 mmol/l, $p = 0,065$, t-testi). Varmistusanalyysillä havaittiin pitoisuudella olevan haittaoireiden kanssa merkitsevä positiivinen korrelaatio depressioahdistuneisuusfaktorissa ($r = 0,27$, $p < 0,001$) ja ei-merkitsevä positiivinen korrelaatio sympatikotonia-tensiofaktorissa ($r = 0,12$, $p = 0,11$) ja ortostatismifaktorissa ($r = 0,13$, $p = 0,08$).

Klotsapiinimonoterapiapotilaiden LUNSERS-kokonaispistemäärät olivat pienempiä kuin adjuvanttilääkitystä käyttävillä ($n = 76$; ka 33,5, SD 18,4 vs. $n = 145$, ka 41,6, SD 18,6, $p = 0,002$, testi). Lisäksi aineistossa verrattiin haittaoireiden suhteen keskenään sedatiiveja käyttäviä monoterapia- ja adjuvanttipotilaita, ja vastaavasti keskenään sedatiiveja käyttämättömiä monoterapia- ja adjuvanttipotilaita. Sedatiiviryhmässä adjuvantin käyttäjät eivät eronneet monoterapiapotilaista LUNSERS-kokonaispistemäärän suhteen ($n = 78$, ka 41,8, SD 17,7, vs. $n = 32$, ka 36,9, SD 20,2, $p = 0,20$, t-testi), kun taas ei-sedatiiviryhmässä ryhmien välillä oli eroa ($n = 44$, ka 41,2, SD 18,0, vs. $n = 44$, ka 31,1, SD 16,8, $p = 0,008$, t-testi). Vastaavien alaryhmien kolmea LUNSERS-pääfaktoria koskevissa vertailuissa havaittiin tilastollinen ero ei-sedatiiviryhmässä adjuvantti- ja monoterapiapotilaiden välillä (sympatikotonia-tensiofaktorissa $p = 0,004$, depressioahdistuneisuusfaktorissa $< 0,001$ ja ortostatismifaktorissa $p = 0,014$, t-testi), mutta sedatiiviryhmässä vastaavaa eroa ei ollut.

Verrattaessa faktoreiden ulkopuolisia, yksittäisiä LUNSERS-kysymyksiä monoterapia- ja adjuvanttipotilaiden välillä, todettiin syljenerityksen olevan yleisempää adjuvanttipotilailla (syljeneritys lisääntynyt melko paljon tai paljon: adjuvanttipotilaat $n = 81$, 51,3 % vs. monoterapiapotilaat $n = 29$, 37,2 %, $p = 0,041$, khi-neliö-testi).

5.2 Monimuuttujamallien tulokset

Monimuuttujamalleissa (MANCOVA-analyysit) tarkasteltiin pitoisuuden, tupakoinnin ja sukupuolen ohella vaihtelevasti adjuvanttilääkityksen käyttöä eri lääkeaineryhmittäin (antipsykootit, mielialantasaajat, SSRI- tai SNRI-lääkkeet ja polyfarmasia). Mallien selittäjinä olivat sukupuoli, klotsapiinipitoisuus (kanta-aineen ja metaboliitin yhteenlaskettu pitoisuus), tieto tupakoinnista sekä vuorotellen adjuvanttilääkityksen alaryhmät. Ensin kaikissa malleissa vastemuuttujina olivat kaikki kahdeksan LUNSERS-asteikon kliinistä faktoria (taulukko 3). Jatkoanalyysissä käytetyissä malleissa 1-5 (adjuvantin, antipsykoottiadjuvantin, mielialantasaajan ja SSRI- tai SNRI-lääkkeen käyttö sekä polyfarmasia) vastemuuttujiksi valittiin ne pääfaktorit, joita adjuvantin käytön oli havaittu selittävän kaikki kliiniset LUNSERS-faktorit sisältäneessä analyysissa (sympatikotonia-tensiofaktori, $p < 0,001$, depressio-ahdistuneisuustekijä, $p < 0,001$, ortostatismitekijä, $p = 0,005$) (taulukko 4).

Antipsykootin ja mielialantasaajan käyttö olivat yhteydessä sympatikotonia-tensio- ja depressio-ahdistuneisuustekijöiden pistemääriin. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käyttö ja polyfarmasia puolestaan olivat yhteydessä kaikkiin kolmeen tekijään. Kun tarkasteltiin pelkkää adjuvantin käyttöä riippumatta lääkealaryhmästä, oli se yhteydessä sympatikotonia-tensio- ja depressio-ahdistuneisuustekijöihin.

Minkä tahansa adjuvantin, antipsykoottiadjuvantin tai mielialantasaajan käyttö sekä polyfarmasia (mallit 1-3 ja 5) selittivät kukin sympatikotonia-tensiofaktoria vaihtelusta n. 10 % tai hieman yli. Kaikki mallit (1-5) selittivät depressio-ahdistuneisuustekijän vaihtelusta n. 20 %. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden käyttö sekä polyfarmasia (mallit 4 ja 5) selittivät ortostatismitekijän vaihtelusta n. 15 %. Muita tekijöitä suuremmat selitysosuudet depressio-ahdistuneisuustekijään liittyvissä malleissa johtuivat klotsapiinipitoisuuden merkittävästä vaikutuksesta tämän tekijän pistemäärään. Pitoisuudella tai sukupuolella ei ollut vaikutusta sympatikotonia-tensiofaktoria tai ortostatismitekijään missään malleista. Tupakoinnilla ei ollut vaikutusta mihinkään tekijöistä.

Mallissa 3 (mialiantasaajien käyttö) koko mallin selitysosuudet olivat suurimmat sympatikotonia-tensio- ja depressio-ahdistuneisuustekijöille. Mallissa 1 (minkä tahansa adjuvantin käyttö) koko mallin selitysosuudet olivat näiden vastemuuttujien osalta pienimmät verrattuna malleihin 2-5. Poikkeuksena tästä oli sympatikotonia-tensiofaktoria selittävä malli 4 (SSRI- ja SNRI-lääkityksen käyttö), joka jäi ei-merkittäväksi.

Monimuuttujamallien tulosten perusteella tehdyissä varmistusanalyysissä havaittiin

adjuvanttipotilailla olevan klotsapiinimonoterapiapotilaita enemmän haittaoireita niin sympatikotonia-tensio-, depressio-ahdistuneisuus- kuin ortostatismifaktoreillakin mitattuna (t-testi, taulukko 5). Varmistusanalyysissä vertailtiin vielä keskenään monoterapiapotilaita, yksittäisiä adjuvanttialaryhmiä sekä muita adjuvanttilääkkeitä saavia potilaita kolmen monimuuttujamallissa tutkitun haittaoirefaktorin suhteen (taulukko 5).

Varmistusanalyysissä monoterapiapotilaat erosivat antipsykoottiadjuvantin, mielialantasaajien ja SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käyttäjistä haittaoireiden suhteen kaikkien faktoreiden osalta (ANOVA). Polyfarmasiapotilaista monoterapiapotilaat erosivat ortostatismi- ja depressio-ahdistuneisuusfaktorin suhteen (ANOVA). Sympatikotonia-tensiofaktorissa monoterapia- ja polyfarmasia-alaryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,063$, ANOVA).

Mitä tahansa muuta adjuvanttia käyttävät potilaat eivät eronneet antipsykootti-, mielialantasaaja- tai polyfarmasia-alaryhmien potilaista yhdenkään faktorin osalta (ANOVA). Masennuslääkealaryhmässä ero mitä tahansa muuta adjuvanttia käyttävien potilaiden kanssa havaittiin ainoastaan ortostatismifaktorissa (ANOVA).

Polyfarmasiapotilaat eivät eronneet muista adjuvanttia käyttävistä potilaista minkään faktorin suhteen (ANOVA).

Taulukko 4: Monimuuttujamallien 1-5 tulokset.

Malli	Selittäjä	Vastemuuttuja (LUNSERS-faktori)					
		Sympatikotonia /tensio		Depressio / ahdistuneisuus		Ortostatismi	
		η^2	p	η^2	p	η^2	p
Malli 1	Koko malli	0,095	0,025	0,165	< 0,001		ns
	Pitoisuus*		ns	0,067	0,001		ns
	Tupakointi**		ns		ns		ns
	Sukupuoli		ns		ns		ns
	Adjuvantin käyttö	0,060	0,001	0,072	< 0,001	0,027	0,031
Malli 2	Koko malli	0,117	0,041	0,177	0,001		ns
	Pitoisuus*		ns	0,069	0,001		ns
	Tupakointi**		ns		ns		ns
	Sukupuoli		ns		ns		ns
	Antipsykootin käyttö	0,069	0,002	0,075	0,001		ns
Malli 3	Koko malli	0,135	0,014	0,229	< 0,001		ns
	Pitoisuus*		ns	0,073	< 0,001		ns
	Tupakointi**		ns		ns		ns
	Sukupuoli		ns		ns		ns
	Mielialantasaajan käyttö	0,066	0,003	0,082	0,001		ns
Malli 4	Koko malli		ns	0,195	< 0,001	0,175	0,001
	Pitoisuus*		ns	0,073	< 0,001		ns
	Tupakointi**		ns		ns		ns
	Sukupuoli		ns		ns		ns
	SSRI- tai SNRI-lääkkeen käyttö	0,065	0,004	0,096	< 0,001	0,094	< 0,001
Malli 5	Koko malli	0,121	0,033	0,200	< 0,001	0,151	0,005
	Pitoisuus*		ns	0,076	< 0,001		ns
	Tupakointi**		ns		ns		ns
	Sukupuoli		ns		ns		ns
	Polyfarmasian käyttö	0,066	0,003	0,085	0,001	0,050	0,013

Taulukko 5: LUNSERS-faktoripisteet (keskiarvot ja standardideviaatiot) adjuvanttialaryhmittäin. Analyyseissä on verrattu keskenään monoterapiapotilaita, eri adjuvanttialaryhmien potilaita sekä muita adjuvanttipotilaita (ANOVA).

Potilasryhmä	Vastemuuttuja (LUNSERS-faktori)								
	Sympatikotonia /tensio			Depressio / ahdistuneisuus			Ortostatismi		
	n	ka (sd)	p	n	ka (sd)	p	n	ka (sd)	p
Monoterapia	77	5,3 (3,8)	< 0,001	77	6,5 (4,8)	< 0,001	76	2,3 (2,5)	0,005
Adjuvantti	155	7,5 (5,1)		155	9,3 (5,0)		155	3,4 (2,6)	
Monoterapia	77	5,29 (3,81)	0,002	77	6,48 (4,80)	< 0,001	76	2,33 (2,54)	0,017
Antipsykootti	78	7,94 (5,24)		78	8,97 (5,23)		79	3,47 (2,56)	
Muu adjuvantti	77	7,10 (4,91)		77	9,69 (4,72)		76	3,24 (2,67)	
Monoterapia	77	6,48 (4,80)	0,002	77	6,48 (4,80)	< 0,001	76	2,33 (2,54)	0,019
Mielialantasaaja	64	8,02 (5,24)		64	9,61 (5,21)		64	3,41 (2,64)	
Muu adjuvantti	91	7,18 (4,96)		91	9,13 (4,83)		91	3,32 (2,60)	
Monoterapia	77	5,29 (3,81)	0,002	77	6,48 (4,80)	< 0,001	76	2,33 (2,54)	< 0,001
SSRI- tai SNRI-lääke	84	7,84 (5,00)		81	10,16 (4,92)		81	3,96 (2,75)	
Muu adjuvantti	74	7,18 (5,17)		74	8,42 (4,91)		74	2,69 (2,28)	
Monoterapia	77	5,29 (3,81)	0,003	77	6,48 (4,80)	< 0,001	76	2,33 (2,54)	0,003
Polyfarmasia	25	7,80 (6,05)		25	9,56 (6,27)		26	4,23 (3,05)	
Muu adjuvantti, ei polyfarmasiaa	130	7,47 (4,89)		130	9,28 (4,72)		129	3,18 (2,49)	

6. Pohdintaa

6.1 Päätulokset

Klotsapiinimonoterapiapotilaat näyttävät kokevan adjuvanttipotilaita vähemmän lääkitykseen liittyviä haittaoireita. Tämä löydös on linjassa aikaisempien tutkimushavaintojen kanssa. Ryhmien väliset erot haittaoireiden kokemisen suhteen havaittiin depressio-ahdistuneisuus- ja sympatikotonia-tensio sekä ortostaattisen hypotension tyyppisissä haittaoireissa.

Erot haittaoireissa klotsapiinimonoterapia- ja adjuvanttiryhmiä välillä saattavat osittain selittyä erolla seerumin lääkeainepitoisuuksissa. Klotsapiinipitoisuudet olivat tutkimuksessa adjuvanttipotilailla klotsapiinimonoterapiapotilaita korkeammat, kun tarkasteltiin pelkän kanta-aineen pitoisuutta. Pitoisuudet olivat adjuvanttipotilailla trendinomaisesti korkeammat, kun otettiin huomioon sekä kanta-aineen että klotsapiinin metaboliitin, norklotsapiinin, yhteenlaskettu pitoisuus. Pitoisuuseroa saattaa selittää lääkeaineiden vaikutus toistensa metaboliaan (Aronson 2009e). Adjuvanttilääkitykseen liittyvät voimakkaammat haittaoireet ovat todennäköisesti yhteydessä myös useamman lääkkeen samanaikaiseen vaikutukseen.

Tarkasteltaessa eri adjuvanttilääkitysten vaikutusta koettuihin haittaoireisiin monimuuttujamalleilla analysoitiin aluksi adjuvanttilääkeryhmien ja keskeisten kliinisten selittäjien vaikutus kaikkiin LUNSERS-faktoreihin. Tämän analyysin perusteella jatkoanalyysjä varten päävastemuuttujiksi (pääfaktorit) valittiin sympatikotonia-tensio-, depressio-ahdistuneisuus- sekä ortostatismioireet. Sekä sympatikotonia-tensiofaktoriin että depressio-ahdistuneisuusfaktoriin näyttivät selvästi vaikuttavan tutkituista adjuvanttilääkeryhmistä antipsykoottiadjuvantit ja mielialantasaajat, adjuvantin käyttö yleensä sekä polyfarmasian käyttö. Lisäksi SSRI- ja SNRI-lääkitys vaikutti depressio-ahdistuneisuusfaktoriin, mutta ei sympatikotonia-tensiofaktoriin, mikä oli ainoa ero näiden faktoreiden selittäjien kesken. Näitä kahta faktoria selitti parhaiten mielialantasaajien, polyfarmasian ja antipsykoottiadjuvantin käyttö tässä järjestyksessä. Näistä faktoreista poiketen ortostatismifaktoriin vaikutti erityisesti polyfarmasian käyttö, mutta lääkeaineryhmistä vain SSRI- ja SNRI-lääkkeet.

Adjuvantin käyttö yleensä vaikutti ortostatismifaktoriin vain marginaalisesti lukuunottamatta polyfarmasian käyttöä. Vaikutuksen suunta on kaikkien lääkeaineryhmien osalta sama: adjuvanttilääkitys näyttäisi lisäävän haittaoireiden kokemista.

Sympatikotonia-tensio- ja depressio-ahdistuneisuusfaktoriin liittyvien löydösten perusteella voisi arvioida, että tämän tyyppiset haittaoireet lisääntyvät lääkevalikoiman kasvaessa riippumatta siitä, minkä tyyppisestä lääkityksestä on kyse. Sen sijaan ortostatismioireisiin masennuslääkkeillä näyttäisi olevan spesifinen vaikutus. Kirjallisuutta SSRI-lääkkeisiin liittyvästä varsinaisesta ortostaattisesta hypotensiosta on vähän. Vanhuksilla masennuslääkityksen, myös SSRI-lääkkeiden, käyttö on yhdistetty lisääntyneeseen kaatumisriskiin. (Pacher ja Ungvari 2001) Myös huimausta serotoniin takaisinoton estäjien tiedetään aiheuttavan. (Lääketietokeskus 2012, 2013a ja 2013c)

Klotsapiiniannoksella ei sinänsä näyttäisi olevan juurikaan vaikutusta haittaoireiden kannalta niin kauan kuin liikutaan terapeuttisella alueella. Klotsapiinipitoisuuden kannalta tärkeämpää on se, miten lääkkeitä kombinoidaan kuin annoksen suuruudella.

Sukupuolella tai tupakoinnilla ei näyttäisi olevan vaikutusta mihinkään tutkituista faktoreista. Vaikka tupakoinnin on havaittu laskevan klotsapiinipitoisuuksia (Kroon 2007) ja vastaavasti nostavan annoksia (Rostami-Hodjegan ym. 2004), toistaiseksi ei ole julkaistu tutkimushavaintoja, joiden mukaan tupakoinnilla olisi merkitystä klotsapiinin käyttäjien haittaoireiden esiintymiseen tai voimakkuuteen. Myöskään klotsapiinipitoisuus ei tässä tutkimuksessa ollut yhteydessä sympatikotonia-tensio- tai ortostatismioireiden kokemiseen. Sen sijaan se vaikutti merkittävästi depressio-ahdistuneisuusfaktoriin, mikä johti tämän faktorin muita faktoreita suurempiin selitysosuuksiin monimuuttujamalleissa.

6.2 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tutkimuksessa käytettyä LUNSERS-faktorimallia ei voitu validoida vertaamalla sitä toiseen asteikkoon. Potilaiden haittaoireita ei ole myöskään objektiivisesti arvioitu: LUNSERS-kysymykset koskevat ainoastaan koettuja haittoja. Potilaat olivat lääkityksen suhteen kuitenkin vakaassa vaiheessa (klotsapiinia oli käytetty pääsääntöisesti yli vuoden ajan), joten voidaan olettaa, että he pystyivät erottamaan haittaoireet sairauden oireista. On mahdollista, että voimakkaasti oireilevilla potilailla sympatikotonia-tensio- ja depressio-ahdistusoireiden kokemiseen ovat vaikuttaneet ajankohtaiset sairauden oireet, mutta tätä ei tässä tutkimusasetelmassa pystytä arvioimaan. Alunperin LUNSERS-asteikko on kehitetty UKU-asteikon (Udvalg for Kliniske Undersogelser) pohjalta perinteisten neuroleptien aikana, minkä vuoksi asteikon käyttöön uuden polven antipsykoottien tutkimisessa täytyy suhtautua kriittisesti. Juuri tästä syystä faktorianalyysin tekeminen

kliinisesti mielekkäiden oireyhmien arvioimiseksi oli välttämätöntä. Neuroleptien käyttäjillä asteikon validiteetti on kuitenkin alunperin todettu hyväksi (Day ym. 1995)

Arviointiasteikon sisältäessä red herring -kysymyksiä on perinteisesti ajateltu, että näihin kysymyksiin myöntävästi vastaavat eivät välttämättä olisi kykeneviä antamaan luotettavia vastauksia muihinkaan asteikon kysymyksistä. Tutkimuksessamme myös red herring -kysymyksistä poikkeuksellisen paljon pisteitä saaneet potilaat otettiin kuitenkin mukaan analyysiin, sillä erityisesti tässä tutkimusasetelmassa on tärkeää huomioida myös todennäköisesti kaikkein sairaimpien potilaiden kokemukset. Huomionarvioista oli, että nämä 11 potilasta kuuluivat adjuvanttilääkityksen käyttäjiin.

Monoterapiaryhmässä klotsapiinin käyttäjillä saattoi olla käytössä myös anksiolyyttejä, hypnootteja tai suuriannosneuroleptejä selvästi antipsykoottisen vaikutuksen alittavalla annoksella (sedatiiviryhmä). Verrattaessa klotsapiinimonoterapiapotilaiden sedatiiviryhmää ei-sedatiiviryhmään LUNTERS-kokonaispistemäärässä ei ollut eroa. Sedatiivit ovat lisäksi usein ainoastaan tarvittaessa käytettäviä.

Tutkimuksessa testien p-arvon rajana pidettiin arvoa $p \leq 0,05$. Mikäli monimuuttuja-analyseissa olisi käytetty Bonferronin korjausta, merkitsevyysrajaksi olisi tullut $p \leq 0,01$, koska tehtiin viisi erillistä analyysiä. Korjaus olisi vaikuttanut monimuuttujamallin tulosten tulkintaan siten, että sympatikotonia-tensiofaktoria selvittävät mallit olisivat kaikki olleet ei-merkitseviä.

Tässä tutkimuksessa ei erikseen tarkasteltu metabolisia haittoja, jotka kuitenkin ovat atyyppisten antipsykoottien käyttöön liittyvä erityinen huolenaihe. Myös vakavat klotsapiiniin liitetyt haittavaikutukset, kuten kouristuskynnyksen aleneminen ja sydämen johtumisaikojen piteneminen, jäivät tämän tutkimuksen ulkopuolelle. Näin ollen johtopäätöksiä adjuvanttihoidon turvallisuusnäkökohdista ei voida vetää. Tutkimuksen painottuessa subjektiivisesti koettuihin haittoihin tuloksilla on kuitenkin merkitystä arvioitaessa adjuvanttihoidon vaikutuksia potilaiden hoitoon sitoutumiseen.

Tutkimuksen vahvuutena oli, että potilasaineiston suhteen oli vain vähän poissulkukriteereitä. Näin ollen aineisto edustaa hyvin sitä skitsofreniapotilaiden alaryhmää, jolla on huono vaste tavanomaiselle antipsykoottihoidolle. Koska tutkimuksen yhtenä sisäänottokriteerinä oli ajankohtainen klotsapiinilääkitys, sellaiset potilaat ovat jääneet tutkimuksen ulkopuolelle, joiden kohdalla klotsapiini on aiemmin todettu sopimattomaksi lääkkeeksi.

7. Johtopäätökset

Adjuvanttilääkitys näyttäisi lisäävän klotsapiinipotilaiden kokemia haittaoireita. Tämä näyttäisi pääsääntöisesti olevan epäspesifinen, lääkeainealaryhmästä riippumaton ilmiö, joskin eri lääkeryhmillä oli erisuuruinen vaikutus haittaoireisiin. Tässä suhteessa esimerkiksi mielialantasaajat lisäsivät haittaoireita enemmän kuin antipsykootit. Masennuslääkkeiden käyttö ja polyfarmasia (≥ 3 psyykenlääkettä) lisäävät klotsapiinin käyttäjillä ortostatistamin riskiä. Sukupuolella tai tupakoinnilla ei näyttäisi olevan vaikutusta koettujen haittaoireiden suhteen käytettäessä klotsapiinia yksinään tai muiden psyykenlääkkeiden kanssa.

Muiden psyykenlääkkeiden käytöstä klotsapiinin adjuvantteina on edelleen vähän tutkimuksia, ja lääkeaineiden keskinäisen paremmuuden vertailu voi olla vaikeaa. Suunta on kuitenkin oikea ja tutkimuksia tullut viime vuosina lisää. Koska uusia lääkkeitä on tutkittu enemmän, on näytönaste niiden tehosta ja turvallisuudesta vankempi kuin vanhojen lääkkeiden kohdalla. Käytännön työssä hoitokäytännöt psyykenlääkkeiden yhdistelemisen suhteen saattavat perustua lääkärin omaan kliiniseen kokemukseen ja ns. lääkekokeiluihin, eivät niinkään tieteelliseen näyttöön. Näin on myös klotsapiinin kohdalla. Tämän tutkimuksen mukaan haittaoireet näyttäisivät lisääntyvän lääkekuorman kasvaessa, ja kun klotsapiinin teho ei yksinomaan näytä riittävältä, adjuvanttilääkityksen käytön tulisi perustua entistä enemmän tieteelliseen näyttöön. Potilaiden haittariskiä saattavat lisätä pelkästään kliiniseen kokemukseen perustuvat lääkeyhdistelmät.

Lähteet

Aronson JK. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs). Kirjassa: Aronson JK, toim. Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs. Oxford: Elsevier BV 2009a, s. 42.

Aronson JK. Fluoxetine. Kirjassa: Aronson JK, toim. Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs. Oxford: Elsevier BV 2009b, s. 60.

Aronson JK. Fluvoxamine. Kirjassa: Aronson JK, toim. Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs. Oxford: Elsevier BV 2009c, s. 65.

Aronson JK. Venlafaxine.. Kirjassa: Aronson JK, toim. Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs. Oxford: Elsevier BV 2009d, s. 117.

Aronson JK. Clozapine. Kirjassa: Aronson JK, toim. Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs. Oxford: Elsevier BV 2009e, s. 277-82.

Adverse effects of the atypical antipsychotics. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluation. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:17-22.

Bender S, Linka T, Wolstein J ym. Safety and efficacy of combined clozapine-lithium pharmacotherapy. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004;7:59-63.

Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When Symptoms Persist: Clozapine Augmentation Strategies. *Schizophrenia Bulletin* 2001;27:615-28.

Chong SA, Remington G. Clozapine Augmentation: Safety and Efficacy. *Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health* 2002;360-361.

Day JC, Wood G, Dewey M, Bentall RP. A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 1995;166:650-3.

DeVane CL. Drug Interactions And Antipsychotic Therapy. *Pharmacotherapy* 1996;16:15-20.

Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Annals of Clinical Psychiatry* 1998;10:113-5.

Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21: 911-936.

Hahn MK, Remington G, Bois D, Cohn T. Topiramate augmentation in clozapine-treated patients with schizophrenia: clinical and metabolic effects. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2010;30:706-10.

Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57:395-7.

Honer W, Thornton A, Chen E ym. Clozapine Alone versus Clozapine and Risperidone with Refractory Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2006;354:472-82.

Huttunen MO. Akuutin psykoosin lääkehoito. [siteerattu 1.1.2013a]. *Psyykenlääkeopas*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. http://helios.uta.fi:2081/dtk/dlr/avaa?p_artikkeli=psl00003, artikkeli: psl00003.

Huttunen MO. Psykoosilääkkeiden aiheuttamat ekstrapyramidaalioireet. [siteerattu 1.1.2013b] *Psyykenlääkeopas*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. http://helios.uta.fi:2081/dtk/dlr/avaa?p_artikkeli=psl00012, artikkeli: psl00012.

Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71:14-25.

Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994;55:255-7.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:789-96.

Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased Dopamine D(2) Receptor Occupancy and Elevated Prolactin Level Associated With Addition of Haloperidol to Clozapine. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:311-4.

Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Roukas DK, Christodoulou GN. Case Studies of Adjunctive Agents in Clozapine-Resistant Schizophrenic Patients. *Clinical Neuropharmacology* 2005a;28:50-3.

Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists* 2005b;20:409-15.

Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:69-71.

Kroon LA. Drug interactions with smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy*; 2007;64:1917-21.

Lääketietokeskus Oy, Pharmaca Fennica. Cipramilin valmisteyhteenveto [4.1.2013a]

Lääketietokeskus Oy, Pharmaca Fennica. Leponexin valmisteyhteenveto [päivitetty 1.8.2013b]

Lääketietokeskus Oy, Pharmaca Fennica. Seronilin valmisteyhteenveto [päivitetty 18.10.2012]

Lääketietokeskus Oy, Pharmaca Fennica. Sertralin ratiopharmin valmisteyhteenveto [päivitetty 28.6.2013c]

Lönnqvist J, Suvisaari J. Muut psykoosit. Kirjassa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, toim. *Psykiatria*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 139.

Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital & Community Psychiatry* 1990;41:892-7.

Meyer MC, Baldessarini RJ, Goff DC, Centorrino F. Clinically significant interactions of psychotropic agents with antipsychotic drugs. *Drug Safety* 1996;15:333-46.

Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *American Family Physician* 2010;81:617-22.

Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *Journal of Pharmacy & Pharmacology* 2006;58:871-85.

Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Timely Topics in Medicine Cardiovascular Diseases* 2005;9:31.

Pacher P, Ungvari S. Selective serotonin-reuptakeinhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels. *Medical Hypotheses* 2001;57:469-71.

Painuly N, Gupta N, Avasthi A. Concept and Management of Treatment Resistant Schizophrenia (TRS). *Indian Journal of Psychiatry* 2004;46:125-34.

Palominao A, Kukoyi O, Xiong GL. Leukocytosis after lithium and clozapine combination therapy. *Annals of Clinical Psychiatry* 2010;22:205-6.

Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22:165-82.

Raaska K. Klotsapiinihoito. [päivitetty 31.5.2013.] Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013. www.terveysportti.fi, artikkeli: ykt00859.

Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24:70-8.

Seppälä, N, Leinonen E, Viikki M, Solismaa A, Nuolivirta T, Kampman O. Factors associated with subjective side effects during clozapine treatment. *Julkaisematon käsikirjoitus* 2013.

Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D ym. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* 1997;171:569-73.

Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2003;18:305-13.

Skitsofrenia [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Tuominen L, Salokangas RKR. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013 [päivitetty 15.3.2013]. www.kaypahoito.fi

Tiihonen J, Lonngvist J, Wahlbeck K ym. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009a;374:620-7.

Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J ym. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224.

Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research* 2009b;109:10-4.

Volavka J, Czobor P, Nolan K ym. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:225-8.

Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares BGO. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.:CD008125. DOI: 10.1002/14651858.CD008125.pub2.

Wong J, Delva N. Clozapine-Induced Seizures: Recognition and Treatment. *Canadian Journal of Psychiatry* 2007;52:457-63.

Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *Journal of Psychopharmacology* 2009;23:305-14

LUNTERS

ID _____

Merkitse kuinka paljon sinulla on ollut seuraavia oireita viimeisen kuukauden aikana ruksaamalla sopiva vaihtoehto.

	Ei lainkaan 0	Erittäin vähän 1	Vähän 2	Melko paljon 3	Erittäin paljon 4
1. Ihottumaa					
2. Vaikeutta pysyä hereillä päivällä					
3. Nenän vuotamista					
4. Unien lisääntymistä					
5. Päänsärkyä					
6. Suun kuivumista					
7. Rintojen turvotusta tai aritusta					
8. Kylmänkyhmyjä					
9. Keskittymisvaikeuksia					
10. Ummetusta					
11. Hiustenlähtöä					
12. Virtsa on ollut tavallista tummempaa					
13. Kuukautishäiriöitä					
14. Jännittyneisyyttä					
15. Huimausta					
16. Pahoinvointia					
17. Lisääntynyttä seksuaalista halukkuutta					
18. Väsymystä					
19. Lihasten jäykkyyttä					
20. Sydämentykytystä					
21. Muistivaikeuksia					
22. Painon laskua					
23. Tunteiden puuttuminen					
24. Orgasmiin pääsemisen vaikeutta					
25. Kynsien haurastumista					

	Ei lainkaan 0	Erittäin vähän 1	Vähän 2	Melko paljon 3	Erittäin paljon 4
26. Masennusta					
27. Lisääntynyttä hikoilua					
28. Suun haavaumia					
29. Liikkeiden hidastumista					
30. Rasvaista ihoa					
31. Liikaa nukkumista					
32. Virtsaamisvaikeuksia					
33. Kasvojen punotusta					
34. Lihaskouristuksia					
35. Herkkyyttä auringon valossa					
36. Ripulia					
37. Lisääntynyttä syljen eritystä					
38. Näön hämärtymistä					
39. Painonnousua					
40. Levottomuutta					
41. Nukahtamisvaikeuksia					
42. Niskan lihasten kipuja					
43. Tärinää					
44. Puutumista ja pistelyä					
45. Nivelkipuja					
46. Vähentynyttä seksuaalista halukkuutta					
47. Uusia tai epätavallisia ihoreaktioita					
48. Tahattomia kehon liikkeitä Esimerkiksi jalan liikettä ylös ja alas					
49. Ihon kutinaa					
50. Harventuneita kuukautisia					
51. Lisääntynyttä virtsamäärää					
52. Jatkuva näläntunne/lisääntynyt ruokahalu					

Tutkimusnumero:

I I I I I I

Nimi: _____

Syntymäaika: _____

KYSELYLOMAKE KLOTSAPIINI (Leponex, Froidir) –LÄÄKKEEN AIHEUTTAMIEN
SIVUVAIKUTUSTEN ARVIOIMISEKSI

Kiitoksia osallistumisestanne Klotsapiinihoidon Hoitovaste, Sivuvaikutukset ja Genetiikka tutkimukseen. Toivomme Teidän täyttävän tämän tutkimuslomakkeen. Yrittäkää vastata kaikkiin kysymyksiin, mutta mikäli kysymyksiin vastaaminen tuntuu vaikealta, pyytäkää apua teitä hoitavilta henkilöiltä. Mikäli haluatte, annamme yhteenvedon sivuvaikutuksistanne Teitä hoitavalle lääkärille ja pyrimme antamaan suosituksia, miten kokemianne sivuvaikutuksia hallitaan paremmin.

I__I = Kyllä, annan luvan antaa tietoa kokemistani sivuvaikutuksista minua hoitavalle lääkärille lääkärin nimi:

I__I = Ei, en anna lupaa antaa tietoa sivuvaikutuksistani

Vahvistan saaneeni riittävästi tietoa tutkimuksesta ja annan suostumukseni tutkimukseen:

Aika ja paikka: _____

Nimikirjoitus: _____

PITUUTENNE JA PAINONNE

Kuinka pitkä olette ? _____

Paljonko painatte nykyään (jos ette tiedä arvioikaa mahdollisimman hyvin)

ONKO PAINONNE MUUTTUNUT KLOTSAPIINIHOIDON AIKANA

1. Ei, painoni ei ole muuttunut Klotsapiinihoidon aikana
2. Painoni on laskenut klotsapiinihoidon aikana
3. Painoni on noussut klotsapiinihoidon aikana vähän
4. Painoni on noussut klotsapiinihoidon aikana huomattavasti eli _____ kg

TUPAKOITTEKO

1. En tupakoi
2. Tupakoin, mutta en päivittäin
3. Tupakoin päivittäin, paljonko: _____

MIKÄ ON TÄMÄNHETKINEN LÄÄKITYKSENNE ?

SEURAAVA KYSYMYS KOSKEE LÄÄKKEENNE OTTOTAPAA

1. Huolehdin lääkkeenotostani täysin itsenäisesti
2. Joku muu auttaa minua lääkkeenotossa (esim jakaa lääkkeeni dosettiin, mutta huolehdin itse lääkkeenotostani)
3. Joku muu valvoo tai tukee lääkkeenottoani (esim. sairaalassa, tukiasunnossa tai palvelukodilla)