Tampereen yliopisto

Maria Kaikko

TOISEN POLVEN PSYKOOSILÄÄKKEIDEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT METABOLISET HAITAT

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyskuu 2025

TIIVISTELMÄ

Maria Kaikko: Toisen polven psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvät metaboliset haitat
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Ohjaaja: Anssi Solismaa
2.tarkastaja: Susanna Rask
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Psykiatria
Syyskuu 2025

Toisen polven antipsykootteja käytetään erityisesti skitsofrenian, siihen liittyvien häiriöiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa. Näitä lääkkeitä käyttää päivittäin noin 2,2 % väestöstä. Toisen polven antipsykoottien käyttöön on tutkimuksessa liitetty metabolisia haittavaikutuksia. Näitä ovat painonnousu sekä kolesteroli- ja glukoosiarvojen heikentyminen. Tutkimuksesta löytyy jo runsaasti havaintoja, jotka puoltavat sitä, että ainakin osa toisen polven antipsykooteista aiheuttaa merkittäviä metabolisia haittavaikutuksia. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään toisen polven antipsykoottien metabolisia haittavaikutuksia. Tavoitteena on selvittää haittavaikutusprofiilien eroa eri lääkeaineiden ja lääkkeitä käyttävien potilasryhmien välillä. Kirjallisuushaut suoritettiin Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In -Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) ja PsycINFO -tietokannoista ja Cochrane Librarystä. Kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan meta-analyysit sekä satunnaistetut yksöis- ja kaksoissokkotutkimukset vuosilta 2016–2022.

Kaikki tutkitut toisen polven antipsykootit aiheuttavat jonkin verran metabolisia haittavaikutuksia. Antipsykoottien välillä on kuitenkin huomattavia eroja metabolisten haittavaikutusten esiintymisessä. Suurimpia metabolisia haittavaikutuksia, erityisesti merkittävää painonnousua aiheuttavat klotsapiini ja olantsapiini. Klotsapiinin ja olantsapiinin käyttäjillä esiintyi merkittävää painonnousua jo alle kuuden viikon pituisilla tutkimusjaksoilla. Olantsapiinin käyttäjistä merkittävää, yli 7 %, painonnousua koki jopa 13,0–24,1 % tutkittavista. Myös ketiapiini, risperidoni ja sertindoli ovat painonnousua aiheuttavia. Ketiapiinin käyttäjistä 6,9–8,8 % ja risperidonin käyttäjistä 19,3–19,6 % koki merkittävää painonnousua. Aripipratsolin, lurasidonin ja tsiprasidonin metaboliset haitat ovat kaikkein vähäisimpiä. Paliperidoni, asenapiini ja iloperidoni asettuvat metaboliselta haittavaikutusprofiililtaan keskivaiheille. Painonnousun lisäksi toisen polven antipsykoottien käyttö liittyy myös kolesteroli- ja glukoosiarvojen heikkenemiseen, insuliiniresistenssin kehittymiseen ja kakkostyypin diabeteksen puhkeamiseen. Olantsapiini ja klotsapiini heikentävät eniten kolesteroli- ja verensokeriarvoja. Sen sijaan lurasidoni ja tsiprasidoni ovat verensokerin kannalta edullisempia. Tutkimuksessa huomattiin, että tehokkaimmat toisen polven antipsykootit, klotsapiini ja olantsapiini, aiheuttavat eniten metabolisia haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa muut, vähemmän metabolisia haittoja aiheuttavat antipsykootit eivät ole tarpeeksi tehokkaita, mikä puoltaa erityisesti klotsapiinin käyttöä haitoista huolimatta. Lisäksi havaittiin, että toiset potilaat ovat alttiimpia metabolisille haittavaikutuksille kuin toiset, vaikkakin tutkimus on ristiriitaista tämän suhteen. Tällaisia vaikuttavia tekijöitä ovat ikä, lähtöpaino, sukupuoli ja etninen tausta. Myös käytetyllä annoksella on merkitystä painonnousun esiintymisessä, eikä yhteys ole kaikilla lääkeaineilla lineaarinen.

Tämän tutkimuksen perusteella on selvää, että erityisesti osa toisen polven antipsykooteista aiheuttaa merkittäviä metabolisia haittavaikutuksia. On myös selviä viitteitä sille, että potilaan ominaisuudet vaikuttavat metabolisten haittavaikutusten esiintyvyyteen. Potilaille tulee kertoa metabolisten haittavaikutusten mahdollisuudesta toisen polven antipsykootteja käytettäessä. Elintapaohjaus sekä metabolisten haittojen ilmenemisen seuraaminen punnitsemalla ja verikokeilla on välttämätöntä. Hoitavan lääkärin on myös arvioitava kunkin potilaan henkilökohtainen riski metabolisiin haittavaikutuksiin ja käyttää tietoa toisen polven antipsykoottia valittaessa. Lisää tutkimusta kaivataan erityisesti siitä, ketkä potilaat ovat suurimmassa riskissä saada metabolisia haittoja, jotta heille voidaan valita metaboliselta haittavaikutusprofiililtaan edullisempi toisen polven antipsykootti.

Avainsanat: antipsykootit, neuroleptit, psykoosilääkkeet, metaboliset haittavaikutukset, painonnousu, ylipaino, skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check –ohjelmalla.

TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

☒ Ei
☐ Kyllä

SISÄLLYS

1. JOHDANTO ... 1
1.1 Toisen polven psykoosilääkkeiden käyttö ... 1
1.2 Metaboliset haitat ... 1
1.3 Metabolisten haittojen merkitys ... 2
1.4 Metabolisten haittojen arviointi ... 2
1.5 Tutkimuksen tarkoitus ... 3
2. AINEISTO JA MENETELMÄT ... 3
3. TULOKSET ... 4
3.1 Yhteys metabolisiin haittoihin ... 4
3.1.1 Metabolisten haittojen esiintyvyys ja merkitys ... 4
3.1.2 Erot eri antipsykoottien välillä ... 5
3.1.3 Painonnousu on nopeinta käytön alussa ... 6
3.1.4 Painonnousun yhteys käytettyyn annokseen ... 6
3.1.5 Painonnousu on suurinta ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävillä ... 7
3.1.6 Painonnousun kesto ... 8
3.1.7 Kalorinsaannin ja näläntunteen lisääntyminen ... 8
3.1.8 Painon- ja BMI:n muutosten suuruus ... 9
3.1.9 Diagnoosin ja antipsykootin yhteys painonnousussa ... 10
3.1.10 Yhteys kolesteroli- ja glukoosiarvojen muutoksiin ... 10
3.2 Klotsapiini, olantsapiini ja ketiapiini ... 12
3.2.1 Klotsapiini ... 13
3.2.2 Olantsapiini ... 13
3.2.3 Ketiapiini ... 15
3.2.4 Aripipratsoli ja tsiprasidoni ... 16
3.2.5 Aripipratsoli ... 17
3.2.6 Tsiprasidoni ... 19
3.3 Risperidoni, sertindoli, asenapiini ja lurasidoni ... 20
3.3.1 Risperidoni ... 21
3.3.2 Sertindoli ... 22
3.3.3 Asenapiini ... 22
3.3.4 Lurasidoni ... 24
3.4 Paliperidoni ja iloperidoni ... 26
3.4.1 Paliperidoni ... 27
3.4.2 Iloperidoni ... 27

3.5 Altistavat tekijät ... 28
3.5.1 Altistavien tekijöiden mahdollisuus ... 28
3.5.2 Psyykkinen sairaus metabolisille haittavaikutuksille altistavana tekijänä ... 29
3.5.3 Geneettiset altistavat tekijät ... 29
3.5.4 Etninen tausta ... 30
3.5.5 Sukupuoli ... 31
3.5.6 Lähtöpaino ... 31
3.5.7 Varhainen painonnousu ennustaa riskiä ... 31
3.5.8 Muut altistavat tekijät ... 31
4. POHDINTA ... 32
4.1 Päätulokset ... 32
4.1.1 Antipsykoottien käyttöön liittyvät metaboliset haitat ... 32
4.1.2 Erot antipsykoottien välillä ... 32
4.1.3 Altistavat tekijät ... 33
4.2 Tulosten merkitys ... 35
4.2.1 Metabolisten haittojen merkitys ... 35
4.2.2 Kaikkein merkittävimpään painonnousuun liittyvät antipsykootit ... 35
4.2.3 Klotsapiinin erityisasema ... 35
4.2.4 Merkitys käytännön työssä ... 35
4.2.5 Metaboliset haitat Käypä hoito -suosituksessa ... 36
4.2.6 Metabolisten haittojen lääkkeellinen hoito ... 37
4.3 Tulosten yleistettävyys ... 38
4.4 Tutkimusten puutteita ... 38
4.4.1 Julkaisuharha ... 38
4.4.2 Heterogeenisyys ... 38
4.4.3 Pienet tutkimukset ... 39
4.4.4 Lyhyet tutkimukset ... 39
4.4.5 Muita ongelmia tutkimuksissa ... 40
4.5 Kirjallisuuskatsauksen vahvuudet ja heikkoudet ... 41
4.6 Johtopäätökset ... 41
5. LÄHDELUETTELO ... 42

1. JOHDANTO

Toisen polven psykoosilääkkeitä käytetään monien mielenterveyden häiriöiden hoitoon, erityisesti psykoottisten häiriöiden hoitoon. Yleisiä käyttöaiheita ovat esimerkiksi skitsofrenia ja kaksisuuntainen mielialahäiriö. (1) Skitsofreniaa sairastaa Suomessa n. 1 % väestöstä eli n. 55 000 ihmistä (2). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaa Suomessa arvion mukaan n. 1 % väestöstä (3).

Skitsofreniaa sairastavien elinikä jää jopa 20–25 vuotta muuta väestöä lyhyemmäksi (4,5). Sydän- ja verisuonisairaudet ovat heidän keskuudessaan yleisin kuolinsyy sekä diabetes yksi yleisimmistä. Erityisesti skitsofreniaa sairastavat miehet ovat sydän- ja verisuonisairauksien sekä ennenaikaisen kuoleman riskissä, mutta kohonnut riski koskee myös naisia. (5–7)

Skitsofreniaa sairastavien suuremmalle sydän- ja verisuonitautikuolleisuudelle on esitetty syyksi epäterveellistä elämäntyyliä, antipsykoottien haittavaikutuksia ja somaattisten sairauksien viivästynyttä ja puutteellista diagnosointia sekä hoitoa (5). Toisen polven antipsykoottien käyttö on liitetty suurentuneeseen metabolisten haittavaikutusten riskiin (8).

1.1 Toisen polven psykoosilääkkeiden käyttö

Toisen polven psykoosilääkkeet ovat perinteisiä ensimmäisen polven psykoosilääkkeitä uudempia. Toisen polven psykoosilääkkeiden tyypillinen vaikutusmekanismi on dopamiini-2-reseptorin ja 5-HT_{2A} -reseptorin salpaus. Toisen polven psykoosilääkkeitä kutsutaan myös epätyypillisiksi ja atyyppisiksi psykoosilääkkeiksi. Psykoosilääkkeitä käytti Suomessa vuonna 2019 päivittäin 2,2 % väestöstä. (1) Toisen polven antipsykooteista ovat mukana tässä työssä olantsapiini, ketiapiini, risperidoni, aripipratsoli, paliperidoni, tsiprasidoni, sertindoli, asenapiini, iloperidoni, lurasidoni ja klotsapiini.

1.2 Metaboliset haitat

Toisen polven antipsykoottien käyttäjillä esiintyy metabolisia haittavaikutuksia. Näitä ovat painon- ja painoindeksin (Body Mass Index, BMI) nousu, kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja glukoosiarvojen nousu sekä HDL-kolesteroliarvon lasku. (9) Toisen polven antipsykoottien käyttöön liittyvä painonnousu voi olla merkittävääkin (10).

Kaikkiin toisen polven antipsykootteihin on liitetty metabolisia haittavaikutuksia, mutta haittavaikutusten esiintymisessä eri antipsykoottien välillä on suuria eroja. Klotsapiini ja olantsapiini ovat merkittävimmin yhteydessä metabolisiin haittavaikutuksiin ja tyypin II diabetekseen. Sen sijaan aripipratsolin, lurasidonin ja tsiprasidonin metaboliset haittavaikutukset ovat vähäisempiä. (8,9)

Potilaiden välillä on havaittu olevan eroa metabolisten haittojen esiintyvyydessä. Metabolisille haitoille vaikuttavat olevan kaikkein alttiimpia jo valmiiksi painavammat, vanhemmat, etnisyydeltään muut kuin valkoiset ja miehet. Kokonaiskolesteroli näyttää nousevan eniten muilla kuin valkoihoisilla tutkittavilla. Verensokerin on havaittu nousevan eniten jo valmiiksi painavammilla sekä miehillä. (9)

Toisaalta on kiinnostavaa, että metaboliset haitat ovat assosiaatiossa antipsykoottien käytöstä johtuvaan parempaan psyykkiseen tilaan. Tehokkaimpien antipsykoottien käyttäjillä on löydetty eniten metabolisia haittavaikutuksia. Eniten psyykkisiin oireisiin helpotusta saaneilla on myös muita enemmän kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin nousua sekä HDL-kolesterolin laskua. (9)

Kaikki toisen polven antipsykootit vaikuttavat dopamiini-2- ja dopamiini-3-reseptoreihin, vaikkakin niiden reseptoriin sitoutuminen eroaa toisistaan (11). Toisen sukupolven antipsykoottien painoa nostava vaikutus yhdistetään niiden vaikutukseen dopamiini-2- ja dopamiini-3-reseptoriin. Dopamiiniantagonismi voi vaikuttaa palkinto- ja kylläisyysjärjestelmän toimintaan ruoan suhteen ja siten johtaa painonnousuun. (12) Lisäksi on ehdotettu, että yhdessä dopamiiniantagonismin kanssa, serotoniini- (5-HT) , histamiini- (H1) ja muskariinireseptorien antagonismi voi olla lisäämässä painoa nostavaa vaikutusta (13).

1.3 Metabolisten haittojen merkitys

Psykoosilääkkeiden käyttöajat ovat usein pitkiä, käytännössä vuosia jatkuvaa ylläpitohoitoa. Pitkäaikaisessa käytössä metabolisten haittavaikutusten ongelmallisuus korostuu. Painonnousu ja veren rasva-arvojen heikentyminen voivat johtaa metaboliseen oireyhtymään ja sydän- ja verisuonisairauksiin. (3) Käytännössä antipsykoottien epäillään olevan yksi syy sille, että skitsofreniaa sairastavat kärsivät muuta väestöä enemmän sydän- ja verisuonisairauksista sekä kuolevat huomattavasti, jopa 20–25 vuotta, nuorempana (4–7). Nämä ovat vakavia epäilyjä yleisesti käytössä olevasta lääkeaineryhmästä. Metaboliset haitat vaikuttavat olevan niin merkittäviä, että on syytä tutkia niitä tarkemmin.

1.4 Metabolisten haittojen arviointi

Metabolisia haittoja arvioidaan useimmissa tutkimuksissa punnituksilla, vyötärönympäryksen mittauksilla ja laboratorioarvojen tutkimisella. Punnitukset ja mittaukset tehdään yleensä ennen tutkittavan lääkkeen käytön aloitusta sekä säännöllisin välein tutkimuksen aikana. Arvioitavia kohteita ovat painonmuutos, BMI:n ja vyötärönympäryksen muutos sekä muutokset veren kolesteroli- ja sokeriarvoissa. Monissa tutkimuksissa kiinnitetään erityisesti huomiota niiden tutkittavien osuuteen, joiden paino oli noussut merkittävästi eli yli 7 % lähtöpainosta.

1.5 Tutkimuksen tarkoitus

Tämä syventävien opintojen tutkielma on systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Työn tarkoitus on perehtyä uusimpaan julkaistuun tutkimukseen toisen polven psykoosilääkkeiden yhteydestä metabolisiin haittavaikutuksiin. Tarkoitus on selvittää, mitkä toisen polven antipsykootit liittyvät suurimpiin metabolisiin haittavaikutuksiin, ja mitkä suotuisimpaan metaboliseen haittavaikutusprofiiliin. Lisäksi pyritään selvittämään, onko joillain potilasryhmillä suurempi riski metabolisille haittavaikutuksille.

Tavoitteena on, että koottua tietoa voisi käyttää hyödyksi, kun harkitaan toisen polven antipsykootin käyttöä. Kootun tiedon avulla voi tunnistaa erityisessä metabolisten haittojen riskissä olevat potilaat, ja mahdollisuuksien mukaan valita heille haittavaikutusprofiililtaan edullinen toisen polven antipsykootti.
Tämä syventävien työ ei ota kantaa toisen polven antipsykoottien tehoon tai turvallisuuteen muuten kuin metabolisten haittavaikutusten osalta.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Syventävä työ toteutettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Kirjallisuushaut suoritettiin Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In -Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) ja PsycINFO -tietokannoista ja Cochrane Librarystä 9.7.2022.
Haku tehtiin muodossa (““metabolic side effect" OR "weight gain" OR “obesity”) AND (“neuroleptic” OR “antipsychotic” OR “olanzapine” OR “quetiapine” OR ”risperidone” OR ”aripiprazole” OR ”paliperidone” OR ”ziprasidone” OR ”sertindole” OR ”asenapine” OR ”iloperidone” OR ”lurasidone” OR ”clozapine”).

Artikkeleita löytyi käytetyllä haulla 795 kappaletta, jotka olivat kaikki julkaistuvuosina 2012–2022. Tuloksia karsittiin osuvuuden perusteella. Tuloksista hyväksyttiin vain ne, jotka käsittelivät tutkimusaihetta ja tutkittavia lääkeaineita. Vain meta-analyysit ja satunnaistetut yksöis- ja kaksoissokkotutkimukset otettiin mukaan. Pois rajattiin vain lapsia ja raskaana olevia käsittelevät tutkimukset. Käyttöaiheeksi hyväksyttiin vain skitsofrenia ja siihen liittyvät häiriöt sekä psykoosit ja kaksisuuntainen mielialahäiriö. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset jätettiin mukaan. Tutkimukset, joissa tutkittiin vain käyttöä yhdistettynä toiseen antipsykoottiin, ei hyväksytty mukaan. Näiden rajauksien jälkeen jäljellä oli 115 artikkelia.

Tämän jälkeen rajattiin pois vuosina 2012–2015 julkaistut artikkelit artikkelien runsaan määrän ja toisaalta tuoreempaan tietoon fokusoinnin vuoksi. Kuuteen artikkeliin ei ollut kokotekstiä saatavilla, minkä vuoksi ne jätettiin pois tämän työn aineistosta. Tämän karsinnan jälkeen jäljelle jäi 38 artikkelia. Nämä artikkelit toimivat tämän kirjallisuuskatsauksen aineistona. Kirjallisuuskatsaukseen otettiin lopulta mukaan siis englanninkieliset vuosina 2016–2022 julkaistut meta-analyysit ja satunnaistetut yksöis- ja kaksoissokkotutkimukset.

3. TULOKSET

3.1 Yhteys metabolisiin haittoihin

3.1.1 Metabolisten haittojen esiintyvyys ja merkitys

Painonnousu on yksi yleisimmistä toisen polven antipsykoottien haittavaikutuksista, joita käyttäjät raportoivat. Monissa tutkimuksissa painonnousu oli hyvin yleinen raportoitu haittavaikutus. (10,14–17) Painonnousu on yksi syy, joka voi johtaa hoidon keskeyttämiseen (10,14,15). Kuitenkaan painonnousu ei ollut yleisyydestään huolimatta tärkein syy hoidon keskeyttämiseen (17).

Tutkimusten keskeyttämisen syitä tutkittiin Kishi ym. (2020) meta-regressioanalyysissa. Vaikuttavaa ainetta ja lumevalmistetta saavien ryhmien keskeyttämisten syitä verrattiin yhteensä 77 kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa (N=22 678). Ne tutkittavat, jotka käyttivät sellaista toisen polven antipsykoottia, joka on liitetty korkeampaan painonnousun riskiin, lopettivat tutkimuksen todennäköisemmin kuin lumeryhmä. Painonnousu ei kuitenkaan itsessään ollut merkittävästi yhteydessä

tutkimusten keskeyttämisiin. Painoneutraaleimmilla toisen polven antipsykooteilla ei havaittu yhtä suurta eroa keskeytysten määrässä lumeryhmään verrattuna. (18)

Burghardt ym. (2018) meta-analyysissa todettiin, että myös terveillä vapaaehtoisilla voi erittäin lyhyillä hoitojaksoilla, jopa neljässä viikossa tai alle, kehittyä muutoksia metaboliassa. Havaittiin insuliiniresistenssin suuntaista kehitystä ja painonnousua, joka saattoi olla merkittävääkin lyhyestä hoitojaksosta huolimatta. (19) Toisen polven antipsykoottien käyttöön liittyvät metaboliset haitat alkavat siis jo hyvin pian ja voimakkaasti käytön aloituksen jälkeen.

Noordsy ym. (2017) tutkimuksessa osallistujia seurattiin tarkkaan mahdollisten metabolisten haittavaikutusten varalta, ja he osallistuivat tuettuun työtoimintaan. Metaboliset haitat jäivät pienemmiksi kuin muissa tutkimuksissa samoilla lääkeaineilla, mitä tutkijat pitivät seurauksena osallistujien tarkalle seurannalle ja työtoiminnalle. (15) Huomioitavaa on, että tutkimuksesta toiseen havaitaan, että tehokkaimmat toisen polven antipsykootit liittyvät suurimpiin metabolisiin haittoihin. Kuten myös Bak ym. (2021) meta-analyysissa havaittiin, että tehokkaimmat antipsykootit klotsapiini ja olantsapiini olivat yhteydessä suurimpaan painonnousuun. (20)

3.1.2 Erot eri antipsykoottien välillä

Eräät toisen polven antipsykootit liittyivät merkittävämpään painonnousuun kuin toiset Kadakia ym. 2021 meta-analyysissa. Suurinta painonnousu oli olantsapiinia käyttävillä ja seuraavaksi suurinta ketiapiinia käyttävillä. Olantsapiinia käyttävillä sekä keskimääräinen painonnousu että merkittävää painonnousua kokeneiden osuus oli suurempi kuin muilla toisen polven antipsykoottien käyttäjillä. Aripipratsolin ja lurasidonin käyttöön ei liittynyt merkittävästi lumevalmistetta enempää painonnousua. Keskimääräinen painonmuutos ja merkittävää painonnousua kokeneiden osuudet on esitelty taulukoissa. (21) Olantsapiinin merkittävä yhteys kohonneeseen painonnousun riskiin on linjassa muiden tässä työssä käsiteltyjen tutkimusten kanssa. Samoin aripipratsoli ja lurasidoni vaikuttavat muidenkin tutkimusten perusteella olevan painoneutraalimpia.

Olantsapiinin käyttöön liitetään enemmän painonnousua kuin risperidonin käyttöön (15,22). Spertus ym. 2018 meta-analyysissa havaittiin, että toisen polven antipsykooteista olantsapiinin käyttäjillä oli suurin riski merkittävään painonnousuun (≥ 7 % lähtöpainosta). Sen sijaan risperidonin käyttäjillä riski oli huomattavasti vähäisempi, ja paliperidonin käyttäjillä riski oli matalin. (22) Zhang ym. (2017) meta-analyysissa tutkituista 12 antipsykootista ainoastaan olantsapiini liitettiin kohonneeseen verensokeriin. Tsiprasidonin ja lurasidonin haittavaikutusprofiili oli metabolisten haittojen suhteen kaikkein edullisin. (23)

3.1.3 Painonnousu on nopeinta käytön alussa

Vazquez-Bourgon ym. (2020) tutkimuksessa seurattiin tiettyjen antipsykoottien käyttäjien painoa ja laboratorioarvoja kolmen vuoden ajan. Merkittävästi lihavien (BMI ≥ 30 kg/m^2) osuus kasvoi eniten (5,6 % vs. 25,7 %). Suurin osa painonnoususta tapahtui ensimmäisenä antipsykootin käyttövuotena, jolloin BMI kasvoi keskimäärin 2,5 yksikköä. Seuraavan kahden vuoden aikana BMI jatkoi vielä nousemista keskimäärin 0,9 yksikköä. (24) Painonnousu on yksi yleisimmistä haittavaikutuksista jo lyhyellä 12 viikon antipsykoottien käyttöajalla (25).

3.1.4 Painonnousun yhteys käytettyyn annokseen

Toisen polven antipsykoottien käyttöön liittyvän painonnousun yhteyttä käytettyyn annokseen tutkittiin Wu ym. (2022) meta-analyysissa. Meta-analyysissa oli mukana 97 tutkimusta, joissa oli yhteensä 36 326 osallistujaa. Tutkimuksen suuri koko on tuloksien merkittävyyttä vahvistava tekijä. Tutkimukset olivat kuitenkin lyhyitä, keskimäärin kuuden viikon pituisia (vaihteluväli 4–26 viikkoa), mikä heikentää tulosten merkittävyyttä. Vaikuttaa siltä, että osalla toisen polven antipsykooteista, käyttöön liittyvä painonnousu on annosriippuvaista. Osalla antipsykooteista painonnousua esiintyi enemmän suuremmilla annoksilla. (26) Joillakin tutkituilla antipsykooteilla ei esiintynyt lumevalmistetta suurempaa painonnousua. Näitä olivat tässä tutkimuksessa mukana olleista antipsykooteista aripiratsoli ja lurasidoni. Kaikilla muilla tutkituilla antipsykooteilla esiintyi lumevalmistetta merkittävämpää painonnousua. (26)

Useimmissa tapauksissa tietyn annoksen jälkeen painonnousua ei enää esiintynyt merkittävästi enempää, vaikka annosta olisi lisätty. Painonnousu ei enää merkittävästi lisääntynyt tietyn annoksen jälkeen asenapiinilla, iloperidonilla ja lurasidonilla. (26) Klotsapiinilla, olantsapiinilla, aripipratsolilla ja paliperidonilla painonnousu oli lineaarista tai lähes lineaarista, jolloin suurimpaan annokseen liittyi suurin painonnousu. Klotsapiinilla painonnousu oli erityisen jyrkkää, aripipratsolilla ja paliperidonilla huomattavasti maltillisempaa. Klotsapiinista oli meta-analyysissa mukana vain yksi tutkimus. Tässä tutkimuksessa oli vertailtu vain klotsapiinin eri annoskokoja, eikä veripitoisuuksia. Tämä on selkeä puute tutkimuksessa, sillä klotsapiinin haittavaikutukset liittyvät niiden pitoisuuteen veressä (2). Lisäksi klotsapiinitutkimuksessa oli pieni otoskoko, jolloin tuloksen merkittävyys jäi tämänkin vuoksi pieneksi. (26)

Olantsapiinilla pienimmissä annoksissa annoslisäykseen liittyvä painonnousu oli jyrkintä. 10 mg annoksen jälkeen painonnousu jatkui lineaarisena, mutta hieman loivempana kuin tätä pienemmillä annoksilla. Suurimmalla olantsapiinin annoksella 40 mg/vuorokausi oli kuitenkin tehty vain yksi tutkimus (n = 195).

Tämän vuoksi kuvaajan muotoa ei voi pitää luotettavana enää 20 mg päiväannoksen jälkeen. Maksimipainonnousu saavutettiin olantsapiinin annoksen ollessa keskimäärin 39,9 mg/vuorokausi. (26)

Suurimmalla osalla tutkituista antipsykooteista painonnousu siis suureni annoksen suurentuessa. Osalla antipsykooteista painonnousun kasvu pysähtyi jollain annoksella tai ainakin maltillistui. Kuitenkin ketiapiinilla, tsiprasidonilla ja sertindolilla painonnousua esiintyi paradoksaalisesti vähemmän suurimmilla annoksilla. Tutkijat arvelivat tälle paradoksaaliselle ilmiölle syyksi sitä, että korkeammilla annoksilla osalla antipsykooteista voi olla näläntunnetta ja liiallista ruokahalua hillitseviä vaikutuksia osittaisen 5-HT_{1A}-agonismin vuoksi. (26)

Taulukko 1. Painonnousun yhteys käytettyyn annokseen. Koostettu lähteestä: Wu ym. (2022) meta-analyysi

Lääkeaine	**Annos, jolla maksimi-painonnousu mg/vrk**	**Keskimääräinen painonnousu tällä annoksella kg**	**Painonnousun kuvaajan muoto**	**Tutkimuksen kesto viikkoa**	**Tutkittavia = N**
Klotsapiini	599,9	3,75	lineaarinen	16	43
Olantsapiini	39,9	3,62	nouseva, mutta loivempi 10 mg/vrk jälkeen	6 (4–8)	3575
Ketiapiini	604,5	1,48	nouseva 600 mg/vrk asti, jonka jälkeen laskeva	6 ja 8	2336
Risperidoni	15,9	1,82	tasoittui 5 mg/vrk jälkeen	6 (4–12)	5244
Aripipratsoli	29,9	0,97	nouseva	4 (4–12)	2694
Paliperidoni	14,9	1,95	nouseva	6 (6–13)	3577
Tsiprasidoni	85,8	1,24	nouseva n.80 mg/vrk asti, jonka jälkeen laskeva	4 ja 6	599
Sertindoli	17,4	3,49	nouseva 17 mg/vrk asti, jonka jälkeen laskeva	5,7 ja 8	712
Asenapiini	14,1	1,5	tasoittui 10 mg/vrk jälkeen	6	1775
Iloperidoni	23,9	2,26	tasoittui 12 mg/vrk jälkeen	4 ja 6	1905
Lurasidoni	60,3	0,51	tasoittui 60 mg/vrk jälkeen	6	3124

3.1.5 Painonnousu on suurinta ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävillä

Painonnousua esiintyy enemmän ensimmäistä kertaa toisen polven antipsykoottia käyttävillä kuin niillä, jotka ovat vaihtaneet aiemmasta antipsykootista tutkittavaan antipsykoottiin. Meta-analyysissa Bak ym. (2021) tutkittiin erikseen antipsykoottia ensimmäistä kertaa käyttäviä ja niitä, jotka vaihtoivat toisesta antipsykootista. Meta-analyysissa huomattiin, että ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävillä esiintyi painonnousua riippumatta heidän käyttämästään antipsykootista. Tämä päti kaikille muille tutkituille

antipsykooteille paitsi paliperidonille, jonka käyttäjillä esiintyi painonnousua vain käytön alussa, mutta ei enää pidemmillä ajanjaksoilla. Havaintoa voi selittää myös se, että antipsykootti on voitu vaihtaa toiseen painonnousun vuoksi. Esimerkiksi olantsapiinista painoneutraalimpaan vaihdettaessa tutkittavan paino voi jopa laskea. (20)

3.1.6 Painonnousun kesto

Painonnousua tutkittaessa on merkityksellistä myös, kuinka pitkään painonnousu jatkuu antipsykoottia käytettäessä. Bak ym. (2021) meta-analyysissa havaittiin, että mitä pidempään antipsykoottia käytettiin, sitä suurempi oli painonnousu. Tämä päti kaikilla antipsykooteilla ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävien ryhmässä. (22) Tämän perusteella on syytä olettaa, että painonnousu voi jatkua koko antipsykootin käyttöajan. Antipsykoottien käyttöajat ovat pitkiä, joten kumulatiivinen painonnousu voi olla merkittävää.

3.1.7 Kalorinsaannin ja näläntunteen lisääntyminen

Painonnousun taustalla olevia tekijöitä selvitettiin Ballon ym. (2018) tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla. Tämä tutkimus on ollut myös osana Bak ym. (2021) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. Olantsapiinia saaneessa koehenkilöiden ryhmässä päivittäinen kalorisaanti nousi n. 25 %. Tutkimuksessa ei havaittu, eroa hiilihydraattien, proteiinin tai rasvan välillä näiden saannin lisääntymisessä, vaan kaikkien saanti nousi yhtä paljon. Tämän lisäksi tutkittavat raportoivat näläntunteen lisääntymistä olantsapiini- ja lumeryhmissä, mutta eivät iloperidoniryhmässä. Sen lisäksi muutosta kalorisaannissa ei havaittu iloperidonia ja lumevalmistetta saaneissa ryhmissä. (27) Olantsapiini saattaa olla yhteydessä näläntunteen ja ruokahalun lisääntymiseen, mikä johtaa lisääntyneeseen energian nauttimiseen ja sitä kautta painonnousuun.

Evers ym. (2016) tutkimuksessa havaittiin, että pelkästään olantsapiinia saaneessa ryhmässä päivittäinen kalorimäärä oli keskimäärin lähes 200 kcal korkeampi kuin myös topiramaattia saaneessa ryhmässä. Erityisesti aamupalalla nautittujen hiilihydraattien määrä oli vain olantsapiinia saaneessa ryhmässä huomattavasti korkeampi. (28) Painonnousu saattaa siis selittyä suuremmalla nautitulla kalorimäärällä.

3.1.8 Painon- ja BMI:n muutosten suuruus

Taulukko 2. Merkittävä painonnousu (≥7 % lähtöpainosta), osuus tutkittavista. Klotsapiinin, paliperidonin, tsiprasidonin ja sertindolin osalta tietoa ei ollut saatavilla.

Lääkeaine	Tulos	Tutkimusaika	Tutkittavia (N)	Tutkimus
Olantsapiini	13,0 %	6	35	Landbloom ym. 2017
	24,1 %	10	140	Wang ym. 2016
	20,3 %	6–8	1329	Kadakia ym. 2021
Ketiapiini	8,8 %	8	147	Gu ym. 2016
	6,9 %	8	2756	Kadakia ym. 2021
Risperidoni 90 mg/kk Risperidoni 120 mg/kk	19,6 % 19,3 %	8	115 117	Nasser ym. 2016
Aripipratsoli	18,0%	52	132	Calabrese ym. 2017
	16,5%	52	379	Calabrese ym. 2018 (uudet käyttäjät)
	11,9%	52	85	Calabrese ym. 2018 (jatkavat käyttäjät)
441 mg/kuukausi	9,7%	12	207	Nasrallah ym. 2016
882 mg/kuukausi	8,7%		208	
	4,7%	8	749	Kadakia ym. 2021 meta-analyysi
Asenapiini 2,5 mg x 2 5 mg x 2	 4,3 % 8,5 %	 6	 52 67	 Landbloom ym. 2017
Iloperidoni	13,6 % 25,2 %	12–24 viikkoa 26 viikkoa	153	Weiden ym. 2016
Lurasidoni	17,4 %	40–52 viikkoa	144	Tandon ym. 2016
	2,4 %	6	485	Kadakia ym. 2021
40 mg 80 mg	5,3 % 1,3 %	6	150 152	Higuchi ym. 2019
Lume	1,4 %	6	147	Higuchi ym. 2019
	4,1 %	6	60	Landbloom ym. 2017
	1,4 %	10	70	Wang ym. 2016
	2,7 %	8	147	Gu ym. 2016
	12,9 %	52	38	Calabrese ym. 2017
	5,8%	12	207	Nasrallah ym. 2016
	5,4 %	8	118	Nasser ym. 2016

Taulukko 3. BMI:n muutos (kg/m^2). Klotsapiinin, sertindolin, asenapiinin ja iloperidonin osalta tietoa ei ollut saatavilla

Lääkeaine	Tulos (kg/m^2) ± SD	Tutkimusaika (viikkoa)	Tutkittavia N	Tutkimus
Olantsapiini	1,4 ± 1,0	12	27	Wang ym. 2017
	1,06 ± 0,90	12	41	Wang ym. 2022
Ketiapiini	3,5	156	62	Vazquez-Bourgon ym. 2020
Risperidoni	3,721	52	91	Vazquez-Bourgon ym. 2022
Risperidoni	0,45	6	190	Feng ym. 2020
Aripipratsoli	4,0	156	78	Vazquez-Bourgon ym. 2020
	3,189	52	86	Vazquez-Bourgon ym. 2022
Paliperidoni 3kk välein, eurooppalaiset	0,4 ± 2,25	65	248	Savitz ym. 2016
Paliperidoni 1kk välein, eurooppalaiset	0,8 ± 2,12		237	
Paliperidoni 3kk välein, aasialaiset	1,13 ± 2,45		167	
Paliperidoni 1kk välein, aasialaiset	1,50 ± 2,45		170	
Paliperidoni	0,82 ± 1,09	12	45	Wang ym. 2022
Tsiprasidoni	0,0 ± 0,8	12	30	Wang ym. 2017
	2,4	156	62	Vazquez-Bourgon ym. 2020
Lurasidoni	0,20	6	194	Feng ym. 2020

3.1.9 Diagnoosin ja antipsykootin yhteys painonnousussa

Suurimmassa osassa tutkimuksia valtaosa tutkittavista on ollut skitsofreniaa sairastavia. Tämän vuoksi tilastollisesti merkittäviä yhteyksiä diagnoosin ja käytetyn antipsykootin välille painonnousuun liittyen ei esiintynyt. Myös Bak ym. 2021 meta-analyysissa todettiin, että antipsykootteihin liittyvällä painonnousulla ja diagnoosilla ei ollut tilastollista yhteyttä. Kuitenkin havaittiin viitteitä siitä, että antipsykootit ja potilaiden psykiatriset diagnoosit eivät mahdollisesti ole täysin riippumattomia toisistaan korkeiden efektikokojen takia. (20)

3.1.10 Yhteys kolesteroli- ja glukoosiarvojen muutoksiin

Painonnousun lisäksi antipsykoottien käyttöön liitetään tutkimuksissa veren kolesteroli- ja glukoosiarvojen huonontumista (24,29). Suurin muutos havaittiin hyperkolesterolemiasta kärsivien osuudessa (23,2 % vs.

41,7 %) sekä hypertriglyseridemian esiintyvyydessä (5,8 % vs. 23,0 %). Lisäksi löydettiin tilastollisesti merkittäviä muutoksia LDL-kolesteroliarvoissa sekä insuliiniarvoissa. (24)

Kadakia ym. 2021 meta-analyysissa olantsapiinin havaittiin liittyvän lumevalmistetta merkittävämpää kokonaiskolesteroliarvon nousua. Merkittäviä muutoksia triglyseridеissä, LDL-kolesterolissa tai glukoosissa ei havaittu eikä myöskään muilla tutkituilla toisen polven antipsykooteilla. (21) Toisaalta käyttöaika tässä meta-analyysissa käsitellyissä tutkimuksissa oli todella lyhyt: 6–8 viikkoa. On siis mahdollista, että pidemmällä käyttöajalla olisi kehittynyt enemmän metabolisia haittoja. Siksi on merkittävää, että jo lyhyellä käyttöajalla olantsapiinin havaittiin liittyvän kokonaiskolesterolin nousuun.

3.2 Klotsapiini, olantsapiini ja ketiapiini

Taulukko 4. Painonmuutos keskimäärin. Klotsapiini, olantsapiini, ketiapiini ja lume

Lääkeaine	Tulos (kg)	Tutkimusaika (viikkoa)	Tutkimus	Tutkittavien määrä = N
Klotsapiini	6,21	>38	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit)	207
	3,29	<6	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	520
	3,77	6–16		934
	3,94	16–38		1025
	10,9	>38		267
Olantsapiini	3,34	<6	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit)	1101
	5,03	6–16		844
	3,44	16–38		316
	9,06	>38		574
	2,22	<6	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	5596
	2,88	6–16		9129
	2,64	16–38		7476
	3,30	>38		4171
	2,40 ± 0,53	2	Evers ym. 2016	15
	2,88	6–8	Kadakia ym. 2021 meta-analyysi	1329
	2,97 ± 2,60	12	Wang ym. 2022	41
	3,2	4	Ballon ym. 2018	7
Ketiapiini	2,96	<6	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit)	68
	1,81	6–16		525
	3,02	16–38		117
	6,14	>38		317
	1,10	<6	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	1323
	1,43	6–16		3487
	1,43	16–38		1555
	1,15	>38		799
	1,17	8	Kadakia ym. 2021 meta-analyysi	2756
Lume	0,05	<6	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit)	547
	0,33	6–16		1135
	-0,91	16–38		218
	-0,12	>38		120
	0,03	<6	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	2936
	0,25	6–16		2157
	-0,12	16–38		1483
	-1,01	>38		688
	-1,10	6	Higuchi ym. 2019	147
	2,85	8	Nasser ym. 2016	118
	1,5 (SD 6,1)	52	Calabrese ym. 2017	133
	0,01	12	Nasrallah ym. 2016	207

3.2.1 Klotsapiini

Klotsapiini liittyy merkittävään painonnousuun etenkin, kun siihen vaihdetaan toisesta antipsykootista. Klotsapiinin havaittiin olevan yhteydessä kaikkein voimakkaimpaan painonnousuun kaiken pituisilla tutkimusjaksoilla Bak ym. 2021 meta-analyysissa. Painonnousu oli merkittävää jo alle kuuden viikon pituisilla tutkimusjaksoilla. Pisimmillä, yli 38 viikon jaksoilla paino oli noussut huomattavasti, 10,9 kg (95 % luottamusväli 7,59–14,21). Keskimääräinen painonmuutos ja seuranta-aika klotsapiinin käytön yhteydessä on esitelty tarkemmin taulukossa 4. (20)

Klotsapiini oli yhteydessä kohonneeseen verensokeriin Zhang ym. (2017) meta-analyysissa. Klotsapiini oli kolmen eniten verensokerin nousuun liittyvän antipsykootin joukossa. Klotsapiinin käyttäjille kehittyi diabetes todennäköisemmin kuin muiden antipsykoottien (paitsi olantsapiinin) käyttäjille. (23)

3.2.2 Olantsapiini

Keskimääräinen painonmuutos olantsapiinin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 4. Merkittävää painonnousua kokeneiden osuus olantsapiinin käyttäjistä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 2. BMI:n muutos ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 3.

3.2.2.1 **Meta-analyysit**

Lukuisissa tutkimuksissa olantsapiinin käyttöön on liitetty erittäin merkittävää painonnousua (8,9). Kadakia ym. (2021) meta-analyysissa olantsapiini oli yhteydessä kaikkein merkittävimpään painonnousuun. Ero olantsapiinin ja muiden antipsykoottien välillä oli merkittävä. Lyhyilläkin tutkimusajoilla, 6–8 viikossa, tutkittavien paino nousi keskimäärin 2,88 kg. (21)

Olantsapiinin havaittiin olevan yhteydessä toiseksi suurimpaan painonnousuun heti klotsapiinin jälkeen Bak ym. (2021) meta-analyysissa. Kaikilla muillakin tutkittavilla antipsykooteilla, paitsi tsiprasidonilla esiintyi painonnousua toisesta antipsykootista vaihdettaessa. Kuitenkin olantsapiinin kohdalla painonnousu oli erityisen merkittävää ja muilla vain lievää. (20)

Myös Wu ym. (2022) meta-analyysissa havaittiin olantsapiinin olevan yhteydessä merkittävään painonnousuun. Painonnousu oli merkittävää, vaikka tutkimukset olivat lyhyitä, 4–8 viikkoa (keskimäärin 6

viikkoa) pitkiä. Erityisen jyrkkää painonnousu oli pienillä annoksilla olantsapiinia, jos käyttöaiheena olivat skitsofrenian negatiiviset oireet. Tällöin painonnousu oli maksimissaan 5,79 kg. (26)

Olantsapiini oli antipsykooteista ainoa, joka linkitettiin merkittävään verensokeritasojen nousuun Zhang ym. (2017) tutkimuksessa. Olantsapiini oli paitsi lumevalmistetta myös tsiprasidonia, lurasidonia ja risperidonia merkittävästi verensokeriin vaikuttavampi. Olantsapiinin käyttäjille kehittyi diabetes todennäköisemmin kuin muiden antipsykoottien (paitsi klotsapiinin) käyttäjille. (23)

3.2.2.2 **Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Olantsapiinin käytön yhteydessä esiintyy merkittävää ja nopeaa painonnousua. Olantsapiinin käyttö on yhdistetty tilastollisesti merkittävään painonnousuun jo lyhyellä neljän viikon käyttöajalla. Jopa 57 % terveistä ja normaalipainoisista vapaaehtoisista koehenkilöistä (N=7) koki merkittävää painonnousua (≥7 % lähtöpainosta), kun lumeryhmässä sitä ei kokenut yksikään koehenkilö (N=10). Pienestä koehenkilöiden määrästä huolimatta painonnousun ja olantsapiinin käytön välinen yhteys oli tilastollisesti merkittävä (p=0,002). (27)

Evers ym. (2016) tutkimuksessa terveet vapaaehtoiset saivat olantsapiinia ja lumevalmistetta tai olantsapiinia ja topiramaattia 14 vuorokauden ajan. Topiramaattia käytettiin hillitsemään olantsapiinin käyttöön liittyvää painonnousua. Hoidon aikana pelkästään olantsapiinia saaneen ryhmän painonnousu oli 14 päivän kohdalla keskimäärin yli kaksinkertainen (2,40 ± 0,53 kg vs. 1,08 ± 0,37 kg) olantsapiinia ja topiramaattia käyttävien ryhmään nähden. (28)

3.2.2.3 **Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

Olantsapiinin käyttöön liittyi merkittävää painonnousua Wang ym. (2022) tutkimuksessa. Tutkittavien paino nousi keskimäärin 2,97 ± 2,6 kg. Olantsapiinin käyttäjillä painonnousussa ei havaittu eroa paliperidonin käyttäjiin, mutta vyötärönympärys olantsapiinin käyttäjillä kasvoi enemmän kuin paliperidonin käyttäjillä. Vyötärön ympärys kasvoi olantsapiinin käyttäjillä 3,23 ± 2,48 cm (p=0,030). (14)
Olantsapiinin käyttöön liittyy merkittävää kolesteroliarvojen nousua (p<0,001) (29).

3.2.2.4 **Lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Olantsapiinin käyttöön liittyy huomattavasti enemmän merkittävää painonnousua kuin lumevalmisteen käyttöön kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoa sairastavilla potilailla Wang ym. 2016 tutkimuksessa (30).

3.2.3 Ketiapiini

Keskimääräinen painonmuutos ketiapiinin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 4. Merkittävää painonnousua kokeneiden osuus ketiapiinin käyttäjistä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 2. BMI:n muutos ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 3.

3.2.3.1 **Meta-analyysit**

Kadakia ym. (2021) meta-analyysissa ketiapiinia käyttävillä oli toiseksi eniten painonnousua, vain olantsapiinia käyttävillä oli enemmän. Painonnousu oli merkittävästi suurempaa kuin lumevalmisteen, aripipratsolin tai lurasidonin käyttäjillä. Painonnousu oli keskimäärin 1,17 kg lyhyillä 6–8 viikon tutkimusjaksoilla. (21) Bak ym. (2021) meta-analyysissa ketiapiinin havaittiin olevan yhteydessä merkittävään painonnousuun ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävillä. (20)

3.2.3.2 **Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Ketiapiinin on havaittu liittyvän merkittävään painonnousuun (≥7% lähtöpainosta) enemmän kuin lumevalmisteen käytön (31).

3.2.4 Aripipratsoli ja tsiprasidoni

Taulukko 5. Painonmuutos keskimäärin. Aripipratsoli, triprasidoni, lume

Lääkeaine	Tulos (kg)	Tutkimusaika (viikkoa)	Tutkimus	Tutkittavien määrä = N
Aripipratsoli	0,28 1,59 2,39 3,31	<6 6–16 16–38 >38	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit)	311 878 129 349
	0,34 -0,19 -0,65 0,04	<6 6–16 16–38 >38	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	1152 738 1595 3109
	9,208	52	Vazquez-Bourgon ym. 2022 (ensipsykoosia sairastavat)	86
Aripipratsoli 400 mg/kk	1,3 (SD 5,9)	52	Calabrese ym. 2017	132
Aripipratsoli	7,0	52	Calabrese ym. 2018 (uudet käyttäjät)	379
	4,8	52	Calabrese ym. 2018 (jatkavat käyttäjät)	85
Aripipratsoli lauroksiili 441 mg/kuukausi	0,74	12	Nasrallah ym. 2016	207
Aripipratsoli lauroksiili 882 mg/kuukausi	0,86			208
Aripipratsoli	0,20	8	Kadakia ym. 2021 meta-analyysi	749
Tsiprasidoni	0,37 0,32 0,50 2,18	<6 6–16 16–38 >38	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit)	204 258 89 223
	-0,65 -0,25 -1,24 -3,25	<6 6–16 16–38 >38	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	228 710 596 365
Lume	0,05 0,33 -0,91 -0,12	<6 6–16 16–38 >38	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit	547 1135 218 120
	0,03 0,25 -0,12 -1,01	<6 6–16 16–38 >38	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	2936 2157 1483 688
	-1,10	6	Higuchi ym. 2019	147
	2,85	8	Nasser ym. 2016	118
	1,5 (SD 6,1)	52	Calabrese ym. 2017	133
	0,01	12	Nasrallah ym. 2016	207

3.2.5 Aripipratsoli

Keskimääräinen painonmuutos aripipratsolin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 5. Merkittävää painonnousua kokeneiden osuus aripipratsolin käyttäjistä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 2. BMI:n nousu ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 3.

3.2.5.1 **Meta-analyysit**

Aripipratsolia pidetään yhtenä painoneutraaleimmista vaihtoehdoista (8,9). Tämän vahvistaa muun muassa Kadakia ym. (2021) meta-analyysi, jossa aripipratsolin ei havaittu nostavan painoa lumevalmistetta enempää (21). Meduri ym. (2016) meta-analyysissa käsiteltiin tutkimuksia painonnoususta aripipratsolin käyttöön liittyen. Tutkittavat käyttivät aripipratsolia ainoana lääkkeenä 4–12 viikon ajan ja heitä verrattiin joko lumevalmisteen käyttäjiin (kaksi tutkimusta, 727 osallistujaa) tai toisen lääkkeen käyttäjiin (kaksi tutkimusta, 402 osallistujaa). Viidessä tutkimuksessa (yhteensä 700 osallistujaa) vertailuryhmää ei ollut. Aripipratsolin käyttöön ei liittynyt enempää painonnousua (painonnousu yli 7 % lähtöpainosta) kuin lumevalmisteeseen tai muihin tutkittaviin lääkkeisiin litiumiin ja haloperidoliin. Kaikissa ryhmissä painonnousua esiintyi alle 15 %:lla tutkittavista. (34) Myöskään Wu ym. (2022) meta-analyysissa aripipratsoliin ei liittynyt lumevalmistetta suurempaa painonnousua (26).

Bak ym. (2021) meta-analyysissa tutkittiin eroja painonnousussa silloin, kun kyseessä oli tutkittavien ensimmäinen antipsykootti ja silloin, kun kyseessä oli vaihto toisesta antipsykootista. Toisesta antipsykootista aripipratsoliin vaihdettaessa, tutkittavien paino ei keskimäärin noussut. Sen sijaan tutkittavien paino nousi merkittävästi, jos aripipratsoli oli heidän ensimmäinen koskaan käyttämänsä antipsykootti. (20) Tämä on yllättävää, koska aripipratsolia pidetään yleisesti yhtenä painoneutraaleimmista vaihtoehdoista (9). Tästä herää kysymys, onko suurin osa tutkimuksista aripipratsolilla tehty toisesta antipsykootista vaihtaville. Tällöin tutkittavat ovat saattaneet kokea merkittävää painonnousua jo edellisen antipsykootin aikana, mikä saa aripipratsolin vaikuttamaan painon kannalta edullisemmalta. Vaikuttaa siltä, että aripipratsoli nostaa painoa, jos se on ensimmäinen käytetty antipsykootti, mutta ei nosta, jos siihen vaihdetaan toisesta antipsykootista.

3.2.5.2 **Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Aripipratsolin käyttö ei näytä kliinisesti merkittävästi lisäävän riskiä muille metabolisille muutoksille kuin painonnousulle. Aripipratsoli lauroksiililla ei ollut lumevalmistetta suurempaa yhteyttä kolesteroli- tai glukoosiarvojen muutoksiin Nasrallah ym. (2016) tutkimuksessa. Aripipratsolin käyttäjien paino sen sijaan

nousi enemmän kuin lumevalmisteen käyttäjien. Merkittävää painonnousua (≥7 %) kokeneiden määrä oli korkeampi aripipratsolin kuin lumevalmisteen käyttäjillä. Tämä tutkimus on ollut myös osana Bak ym. (2021) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. (35)

3.2.5.3 **Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

Aripipratsolin käyttöön liittyi yhtä merkittävää painonnousua kuin risperidonin käyttöön 1 vuoden tutkimusajalla ($p<0,05$). Puolet (5 kg) koko vuoden painonnoususta tapahtui jo ensimmäisten 3 kuukauden käytön aikana, mikä vastasi jo merkittävää painonnousua (≥7 %) lähtöpainoon verrattuna. Lisäksi aripipratsolin käytön aikana metabolisesta oireyhtymästä kärsivien osuus nousi 9,2 %, muutos oli tilastollisesti merkittävä ($p=0,027$). Metabolinen haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin risperidonilla. (17)

3.2.5.4 **Lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Painonnousua haittavaikutuksena koki 10,6 % tutkittavista Calabrese ym. (2018) tutkimuksessa. Painonnousu jäi vähäiseksi, keskimäärin noin 1 kg tai alle. Tämä tutkimus on ollut myös osana Bak ym. (2021) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. (10)

Pitkässä 52 viikon tutkimuksessa aripipratsolia käyttävistä raportoi haittavaikutuksena painonnousua 23,5 % (N=132). Painonnousu oli yleisin raportoitu haittavaikutus. Toisaalta painonnousu oli yleisin raportoitu haittavaikutus myös lumeryhmässä, jossa sitä koki 18,0 % (N=133). Lumeryhmässä paino nousi itse asiassa keskimäärin enemmän kuin aripipratsoliryhmässä. On kuitenkin huomattava, että lumeryhmä käytti myös alun perin aripipratsolia ennen lopullisten ryhmien jakoa ja aripipratsolin lopettamista. (36) Aripipratsolin käytöllä on saattanut olla vaikutusta painonnousuun myös lumeryhmässä, koska he käyttivät aripipratsolia ennen tutkimusjaksoa.

Merkittävää painonnousua esiintyi kuitenkin aripipratsoliryhmässä enemmän. Lumeryhmässä merkittävää (≥7 % lähtöpainosta) painonnousua esiintyi 17 tutkittavalla ja merkittävää painon laskua (≥7 %) 16 tutkittavalla. Sen sijaan aripipratsolia saaneessa ryhmässä merkittävää painonnousua esiintyi 23 tutkittavalla ja merkittävää painonlaskua 12 tutkittavalla. (36) Aripipratsoliryhmässä koettu merkittävä painonnousu ei siis voi johtua normaalista vaihtelusta tai esimerkiksi psyykkisestä sairaudesta itsestään.

3.2.6 Tsiprasidoni

Keskimääräinen painonmuutos tsiprasidonin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 5. BMI:n muutokset tsiprasidonia käytettäessä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 3.

3.2.6.1 **Meta-analyysit**

Toisesta antipsykootista tsiprasidoniin vaihdettaessa, paino saattaa jopa laskea etenkin pitkällä käyttöajalla. Tässä oli merkittävä ero myös lumeryhmään, jossa paino pysyi ennallaan tai painonlasku oli vähäinen. Tämä asettaa tsiprasidonin todella edulliseen asemaan muihin antipsykootteihin nähden. Kaikki muut tutkitut antipsykootit nimittäin liitettiin painonnousuun, kun niihin vaihdettiin toisesta antipsykootista. Kuitenkin ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävät kokivat painonnousua myös tsiprasidoniryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä pitkällä, yli 38 viikon käyttöajalla. Nämä tulokset todettiin Bak ym. (2021) meta-analyysissa. (20)

Tsiprasidonilla vaikuttaa olevan edullinen profiili myös verensokerin kannalta. Zhang ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin sen vaikutusten verensokeriin olevan minimaaliset. (23)

3.2.6.2 **Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

Metabolisia haittavaikutuksia seurattiin kolme vuotta Vazquez-Bourgon ym. (2020) tutkimuksessa. Tutkimuksessa osallistujat jaettiin satunnaisesti tsiprasidonia, ketiapiinia ja aripipratsolia käyttäviin ryhmiin. Tsiprasidonin käyttäjillä esiintyi huomattavasti vähemmän painonnousua kuin aripipratsolia käyttävillä, ja myös jonkin verran vähemmän kuin ketiapiinia käyttävillä. Kolmen vuoden jälkeen BMI:n nousu oli tsiprasidonin käyttäjillä keskimäärin 2,4 yksikköä, ketiapiinin käyttäjillä 3,5 yksikköä ja aripipratsolin käyttäjillä 4,0 yksikköä. (24)

Tsiprasidonia verrattiin olantsapiiniin Wang ym. (2017) tutkimuksessa 12 viikon ajan. Tsiprasidonin käyttäjien (N=30) BMI:n muutos oli 0,0 ± 0,8 ja painonmuutos -0,1 ± 2,3 kg. Kun taas olantsapiinin käyttäjillä (N=27) BMI:n muutos oli 1,4 ± 1,0 ja painonmuutos 3,9 ± 2,6 kg. Ero on tilastollisesti merkittävä ($p<0,001$). Tsiprasidonin käyttäjillä oli myös olantsapiinin käyttäjiä paljon edullisemmat muutokset kokonaiskolesteroli-, HDL-, ja glukoosiarvoissa. Erot olivat tilastollisesti merkittäviä. Tämä tutkimus on ollut myös osana Bak ym. (2021) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. (37)

3.3 Risperidoni, sertindoli, asenapiini ja lurasidoni

Taulukko 6. Painonmuutos keskimäärin. Risperidoni, sertindoli, asenapiini, lurasidoni, lume

Lääkeaine	Tulos (kg)	Tutkimusaika (viikkoa)	Tutkimus	Tutkittavien määrä = N
Risperidoni	3,35	<6	Bak ym. 2021	284
	4,08	6–16	(antipsykootti-naiivit)	151
	5,19	16–38		194
	7,81	>38		446
	1,57	<6	Bak ym. 2021	1285
	1,54	6–16	(antipsykoottia vaihtavat)	5457
	1,75	16–38		10519
	1,89	>38		2974
	10,502	52	Vazquez-Bourgon ym. 2022	91
Risperidoni 90 mg/kk	5,148	8	Nasser ym. 2016	115
Risperidoni 120 mg/kk	4,69			117
Sertindoli	3,02	6–16	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	302
Asenapiini	0,96	<6	Bak ym. 2021	796
	-0,16	16–38	(antipsykoottia vaihtavat)	710
	1,10	>38		1474
5–10 mg/vrk	1,09±0,9	6	Nagesh ym. 2017	12
15–20 mg/vrk	3,56±0,9			12
Lurasidoni	0,46	<6	Bak ym. 2021	1511
	0,17	16–38	(antipsykoottia vaihtavat)	1073
	- 0,6	40–52	Tandon ym. 2016	144
	0,34	6	Kadakia ym. 2021 meta-analyysi	485
Lurasidoni 40 mg	-0,45	6	Higuchi ym. 2019	150
Lurasidoni 80 mg	-0,37			152
Lume	0,05	<6	Bak ym. 2021	547
	0,33	6–16	(antipsykootti-naiivit	1135
	-0,91	16–38		218
	-0,12	>38		120
	0,03	<6	Bak ym. 2021	2936
	0,25	6–16	(antipsykoottia vaihtavat)	2157
	-0,12	16–38		1483
	-1,01	>38		688
	-1,10	6	Higuchi ym. 2019	147
	2,85	8	Nasser ym. 2016	118
	1,5 (SD 6,1)	52	Calabrese ym. 2017	133
	0,01	12	Nasrallah ym. 2016	207

3.3.1 Risperidoni

Keskimääräinen painonmuutos risperidonin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 6. Merkittävää painonnousua kokeneiden osuus risperidonin käyttäjistä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 2. BMI:n muutos ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 3.

3.3.1.1 **Meta-analyysit**

Risperidonin käyttöön liittyi merkittävää painonnousua ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävillä Bak ym. 2021 meta-analyysissa (20).

3.3.1.2 **Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Risperidonin käyttöön liittyi haittavaikutuksena painonnousua enemmän kuin lumevalmisteen käyttöön Nasser ym. (2016) tutkimuksessa. Tämä tutkimus on ollut myös osana Wu ym. (2022) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. Painonnousua raportoi haittavaikutuksena huomattavasti harvempi kuin sitä koki. Korkeamman annoksen käyttäjistä 12,8 % (N=117) raportoi painonnousua, vaikka todellisuudessa 42,1 %:n paino nousi merkittävästi (≥7 % lähtöpainosta). Vastaavasti matalamman annoksen käyttäjistä 13,0 % (N=115) raportoi painonnousua, mutta paino nousi merkittävästi 32,7 %:lla. Sen sijaan lumevalmisteen käyttäjistä vain 3,4 % (N=118) ilmoitti kokevansa haittavaikutuksena painonnousua, vaikka todellisuudessa 18,0 %:n paino nousi merkittävästi. Kaikkien tutkittavien paino nousi tutkimuksen aikana jonkin verran. Niiden tutkittavien, joiden paino nousi jopa yli 10 % lähtöpainosta, osuus tutkittavista oli 19,3 % korkealla annoksella ja 19,6 % matalalla annoksella sekä 5,4 % lumevalmisteella. Keskimääräinen painonmuutos ryhmässä on esitelty taulukossa 6. (32) Huomattavaa on, että tutkittavat olivat lähtötilanteessa keskimäärin ylipainoisia (lähtö-BMI ryhmissä keskimäärin 29–31), mutta kokivat silti merkittävää painonnousua jo lyhyellä 8 viikon tutkimusajalla. Mielenkiintoista on myös se, miten vähän painonnousua raportoitiin haittavaikutuksena, vaikka merkittävääkin painonnousua koki todellisuudessa todella moni.

3.3.1.3 **Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

Painonnousu oli yksi merkittävimmistä lääkityksen keskeytymiseen johtaneista syistä Noordsy ym. (2017) tutkimuksessa (15).

Sekä risperidonin että aripipratsolin käyttöön liittyi yhden vuoden käytön jälkeen merkittävää painonnousua Vazquez-Bourgon ym. (2022) tutkimuksessa $p<0,05$. Ensimmäisen kolmen kuukauden aikana

paino nousi keskimäärin 5,6 kg ja seuraavien yhdeksän kuukauden aikana vielä 5 kg lisää. Ensimmäisen kolmen kuukauden aikana tapahtunut painonnousu oli jo merkittävää (≥7 % lähtöpainosta). (17) Risperidonin käyttöön liittyy vähemmän painonnousua kuin olantsapiinin käyttöön (15).

3.3.1.4 **Lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Risperidonin käyttöön liittyi lumevalmistetta enemmän painonnousua Correll ym. (2020) tutkimuksessa. Painonnousua raportoi kerran kuussa 75 mg risperidonia saaneessa ryhmässä keskimäärin 3,5 % (N=144), 100 mg saaneessa 4,1 % (N=146) ja lumevalmistetta saaneessa 1,4 % (N=147). Tämä tutkimus on ollut myös osana Wu ym. (2022) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. (33)

3.3.2 Sertindoli

Keskimääräinen painonmuutos sertindolin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 6. Sertindolista oli mukana vain kaksi tutkimusta (N=302) Bak ym. (2021) meta-analyysissa. Siinä toisesta antipsykootista sertindoliin vaihtavat kokivat keskimäärin 3,02 kg painonnousun 6–16 viikon tutkimusajoilla. Tulos oli tilastollisesti merkittävä (p=0,001). Tämä oli kolmanneksi suurin painonnousu toisesta antipsykootista vaihtavien ryhmässä, heti klotsapiinin ja olantsapiinin jälkeen. (20)
Wu ym. (2022) meta-analyysissa (N=712) sertindolin käyttäjät kokivat keskimäärin 3,49 kg painonnousun 5–8 viikon tutkimusajoilla. Myös tässä tutkimuksessa sertindoli oli kolmanneksi eniten painoa nostava, klotsapiinin ja olantsapiinin jälkeen. (26)

Sertindolin havaittiin olevan yhteydessä kohonneeseen verensokeriin. Sertindoli oli kolmen eniten verensokerin nousuun liittyvän antipsykootin joukossa, olantsapiinin ja klotsapiinin kanssa. (23)

3.3.3 Asenapiini

Keskimääräinen painonmuutos asenapiinin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 6. Merkittävää painonnousua kokeneiden osuus asenapiinin käyttäjistä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 2.

3.3.3.1 **Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Asenapiinin käyttöön liittyi vähemmän painonnousua kuin olantsapiinin käyttöön Durgam ym. (2017) tutkimuksessa. Keskimääräinen painonnousu ja merkittävää painonnousua kokeneiden osuus oli

asenapiinia saaneilla pienempi kuin olantsapiinia saaneilla. Todennäköisesti tutkittavien henkilöiden pienen määrän (N=120) vuoksi tulokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä. (38) Vaikka tulokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä, tulokset ovat linjassa muiden tutkimusten kanssa.

3.3.3.2 **Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

Maitra ym. (2020) tutkimuksessa asenapiinia (N=39) verrattiin olantsapiiniin (N=38) skitsofreniaa sairastavilla. Asenapiinin käyttöön liittyi merkittävästi vähemmän kokonaiskolesterolin nousua kuin olantsapiinin käyttöön (p=0,001). Molemmissa ryhmissä esiintyi tilastollisesti merkittävää nousua seerumin triglyserideissä (molemmissa ryhmissä p<0,001), LDL-kolesterolissa (molemmissa ryhmissä p<0,001) ja VLDL-kolesterolissa (molemmissa ryhmissä p<0,001). HDL-kolesteroliarvo laski molemmilla ryhmillä (asenapiinilla p= 0,019 ja olantsapiinilla p=0,049). Asenapiiniryhmässä esiintyi vähemmän painonnousua (N=3) kuin olantsapiiniryhmässä (N=10), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä (p=0,675). (29) Tulos ei todennäköisesti ollut tilastollisesti merkittävä pienen ryhmäkoon takia. Tutkimuksessa on myös se puute, että se ei ollut kaksoissokkoutettu.

Asenapiinin käyttöön liittyvä painonnousu näyttää Nagesh ym. (2017) tutkimuksen mukaan olevan annosriippuvaista. Tutkimukseen osallistui 51 akuutista psykoosista tai skitsofreniasta kärsivää potilasta. Kuuden viikon käytön jälkeen annoksella 5-10 mg/vuorokausi painonnousua esiintyi 1,09±0,9 kg, mutta annoksella 15-20 mg/vuorokausi 3,56±0,9 kg. Ero on tilastollisesti merkittävä (p<0,001). Tämä tutkimus on ollut myös osana Bak ym. (2021) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. (39)

3.3.3.3 **Lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Asenapiinin käyttöön liittyi vähemmän painonnousua kuin olantsapiinin käyttöön 42 käyttöpäivän jälkeen Landbloom ym. (2017) tutkimuksessa. Ero oli tilastollisesti merkittävä (p=0,0491). Sen sijaan niiden osuus, joiden paino nousi merkittävästi (≥7 %), ei vaihdellut tilastollisesti merkittävästi asenapiinin, olantsapiinin ja lumevalmisteen käyttäjäryhmien välillä (p>0,09). (40) Tutkimusryhmät olivat melko pienet ja kaikissa ryhmissä oli paljon keskeyttäneitä, joten merkittävää painonnousua kokeneiden määrä jäi pieneksi. Tämä todennäköisesti vaikutti siihen, että erot eivät olleet tilastollisesti merkittäviä, vaikka eroja olikin havaittavissa. Tulokset yli 7 % painononnousua kokeneiden osuuksista esitetty taulukossa.

3.3.4 Lurasidoni

Keskimääräinen painonmuutos lurasidonin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 6. Merkittävää painonnousua kokeneiden osuus lurasidonin käyttäjistä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 2. BMI:n muutos ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 3.

3.3.4.1 **Meta-analyysit**

Lurasidonin on lukuisissa tutkimuksissa havaittu liittyvän pienimpään painonnousuun (8,9). Kadakia ym. (2021) meta-analyysissa lurasidonin ei havaittu nostavan painoa lumevalmistetta enempää (21). Myöskään Wu ym. (2022) meta-analyysissa lurasidonin käyttöön ei liittynyt lumevalmistetta merkittävämpää painonnousua (26).

Sen sijaan Zheng ym. (2018) meta-analyysissa havaittiin lurasidonin käytön olevan yhteydessä lumevalmisteen käyttöä suurempaan painonnousuun. Lurasidonia käyttäneillä oli enemmän merkittävää painonnousua (≥7 % lähtöpainosta) kuin lumevalmistetta käyttäneillä. Ero oli tilastollisesti merkittävä ($p=0,02$). (42)

Bak ym. (2021) meta-analyysissa havaittiin, että vaikka tutkittava vaihtaisi painonnousua koettuaan toiseen, painoneutraalimpaan antipsykoottiin, hänen painonsa ei välttämättä laske. Lurasidonin käyttäjillä havaittiin vähemmän painonnousua kuin monilla muilla painoneutraaleina pidetyillä, mutta tulosten varmistaminen vaatii vielä lisää tutkimusta. (20) Verensokeriin lurasidonilla ei vaikuta olevan lumevalmistetta suurempaa vaikutusta (23).

3.3.4.2 **Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

Lurasidonia käyttävillä oli merkittävästi vähemmän painonnousua kuin risperidonia käyttävillä Feng ym. (2020) tutkimuksessa jo kuuden viikon tutkimusajalla ($p<0,05$). Haittavaikutuksena painonnousua raportoi vain 0,5 % lurasidonin käyttäjistä, kun taas risperidonin käyttäjistä sitä koki 5,2 %. BMI:n muutokset on esitelty taulukossa 3 Lisäksi lurasidonilla oli edullisempi vaikutus veren glukoosiarvoihin kuin risperidonilla (-0,3 mg/dl vs. +1,1 mg/dl, $p<0,05$). Kokonaiskolesterolissa ja muissa kolesterolifraktioissa eroa ei havaittu. (43)

3.3.4.3 **Lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

Tandon ym. (2016) tutkimuksessa lurasidonin käyttäjistä koki haittavaikutuksena painonnousua 2,1 % ensimmäisten 12–24 käyttöviikon aikana. Niistä, jotka jatkoivat lurasidonin käyttöä seuraavat 28 viikkoa, 3,5 % raportoi haittavaikutuksena. Kuitenkin myös niistä, jotka jatkoivat 28 viikkoa lurasidonin sijaan lumevalmisteen käyttöä, painonnousua raportoi haittavaikutuksena 2,8 %. Koko tutkimuksen ajan lurasidonia käyttäneessä ryhmässä keskimääräinen painonmuutos oli -0,6 kg ja merkittävää painonnousua ja -laskua esiintyi lähes yhtä paljon (17,4 % ja 16,7 %). Vaikutus kokonaiskolesteroliin ja veren triglyserideihin oli keskimäärin negatiivinen (-1.0 mg/dl kumpaankin). Vaikutus veren glukoosiin oli keskimäärin neutraali. (44)

Higuchi ym. (2019) tutkimuksessa painonnousu ei ollut yleisimpien haittavaikutusten joukossa lurasidonin käyttäjillä. Lurasidonilla ei ollut lumevalmistetta merkittävämpää yhteyttä painonnousuun. Samoin eroa lumevalmistetta käyttäneisiin ei ollut kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin, triglyseridien tai verensokerin muutosten suhteen. (45)

3.4 Paliperidoni ja iloperidoni

Taulukko 7. Painonmuutos keskimäärin. Paliperidoni, iloperidoni, lume

Lääkeaine	Tulos (kg)	Tutkimusaika (viikkoa)	Tutkimus	Tutkittavien määrä = N
Paliperidoni	1,24	6–16	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit)	91
	0,96	<6	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	1984
	1,16	6–16		4917
	0,88	16–38		3761
	2,69	>38		1583
Paliperidoni 3kk välein, eurooppalaiset	1,3 (SD=6,52)	65	Savitz ym. 2016	253
Paliperidoni 1kk välein, eurooppalaiset	2,3 (SD= 6,13)			245
Paliperidoni 3kk välein, aasialaiset	3,08 (SD=6,64)			170
Paliperidoni 1kk välein, aasialaiset	4,03 (SD=6,56)			174
Paliperidoni	2,03 ± 2,76	12	Wang ym. 2022	45
Iloperidoni	1,75	<6	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	1295
	0,72	6–16		531
8–12 mg/vrk	1,14±0,97	6	Nagesh ym. 2017	13
18–24 mg/vrk	3,36±1,81			13
Lume	0,05	<6	Bak ym. 2021 (antipsykootti-naiivit	547
	0,33	6–16		1135
	-0,91	16–38		218
	-0,12	>38		120
	0,03	<6	Bak ym. 2021 (antipsykoottia vaihtavat)	2936
	0,25	6–16		2157
	-0,12	16–38		1483
	-1,01	>38		688
	-1,10	6	Higuchi ym. 2019	147
	2,85	8	Nasser ym. 2016	118
	1,5 (SD 6,1)	52	Calabrese ym. 2017	133
	0,01	12	Nasrallah ym. 2016	207

3.4.1 Paliperidoni

Keskimääräinen painonmuutos paliperidonin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 7. BMI:n muutokset paliperidonia käytettäessä ja seuranta-aika on esitetty taulukossa 3.

3.4.1.1 Meta-analyysit

Bak ym. 2021 meta-analyysissa ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävillä paliperidonin käyttäjillä havaittiin painonnousua vain lyhyimmillä käyttöjaksoilla, mutta ei enää pidemmillä käyttöajoilla. Tällä tavalla paliperidoni erosi muista tutkituista antipsykooteista, joilla painonnousu jatkui koko tutkimusjakson ajan. (20)

3.4.1.2 Vertailevat satunnaistetut tutkimukset

Paliperidonin käyttäjillä esiintyi merkittävästi painonnousua ($p<0,001$) Wang ym. (2022) tutkimuksessa. Paliperidonin käyttäjien paino nousi keskimäärin 2,03 ± 2,76 kg. Merkittävää eroa olantsapiiniin painonnousun suhteen ei ollut. Paliperidonin käyttäjien vyötärönympärys kasvoi merkittävästi 2,07 ± 2,36 cm, mutta vähemmän kuin olantsapiinin käyttäjillä. (14)

Savitz ym. (2016) tutkimuksessa verrattiin kuukauden ja kolmen kuukauden välein annosteltavaa paliperidonia. Painonnousu oli yksi yleisimmin raportoiduista haittavaikutuksista. Diabetes mellitusta tai hyperglykemiaa ei merkittävästi esiintynyt. Tutkimusaika oli todella pitkä, 65 viikkoa, mihin nähden painon- ja vyötärönympäryksen muutokset jäivät maltillisiksi. Eri ryhmissä 1,3–4,03 kg (SD=6,52 ja SD=6,56). (16)

3.4.2 Iloperidoni

Keskimääräinen painonmuutos iloperidonin käytön yhteydessä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 7. Merkittävää painonnousua kokeneiden osuus iloperidonin käyttäjistä ja seuranta-aika on esitelty taulukossa 2.

3.4.2.1 Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset

Iloperidoni ei ollut tilastollisesti merkittävästi yhteydessä painonnousuun Ballon ym. (2018) tutkimuksessa. Tämä tutkimus on ollut myös osana Bak ym. (2021) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. (27)

Haittavaikutuksena raportoitu painonnousu voi erota todellisesta painonnoususta tutkimuksessa. Weiden ym. (2016) tutkimuksessa painonnousua raportoi haittavaikutuksena 1,3 % iloperidonia käyttävistä (N=151) ja 2,7 % lumevalmistetta käyttävistä (N=150). Merkittävää painonnousua (≥7 %) esiintyi kuitenkin enemmän iloperidoniryhmässä kuin lumeryhmässä (25,2 % vs. 20 %). Toisaalta kaikki tutkittavat olivat ensin käyttäneet 12–24 viikkoa iloperidonia ennen kuin heidät oli jaettu vaikuttavan aineen ja lumevalmisteen ryhmiin. Ensimmäisen 12–24 viikon iloperidonin käytön aikana merkittävää painonnousua koki 13,6 %. (41) On siis mahdollista, että iloperidoni on vaikuttanut myös lumeryhmän painonnousuun, koska myös lumeryhmässä käytettiin ensin iloperidonia. Vyötärönympäryksen muutoksessa ei havaittu eroa iloperidoni ja lumeryhmän välillä (41).

3.4.2.2 **Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

Iloperidonin käyttöön liittyvä painonnousu vaikuttaa olevan annosriippuvaista (p<0,001). Kuuden viikon käytön jälkeen (N=51) annoksella 8-12 mg/vuorokausi painonnousua esiintyi 1,14±0,97 kg, mutta annoksella 18-24 mg/vuorokausi 3,36±1,81 kg. (39)

3.5 Altistavat tekijät

3.5.1 Altistavien tekijöiden mahdollisuus

On esitetty erilaisia mahdollisia tekijöitä, jotka voivat altistaa antipsykoottien käyttöön liittyvälle painonnousulle. Neumeier ym. (2021) meta-analyysissa tutkittiin lukuisia eri painonnousua käsitteleviä tutkimuksia, joissa oli potilaita yhteensä 16 578. Todettiin, että on olemassa potilasryhmiä, jotka ovat muita alttiimpia painonnousulle. Lisäksi havaittiin, että eroja ei ollut vain potilasryhmien välillä, vaan sen lisäksi samaan aikaan myös eri antipsykoottien välillä. Eri potilasryhmät ovat siis herkkiä saamaan eri antipsykootteja käyttäessään metabolisia haittoja. Erityisesti ketiapiinin arvioitiin olevan sellainen antipsykootti, jolla painonnousua esiintyy erityisesti tietyillä, sille herkillä potilasryhmillä (varianssisuhde VR = 1,08; 95 % luottamusväli 1,02–1,14 p = 0,004). Korkea VR ketiapiinia saaneilla verrattuna lumevalmisteen saajiin kuvaa sitä, että erityisesti tietyt potilaat olivat riskissä saada haittavaikutuksena painonnousua. Muut antipsykootit, joilla VR oli yli 1 olivat asenapiini, risperidoni, olantsapiini, lurasidoni, aripipratsoli ja paliperidoni. Erot lumevalmisteen käyttäjiin olivat merkittävät. On siis selvät viitteet siitä, että useilla antipsykooteilla on riski metabolisiin haittavaikutuksiin erityisesti tietyillä ihmisryhmillä. (46) Jos tietyillä ihmisryhmillä on riski painonnousulle tiettyjen antipsykoottien käytössä, voidaan välttää näiden antipsykoottien käyttöä kyseisillä ryhmillä.

3.5.2 Psyykkinen sairaus metabolisille haittavaikutuksille altistavana tekijänä

Psyykkisten sairauksien itsessään on muualla tutkimuksessa esitetty altistavan haitallisille metabolisille muutoksille. Esimerkiksi skitsofrenia itsessään vaikuttaa glukoosin aineenvaihduntaan kielteisesti. Skitsofreniaan sairastuneissa havaittiin verrokkeja enemmän paastoverensokerin kohoamista ja insuliiniresistenssin kaltaisia muutoksia, vaikka he eivät käyttäneet psyykenlääkkeitä. (47)

Burghardt ym. (2018) meta-analyysissa haluttiin koota tuloksia tutkimuksista, jotka on tehty terveillä vapaaehtoisilla. Terveet vapaaehtoiset, jotka käyttivät toisen polven antipsykoottia yli 14 vuorokautta, kokivat merkittävää painonnousua (p=0,004). Lyhyillä, alle 13 vuorokauden käyttöajoilla, merkittävää painonnousua ei havaittu. (19)

Myös tutkittavien insuliiniherkkyys väheni merkittävästi (p=0,006). Tämä on myös tärkeä tulos, koska aiemmin on väitelty siitä, että insuliiniherkkyyden väheneminen olisi vasta seurausta merkittävästä painonnoususta. Nyt nähtiin, että insuliiniherkkyyden vähenemistä esiintyi myös niillä tutkittavilla, joilla paino ei noussut merkittävästi. Insuliiniherkkyyden väheneminen liittyy siis itsenäisesti toisen polven antipsykoottien käyttöön. (19)

Lisäksi monissa tutkimuksissa lumeryhmän paino ei noussut merkittävästi. Samalla antipsykootteja käyttävien ryhmissä paino nousi merkittävästi. (20) Psyykkistä sairautta sairastava ei siis useinkaan koe painonnousua, kun hän ei saa antipsykootteja. Tästä näkökulmasta ei näytä todennäköiseltä, että metaboliset haittavaikutukset johtuisivat tutkittavien psyykkisistä sairauksista.

3.5.3 Geneettiset altistavat tekijät

5-hydroksitryptamiini ja tarkemmin 5-HT2C reseptori liittyy kylläisyyssignaalin esiintymiseen ja tätä kautta syömisen säätelyyn ja painonhallintaan. Lisäksi kyseinen reseptori on joidenkin antipsykoottien sitoutumiskohta. Klotsapiinilla ja olantsapiinilla on suurin affiniteetti 5-HT2C reseptoriin, mikä liittyy niiden painoa nostavaan vaikutukseen. Tämä esitieto on lähteestä, joka on kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelta, mutta selventämässä taustaa tässä kohtaa. (48)

Chen ym. (2020) meta-analyysissa tutkittiin erityisesti kyseisen geenin HTR2C varianttia ja sitä, vaikuttaako HTR2C-759C/T-geenivariaatio painonnousuun antipsykootteja käytettäessä. Meta-analyysiin otettiin mukaan 17 tutkimusta. HTR2C-759C/T-geenin alleeleista T-alleelin kantajilla vaikuttaa olevan pienin todennäköisyys painonnousuun antipsykoottia käytettäessä. Yhteys oli tilastollisesti merkittävä (p<0,001) ja

päti sekä eurooppalaisiin että aasialaisiin tutkittaviin. Korrelaatio oli samanlainen sekä miehillä että naisilla, vaikka geeni sijaitsee X-kromosomissa, mutta tämän varmistaminen vaatisi lisää aineistoa. (49)

Mutaation leptiiniä säätelevässä LEP-geenissä on epäilty altistavan painonnousulle toisen polven antipsykootteja käytettäessä. Leptiini osallistuu painon säätelyyn vaikuttamalla ruokahaluun ja energiametaboliaan. Myös tämä esitieto on kirjallisuuskatsauksen ulkopuolisesta lähteestä selventämään seuraavaa tutkimusta. (50)

Yoshida ym. (2020) meta-analyysissa keskityttiin LEP-2548G/A (rs7799039) -geenin alleelin toiminnalliseen polymorfismiin, ja sen yhteyteen painonnousun kanssa toisen polven antipsykoottien käyttäjillä. Merkittävää yhteyttä näiden välillä ei tässä meta-analyysissa löydetty muista ryhmistä kuin etnisesti aasialaisista ensimmäistä kertaa skitsofreniaan sairastuvista, jotka käyttivät antipsykoottia (p=0,0009). Muilla ryhmillä ei ollut tilastollisesti merkittävää yhteyttä kyseisen geenialleelin ja BMI:n muutosten välillä (p=0,56) eikä myöskään muiden tutkittujen painon muutosten kanssa (p=0,25). Meta-analyysissa oli mukana 12 tutkimusta, joista yksi oli laaja ja pitkäkestoinen CATIE-tutkimus (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness). Poissulkukriteerien perusteella tutkittavien kokonaismäärä jäi kuitenkin pieneksi (N=164). Muita LEP-geenin polymorfismeja ei myöskään tutkittu, joten näiden vaikutusta ei voida arvioida. Geneettisen komponentin vaikutuksen ymmärtämiseen tarvittaisiin mahdollisesti laajempi kuin vain yhden geenin analyysi. (51)

3.5.4 Etninen tausta

Etnisellä taustalla saattaa olla yhteys suurempaan riskiin kokea painonnousua toisen polven antipsykootteja käytettäessä. Nasrallah ym. (2016) tutkimuksessa 70 % merkittävää painonnousua (≥7 %) kokeneista oli ei-valkoihoisia miehiä, vaikka ei-valkoihoisten osuus tutkittavista oli 53 %. Lisäksi heistä, joilla paino nousi yli 10 %, oli ei-valkoihoisia miehiä 77 %. Tämä tutkimus on ollut myös osana Bak ym. (2021) meta-analyysia, jonka tuloksia on esitetty tässä työssä. (35)

Aasialaisilla oli eurooppalaisia huomattavasti korkeampi riski painonnousulle paliperidonia käytettäessä Savitz ym. (2016) tutkimuksessa. Eurooppalaisista tutkittavista painonnousua raportoi haittavaikutuksena 15 % kuukauden välein annosteltaessa ja 11 % kolmen kuukauden välein annosteltaessa. Sen sijaan aasialaisista tutkittavista painonnousua raportoi 31 % molemmilla annosteluilla. Aasialaisessa ryhmässä lähtöpaino oli pienempi, joten suhteellinen painonnousu oli vielä suurempi kuin eurooppalaisessa ryhmässä. Myös vyötärönympärys kasvoi huomattavasti enemmän aasialaisten kuin eurooppalaisten ryhmässä. (16)

3.5.5 Sukupuoli

Sukupuolen ei ole havaittu vaikuttavan painonnousun riskiin toisen polven antipsykootteja käytettäessä (17,52). Schoretsanitis ym. (2018) meta-analyysissa käsitellyissä tutkimuksissa olantsapiinia tai risperidonia käyttäneillä potilailla esiintyi painonnousua, eikä sukupuolten välillä ollut merkittävää eroa painon nousun suhteen. (52)

3.5.6 Lähtöpaino

Bak ym. (2021) meta-analyysissa havaittiin, että riski painonnousulle olisi sitä pienempi, mitä suurempi lähtö-BMI potilaalla on. Tämä päti joillekin antipsykooteille ja käyttöajoille, mutta ei kaikille. Tulosta selitettiin sillä, että toisesta antipsykootista vaihtaneet ovat voineet kokea painonnousua jo edellisen antipsykootin käytön aikana, jolloin tutkimuksen aikainen painonnousu jäi vähäisemmäksi. Sen sijaan antipsykoottia ensimmäistä kertaa käyttävät ovat nuorempia ja hoikempia, joten he ovat suuremmassa riskissä painonnousulle. (20)

3.5.7 Varhainen painonnousu ennustaa riskiä

Lin ym. (2018) tutkimuksessa havaittiin, että ne potilaat, joiden paino alkoi jo ensimmäisen kahden viikon käytön aikana nousta, olivat suurimmassa riskissä painonnousuun myös pidemmällä aikavälillä. Rajana pidettiin 1 kg tai suurempaa painonnousua 2 viikon käytön jälkeen. (53)

3.5.8 Muut altistavat tekijät

Evers ym (2016) tutkimuksessa havaittiin, että tutkimusryhmässä paino nousi lähes yksinomaan vain niillä koehenkilöillä, joilla oli ennen tutkimusta matala TSH-taso. Olantsapiini+lume ryhmän koehenkilöillä, joilla oli korkea TSH-taso, ei esiintynyt painonnousua. Myös topiramaattia saaneessa ryhmässä painonnousu oli harvinaisempaa niillä koehenkilöillä, joilla oli matala TSH-taso. (28)

4. POHDINTA

4.1 Päätulokset

4.1.1 Antipsykoottien käyttöön liittyvät metaboliset haitat

Kaikki toisen polven antipsykootit aiheuttavat käyttäjilleen metabolisia haittoja. Tosin erot eri antipsykoottien välillä ovat merkittäviä. Metaboliset haitat ovat yksi yleisimmistä ja eniten lääkkeen keskeytyksiä aiheuttavista haittavaikutuksista toisen polven antipsykooteilla. Metabolisista haitoista yleisin on painonnousu, joka voi olla merkittävääkin. Merkittävää painonnousua, jolla yleensä tarkoitetaan yli 7 % lähtöpainosta, esiintyy suurella osalla toisen polven antipsykootteja käyttävistä. Osa toisen polven antipsykooteista vaikuttaa myös sokeriaineenvaihduntaan heikentävästi. Käytännössä tämä näkyy veren paastosokeriarvon nousuna ja insuliiniresistenssin kaltaisina muutoksina. (19,21,24) Toisen polven antipsykooteilla on vaikutus myös kolesteroliarvoihin, joihin monet niistä vaikuttavat kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridejä nostavasti sekä HDL-kolesterolia laskevasti (21,24,29). Osa antipsykooteista on liitetty tyypin II diabeteksen puhkeamiseen (23).

4.1.2 Erot antipsykoottien välillä

Antipsykoottien välillä on todella merkittäviä eroja metabolisissa haittavaikutusprofiileissa. Toiset antipsykooteista aiheuttavat vain lieviä haittoja pienemmälle osalle tutkittavista, kun taas toiset aiheuttavat merkittäviä metabolisia haittoja suurelle osalle tutkittavista.

Suurimpia metabolisia muutoksia, erityisesti painonnousua, aiheuttavat klotsapiini ja olantsapiini. Myös ketiapiini, risperidoni ja sertindoli ovat painonnousua aiheuttavia. Aripipratsolin, lurasidonin ja tsiprasidonin metaboliset haittavaikutukset ovat vähäisempiä.

Olantsapiini todettiin merkittävästi verensokeria nostavaksi, mutta myös klotsapiini ja sertindoli vaikuttavat verensokeriin. Lurasidoni ja tsiprasidoni taas ovat verensokerin kannalta edullisimpia.
Olantsapiini ja klotsapiini on liitetty haitallisimpiin vaikutuksiin veren kolesteroliarvoille. Kaikki toisen polven antipsykootit eivät vaikuta kolesteroliarvoihin lainkaan.

Tehokkaimmat antipsykootit aiheuttavat myös eniten haittoja. Erityisesti klotsapiini ja olantsapiini ovat sekä tehokkaita että voimakkaasti metabolisiin haittoihin liittyviä. Tämä on hankalaa, kun tarvittaisiin tehokasta antipsykoottia, mutta halutaan välttää metabolisten haittojen kuormaa.

Eri antipsykooteilla on myös eroa siinä, millä annos vaikuttaa painonnousua. Wu ym. (2022) meta-analyysissa havaittiin, että jotkin toisen polven antipsykootit aiheuttavat jatkuvasti enemmän painonnousua annoksen suurentuessa. Toisilla antipsykooteilla painonnousun kasvu hidastuu, lakkaa tai jopa paradoksaalisesti vähenee annoksen kasvaessa. (26) Nämä tulokset ovat merkittäviä, koska niistä nähdään, että painonnousun esiintyvyydessä ei ole eroja vain antipsykoottien välillä, vaan myös eri annoksilla samaa antipsykoottia käytettäessä.

4.1.3 Altistavat tekijät

Toiset potilaat vaikuttavat olevan alttiimpia metabolisille haittavaikutuksille kuin toiset. Muun muassa ikä, lähtöpaino, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttavat. Tämän kirjallisuuskatsauksen yhtenä tavoitteista oli selvittää metabolisille haitoille altistavien tekijöiden mahdollisuutta toisen polven antipsykootteja käytettäessä. Altistavista tekijöistä oli johdannossa mainituissa tausta-artikkeleissa, tämän kirjallisuuskatsauksen aineistossa sekä muussa tutkimuksessa keskenään ristiriitaista tietoa. Lisätutkimus on siis ehdottomasti tarpeen selvittämään, mitkä tekijät lopulta altistavat metabolisille haittavaikutuksille toisen polven antipsykootteja käytettäessä. Tutkittaessa toisen polven antipsykootteja, tulisi eritellä tutkittavien erilaisia lähtötietoja, kuten sukupuoli, lähtöpaino, ikä. Laajoista aineistoista voi saada tarkempaa tietoa altistavista tekijöistä.

Aineistona olleissa tutkimuksissa ei löytynyt viitteitä siitä, että psyykkinen sairaus itsessään olisi metabolisille haittavaikutuksille altistava tekijä. Tämän kirjallisuuskatsauksen ulkopuolisissa artikkeleissa on kuitenkin viitteitä tästä. Voi esimerkiksi olla mahdollista, että tiettyjä psyykkisiä sairauksia sairastavat ovat kaikkein alttiimpia metabolisille haittavaikutuksille toisen polven antipsykootteja käytettäessä. Tätä tukee muun muassa se, että Gebhardt ym. (2009) tutkimuksessa havaittiin skitsofreniaa sairastavien kokevan suurempaa painonnousua kuin muita psykiatrisia sairauksia sairastavat toisen polven antipsykootin ollessa käytössä (54). Samaan on viitteitä Najar ym. (2017) tutkimuksessa, jossa maaniset ja hypomaaniset jaksot olivat yhteydessä merkittävään painonnousuun toisen polven antipsykootteja käytettäessä verrattuna niihin, joilla maanisia ja hypomaanisia jaksoja ei esiintynyt (55).

Sukupuolen vaikutus jäi ristiriitaiseksi. Tämän katsauksen lähteenä toimivissa artikkeleissa ei havaittu eroa sukupuolten välillä metabolisissa haitoissa (14,49). Kuitenkin joissain tutkimuksissa tämän

kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelta on löytynyt sukupuolten välillä eroa painonnousun riskissä toisen polven antipsykoottien käyttäjillä. Kirjallisuuskatsauksen ulkopuolisissa artikkeleissa Gebhardt ym. (2009) ja Najar ym. (2017) tutkimuksissa naissukupuoli oli painonnousun riskitekijä toisen polven antipsykootteja käytettäessä (54,55). Pillinger ym. (2020) meta-analyysissa miessukupuoli oli metabolisten haittavaikutusten riskitekijä (9).

Lähtö-BMI:n vaikutus jäi myös ristiriitaiseksi. Tämän katsauksen aineistona toimineessa meta-analyysissa painonnousun riski oli pienempi tutkittavilla, joilla oli korkea lähtö-BMI (20). Kuitenkin tämän kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelta Pillinger ym. (2020) meta-analyysissa korkea lähtö-BMI oli metabolisten haittavaikutusten riskitekijä (9). Myös Gebhardt ym. (2009) tutkimuksessa korkea lähtö-BMI oli painonnousulle altistava tekijä. Tulokset olivat merkittäviä, kun BMI oli mitattu ennen psyykkiseen sairauteen sairastumista (p=0,039) ja ennen hoidon aloitusta antipsykootilla (p=0,032). Kuitenkin ne tutkittavat, joilla oli matala lähtö-BMI kokivat nopeimman painonnousun, vaikka heillä BMI:n muutos jäikin lopulta pienemmäksi. (54) Sen sijaan Najar ym. (2017) tutkimuksessa matala lähtö-BMI oli painonnousulle altistava tekijä (55). Tätä eroa voi selittää erilaiset tutkimusasetelmat. Bak ym. (2021) meta-analyysissa eriteltiin antipsykoottia ensimmäistä kertaa käyttävät ja ne, jotka vaihtoivat antipsykootista toiseen. Tällöin havaittiin, että ne, joilla oli jo korkea BMI olivat mahdollisesti kokeneet jo merkittävää painonnousua edellisen antipsykootin käytön aikana, jolloin paino ei enää noussut niin paljon uuteen antipsykoottiin vaihdettaessa. (20)

Tutkittavan iän merkitys metabolisten haittojen esiintyvyydessä jäi niin ikään epäselväksi. Tähän kirjallisuuskatsaukseen mukaan valikoituneissa julkaisuissa asiaa ei käsitelty, mutta toisaalla tutkimuksessa on havaittu, että korkeampi ikä on painonnousulle altistava tekijä toisen polven antipsykoottien käyttäjillä (9). Kuitenkin toisissa katsauksen ulkopuolisissa artikkeleissa tutkittavien nuori ikä oli Gebhardt ym. (2009) ja Najar ym. (2017) tutkimuksissa painonnousulle altistava tekijä (54,55).

Lisäksi muita altistavia tekijöitä löytyi tämän kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelta Gebhardt ym. (2009) tutkimuksessa myös tupakoimattomuus lisäsi painonnousun riskiä toisen polven antipsykoottia käytettäessä. Tässä tutkimuksessa havaittiin myös, että potilaan vanhempien korkea BMI ennusti potilaalle painonnousua toisen polven antipsykoottia käytettäessä. (54)

4.2 Tulosten merkitys

4.2.1 Metabolisten haittojen merkitys

Metaboliset haitat on syytä ottaa vakavasti, sillä ne vaikuttavat potilaan sydän- ja verisuonitauti sairastavuuteen sekä elinikään (4–7). Toisen polven antipsykoottien aiheuttama ylipaino ja heikentynyt insuliiniresistenssi sekä kohonnut veren paastosokeri voivat aiheuttaa tyypin II diabeteksen puhkeamisen (23,56). Kohonnut kolesteroli voi johtaa ateroskleroottiseen valtimotautiin (57).

4.2.2 Kaikkein merkittävimpään painonnousuun liittyvät antipsykootit

Olantsapiini ja klotsapiini yhdistettiin useissa tutkimuksissa kaikkein voimakkaimpaan painonnousuun. Muun muassa Wu ym. (2022) meta-analyysissa todettiin, että olantsapiinia käyttävillä paino nousi merkittävästi jo hyvin lyhyillä 4–8 viikon (keskimäärin 6 viikon) käyttöajoilla (26). Näin runsaan painonnousun riski vain kuudessa viikossa asettaa olantsapiinin kyseenalaiseen asemaan metabolisen terveyden kannalta. Olantsapiinille olisi olemassa painoneutraalimpia vaihtoehtoja, mutta toisaalta olantsapiini on klotsapiinin ohella tehokkaimpia antipsykootteja (20). Tehokkaimpia antipsykootteja käytetään kaikkein vakavimmin sairailla potilailla. Heidän hoidossaan myös elintapaohjaus saattaa olla vaikeampaa. (58) On myös mahdollista, että muilla antipsykooteilla ei ole saavutettu riittävää vastetta ja hoitavan lääkärin ja potilaan on tasapainoiltava lääkkeen tehokkuuden ja metabolisten haittojen välillä.

4.2.3 Klotsapiinin erityisasema

Klotsapiini liittyy kaikkein merkittävimpään painonnousuun, minkä vuoksi sen negatiiviset vaikutukset metaboliseen terveyteen ovat kiistattomat. Klotsapiini on ensisijainen lääke hoitoresistentissä skitsofreniassa. Hoitoresistenttiä skitsofreniaa sairastaa 5–25 % skitsofreniapotilaista, miehet naisia useammin. Näiden potilaiden hoidossa klotsapiinin käyttö on perusteltua metabolisista haitoista riippumatta, koska se on skitsofrenian kaikkein tehokkain lääkehoito. Lisäksi klotsapiini tulee kyseeseen tilanteessa, jossa potilaalla on kokeiltu muita antipsykootteja, mutta hän ei siedä niitä. (58)

4.2.4 Merkitys käytännön työssä

Aineistossa oli tutkittu harmillisen vähän käytännön työn sovellusta. Tutkimuksissa keskityttiin lähinnä seuraamaan metabolisista muutoksista kertovia arvoja. Noordsy ym. (2017) tutkimuksessa havaittiin, että tutkittaville kehittyi lievemmät metaboliset muutokset kuin samoilla lääkeaineilla muissa tutkimuksissa.

Syyksi arveltiin sitä, että metabolisia haittoja seurattiin tarkasti ja tutkittavat osallistuivat ohjattuun työtoimintaan. (15) Olisikin ollut mielenkiintoista, jos tutkimuksissa olisi arvioitu metabolisten haittojen seurannan, elintapaohjauksen tai erilaisten elintapainterventioiden vaikutusta. Lisää tutkimusta voisi tehdä vertaamalla elintapaohjauksen vaikutusta. Samalla lääkeaineella toiselle ryhmälle toteutettaisiin elintapainterventio ja toiselle ei.

Metabolisten haittojen mahdollisuudesta voi kertoa potilaalle antipsykootin käyttöä aloitettaessa. Käytännössä potilaalle voi olla suuri merkitys sillä, että hän saa tietää lääkkeen mahdollisista metabolisista haittavaikutuksista etukäteen. Potilas voi halutessaan toivoa vaihtoa toiseen lääkkeeseen, jos hän ei halua ottaa metabolisen haittavaikutuksen riskiä. Vaikka potilas ottaisikin lääkkeen käyttöön, tieto metabolisista haittavaikutuksista voi motivoida kiinnittämään tarkemmin huomiota elintapoihin. Näin potilas voisi mahdollisesti välttyä suurimmilta haitoilta.

Potilaan, lääkärin ja muiden potilasta hoitavien terveydenhuollon ammattilaisten tulee olla tietoisia toisen polven antipsykoottien käyttöön liittyvistä metabolisista haitoista. Jos painonnousua tai muita metabolisia haittavaikutuksia havaitaan lääkkeen käytön aikana, tilanteeseen tulee puuttua hyvissä ajoin. Painoa seuraamalla voidaan jo varhaisessa vaiheessa huomata alkava painonnousu ennen kuin merkittävää painonnousua ja terveyshaittoja on ehtinyt kehittyä. Lisäksi antipsykoottien käytön jatkuessa voi kysyä metabolisten haittojen ilmenemisestä.

Veren kolesteroli- ja glukoosiarvojen seuranta toisen polven antipsykoottia käytettäessä on tarpeellista, jotta voidaan tunnistaa ne potilaat, joilla käyttöön liittyy näitä metabolisia haittoja.
Osalla antipsykooteista myös käytetty annos vaikutti painonnousun esiintyvyyteen ja määrään. Myös tätä tietoa voi hyödyntää sopivaa annosta mietittäessä.

Potilaan etninen tausta on mahdollisesti yksi huomioitava tekijä lääkitystä valittaessa. Tämän vuoksi suosituksia laadittaessa täytyisi kiinnittää huomiota siihen, millaisessa potilasväestössä tutkimukset on tehty. Suosituksessa voi myös mainita, jos jokin etninen ryhmä on erityisessä riskissä metabolisille haittavaikutuksille.

4.2.5 Metaboliset haitat Käypä hoito -suosituksessa

Metabolisten haittavaikutusten riski tiedostetaan jo skitsofrenian Käypä hoito -suosituksessa. Suosituksessa huomioidaan, että skitsofreniaa sairastavat ovat muuta väestöä useammin lihavia ja se, että osa

psykoosilääkkeistä voi aiheuttaa painonnousua. Erityisesti painoa nostaviksi mainitaan klotsapiini ja olantsapiini. Lisäksi risperidoninn, ketiapiinin ja sertindolin haittavaikutuksissa mainitaan painonnousu. (58)

Skitsofrenian Käypä hoito -suosituksessa ammattilaisia kehotetaan huomioimaan metabolisten haittojen riski. Suosituksessa muun muassa ohjeistetaan ottamaan säännöllisesti potilaalta paino, vyötärönympärys sekä veren sokeri- ja rasva-arvot. Hoidon alussa seuranta on tiheämpää. Esimerkiksi painon seuranta on ohjeistettu todella tiheäksi toisen polven antipsykootin aloituksen jälkeen. Paino ohjeistetaan kontrolloimaan heti, kuuden viikon ajan viikoittain, kolmen kuukauden välein vuoteen saakka ja sitten vähintään vuosittain. Olisi mielenkiintoinen jatkotutkimuksen aihe, kuinka hyvin suosituksessa ohjeistettu painon seuranta toteutuu. (58)

Skitsofrenian Käypä hoito -suosituksen mukaan erityisesti ensimmäisenä vuonna toisen polven antipsykootin käytön aloituksen jälkeen tulee seurata painoa. Jos painonnousu on suurta, 5–7 % lähtöpainosta, on syytä harkita vaihtoa painoneutraalimpaan lääkkeeseen. Klotsapiinia tämä ei koskenut. Lisäksi suosituksessa on ohjeet skitsofreniapotilaiden painonhallintaan. Suosituksessa mainitaan, että kaikille skitsofreniaa sairastaville potilaille tulee antaa tukea painonhallintaan ja tietoa terveellisistä elintavoista. (58)

4.2.6 Metabolisten haittojen lääkkeellinen hoito

Skitsofrenian Käypä hoito -suosituksessa painonhallintaan mainitaan pitkään käytössä ollut metformiini. Viitteitä on kuitenkin siitä, että elintapaohjaus, aripipratsoli ja topiramaatti voisivat olla jopa metformiinia tehokkaampia. (58)

Toisen polven antipsykootit voivat aiheuttaa dyslipidemioita, erityisesti kohonnutta kokonaiskolesterolia ja triglyseridejä, mutta myös kohonnutta LDL-kolesterolia. (24,29) Dyslipidemiat on tärkeä hoitaa, jotta ehkäistään ateroskleroottista valtimotautia, etenkin jos potilaan kokonaisriski on kohonnut. Kaikille dyslipidemioista kärsiville suositellaan elämäntapahoitoa. Suuren Kohonneen riskin potilaat tarvitsevat myös lääkehoitoa, ensisijaisesti statiineja. Tarvittaessa statiiniin voi yhdistää etsetimibin. (57)

Lisäksi toisen polven antipsykoottien käyttöön voi liittyä insuliiniresistenssin kaltaisia muutoksia ja kohonnutta verensokeria (24,29). Diabeteksen ehkäisy potilailla, joilla on kohonnut paastoverensokeri, on tärkeää, jottei varsinainen tyypin II diabetes pääse puhkeamaan. Heillä elintapahoito on ensisijainen hoito. Myös lihavuuden lääkehoidolla voidaan ehkäistä tyypin II diabeteksen puhkeamista, erityisesti GLP-1-reseptoriagonisteilla. (56)

4.3 Tulosten yleistettävyys

Tulosten yleistettävyyttä tässä katsauksessa parantaa aineistona käytettyjen artikkelien tarkka rajaus. Lähteenä ei siis ole esimerkiksi ole artikkeleita, joissa on tutkittu käyttöä toisen antipsykootin kanssa tai masennusdiagnoosilla. Tulokset ovat tältä osin hyvin yleistettävissä antipsykoottien monoterapiaan skitsofreniaa, siihen liittyviä häiriöitä, psykoosia tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla. Merkittävän suuri osa aineistona olleista tutkimuksista oli toteutettu näiden sairauksien hoidon yhteydessä. Pienempi osa tutkimuksista oli tehty terveillä vapaaehtoisilla. Tulokset näistä terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä tutkimuksista eivät ole yhtä yleistettäviä, koska ne eivät vastaa olosuhteiltaan oikeaa hoitotilannetta.

4.4 Tutkimusten puutteita

4.4.1 Julkaisuharha

Tutkijat eivät välttämättä ole julkaisseet tutkimuksia, joissa hypoteesi ei ole osoittautunut todeksi. Näin esimerkiksi meta-analyysi voi näyttää voimakkaamman korrelaation tutkittavien asioiden välillä, kun negatiiviset tulokset jäävät pois. Julkaisuharhaa on vaikea osoittaa. Meta-analyyseissa julkaisuharhaa on pyritty arvioimaan testien avulla (”funnel plot”, Eggerin testi ja ”Trim and Fill analysis”). (19) (49)

4.4.2 Heterogeenisyys

Joissakin meta-analyyseissa esiintyi paljon heterogeenisyyttä, kuten Bak ym. 2021 ja Meduri ym. 2016 meta-analyyseissa (20) (34). Korkea heterogeenisyys meta-analyysiin sisällytetyissä tutkimuksissa voi tarkoittaa sitä, että tuloksista vedetty yhteenveto ei ole luotettava. Toisaalta heterogeenisyyttä voi syntyä myös tutkimuksissa erilaisista kohdepopulaatioista, tutkimusajoista ja muista tekijöistä, jotka eivät heikennä tuloksen luotettavuutta

Burghardt ym. (2018) meta-analyysissa heterogeenisyyttä selitettiin erilaisilla potilasaineistoilla, tutkimuksen kestoilla, tutkimuksen toteutuksen yksityiskohdilla ja hoidoilla joihin verrattiin (19).

4.4.3 Pienet tutkimukset

Joissakin tutkimuksissa oli vain vähän koehenkilöitä, esimerkiksi Ballon ym. (2018) tutkimuksessa oli vain yhteensä 24 koehenkilöä (27). Pienet tutkimukset saattavat korostaa tiettyä tulosta, eivätkä ole yhtä hyvin yleistettävissä väestöön. Terveitä vapaaehtoisia käsitteleviin tutkimuksiin saattaa olla vaikea saada riittävästi koehenkilöitä. Lisäksi lääkkeiden haittavaikutusten tutkiminen suurella joukolla terveitä vapaaehtoisia saattaa olla eettisesti arveluttavaa.

Wu ym. (2022) meta-analyysissa kiinnitettiin huomiota small-study effect -ilmiöön, jossa pienet tutkimukset korostavat tietynlaisia tuloksia. Pienet tutkimukset raportoivat enemmän painonnousua olantsapiinin käyttöön liittyen kuin suuremmat tutkimukset. Ilmiötä ei havaittu paliperonia ja risperidonia käsittelevissä tutkimuksissa. (26)

Bak ym. (2021) meta-analyysissa mainittiin, että erityisesti ensimmäistä kertaa antipsykoottia käyttävien tutkimusryhmät olivat joidenkin antipsykoottien osalta niin pieniä, ettei tuloksia voi pitää luotettavina. Suurin osa mukana olleista tutkimuksista oli kuitenkin riittävän suuria. Näin oli etenkin antipsykootista toiseen vaihtaneiden ryhmissä. (20)

Kadakia ym. (2021) meta-analyysissa arvioitiin, että pienten tutkimusten tulokset eivät suurimmaksi osaksi eronneet suurempien tuloksista. Funnel-plot-kuvaajassa havaittiin kuitenkin asymmetriaa tuloksissa, jotka käsittelivät triglyseridiarvoja ja merkittävää painonnousua. (21)

Tulos ei joissain tutkimuksissa todennäköisesti ollut tilastollisesti merkittävä pienen ryhmäkoon takia. Joissakin tutkimuksissa oli pieni otoskoko ja se oli tehty vain yhdessä sairaalassa. (39)

4.4.4 Lyhyet tutkimukset

Iso osa tutkimuksista oli lyhyitä, jolloin pitkäaikainen vaikutus jää selvittämättä. Esimerkiksi Wu ym. (2022) meta-analyysissa mukana olleet tutkimukset olivat 4–26 viikon pituisia, mutta keskimäärin vain kuuden viikon pituisia (26). Bak ym. (2021) meta-analyysissa iso osa tutkimuksista oli lyhyitä, jopa alle kuuden viikon mittaisia (20). Samoin Kadakia ym. (2021) meta-analyysissa suurin osa tutkimuksista oli 8 viikon pituisia ja osa vain 6 viikon pituisia (21). Burghardt ym. (2018) meta-analyysissa mukana olevat tutkimukset olivat erityisen lyhyitä, neljä viikkoa tai alle sen. Syynä hyvin lyhyisiin tutkimuksiin oli se, että tutkittavat olivat terveitä vapaaehtoisia, jolloin heidän pitkäaikainen altistamisensa antipsykooteille olisi ollut eettisesti arveluttavaa. (19)

Tutkimusten lyhyt kesto suuressa osassa tutkimuksista, kuten näissä meta-analyyseissa, ei kuitenkaan välttämättä ole ongelma. Jo lyhyellä tutkimusajalla voitiin huomata merkittävä painonnousu, joka oli tilastollisesti merkittävä. Toiset tutkimukset, joilla oli pidempi kesto, vahvistivat, että painonnousu jatkuu myös pidemmillä antipsykootin käyttöjaksoilla. (20,26)

Zhang ym. (2017) meta-analyysissa klotsapiinin käyttäjillä ei esiintynyt yhtä merkittävää verensokerin nousua kuin olantsapiinin käyttäjillä. Yksi selitys voi olla, että klotsapiinitutkimukset olivat lyhyitä, alle 12 viikon mittaisia. Vaikutus glukoositasoihin saattaa ilmetä vasta pidemmällä tutkimusajalla. (23)

4.4.5 Muita ongelmia tutkimuksissa

Suurimmassa osassa tutkimuksia ei ole pystytty raportoimaan potilaiden ruokavaliota ja liikuntatottumuksia, joiden vaikutus metabolisiin muutoksiin olisi merkittävä (17).
Todelliset käyttömäärät eivät usein ole tiedossa. Vaikuttavan aineen pitoisuuksia veressä ei ole monessa tutkimuksessa mitattu. Lääkitykseen sitoutumista on arvioitu esim. potilaan kertoman ja ostotiheyden perusteella. (44)

Osassa tutkimuksissa on myös se puute, että ne eivät ollut kaksoissokkoutettuja, vaan vain yksöissokkoutettuja. (29) Tällaisissa painoa tai laboratorioarvoja seuraavissa tutkimuksissa kaksoissokkoutuksen puuttuminen ei kuitenkaan ole merkittävää.

Lääkeyhtiöt rahoittavat tutkimuksia, mikä voi aiheuttaa eturistiriitaa tutkijoille ja siten vääristää julkaistuja tutkimustuloksia. Esimerkiksi Kishi ym. (2020) meta-regressioanalyysissa kaikki mukaan otetut 77 tutkimusta olivat lääkeyhtiöiden sponsoroimia (18).

Monissa tutkimuksista ei huomioitu sitä, käyttääkö tutkittava antipsykoottia ensimmäistä kertaa vai vaihtaako hän toisesta antipsykootista. Tämä on kuitenkin merkittävää, koska toisesta antipsykootista vaihtavat ovat voineet kokea jo merkittävää painonnousua toista antipsykoottia käyttäessään. Tämä saattaa vääristää tuloksia niin, että joillakin antipsykooteilla paino näyttäisi laskevan, vaikka kyseinen antipsykootti nostaisikin painoa, jos se olisi tutkittavan ensimmäinen antipsykootti. Tämä huomattiin erityisesti Bak ym. 2021 meta-analyysissa, jossa oli analysoitu kaksi ryhmää: antipsykoottia ensimmäistä kertaa käyttävät ja toisesta antipsykootista vaihtavat. (20)

4.5 Kirjallisuuskatsauksen vahvuudet ja heikkoudet

Tämän kirjallisuuskatsauksen vahvuutena on laaja kirjallisuushaku. Vahvuutena on myös se, että työhön otettiin mukaan vain sokkoutettuja tutkimuksia. Mukana on yhdeksän laajaa meta-analyysia, mikä kasvattaa mukana olevien tutkimusten määrää huomattavasti.

Kirjallisuuskatsauksen heikkoutena on numeeristen tulosten käsittely. Lähteenä oli myös liikaa artikkeleja, jotta niiden lukuisia ja eri tyyleillä raportoituja tuloksia olisi voinut koota yhtenäiseksi esitykseksi. Tässä työssä olisi voinut luoda tilastollisia yhteenvetoja kokonaisuuden hahmottamiseksi. Käytettävissä olevan ajan puitteissa laajemmat tilastolliset analyysit olisivat joka tapauksessa olleet liian suuri tehtävä.

Kirjallisuuskatsauksen heikkoutena on myös se, että esitystavaksi valikoitui raportoida jokainen antipsykootti erikseen. Tämän vuoksi lukijan on vaikea vertailla keskenään samassa tutkimuksessa saatuja eroja antipsykoottien välillä. Jokaiselle tutkimukselle olisi täytynyt kirjoittaa oma otsikkonsa. Kirjallisuuskatsauksen heikkoutena on myös se, että tulosten karsiutumisen jälkeen joitain antipsykootteja, kuten sertindolia, ei juuri käsitelty jäljelle jääneissä tutkimuksissa.

4.6 Johtopäätökset

Toisen polven antipsykootit aiheuttavat käyttäjilleen metabolisia haittavaikutuksia. Metabolisessa haittavaikutusprofiilissa on kuitenkin suuria eroja eri antipsykoottien välillä. Painonnousu voi olla merkittävää ja ilmetä jo lyhyellä käyttöajalla. Tämän katsauksen tulokset pätevät skitsofreniaa ja muita psykoosisairauksia sairastavilla toisen polven antipsykootteja käytettäessä. Metaboliset haitat täytyy huomioida antipsykoottia valittaessa. Toisaalta joskus on tasapainoiltava tehokkaan antipsykootin hyötyjen ja haittojen välillä, etenkin jos muilla antipsykooteilla ei saada riittävästi tehoa. Tällöinkin metabolisiin haittavaikutuksiin on toki kiinnitettävä huomiota. Potilaalle kannattaa kertoa metabolisten haittavaikutusten riskistä. Painon ja veren sokeri- ja kolesteroliarvojen säännöllinen seuranta, ja tarvittaessa hoito, on välttämätöntä. Lisää tutkimusta kaivataan erityisesti siitä, ketkä potilaat ovat suurimmassa riskissä saada metabolisia haittoja, jotta heille voidaan valita metaboliselta haittavaikutusprofiililtaan edullisempi toisen polven antipsykootti.

5. LÄHDELUETTELO

1. Partonen T, Raaska K, Kampman O, Lönnqvist J. Psykoosilääkkeet. Kirjassa: Psykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021 (viitattu 09.12.2022) https://www.oppiportti.fi/op/pkr00581/do.

2. Suvisaari J, Hietala J, Jääskeläinen E, Kieseppä T, Koponen H, Lönnqvist J. Skitsofrenia. Kirjassa: Psykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021 (viitattu 12.12.2022) https://www.oppiportti.fi/op/pkr00054/do.

3. Isometsä E. Kaksisuuntaiset mielialahäiriöt. Kirjassa: Psykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021 (viitattu 12.12.2022) https://www.oppiportti.fi/op/pkr00084/do.

4. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:425–48.

5. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. maaliskuuta 2012;25(2):83–8.

6. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry. joulukuuta 2015;72(12):1172–81.

7. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br J Psychiatry J Ment Sci. helmikuuta 2010;196(2):116–21.

8. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. Drug Saf. syyskuuta 2017;40(9):771–81.

9. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, ym. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2020;7(1):64–77.

10. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, ym. The safety and tolerability of aripiprazole once-monthly as maintenance treatment for bipolar I disorder: A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study. J Affect Disord. 2018;1:425–32.

11. Siafis S, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic drugs: from 'major tranquilizers' to Neuroscience-based-Nomenclature. Psychol Med. helmikuuta 2021;51(3):522–4.

12. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. Neuropharmacology. elokuuta 2020;172:107704.

13. De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol. helmikuuta 2012;8(2):114–26.

14. Wang D, Wei N, Hu F, Li J, Wang Y, Qian Z, ym. Paliperidone Extended Release Versus Olanzapine in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. J Clin Psychopharmacol. elokuuta 2022;42(4):383–90.

15. Noordsy DL, Glynn SM, Sugar CA, O'Keefe CD, Marder SR. Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: Eighteen-month outcomes. J Psychiatr Res. 2017;1:299–307.

16. Savitz A, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Hough D, ym. Efficacy and safety of paliperidone palmitate (3-month versus 1-month formulation) in European and non-European patients with schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26:S548-S549.

17. Vazquez-Bourgon J, Ortiz-Garcia de la Foz V, Gomez-Revuelta M, Mayoral-van Son J, Juncal-Ruiz M, Garrido-Torres N, ym. Aripiprazole and risperidone present comparable long-term metabolic profile; data from a pragmatic randomized controlled trial in drug-naïve first episode psychosis. Int J Neuropsychopharmacol [Internet]. 2022; Saatavissa: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02402980/full

18. Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Iwata N. Factors associated with discontinuation in the drug and placebo groups of trials of second generation antipsychotics for acute schizophrenia: A meta-regression analysis: Discontinuation in antipsychotic trials. J Psychiatr Res. 2020;1:240–6.

19. Burghardt KJ, Seyoum B, Mallisho A, Burghardt PR, Kowluru RA, Yi Z. Atypical antipsychotics, insulin resistance and weight; a meta-analysis of healthy volunteer studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;1:55–63.

20. Bak M, Drukker M, Cortenraad S, Vandenberk E, Guloksuz S. Antipsychotics result in more weight gain in antipsychotic naive patients than in patients after antipsychotic switch and weight gain is irrespective of psychiatric diagnosis: A meta-analysis. PLoS ONE Electron Resour. 2021;16(2):e0244944.

21. Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, ym. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. BMC Psychiatry. 2021;21(1):249.

22. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. NPJ Schizophr [Internet]. 2018;4(1). Saatavissa: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01618819/full

23. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, ym. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017;17(1):373.

24. Vazquez-Bourgon J, Ibanez Alario M, Mayoral-van Son J, Gomez Revuelta M, Ayesa Arriola R, Juncal Ruiz M, ym. A 3-year prospective study on the metabolic effect of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone: A pragmatic clinical trial in first episode psychosis patients. Eur Neuropsychopharmacol. 2020;46–55.

25. Shafti S, Kaviani H. A comparison between quetiapine and aripiprazole for treatment of schizophrenia: a double blind contrast. Curr Psychopharmacol. 2016;5(1):13-19.

26. Wu H, Siafis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, ym. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2022;48(3):643–54.

27. Ballon JS, Pajvani UB, Mayer LE, Freyberg Z, Freyberg R, Contreras I, ym. Pathophysiology of drug induced weight and metabolic effects: findings from an RCT in healthy volunteers treated with olanzapine, iloperidone, or placebo. J Psychopharmacol (Oxf). 2018;32(5):533–40.

28. Evers SS, van Vliet A, van Vugt B, Scheurink AJW, van Dijk G. A low TSH profile predicts olanzapine-induced weight gain and relief by adjunctive topiramate in healthy male volunteers. Psychoneuroendocrinology. huhtikuuta 2016;1:101–10.

29. Maitra A, Bhattacharyya S, Mukhopadhyay S, Mallick A, Biswas S, Singh O. A Randomized Controlled Trial to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Asenapine versus Olanzapine in Management of Schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2020;18(4):587-598.

30. Wang G, Cheng Y, Wang JN, Wu SH, Xue HB. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Chinese subpopulation analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;

31. Gu N, Wang G, Tan Q, Yang F, Ning Y, Zhang H, ym. Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl). 2016;233(7):1289-1297.

32. Nasser AF, Henderson DC, Fava M, Fudala PJ, Twumasi-Ankrah P, Kouassi A, ym. Efficacy, Safety, and Tolerability of RBP-7000 Once-Monthly Risperidone for the Treatment of Acute Schizophrenia: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Study. J Clin Psychopharmacol. huhtikuuta 2016;36(2):130–40.

33. Correll C, Litman R, Filts Y, Llaudo J, Naber D, Torres F, ym. Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in schizophrenic patients with an acute exacerbation. Npj Schizophr [Internet]. 2020;6(1). Saatavissa: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02210882/full

34. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. J Affect Disord. helmikuuta 2016;1:187–208.

35. Nasrallah HA, Newcomer JW, Risinger R, Du Y, Zummo J, Bose A, ym. Effect of Aripiprazole Lauroxil on Metabolic and Endocrine Profiles and Related Safety Considerations Among Patients With Acute Schizophrenia. J Clin Psychiatry. marraskuuta 2016;77(11):1519–25.

36. Calabrese J, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, ym. Efficacy and Safety of Aripiprazole Once-Monthly in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: a Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Randomized Withdrawal Study. J Clin Psychiatry. 2017;78(3):324-331.

37. Wang HH, Cai M, Wang HN, Chen YC, Zhang RG, Wang Y, ym. An assessor-blinded, randomized comparison of efficacy and tolerability of switching from olanzapine to ziprasidone and the combination of both in schizophrenia spectrum disorders. J Psychiatr Res. 2017;1:59–65.

38. Durgam S, Landbloom RP, Mackle M, Wu X, Mathews M, Nasrallah HA. Exploring the long-term safety of asenapine in adults with schizophrenia in a double-blind, fixed-dose, extension study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;

39. Nagesh H, Nagaraj A, Kishore M, Narendra Kumar M. A randomized prospective comparative study of weight gain between asenapine and iloperidone in patients with psychosis. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2017;7(1):94-98.

40. Landbloom R, Mackle M, Wu X, Kelly L, Snow-Adami L, McIntyre RS, ym. Asenapine for the treatment of adults with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled trial with olanzapine as an active control. Cns Spectr. 2017;22(4):333–41.

41. Weiden P, Manning R, Wolfgang C, Ryan J, Mancione L, Han G, ym. A Randomized Trial of Iloperidone for Prevention of Relapse in Schizophrenia: the REPRIEVE Study. CNS Drugs 30 8 Pp 735-747 2016 Date Publ 01 Aug 2016 [Internet]. 2016; Saatavissa: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01193773/full

42. Zheng W, Cai DB, Yang XH, Li L, Zhang QE, Ng CH, ym. Short-term efficacy and tolerability of lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychiatr Res. 2018;1:244–51.

43. Feng Y, Shi J, Wang L, Zhang X, Tan Y, Zhao J, ym. Randomized, double-blind, 6-week non-inferiority study of lurasidone and risperidone for the treatment of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2020;74(6):336-343.

44. Tandon R, Cucchiaro J, Phillips D, Hernandez D, Mao Y, Pikalov A, ym. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2016;30(1):69-77.

45. Higuchi T, Ishigooka J, Iyo M, Yeh CB, Ebenezer EG, Liang KY, ym. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: Results of a double-blind, placebo-controlled trial in Asian patients. Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr. kesäkuuta 2019;11(2):e12352.

46. Neumeier MS, Homan S, Vetter S, Seifritz E, Kane JM, Huhn M, ym. Examining Side Effect Variability of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-analysis of Variance. Schizophr Bull. 2021;47(6):1601–10.

47. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 1. maaliskuuta 2017;74(3):261.

48. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. Pharmacol Ther. tammikuuta 2010;125(1):169–79.

49. Chen Y, Wang Y, Fang X, Zhang Y, Song L, Zhang C. Association of the HTR2C-759C/T polymorphism and antipsychotic-induced weight gain: A meta-analysis. Gen Psychiatry. 2020;33(3):1–9.

50. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. Am J Clin Nutr. maaliskuuta 2009;89(3):980S-984S.

51. Yoshida K, Maciukiewicz M, Zai CC, Goncalves VF, Brandl EJ, Lieberman JA, ym. Association between the -2548G/A polymorphism of the leptin gene and antipsychotic-induced weight gain: Analysis of the CATIE sample and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2020;1:109952.

52. Schoretsanitis G, Drukker M, Van Os J, Schruers KRJ, Bak M. No differences in olanzapine- and risperidone-related weight gain between women and men: a meta-analysis of short- and middle-term treatment. Acta Psychiatr Scand. 2018;138(2):110–22.

53. Lin CH, Lin SC, Huang YH, Wang FC, Huang CJ. Early prediction of olanzapine-induced weight gain for schizophrenia patients. Psychiatry Res. 2018;1:207–11.

54. Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzel-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, ym. Antipsychotic-induced body weight gain: Predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. J Psychiatr Res. maaliskuuta 2009;43(6):620–6.

55. Najar H, Joas E, Kardell M, Pålsson E, Landén M. Weight gain with add-on second-generation antipsychotics in bipolar disorder: a naturalistic study. Acta Psychiatr Scand. kesäkuuta 2017;135(6):606–11.

56. Tyypin 2 diabetes Skitsofrenia Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki:

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2024 [Internet]. [viitattu 21. tammikuuta 2025]. Saatavissa: https://www.kaypahoito.fi/hoi50056

57. Dyslipidemiat Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 [Internet]. [viitattu 21. tammikuuta 2025]. Saatavissa: https://www.kaypahoito.fi/hoi50025

58. Skitsofrenia Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2024 [Internet]. [viitattu 10. joulukuuta 2024]. Saatavissa: https://www.kaypahoito.fi/hoi35050