

Anna-Kerttu Kotilainen

**SEROTONERGISET ANTIDEPRESSANTIT  
KALLONSISÄISEN VUODON RISKITEKIJÖINÄ  
AKUUTIN PÄÄN VAMMAN SAANEILLA POTILAILLA**

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Toukokuu 2019

---

Tampereen Yliopisto

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

ANNA-KERTTU KOTILAINEN: SEROTONERGISET ANTIDEPRESSANTIT KALLONSISÄISEN VUODON RISKITEKIJÖINÄ AKUUTIN PÄÄN VAMMAN SAANEILLA POTILAILLA

Kirjallinen työ (19 sivua)

Ohjaaja: Dosentti Teemu Luoto (TAYS/TAY)

Huhtikuu 2019

Avainsanat: aivovammat, traumaattinen kallonsisäinen verenvuoto, serotoniinin takaisinoton estäjät, antitrombootit

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

---

Serotonergisten antidepressanttien (SA) käyttö on yleistynyt, eikä varmaa tietoa lääkkeiden yhteydestä kallonsisäisiin vuotoihin ole. Tämän prospektiivisen kohorttitutkimuksen tavoitteena on selvittää, lisäävätkö SA:t kallonsisäisen vuodon riskiä akuutin pään vamman saaneilla potilailla.

Tutkimusaineisto (n=325) on kerätty Tampereen yliopistollisen sairaalan ensiavussa (Acuta) 11/2015-11/2016 välisenä aikana hoidetuista akuutin pään vamman saaneista aikuispotilaista. Serotonergiseksi antidepressantiksi tutkimuksessa on laskettu: (i) sitalopraami, (ii) essitalopraami, (iii) sertraliini, (iv) fluoksetiini, (v) paroksetiini, (vi) venlafaksiini, (vii) duloksetiini, (viii) bupropioni, (ix) mirtatsapiini, (x) vortioksetiini, (xi) moklobemidi, (xii) amitriptyliini, (xiii) nortriptyliini, (xiv) doksepiini ja (xv) trimipramiini. Tutkimukseen on sisällytetty ensiaputilanteessa pään tietokonetomografia-kuvatut (TT-kuvaus) potilaat (n = 223). Vuotopäätetapahtumiksi on laskettu epiduraalihematomat, subduraalihematomat, subaraknoidaalivuodot, kontuusiot, intraserebraalivuodot ja intraventrikulaariset vuodot.

TT-kuvatuista potilaista 34:llä (15%) oli positiivinen TT-löydös ja näistä 29:llä (14%) vuotopäätetapahtuma. Yleisimpiä löydöksiä olivat akuutit subduraalihematomat (n=15) ja subaraknoidaalivuodot (n=14). Serotonergisia antidepressantteja käytti 62 potilasta (29%) ja yleisimmin oli käytössä mirtatsapiini (n=25, 40%) tai essitalopraami (n=17, 27%). Antitromboottista lääkitystä käytti 107 potilasta (48%) ja yleisimmin oli käytössä varfariini (n=61, 57%) tai asetyylisalicyylihapo (n=36, 34%).

Serotonergisia antidepressantteja käyttäneiden ja käyttämättömien potilaiden välillä ei tutkimuksessa huomattu olevan tilastollisesti merkittävää eroa vuotopäätetapahtumien ilmaantuvuudessa (n=8, 13% vs. n=21, 13%, p=0,978). Serotonergisten antidepressanttien yhdistäminen antitromboottiseen lääkitykseen ei myöskään nostanut vuototapahtumien ilmaantuvuutta (antidepressantti+: n=7, 23% vs. antidepressantti-, n=12, 16%, p=0,404).

## **SISÄLLYSLUETTELO:**

<b>1. JOHDANTO</b>	<b>4</b>
1.1 Aivovammojen epidemiologia	4
1.2 Pään tietokonetomografiakuvaus	4
1.3 Lievät aivovammat ja kuvantamiskriteerit	5
1.4 Serotonergisten antidepressanttien käyttö ja verenhyytyminen	6
1.5 Serotonergiset antidepressantit ja kallonsisäiset vuodot	6
1.6 Nykytilanne	7
<b>2. KÄSITTELY</b>	<b>7</b>
2.1 Aineisto ja menetelmät	7
2.2 Tulokset	11
<b>3. POHDINTA</b>	<b>14</b>
<b>4. JOHTOPÄÄTÖKSET</b>	<b>16</b>
<b>5. LÄHTEET</b>	<b>17</b>

# 1. JOHDANTO

## 1.1 Aivovammojen epidemiologia

Aivovammojen ilmaantuvuus vaihtelee kehittyneissä maissa 100 – 790 välillä per 100 000 (1-6). Ilmaantuvuuden vaihtelu johtunee pitkälti eriävistä tiedonkeruutavoista, luokittelukriteereistä ja kulttuurillisista eroista. Erityisesti lievien aivovammojen luokittelu ja määrittely on kirjavaa ja haastavaa (7). Vain osa lievän aivovamman saaneista potilaista hakeutuu ylipäättään hoidon piiriin, mikä puolestaan vaikeuttaa luotettavan epidemiologisen tiedon keräämistä. Todellisuudessa väestötason aivovammojen ilmaantuvuus on huomattavasti yllämainittua ilmaantuvuutta korkeampi (1). Ilmaantuvuusluvut kuvaavatkin pääasiassa sairaalahoitoon hakeutuneita potilaita (1).

Tilastoiduista aivovammoista 70-90% luokitellaan lieviksi (1,3,4). Vakavien aivovammojen ilmaantuvuus on vähäistä verrattuna lieviin aivovammoihin (4). Kokonaisuudessaan vaikeiden, tehohoitoa vaativien aivovammojen osuus kaikista aivovammoista on n. 5% (4).

Aivovamman takia hoitoon hakeutuneista sairaalahoitoa vaativista potilaista kuolee sairaalassa n. 5% (2). Kaikkien ensiapuun tai sairaalaan hakeutuneiden aivovammapotilaiden välitön kuolleisuus on kokonaisuudessaan prosentin luokkaa (4). Neurokirurgisissa yksiköissä tehohoidettujen aivovammapotilaiden kuuden kuukauden kuolleisuus on Suomessa keskimäärin 18–27 % (8).

Yleisimmät aivovammoja aiheuttavat tekijät ovat kaatumiset ja putoamiset, jotka aiheuttavat aivovammoista lähteestä riippuen 30-90% (1,2,4,5). Tilastollisesti nuoret miehet ovat alttiimpia saamaan aivovamman kuin nuoret naiset (1,5). Nuorten tapauksissa yksi yleisin vamman aiheuttaja on moottoriajoneuvo-onnettomuus (1,5). Naisilla aivovamman riski kasvaa erityisesti väestön vanhetessa (2,3).

## 1.2 Pään tietokonetomografiakuvaus

Pään tietokonetomografiakuvausta (TT-kuvaus) pidetään kansainvälisesti kultaisena standardina akuuttien traumaattisten aivoverenvuotojen tunnistamisessa (9). Välitöntä neurokirurgista hoitoa vaativat kallonsisäiset vuodot voidaankin luotettavasti todeta TT-kuvauksella (9). Kvantaminen kuitenkin altistaa potilaan merkittäväälle säteilyannokselle, ja kuvausmäärien ollessa suuria koituu niistä myös suurehkoja yhteiskunnallisia kustannuksia (10,11).

Lievien aivovammojen tapauksissa potilaiden oirekuva voi olla hyvin moninainen ja hankalasti tunnistettava, ja kallonsisäisen vuodon ennakkotodennäköisyyden arviointi on usein hankalaa (6,12-15). Lisäksi arviointia vaikeuttavat lukuisat sekoittavat tekijät, kuten päihteiden käyttö, lääkitykset ja useat vammaa edeltävät sairaudet (6,12-15). Pään TT-kuvantamista ei nykytiedon valossa osata kohdentaa lievän aivovamman saaneiden potilaiden oireiden ja kliinisten löydösten perusteella, ja päivystyksellisesti TT-kuvataan suuri määrä lievän aivovamman saaneita potilaita, joita ei välttämättä tarvitsisi kuvata (6,12-15). Lopulta alle 10%:lla lievän aivovamman saaneista potilaista todetaan tuore traumaattinen löydös TT-kuvissa (6). Näistäkin löydöksistä vain alle prosentti vaatii neurokirurgista hoitoa (6).

### **1.3 Lievät aivovammat ja kuvantamiskriteerit**

Ensiaputilanteissa toimivien klinikoiden käyttöön on luotu useampia päätöksentekoa ohjaavia kriteereitä, joiden tavoitteena on ennakkotietojen, oirekuvan ja kliinisten löydösten perusteella löytää seurantaa ja neurokirurgista hoitoa vaativat aivovamman saaneet potilaat. Yleisesti kliinisessä päätöksenteossa maailmalla käytetään seuraavia kriteeristöjä: CT in Head Injury (CHIP) (16), New Orleans Criteria (NOC) (17), Canadian CT Head Rule (CCHR) (18), National Institute for Health and Care Excellence -guideline (NICE-guideline) (19) ja The Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild and Moderate Head Injuries in Adults (skandinaavinen hoitosuositus) (20).

Lievän aivovamman saaneiden potilaiden kohdalla ei ole voitu osoittaa edellä mainituista kriteereistä yhtäkään selkeästi parhaaksi kliiniseksi työkaluksi (21). Kriteeristöjen herkkyys löytää lievän aivovamman saaneiden potilaiden joukosta ne potilaat, joilla on aivovamman jälkeinen TT-kuvantamislöydös, vaihtelee välillä 0.73-0.99 (20-22). Kriteeristöistä NOC on tuoreen tutkimuksen mukaan herkin (0.988), mutta aiheuttaa erittäin matalan tarkkuutensa (0.044) vuoksi huomattavan määrän turhia pään TT-kuvantamistutkimuksia (21). NICE on samaisen tutkimuksen mukaan kriteeristöistä tarkin (0.609), mutta kriteeristön heikkoutena on heikompi herkkyys (0.725), joka voi johtaa todennäköisemmin hoitoa vaativan potilaan kuvantamatta jättämiseen. CHIP- ja CCHR- kriteerien herkkyudet ja tarkkuudet asettuvat NOC:n ja NICE:n välimaastoon (21,22). Kriteereistä skandinaavinen hoitosuositus on ainoa, joka huomioi kuvantamistarpeen arvioissa lievän aivovamman saaneiden, pienen riskin potilaiden kohdalla seerumin S100B-biomarkkerin

(astrogliaalinen kalsiumia sitova proteiini B). Undénin ja kollegoiden suorittamassa retrospektiivisessä validointitutkimuksessa skandinaavinen hoitosuositus oli herkkyydeltään 0.97 ja tarkkuudeltaan 0.34 (20).

## **1.4 Serotonergisten antidepressanttien käyttö ja verenhiyytyminen**

Ihmisen verihiutaleissa on granuloihin varastoitua serotoniinia. Serotoniinia vapautuu verihiutaleista agonistiyhdisteiden vaikutuksesta. Vapautunut serotoniini tehostaa verihiutaleiden aggregoitumista ja näin edesauttaa verenhiyytymistä. Serotonergisesti vaikuttavien antidepressanttien vaikutuksesta verihiutaleiden serotoniinipitoisuus laskee, koska lääkeaineet tukkivat serotoniinin takaisinottoportit (23). Tällöin verihiutaleiden kyky ottaa serotoniinia takaisin plasmasta heikkenee, jolloin verihiutaleiden verenhiyytymistä edistävä vaikutus hidastuu. Ilmiö saattaa pidentää fysiologista vuotoaikaa.

Antidepressiivisten lääkkeiden käyttö on lisääntynyt iäkkäiden potilaiden keskuudessa (24). Erityisesti serotonergisesti vaikuttaviin antidepressantteihin kuuluvien serotoniinin takaisinoton estäjälääkityksien (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI) käyttö on ollut kasvussa (24). Vuonna 2014 suomalaisista 250 020 käytti SSRI-lääkitystä (Kela, Kelasto-tilastotietokanta). Serotonergisesti vaikuttavien antidepressanttien ja erityisesti SSRI-lääkityksen laajoista käyttöindikaatioista huolimatta lääkitykset eivät ole täysin riskittömiä (25). SSRI-lääkityksen on osoitettu nostavan merkittävästi ruoansulatuskanavan vuotoriskiä (26). Spontaaneista kallonsisäisistä vuotoista SSRI-lääkityillä potilailla on hiukan tutkimustietoa, mutta traumaattisista vuotoista ei julkaistua tietoa ole.

## **1.5 Serotonergiset antidepressantit ja kallonsisäiset vuodot**

Serotonergisten antidepressanttien ja ei-traumaattisten kallonsisäisten vuotojen välisestä yhteydestä on ristiriitaista tutkimusnäyttöä. Vuonna 2012 ilmestyneen suuren meta-analyysin mukaan serotonergisistä antidepressanteista SSRI-lääkkeiden käyttö kasvattaa spontaanien kallonsisäisten vuotojen riskiä (27). SSRI-lääkitykseen liittyvät vuototilanteet ovat kuitenkin harvinaisia; lääkitys aiheuttanee yhden ylimääräisen kallonsisäisen vuodon vuodessa 10 000:tta potilasta kohden (27). Meta-analyysissä ei kuitenkaan voitu osoittaa puhdasta kausaliteettia SSRI-lääkityksen käytön ja kallonsisäisten vuotojen välillä (28).

Edellä kuvatun meta-analyysin jälkeen julkaistussa epidemiologisessa poikittaistutkimuksessa osoitettiin SSRI-lääkkeiden olevan turvallisia, eikä niillä todettu olevan yhteyttä mikroskooppisiin aivoverenvuotoihin (29). Tosin kyseisen tutkimuksen tilastollinen voima ei riitä sulkemaan pois Hackamin ja Mrkobradan meta-analyysin osoittamaa pientä, mutta silti olemassa olevaa kasvanutta vuotoriskiä (28). Myös vuonna 2000 julkaistu tapaus-verrokkitutkimus aiheesta totesi SSRI-lääkkeiden olevan turvallisia, muttei kyennyt poissulkemaan pientä, mutta silti kasvanutta vuotoriskiä (30).

## **1.6 Nykytilanne**

Ajankohtaisesti on tärkeää selkeyttää pään TT-kuvantamiskriteerejä erityisesti lieviksi luokiteltavien aivovammojen kohdalla. Tämän vuoksi tarvitaan lisää tietoa mahdollisista kliinisistä riskitekijöistä, jotka lisäävät potilaan ennakkotodennäköisyyttä saada traumaattinen kallonsisäinen vuoto. Serotonergisesti vaikuttavat antidepressiiviset lääkkeet voivat verihiutaleisiin kohdistuvan fysiologisen vaikutuksensa (verihiutaleiden serotoniinivälitteinen antitromboottinen toiminta estyy) takia olla eräs kliinisesti merkittävä kallonsisäisen vuodon riskitekijä. Tämän vuoksi serotonergisten antidepressiivisten lääkitysten ja traumaattisten kallonsisäisten vuotojen yhteyttä tulee arvioida tieteellisin keinoin. Tutkimuksemme tavoitteena onkin selvittää, onko traumaattisen aivovamman saaneilla serotonergisesti vaikuttavaa antidepressiivistä lääkitystä käyttävillä potilailla lisääntynyt kallonsisäisen vuodon riski välittömästi trauman jälkeen.

## **2. KÄSITTELY**

### **2.1 Aineisto ja menetelmät**

Tutkimus on luonteeltaan prospektiivinen kohorttitutkimus. Aineistona tutkimuksessa on käytetty Tampereen yliopistollisen sairaalan (TAYS) ensiavussa (Acuta) 11/2015-11/2016 välisenä aikana hoidettuja akuutin pään vamman saaneita aikuispotilaita (ikä vähintään 18 vuotta). Aineistoon on kerätty kaiken tasoiset pään vammat lievästä vakaviin aivovammoihin. Tutkimusaineiston potilaita kerätessä on aivovamman minimikriteereinä pidetty päähän kohdistunutta tylppää iskuja tai pään kiihtyvyyden aiheuttamaa vammaa, joiden vuoksi Glasgow Coma Scale (GCS) -asteikon pistemäärä ensiapuun hakeuduttaessa on ollut 13-15, on todettu silminnäkijähavaintona tajuttomuus, sekavuus tai muistikatko.

Tutkimukseen on otettu mukaan kaikista pään vamman saaneista päivystyspotilaista pään TT-kuvatut potilaat (n = 223, keskimääräinen ikä 70 vuotta, iän vaihteluväli 18-100 vuotta, miehiä 46%). Tarkempi aineiston muuttujien kuvailu löytyy taulukosta 1. Pään kuvantamispäätös on päivystyksellisesti tehty Scandinavian Guidelines for Management of Minimal, Mild and Moderate Head Injuries in Adults – hoitosuosituksen pohjalta päivystäneen lääkärin toimesta.

Pään TT-kuvaukset on ensiavusta käsin suoritettu ilman varjoaineita, ja kuvantamistulokset on systemaattisesti tulkinut radiologian erikoislääkäri. Kuvantamistulosten analysoinnissa on käytetty National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Common Data Elements (CDE) –luokittelua. Tutkimuksessa ensisijaisena päätetapahtumana on käytetty pään TT-kuvantamisessa löytyneitä traumaattisia vuotolöydöksiä. Vuotopäätetapahtumien tarkempi erittely löytyy taulukosta 2.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden käytössä olleiden serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden reseptitiedot on tilattu Kanta-palvelusta. Takautuvasti sähköisistä potilasasiakirjoista on kerätty vammaa edeltäneet potilaskohtaiset sairaus- ja hoitohistoriat.

Potilaiden osallistuminen tutkimukseen on ollut täysin vapaaehtoista ja potilailta on pyydetty erikseen kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumista varten. Tampereen yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueen alueellinen eettinen toimikunta on antanut tutkimuksesta puoltavan lausunnon keväällä 2015 (ETL-R15045).

Sopivien analyysien tekoa varten aineistosta on muodostettu päätemuuttuja vuototapahtumille, joka sisältää kaikki taulukossa 2 esitellyt kallonsisäisten vuotojen alatyypit. Myös kontuusiot sisällytettiin vuotopäätetapahtumiin, sillä kontuusiovamman on hyvin harvoin täysin vuodoton. Kaikki tutkimusaineistossa esiintyvät serotonergisesti vaikuttavat lääkevalmisteet on esitelty taulukossa 3. Potilaiden lääketiedoista muodostettiin serotonergisesti vaikuttavat lääkkeet sisältävä muuttuja. Aineistosta myös valikoitiin erikseen potilaat, joilla on ollut käytössä serotonergisen lääkevalmisteen rinnalla antitromboottinen lääkitys. Antitromboottisten lääkitysten erittely löytyy tarkemmin aineiston muuttujien kuvailun yhteydestä taulukosta 1.

Aineiston analyysit on tehty SPSS-ohjelman avulla (IBM Statistical Package for the Social Sciences, version 23, Armonk, NY, USA). Aineiston muuttujien kuvailut on tehty käyttäen ohjelman ”Descriptive statistics” -toimintoa. Riippuvuuksien tarkastelussa on hyödynnetty ristiintaulukointia ja tilastollisena testinä analyysissä on käytetty Pearsonin  $X^2$ -testiä. Tilastolliset analyysit



vuotopäätetapahtuman suhteen on tehty erikseen potilaille, joilla on ollut käytössä serotonergisesti vaikuttava lääkevalmiste ja potilaille, joilla on ollut serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden lisäksi käytössä veren hyytymiseen vaikuttavia lääkevalmisteita (antitromboottiset lääkkeet).

Taulukko 1. Aineiston kuvailu.

Muuttuja	Kaikki TT-kuvatut potilaat n=223		TT-kuvatut potilaat, joilla käytössä serotonerginen antidepressantti n=62		TT-kuvatut potilaat, joilla ei käytössä serotonergistä antidepressanttia n=161		p-arvo
	Md=70 n	Vv=18-100 %	Md=68.5 n	Vv=20-94 %	Md=71 n	Vv=18-100 %	
Ikä (vuotta)							0.755
Mies	103	46	23	63	81	50.3	0.091
Nainen	120	54	39	37	80	49.7	
Verenkiertoelinten sairaudet (I00-99)	152	68.2	46	74.2	106	65.8	0.230
Mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöt (F01-99)	94	42.2	32	51.6	62	38.5	0.181
Hermostosairaudet (G00-99)	83	37.2	31	50.0	52	32.3	0.014
Vammamekanismi							0.663
Ei tiedossa	2	0.9	-	-	2	1.2	
Auto-onnettomuus	3	1.3	-	-	3	1.9	
Kaatuminen samalla tasolla	163	73.1	47	75.8	116	72.0	
Moottoripyöräonnettomuus	1	0.4	-	-	1	0.6	
Polkupyöräonnettomuus	5	2.2	-	-	5	3.1	
Putoaminen	26	11.7	8	12.9	18	11.2	
Urheiluvamma	8	3.6	2	3.2	6	3.7	
Väkivalta	8	3.6	1	1.6	7	4.3	
Muu	7	3.1	4	6.5	3	1.9	
Antikoagulanttilääkitys (kyllä/ei)							0.831
Varfariini	61	27.4	17	27.4	44	27.3	
Apiksabaani	1	0.4	1	1.6	-	-	
Dabigatraani	3	1.3	1	1.6	2	1.2	
Rivaroksabaani	1	0.4	-	-	1	0.6	
Antiagregatorinen lääkitys (kyllä/ei)							0.938
Asetyylisalisyylihapo	36	16.1	8	12.9	28	17.4	
Asetyylisalisyylihapo-dipyridamoli	4	1.8	2	3.2	2	1.2	
Klopidogreeli	4	1.8	2	3.2	2	1.2	
Tikagrelori	1	0.4	1	1.6	-	-	
Asetyylisalisyylihapo ja klopidogreeli	1	0.4	-	-	1	0.6	
Glasgow Coma Scale-pisteet	Md=15	Vv=8-15	Md=15	Vv=12-15	Md=15	Vv=8-15	0.279
Tajunnanmenetyt, silminnäköjen todistama	38	17.0	9	14.5	29	18.0	0.449
Traumanjälkeinen muistikatko	95	42.6	26	41.9	69	42.9	0.541
Fokaalinen neurologinen puutosoire	26	11.7	9	14.5	17	10.6	0.668
Akuutti traumaattinen muutos pään TT:ssä	34	15.2	8	12.9	26	16.1	0.546
Traumaattinen vuototapahtuma pään TT:ssä	29	13.0	8	12.9	21	13.0	0.978

\*Vv=vaihteluväli

Taulukko 2. Verenvuodollisten TT-positiivisten vammamuutosten erittely.

Vuotopäätetapahtuma	n	% (koko aineistosta)
Epiduraalihakematooma	0	0
Akuutti subduraalihakematooma	15	6.7
Subakuutti/krooninen subduraalihakematooma	4	1.8
Subaraknoidaalivuoto	14	6.3
Kontuusio	8	3.6
Intraserebraalivuoto	2	0.9
Intraventrikulaarinen vuoto	1	0.4
Traumaattinen vuotolöydös pään TT-kuvassa	29	13

## 2.2 Tulokset

Tutkimuksen potilasaineistossa yleisin vammamekanismi oli kaatuminen samalla tasolla (n=163, 73%). Valtaosa (88%) potilaista saapui päivystykseen 24 tunnin sisällä tapahtuneesta tapaturmasta (keskimääräinen aika = 15h, SD=60). Tutkimuspotilaiden pään vammoista 93% (n=208) oli päivystyksessä kliiniseltä luokituksestaan GCS 15, 5% (n=10) GCS 14, 2% (n=4) GCS 12 ja 0.4% (n=1) GCS 8. Potilaista 17%:lla (n=38) raportoitiin päivystyksessä tajunnan menetys, 43%:lla (n=95) trauman jälkeinen muistikatkos ja 12%:lla (n=26) paikallinen neurologinen puutosoire.

Potilaista 48%:lla (n=107) oli käytössä antitromboottinen lääkitys. Antitrombooteista yleisimmin olivat käytössä joko varfariini (n=61, 57%) tai asetyylisalisylihappo (n=36, 34%). Kaikki käytetyt antitromboottiset lääkevalmisteet ovat esitetty taulukosta 1. Serotonergistä lääkitystä käytti 62 potilasta (29%). Serotonergisistä lääkkeistä yleisimmin käytössä olivat mirtatsapiini (n=25, 40%) tai essitalopraami (n=17, 27%). Kaikki serotonergisesti vaikuttavat lääkkeet ovat esitetty taulukosta 3. Serotonergisen lääkityksen ja antitromboottisen lääkityksen yhdistelmää käytti traumahetkellä 31 potilasta (14%).

Taulukko 3. Serotonergisten antidepressanttien käyttö eri alaryhmissä.

	Koko aineisto n=325		Pään TT-kuvattu n=223		Pään TT-kuvattu ja käytössä antitromboottinen lääke n=107		Pään TT:ssä vuotopäätetapahtuma n=29		Pään TT:ssä ei vuotopäätetapahtumaa n=194		Pään TT:ssä vuotopäätetapahtuma ja käytössä antitromboottinen lääke n=19		Pään TT:ssä ei vuotopäätetapahtumaa ja käytössä antitromboottinen lääke n=88	
<b>SSRI</b>	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fluoksetiini	3	0.9	1	0.4	0		0		1	0.5	0		0	
Paroksetiini	5	1.5	2	0.9	0		0		2	1.0	0		0	
Sertraliini	7	2.2	4	1.8	2	1.9	1	3.4	3	1.5	1	5.3	1	1.1
Sitalopraami	14	4.3	9	4.0	6	5.6	1	3.4	8	4.1	1	5.3	5	5.7
Essitalopraami	27	8.3	17	7.6	8	7.5	1	3.4	16	8.2	1	5.3	7	8.0
<b>SNRI</b>														
Duloksetiini	9	2.8	5	2.2	3	2.8	1	3.4	4	2.1	1	5.3	2	2.3
Venlafaksiini	7	2.2	5	2.2	0		0		5	2.6	0		0	
<b>Tri- and tetrasykliinit</b>														
Amitriptyliini	21	6.5	10	4.5	3	2.8	2	6.9	8	4.1	1	5.3	2	2.3
Doksepiini	3	0.9	1	0.4	1	0.9	1	3.4	0		1	5.3	0	
Nortriptyliini	5	1.5	3	1.3	1	0.9	0		3	1.5	0		1	1.1
Trimipramiini	1	0.3	1	0.4	1	0.9	1	3.4	0		1	5.3	0	
<b>MAOI:t</b>														
Moklobemidi	1	0.3	0		0		0		0		0		0	
<b>Muut antidepressantit</b>														
Mirtatsapiini	35	10.8	25	11.2	14	13.1	1	3.4	24	12.4	1	5.3	13	14.8
Bupropioni	4	1.2	2	0.9	0		0		2	1.0	0		0	
Vortiooksetiini	2	0.6	1	0.4	0		0		1	0.5	0		0	

\* SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; MAOI = monoamine oxidase inhibitor

Taulukko 4. Yksittäisten serotonergisten antidepressanttien ja TT:ssä todettujen vuotolöydösten ristiintaulukointi. Jokainen solu vastaa tapausten lukumäärää. Huomio: Kolmella potilaalla oli TT:ssä useita traumamuutoksia.

EDH = epiduraalivuoto, SDH = subduraalivuoto, SAH = subaraknoidaalivuoto, ICH = intraserebraalinen vuoto, IVH = intraventrikulaarinen vuoto

	EDH	SDH (akuutti)	SDH (subakuutti tai krooninen)	SAH	Kontuusio	ICH	IVH	Yhteensä	TT- negatiivisia
<b>SSRI:t</b>	-	2	-	2	2	1	-	7	30
Fluoksetiini	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Paroksetiini	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Sertraliini	-	1	-	1	1	1	-	4	3
Sitalopraami	-	-	-	1	1	-	-	2	8
Essitalopraami	-	1	-	-	-	-	-	1	16
<b>SNRI:t</b>	-	-	1	-	-	-	-	1	9
Duloksetiini	-	-	1	-	-	-	-	1	4
Venlafaksiini	-	-	-	-	-	-	-	-	5
<b>Tri- and tetrasykliinit</b>	-	1	1	3	-	-	-	5	11
Amitriptyliini	-	-	1	1	-	-	-	2	8
Doksepiini	-	-	-	1	-	-	-	1	-
Nortriptyliini	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Trimipramiini	-	1	-	1	-	-	-	2	-
<b>MAOI:t</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moklobemidi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Muut antidepressantit</b>	-	1	-	-	-	-	-	1	27
Mirtatsapiini	-	1	-	-	-	-	-	1	24
Bupropioni	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Vortioksetiini	-	-	-	-	-	-	-	0	1
<b>Yhteensä</b>	-	4	2	5	2	1	-	-	

Kaikista tutkimuksen potilaista pään TT-kuvauksessa oli traumamuutoksia 34:llä (15%). Näistä traumamuutoksista 29 (13%) oli vuototapahtumia. Vuototapahtumista yleisimpiä olivat akuutit subduraalihakematomat (n=15) ja traumaattiset subaraknoidaaliset verenvuodot (n=14).

Tarkemmat muuttujien kuvailut löytyvät taulukosta 1.

Potilaista, joilla oli pään vamman hetkellä käytössä serotonergisesti vaikuttava lääkevalmiste (n=62), kahdeksalla todettiin päivystyksellisessä pään TT-kuvantamisessa vuotopäätetapahtuma (13%). Vastaava vuotopäätetapahtumien lukumäärä serotonergisiä lääkkeitä käyttämättömillä potilailla (n=161) oli 21 (13%). Toisin sanoen pään trauman vuoksi TT-kuvattujen serotonergistä lääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien potilaiden välillä ei huomattu olevan tilastollisesti merkittävää eroa vuotopäätetapahtumien ilmaantuvuudessa ( $p=0.978$ ).

Tutkimuksen potilaista, joilla oli käytössään antitromboottinen lääkitys, muttei serotonergisesti vaikuttavaa lääkevalmistetta (n=76), todettiin 12:sta (16%) pään TT-kuvantamisessa traumanjälkeinen vuotopäätetapahtuma. Vastaavasti potilailla, joilla oli samanaikaisesti käytössä sekä antitromboottinen että serotonergisesti vaikuttava lääkevalmiste (n=31), traumanjälkeisiä vuotopäätetapahtumia todettiin seitsemän kappaletta (23%). Serotonergisen lääkityksen ei todettu tilastollisesti merkittävästi lisäävän vuototapahtumien ilmaantuvuutta antitromboottista lääkitystä käyttävillä potilailla ( $p=0.404$ ).

Kokonaisuudessaan voidaan todeta, etteivät serotonergisesti vaikuttavat lääkevalmisteet nosta traumaattisen kallonsisäisen vuodon riskiä pään vammapotilailla.

### **3. POHDINTA**

Eriyisesti lievän aivovamman saaneiden potilaiden päivystyksellisen pään TT-kuvantamisen tarpeen arviointi kliinisen tilanteen perusteella on usein hankalaa. Serotonergisesti vaikuttavat antidepressantit voisivat vaikutusmekanisminsa vuoksi olla kliinisen mielenkiinnon kohteena pään kuvantamistarpeesta päätettäessä. Lisäksi antidepressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien serotonergisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden ja erityisesti SSRI-lääkkeiden käyttö on lisääntynyt, mikä voisi nostaa lääkityksen käytön painoarvoa entisestään kuvantamispäätöstä tehdessä. Kuitenkin tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella serotonergisesti vaikuttavien antidepressanttien käyttö ei vaikuta lisäävän pään vamman jälkeistä vuotoriskiä. Aikaisempia

tutkimuksia serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden yhteydestä trauman jälkeiseen vuotoon ei ole tehty, vaikkakin aihetta on tutkimuskentällä sivuttu (31).

Tämän tutkimuksen rajoitteeksi muodostui kohtuullisen pieneksi jäänyt kokonaispotilasmäärä, minkä vuoksi tutkimuksessa ei voitu analysoida serotonergisesti vaikuttavia lääkevalmisteita omina erillisinä ryhminään. Täten ei ollut mahdollisuutta luoda tilastollisesti merkittäviä eroja esimerkiksi SSRI-, SNRI- (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), tri- ja tetrasykliinien, MAOI (monoamine oxidase inhibitor) -lääkkeiden ja muiden edellä mainittuihin ryhmiin kuulumattomien lääkevalmisteiden välille. Lisäksi on huomattava, ettei analyysijä voitu suorittaa samaisesta aineiston pienuudesta johtuen erikseen erikokoisilla lääkeannoksilla. Useiden eri tutkimukseen sisältyvien lääkkeiden serotonergisen vaikutuksen tiedetään olevan annosriippuvainen, jolloin mahdollisesti vuotoriskikin tulisi olla riippuvainen käytetystä annoksesta. Serotonergisyyden annosriippuvaisuus tulee ottaa huomioon seuraavissa tutkimuksissa, joissa potilasmäärä on suurempi ja lääkekohtaiset analyysit on mahdollista toteuttaa.

Tutkimuksessa ei myöskään voitu saada varmuutta potilaiden lääkkeiden käyttökomplianssista. Tutkimuksen potilasmateriaalista on iso prosentuaalinen osuus iäkkäitä (mediaani-ikä 70) ja psyykkisistä sairauksista kärsiviä potilaita (n=94, 42%). Kyseisissä potilasryhmissä hoitokomplianssi voi olla heikentynyt, eikä potilaiden säännönmukaisesta lääkkeiden otosta voida saada varmuutta. Epäsäännöllinen lääkkeiden ottaminen voi vaikuttaa serotonergisesti vaikuttavien antidepressanttien pitoisuuksiin elimistössä, ja siten myös edelleen veren hyytymistäipumukseen vuotoriskiä vähentävästi.

Tutkimuksen vahvuuksia ovat erityisesti prospektiivinen tutkimusasetelma ja laava sisäänottokriteeristö. Tämän vuoksi tutkimuksessa on saatu minimoitua valikoitumisharha ja tulokset ovat yleisestettävissä muihinkin ensiapu Acutan kaltaisiin päivystyspisteisiin. Huomioitavaa on kuitenkin, että aineisto edustaa vain pientä osaa (arviolta n. 10%) tutkimusajanjakson aikana ko. ensiavussa hoidetuista pään vamman saaneista potilaista. Tutkimuskohortin vertailtavuutta laajempaan akuuttiin pään vamma populaatioon ei tarkasteltu tässä tutkimuksessa. Tutkimuksen erityisenä vahvuutena voidaan pitää pään TT-kuvausten systemaattista tulkintaa radiologian erikoislääkärin toimesta (NINDS CDE-luokitus).

Kokonaisuudessaan voidaan todeta, että serotonergisesti vaikuttava antidepressiivinen lääkitys kallonsisäisen vuodon erillisenä riskitekijänä tarvitsee lisätutkimusta suuremmalla

potilasmateriaalilla. Erityisesti tutkimusten suuntausta tulisi keskittää tulevaisuudessa vielä todennäköisesti entisestään käytöltään ja käyttöaiheiltaan yleistyviin SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin.

#### **4. JOHTOPÄÄTÖKSET**

Serotonergisesti vaikuttavien antidepressanttien käyttö ei vaikuta lisäävän akuuttiin pään vammaan liittyvän kallonsisäisen vuodon ilmaantuvuutta.



## 5. LÄHTEET

- (1) Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med* 2004 (43 Suppl)28-60, Feb.
- (2) Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Inj* 2008 March 01;22(3):205-214.
- (3) Numminen HJ. The incidence of traumatic brain injury in an adult population--how to classify mild cases? *Eur J Neurol* 2011 March 01;18(3):460-464.
- (4) Rickels E, von Wild K, Wenzlaff P. Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. *Brain Inj* 2010;24(12):1491-1504.
- (5) Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol* 2013 January 01;12(1):53-64.
- (6) Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343(2):100-105.
- (7) Pape TL, High Jr WM, Andre JS, Evans C, Smith B, Shandera-Ochsner AL, et al. Diagnostic accuracy studies in mild traumatic brain injury: a systematic review and descriptive analysis of published evidence. *PM&R* 2013;5(10):856-881.
- (8) Raj R, Bendel S, Reinikainen M, Hoppu S, Luoto T, Ala-Kokko T, et al. Traumatic brain injury patient volume and mortality in neurosurgical intensive care units: a Finnish nationwide study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2016;24(1):133.
- (9) Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns Jr JJ, Cantrill SV, Gean AD, Howard PK, et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Journal of Emergency Nursing* 2009;35(2):e5-e40.
- (10) Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277-2284.
- (11) Smits M, Dippel DW, Nederkoorn PJ, Dekker HM, Vos PE, Kool DR, et al. Minor head injury: CT-based strategies for management—a cost-effectiveness analysis. *Radiology* 2010;254(2):532-540.
- (12) Dunning J, Stratford-Smith P, Lecky F, Batchelor J, Hogg K, Browne J, et al. A meta-analysis of clinical correlates that predict significant intracranial injury in adults with minor head trauma. *J Neurotrauma* 2004;21(7):877-885.

- (13) Smits M, Hunink MG, Nederkoorn PJ, Dekker HM, Vos PE, Kool DR, et al. A history of loss of consciousness or post-traumatic amnesia in minor head injury: "conditio sine qua non" or one of the risk factors? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 December 01;78(12):1359-1364.
- (14) Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will neuroimaging reveal a severe intracranial injury in this adult with minor head trauma?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2015;314(24):2672-2681.
- (15) Ibañez Pérez De La Blanca, Ma Angustias, Fernández Mondéjar E, Gómez Jiménez FJ, Alonso Morales JM, Lombardo MDQ, Viso Rodríguez JL. Risk factors for intracranial lesions and mortality in older patients with mild traumatic brain injuries. *Brain injury* 2018;32(1):99-104.
- (16) Smits M, Dippel DW, Steyerberg EW, de Haan GG, Dekker HM, Vos PE, et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med* 2007;146(6):397-405.
- (17) Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343(2):100-105.
- (18) Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *The Lancet* 2001;357(9266):1391-1396.
- (19) Davis T, Ings A, National Institute of Health and Care Excellence. Head injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults (NICE guideline CG 176). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015 April 01;100(2):97-100.
- (20) Undén L, Calcagnile O, Undén J, Reinstrup P, Bazarian J. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC medicine* 2015;13(1):292.
- (21) Foks KA, van den Brand, C L, Lingsma HF, van der Naalt J, Jacobs B, de Jong E, et al. External validation of computed tomography decision rules for minor head injury: prospective, multicentre cohort study in the Netherlands. *BMJ* 2018 August 24;362:k3527.
- (22) Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *The Lancet* 2001;357(9266):1391-1396.
- (23) Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D, Iancu I, Weizman A, Rehavi M. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. *J Affect Disord* 2012 January 01;136(1-2):99-103.
- (24) Sonnenberg CM, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman AT. Trends in antidepressant use in the older population: results from the LASA-study over a period of 10 years. *J Affect Disord* 2008 December 01;111(2-3):299-305.
- (25) Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011 August 02;343:d4551.

- (26) Lewis JD, Strom BL, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Weinrieb RM, et al. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 April 01;17(4):328-335.
- (27) Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012 October 30;79(18):1862-1865.
- (28) Hankey GJ. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of cerebral bleeding. *Stroke* 2014 July 01;45(7):1917-1918.
- (29) Aarts N, Akoudad S, Noordam R, Hofman A, Ikram MA, Stricker BH, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 2014 July 01;45(7):1951-1957.
- (30) De Abajo FJ, Jick H, Derby L, Jick S, Schmitz S. Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(1):43-47.
- (31) Ibañez Pérez De La Blanca, Ma Angustias, Fernández Mondéjar E, Gómez Jiménez FJ, Alonso Morales JM, Lombardo MDQ, Viso Rodríguez JL. Risk factors for intracranial lesions and mortality in older patients with mild traumatic brain injuries. *Brain injury* 2018;32(1):99-104.