

Toimittaneet: Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Toisen polven psykoosilääkkeiden asema vanhuspotilaiden hoidossa

ROHTO-KESKUS

Rohto-keskus julkaisee nyt toisen osan uusimpia psykoosilääkkeitä käsittelevästä kirjoitussarjasta. Keskus on ottanut kantaa näiden lääkkeiden merkitykseen vanhuspotilaiden hoidossa. Arvion taustalla olevat tutkimukset on luokiteltu Käypä hoito -suosituksissa käytettävän näytönasteportaikon mukaisesti. Lisäksi Esa Leinosen ja Maire Santalan kirjoittamassa artikkelissa arvioidaan lääkkeiden käyttöä erityisesti dementoituneiden potilaiden hoidossa. Saman artikkelikokonaisuuden ensimmäinen osa ilmestyi Suomen Lääkärilehden numerossa 37/2004.

Toisen polven psykoosilääkettä suositellaan ensimmäisen psykoosijakson hoitoon potilaan iästä riippumatta, sekä tilanteissa, joissa lääkkeen siedossa tai vasteessa on ongelmia (B, 1,2,3,4). Positiivisten oireiden hoidossa ensimmäisen ja toisen polven psykoosilääkkeiden tehossa ei ole merkittävää eroa, mutta risperidoni ja olantsapiini näyttävät tehoavan aiempia lääkkeitä paremmin negatiivisiin oireisiin (B, 4).

Hoidettaessa vanhuspotilaita toisen polven psykoosilääkkeillä ekstrapyramidaalioireita ilmenee vähemmän kuin jos hoitona käytettäisiin perinteisiä neurolepteja, ja tämä on etu (A, 1,2,3). Hyvin toimivaa aiempaa lääkitystä ei kuitenkaan kannata vaihtaa.

Hoitoresistentissä skitsofreniassa klotsapiini on edellisen polven psykoosilääkkeitä tehokkaampi oireiden hallinnassa, mutta näyttö paremmasta tehosta sosiaalisen selviytymisen alueella on riittämätön (A, 5).

Klotsapiinilääkitykseen liittyvät haittavaikutusriskit ja niiden seuranta rajoittavat käyttöä vanhusten hoidossa. Aripipratsolin turvallisuus yli 65-vuotiaiden hoidossa on osoitettu puutteellisesti.

Toisen polven psykoosilääkkeiden käyttöön voi liittyä painon nousua sekä mekanismiltaan vielä epäselvä soke-riaineenvaihdunnan häiriö, minkä vuoksi näiden lääkkeiden käyttö vaatii sekä kliinistä että laboratorioseurainta (A, 6,7,8).

Dementoituneen potilaan käytösoireita kannattaa hoitaa vain silloin, kun hoito parantaa potilaan ja/tai hoidosta vastaavan omaisen selviytymistä, ja kun muun lääkityksen (varsinkin asetyylikolinesterasien estäjien tai mementiinin) teho ei riitä. Silloinkin hoito suunnataan niihin oireisiin, joihin hoidon tiedetään tehoavan (esim. harhat ja agitaatio) (A, 9). Risperidonin ja olantsapiinin tehossa ei tässä ole eroa (A, 10). Ketiaipiinia käytetään varsin-

kin Parkinsonin tautiin sekä Lewyn kappale -dementiaan liittyvien käytösoireiden hoidossa, koska se aiheuttaa vähemmän ekstrapyramidaalioireita kuin risperidoni (A, 11).

FARMAKOLOGINEN LUONNEHDINTA

Toisen polven psykoosilääkkeet ovat heterogeeninen joukko molekyylijä, jotka salpaavat ensisijaisesti aivojen dopamiinireseptoreja sekä serotoniini 5-HT-2A- ja 5-HT-2C-reseptoreja. Monet näistä lääkkeistä salpaavat myös useita muita aivojen reseptorijärjestelmiä, kuten alfa-, histamiini- ja muskariinireseptoreja. Aripipratsoli on dopamiinireseptorien osittainen agonisti. Psykoosilääkkeiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–4 tunnin kuluttua suun kautta otettuina. Yksilölliset erot plasman lääkeaine-pitoisuuksissa ovat merkittäviä, jopa 10–40-kertaisia. Puoliintumisajat ovat 10–30 tunnin luokkaa, ja vakaa pitoisuus plasmassa saavutetaan 3–7 vuorokauden kuluessa, poikkeuksena pitkävaikutteinen aripipratsoli. Toisen polven psykoosilääkkeet metaboloituvat oksidoitumalla ja konjugoitumalla. Useat psykoosilääkkeet salpaavat tai kiihdyttävät maksan lääkeainemetaboliaa ja voivat vaikuttaa muiden lääkkeiden aineenvaihduntaan. Etenkin nuorille ja ikääntyneille potilaille suositellaan monoterapiaa yhteisvaikutusten välttämiseksi.

Kirjallisuusluettelon saa toimituksesta. Se julkaistaan myös artikkelin internet-versiossa, joka löytyy osoitteesta www.laakarilehti.fi (sisällysluettelot ja arkistot) sekä lehden tietokannassa.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 1999;35:51–68.
- 2 Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. Kirjassa: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 3 Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209–22.
- 4 Davis JM, Chen N, Glick A. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553–64.
- 5 Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Kirjassa: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 6 Citrome LL, Jaffe AB. Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003;37:1849–57.
- 7 Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Kirjassa: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 8 Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. Kirjassa: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 9 Kindermann SS, Dolder CR, Bailey A, Katz IR, Jeste DV. Pharmacological treatment of psychosis and agitation in elderly patients with dementia: four decades of experience. *Drugs and Aging* 2002;19:257–76.
- 10 Fontaine CS, Hynan LS, Koch K, Martin-Cook K, Svetlik D, Weiner ME. A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiatry* 2003;64:726–30.
- 11 Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. Kirjassa: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Toisen polven psykoosilääkkeet ensisijaisia iäkkäille ja dementiapotilaille

ESA LEINONEN • MAIRE SANTALA

Psykoosilääkkeitä käytetään yleisesti vanhusten psykoosioireiden ja dementiapotilaiden käytösoireiden hoidossa. Toisen polven lääkkeitä on suositeltu juuri näiden potilasryhmien hoitoon niiden perinteisiin neurolepteihin verrattuna vähäisempien haittavaikutusten vuoksi. Hiljattain viranomaiset ovat kiinnittäneet huomiota uusimpiin lääkkeisiin mahdollisesti liittyvään kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden lisääntymiseen. Uudet tiedot ovat herättäneet hämmennystä potilaissa, omaisissa ja terveydenhuollon henkilökunnassa.

Dementoivan sairauden jossain vaiheessa esiintyy hankalia psykiatrisia oireita tai käyttäytymisoireita 70–90 %:lla potilaista (1). Joka toisella Alzheimerin tautia sairastavalla ilmenee agitoitumista ja joka neljännellä suoranaista aggressiivisuutta. Harhaluuloja tai aistiharhoja on noin kolmasosalla potilaista (2), ja niitä ilmenee useimmiten dementian keskivaikeassa ja vaikeassa vaiheessa (3). Käytösoireet saattavat liittyä vain tiettyyn dementian vaiheeseen, mutta ne voivat hoitamattomina kestää pitkään, usein 1–2 vuotta (4).

DEMENTIAN LÄÄKEHOIDON PERIAATTEITA

Dementoituvan käytösoiretta tulisi hoitaa lääkkeillä vain kun oire vaikuttaa potilaan selviytymiseen tai rasittaa häntä itseään tai omaisia. Osa oireista on kohtalaisen hyvin hoidettavissa, kun taas eräiden oireiden hoidon mahdollisuudet ovat vaatimattomat. Dementiaan liittyviä harhoja ja levottomuutta pystytään usein lievittämään psykoosilääkkeillä tehokkaasti, mutta esimerkiksi pitkälle edenneeseen dementiaan liittyvään vaelteluun ja huuhteluun voidaan vaikuttaa vain vähän (4).

Psykoosilääkkeiden merkitys on usein keskeinen, kun hoidetaan dementiaan liittyviä aistiharhoja, harhaluuloja tai agitaatiota. Eri tutkimuksista tehdyn yhteenvedon mukaan noin 72 % dementian käytösoireista kärsivistä potilaista on hyötynyt toisen polven lääkkeistä (5). Lumelääkkeestä on vastaavasti hyötynyt noin joka kolmas, joten noin 40 % potilaista on saanut todellisen hyödyn verrattuna lumee-

seen.

Myös asetyylikolinesterasaasin estäjät voivat auttaa käytösoireissa, mutta niiden teho ei läheskään aina riitä (6,7). Näitä ja toisen polven psykoosilääkkeitä ei ole toistaiseksi vertailtu käytösoireiden hoidossa. Käytännössä asetyylikolinesterasaasin estäjiä ja toisen polven psykoosilääkkeitä yhdistetään dementiapotilailla usein. Näyttö tämän hoitokäytännön edusta ja haitoista on kuitenkin vähäinen (8,9).

VANHAT NEUROLEPTIT JA TOISEN POLVEN PSYKOOSILÄÄKKEET

Vain 20–30 % potilaista on hyötynyt vanhojen neuroleptien farmakologisista vaikutuksista dementian käytösoireissa, mikäli lumevaikutus on eliminoitu tuloksista (10,11). Vanhat neuroleptit aiheuttavat dementiapotilailla herkästi neurologisia haittavaikutuksia. Lääkeparkinsonismi ja akatisia ovat tässä potilasryhmässä erittäin tavallisia ja monen potilaan hoito keskeytyy ekstrapyramidaalioireisiin jo ennen toivottujen vaikutusten saavuttamista. Lewyn kappale -tautia ja Parkinsonin tautia sairastavat ovat suurimmassa vaarassa neurologisten haittavaikutusten suhteen.

Vanhoja neurolepteja käytettäessä 20–30 % iäkkäistä potilaista saa vuoden kestävässä käytössä tardiivin dyskinesian. Toisen polven psykoosilääkkeillä riski on 3–5 %:n luokkaa (12,13). Tuoreen meta-analyysin mukaan toisen polven psykoosilääkkeitä käyttävillä tardiivin dyskinesian ilmaantuvuus onkin vain viidesosa verrattuna vanhoja neurolepteja käyttäviin (14). Neurologisten haittavaiku-

tusten ohella dementiapotilailla vanhojen "suuriannosneuroleptien" antikolinergiset ja antiadrenergiset vaikutukset lisäävät sekavuutta ja altistavat kaatumisille.

Dementiapotilaiden psykiatristen oireiden hoitoon on turvallisuussyistä suositeltu toisen polven psykoosilääkkeitä (risperidoni, olantsapiini, ketiapiini). Suositus perustuu amerikkalaisten asiantuntijoiden hoitokäytäntöihin (15). Kontrolloiduissa tutkimuksissa risperidonista ja olantsapiinista hyötävien dementiapotilaiden osuus on ollut noin kaksinkertainen verrattuna lumeeseen (16,17). Toisen polven lääkkeet lievittävät pienehköillä annoksilla dementiaan liittyvää harhaisuutta ja agitaatiota. Paras hyöty-haittasuhte on saatu risperidonilla 1 mg:n vuorokausiannoksella (16) ja olantsapiinilla 5:n tai 7,5 mg:n vuorokausiannoksella (18,19). Kun risperidonia (keskiannos 1,5 mg/vrk) ja olantsapiinia (6,7 mg/vrk) verrattiin dementiapotilaiden hoidossa toisiinsa, vähensivät molemmat käyttöoireita yhtä tehokkaasti, eikä turvallisuudessa havaittu eroa (20). Myös ketiapiini, 50–150 mg:n vuorokausiannoksena, vähentää harhaluuloja, aggressiivisuutta ja muita käytöshäiriöitä Alzheimer-potilailla (21,22). Psykoosilääkkeiden hoitoannosta suositellaan dementiapotilailla alennettavaksi 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta pienimmän tehokkaan annoksen löytämiseksi (15).

Risperidoni voi suurilla annoksilla aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita ja olantsapiini asentohypotensiota ja liiallista väsymystä, mutta riskit ovat kuitenkin oleellisesti pienemmät kuin vanhoilla neurolepteilla. Olantsapiinin käyttöön liittyy myös metabolisia haittavaikutuksia, kuten lihomista ja hyperglykemiaa. Ketapiini aiheuttaa vain harvoin ekstrapyramidaalioireita, mutta asentohypotensiota saattaa joskus esiintyä (23).

PSYKOOSILÄÄKKEIDEN AIEMMAT KÄYTTÖSUOSITUKSET

Psykoosilääkitys vähentää merkittävästi akuutin psykoosin oireita ja uusia sairausjaksoja (24) myös vanhuksilla. Toisen polven lääkkeet ovat tavanomaisten neuroleptien veroisia skitsofrenian positiivisten oireiden hoidossa, mutta saattavat olla niitä tehokkaampia negatiivisten, affektiivisten ja kognitiivisten oireiden hoidossa (24). Kun vanhukselle valitaan psykoosilääkettä,

tulisi ottaa huomioon odotetun hoidollisen vaikutuksen lisäksi lääkkeen sivuvaikutusprofiili ja sen vaikutukset mahdollisiin somaattisiin sairauksiin (25). Amerikan psykiatriyhdistys (APA) suosittelee toisen polven lääkkeitä psykoosien ensisijaishoidoiksi ja mainitsee lisätäkijöinä näihin siirtymiselle perinteisten neuroleptien neurologiset ja hormonaaliset sivuvaikutukset (25).

APA:n viimeisimmän, tosin osittain jo vanhentuneen Alzheimer-hoitosuosituksen mukaan psykoosilääkkeet ovat ainoa dokumentoitu lääkehoito dementiaan liittyvässä psykoosissa ja parhaiten dokumentoitu myös agitaatiossa (26). Amerikan Neurologiakatemian mukaan psykoosilääkkeitä tulisi käyttää dementiaan liittyvän agitaation ja psykoosin hoidossa potilailla, joiden oireisiin ei voida vaikuttaa riittävästi ympäristötäkijöitä muuttamalla (27). Suosituksessa esitetään, että toisen polven psykoosilääkkeet olisivat paremmin siedettyjä verrattuna perinteisiin valmisteisiin.

Suomen muistitutkimusyksiköiden asiantuntijatyöryhmä pitää uusia psykoosilääkkeitä käyttökelpoisina erityisesti vaikeiden ja pitkäkestoisten demencian käyttöoireiden hoidossa (4). Vanhoja neurolepteja ei pidä käyttää, mikäli psykoosilääkkeitä joudutaan käyttämään poikkeuksellisen herkästi ekstrapyramidaalioireita saavien potilaiden hoidossa (23). Esim. Lewyn kappale -tauti sairastavien harhaisuuden hoidossa on saatu lupaavia tuloksia ketiapiinilla (21).

UUTTA TIETOA TURVALLISUUDESTA

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) totesi tiedotteessaan (28) maaliskuussa 2004 kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden lisääntyneen iäkkäillä, demenciatia sairastavilla potilailla, kun heidän psykoosi- ja käyttöoireitaan on hoidettu olantsapiinilla tai risperidonilla. Meta-analyysin perusteella on päätelty, että kuolleisuus aktiivilääkeryhmässä on ollut noin 2-kertainen ja aivoverenkiertohäiriöitä on ollut 3-kertaisesti lumeryhmään verrattuna.

KUOLLEISUUS JA AIVOVERENKIERTOHÄIRIÖT

Olantsapiini
Viidestä lumekontrolloidusta tutki-

muksesta tehdyn yhteenvedon (n = 1 184 olantsapiinilla ja 478 lumeella hoidettua) mukaan kuolemantapauksia ilmeni enemmän olantsapiini- kuin lumeryhmässä (3,5 % vs. 1,5 %, p = 0,024) (17,19,31). Kaikilla potilailla oli Alzheimerin tauti, vaskulaaridementia tai sekatyypinen dementia. Riskitekijöinä pidettiin yli 80 vuoden ikää, eteisvärinää, verenpainetauti ja diabetesta sekä yleistä arteriosklerosia. Kuolinsyynä useimmilla oli pneumonia tai hengitysvajaus, keuhkoah- taumatauti tai sydämen toiminnan pettäminen sekä kahdella potilaalla aivo- halvaus. Kuolleisuus ei liittynyt olantsapiinin annokseen eikä hoidon pituuteen. Potilaiden korkea ikä ja dementia sinänsä olivat yhteydessä kuolleisuuteen (17,31,32,33).

Vastaavasta vanhainkotiväestöstä otetussa kohortissa (keski-ikä 84 vuotta) seurattiin 5 vuotta 127:ää dementiapotilasta ja 790:tä ei-dementoitunutta samanikäistä henkilöä (32). Seurannan aikana 70 % dementoituneista ja 35 % ei-dementoituneista potilaista kuoli. Ruotsalaisessa aineistossa Alzheimerin tauti lisäsi kuolleisuusris- kin 2-kertaiseksi ja vaskulaaridementia yli 3-kertaiseksi (34).

Aivoverenkiertohäiriöiden on esitetty lisääntyvän, kun dementiapotilaita hoidetaan olantsapiinilla (35). Eri tutkimuksista tehdyssä yhteenvedossa aivoverenkiertohäiriöiden esiintyvyys oli olantsapiiniryhmässä 1,3 % ja lumeryhmässä 0,4 % (taulukko 1). Kuitenkin aivoverenkiertohäiriöön sairastuneiden potilaiden määrät olivat varsin pieniä (15 olantsapiiniryhmässä ja 2 lumeryhmässä), joten tilastollisen analyysin luotettavuus on kyseenalainen.

Kaikenikäisten olantsapiinilla hoidettujen psykoosipotilaiden (n = 6 545) aivoverenkiertohäiriöiden esiintyvyys oli vain 0,046 % (3 potilasta), joten yleisesti riski ei lisääntynyt (36).

Risperidoni

Lumekontrolloiduissa kaksoissokko- tutkimuksissa, joissa hoidettiin Alzheimerin tautiin, vaskulaaridementiaan ja sekatyypiseen dementiaan liittyviä psykoosi- ja käyttöoireita risperidonilla tai lumeella (16,37,38), oli yhteensä 764 risperidonilla ja 466 lumelääkkeellä hoidettua potilasta (keski-ikä 82,4 vuotta, vaihteluväli 56–105 vuotta). Suurimmassa tutkimuksessa hoidettiin kaikkiaan 337 potilasta (38).

Tämän tutkimuksen aikana tai 30 vrk:n seurannassa kuoli 10 potilasta: 6/167 potilasta risperidoniryhmästä ja 4/170 lumeryhmästä (3,6 % vs. 2,4 %). Pneumonia oli kuolinsyynä kolmella risperidonipotilaalla ja kahdella lumetta saaneella. Kuoleman riskitekijöitä olivat eteisvärinä, hypertonia ja diabetes.

Eri tutkimuksissa vakavia aivoverenkiertohaittoja ilmeni 1,6 %:lla (12/764) risperidonilla hoidetuista ja 0,6 %:lla (3/466) lumelääkkeellä hoidetuista potilaista (39) (taulukko 2). Selvitettyä risperidonin ja aivoverenkiertotapahtumien yhteyttä löydettiin 37 aivoverenkiertohäiriötä 2,4 miljoonaa potilasvuotta kohden, ja näistä 16 johti kuolemaan (39).

1 230:n vaikea-asteisesti dementoituneen, hoidetun potilaan aineistossa (koottu julkaistuista ja julkaisemattomista tutkimuksista) aivoverenkiertohäiriötapahtumia oli merkittävästi enemmän risperidoni- kuin lumeryhmässä (40). Risperidonia käyttäneillä esiintyi ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä ja aivoinfarkteja 4 %:lla ja lumelääkeryhmässä 2 %:lla. Arviona esitettiin, että vaikka mukana olevien dementiaipotilaiden määrä oli suuri, oli aivoverenkiertotapahtumien määrä pieni, eikä potilaiden vaskulaaristen riskitekijöiden hoidosta ollut selkeää tietoa. Näin ollen riskiyhteys ei ehkä ole todellinen.

Väestökohortissa 11 400 iäkästä potilaasta oli saanut antipsykoottiresepin: 1 015 jotain vanhaa neuroleptia, 6 964 risperidonia ja 3 241 olantsapiinia (41). Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa aivoinfarktirikissä eri psykoosilääkkeitä käyttävien ryhmien välillä.

Ketiapiini

Ketiapiinista on julkaistu useita avoimia tutkimuksia, joissa on ollut mukana sekä Alzheimerin tautia että vaskulaaridementiaa sairastavia (10,21,42). Ketapiinia pidetään tehokkaana ja turvallisenä hoidettaessa dementiaipotilaiden psykoosioireita. Annokset ovat vaihdelleet laajasti (6,25–800 mg/vrk), ja paras hyöty-haittasuhde näyttäisi iäkkäillä dementiaapotilailla olevan 75–150 mg:n vuorokausiannoksella.

Toistaiseksi ei ole käytettävissä analyysia kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden esiintymisestä ketiapiinia käyttävillä dementiaapotilailla. Vakavia haittavaikutuksia ei edellä mainituissa tutkimuksissa ole raportoitu, mutta

Taulukko 1. Aivoverenkiertotapahtumien esiintyvyys, % iäkkäillä dementiaapotilailla lumekontrolloiduissa olantsapiinitutkimuksissa (n = 1 656). Taulukko mukaeltu tutkimuksesta Wooltorton E. Can Med Assoc J 2004;170:1395.

Tutkimus	Olantsapiini	Lume
HGAO ¹	0 (0/118)	0,8 (1/118)
Street ym. 2000 (17)	0,6 (1/159)	0 (0/47)
HGGU ²	2,5 (5/204)	0 (0/94)
HGIC ³	2,8 (5/177)	1,1 (1/90)
De Deyn ym. 2004 (19)	0,8 (4/540)	0 (0/129)
Kaikki	1,3 (15/1 178)	0,4 (2/478)

¹ Lumekontrolloitu tutkimus olantsapiinista dementiaan liittyvien psykoosioireiden hoidossa.

² Tutkimus olantsapiinin, risperidonin ja lumelääkkeen vaikutuksista dementiaapotilaiden käytöshäiriöihin ja psykoottisiin oireisiin.

³ Olantsapiinin teho ja turvallisuus lievässä tai keskivaikeassa Alzheimerin tautia sairastavien, ei-psykoottisten potilaiden kognitiivisiin oireisiin.

Taulukko 2. Vakavat ja lievät aivoverenkiertotapahtumat ja potilaiden määrä ja osuus tutkimusaineistosta risperidonin lumekontrolloiduissa kaksoissokkottutkimuksissa dementiaapotilailla (n = 1230). Taulukko mukaeltu tutkimuksesta Smith: J Am Med Dir Assoc 2004;52:129–32.

Tutkimus	Risperidoni			Lume		
	Potilaita	Vakavat n (%-os.)	Lievät n (%-os.)	Potilaita	Vakavat n (%-os.)	Lievät n (%-os.)
Katz ym. 1999 (16)	462	2 (0,4)	3 (0,6)	163	2 (1,8)	0 (0)
Brodaty ym. 2003 (38)	167	6 (3,6)	9 (5,4)	170	0 (0)	3 (1,8)
De Deyn ym. 1999 (37)	115	4 (3,5)	5 (4,3)	114	1 (0,9)	1 (0,9)
Ris-Bel (julkaisematon)	20	0 (0)	0 (0)	19	0 (0)	0 (0)
Yhteensä	764	12 (1,6)	17 (2,2)	466	3 (0,6)	4 (0,9)

potilasmäärät ovat toistaiseksi olleet pieniä.

MAHDOLLISET MEKANISMIT

Läketutkimuksia on analysoitu uudelleen tarkoituksena selvittää, löytyisikö potilaista tai lääkkeitä yhtenäistä tekijää, joka selittäisi kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden lisääntymisen aktiivilääkeryhmässä. Laboratoriotutkimuksista, EKG:sta tai demencian tyyppistä ei ole löydetty yhtenäistä selitystä. Ainoaksi riskitekijäksi on jäänyt demencia sinänsä. Lääkeannoksella ja lääkehoidon pituudella ei myöskään ole ollut vaikutusta kuolleisuuteen tai aivoverenkiertohäiriöiden lisääntymiseen. Psykoosilääkkeet voivat pidentää QT-aikaa. Myös vanhojen neuroleptien

on todettu aiheuttavan jopa kuolemaan johtavia sydämen johtumishäiriöitä (43).

MYYNTILUVAN HALTIJOIDEN REAKTIOT

EMEA:n tiedotteen jälkeen olantsapiinia Suomessa markkinoiva yritys (Eli Lilly Finland Oy Ab) lähetti yhdessä Lääkelaitoksen kanssa lääkäreille turvallisuustiedotteen. Siinä todetaan, ettei olantsapiinia ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin ja/tai käytöshäiriöiden hoitoon, eikä sitä siis suositella käytettäväksi tämän potilasryhmän hoitoon (29). Olantsapiinin käyttöindikaatioita ovat skitsofrenia ja muut vaikeat psykoosit sekä mania. Dementiaan liittyvät psykoosi- tai käytöshäiriöt.

töshäiriöt eivät ole virallinen käyttöaihe.

Myös risperidonia markkinoiva yri-tys (Janssen-Cilag Oy) julkaisi aivoverenkiertohäiriöiden riskiä koskevan tiedotteen käytettäessä risperidonia iäkkäiden, dementiaa sairastavien potilaiden käyttösoireiden hoidossa (30). Uuden, tiukennetun suosituksen mukaan risperidonia käyttöaiheita ovat dementiaan liittyvät vaikeat käytöshäiriöt potilailla, joiden aggressiivisuus, levottomuus tai psykoottiset oireet ovat merkittäviä, ja joista aiheutuu kärsimystä, toimintakyvyn heikkene-mistä tai vaaraa tai haittaa potilaalle. Hoito tulisi aloittaa pienellä annoksella (0,25–0,5 mg/vrk). Jatkossa seurataan potilaan tilaa ja arvioidaan, tarvitseeko hän edelleen psykoosilääkettä ja minkä suuruisina annoksina.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Toisen polven psykoosilääkkeet ovat vakiinnuttaneet asemansa iäkkäiden potilaiden psykoosien hoidossa. Niiden kiistattomana etuna ovat vanhoja neurolepteja vähäisemmät neurologiset haittavaikutukset. Vanhusten hoidossa näiden lääkkeiden käyttöönnotto on merkinnyt jopa suurempaa edistysas-kelta kuin keski-ikäisten psykoosipotilaiden hoidossa. Kun vanhusten psykooseja hoidetaan nykyaikaisin kei-noin, potilaiden elämänlaatu paranee, laitoshoitoon joutumisen vaara pienee ja omaisten kuormittuneisuus vä-henee.

Raportit kuolleisuuden ja aivoverenkiertohäiriöiden lisääntymisestä toisen polven psykoosilääkkeitä käy-tettäessä ovat olleet hämmäntäviä. Tar-kemmissa arvioinneissa lääkehoidon ja kuoleman tai aivoverenkiertohäiriön yhteys on osoittautunut epävarmaksi ja mekanismi epäselväksi. Analyysseissa ei ole voitu vakioida esim. vaskulaarisia riskitekijöitä ja niiden hoitoa. Mikäli uudet määräykset ja suositukset johta-vat vanhusten ja erityisesti dementiaa sairastavien lääkehoidon tarkempaan arviointiin, ovat varoitukset ja rajoitukset olleet paikallaan. Jos taas seu-rauksena on vanhojen neuroleptien käytön oleellinen lisääntyminen, voi-daan tässä ikäryhmässä ennustaa poti-laiden elämänlaadun huononevan hait-tavaikutusten vuoksi. Tässäkin pätee siis yleinen psykenlääkehoidon peri-aate, jonka mukaan toimivaa lääkehoi-toa ei yleensä kannata muuttaa.

Kirjoittajat

ESA LEINONEN
LT, psykiatrian professori,
Tampereen yliopisto
ylilääkäri,
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri,
Tampereen yliopistollinen sairaala,
psykiatrian toimialue
esa.leinonen@pshp.fi

MAIRE SANTALA
LL, neurologian erikoislääkäri,
ylilääkäri
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri,
Tampereen yliopistollinen sairaala,
psykogeriatrian klinikka

KIRJALLISUUTTA

- Vatja R, Alhainen K, Huusko T ym. Dementiaapotilaiden käyttösoireet. *Suom Lääkäril* 2001;56:169–75.
- Bassony MM, Steinberg MS, Warren A, Rosenblatt A, Baker AS, Lyketsos CG. Delusion and hallucinations in Alzheimer's disease: prevalence and clinical correlates. *Int J Geriatr Psychiat* 2000;15:99–107.
- Paulsen JS, Salomon DP, Thal LJ ym. Incidence and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology* 2000;54:1965–71.
- Koponen H, Alhainen K, Huusko T ym. Dementiaan liittyvien käyttösoireiden lääkehoito. *Suom Lääkäril* 2001;56:277–83.
- Kindermann SS, Dolder CR, Bailey A, Katz IR, Jeste DV. Pharmacological treatment of psychosis and agitation in elderly patients with dementia: four decades of experience. *Drugs and Aging* 2002;19:257–76.
- Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennier HJ. Effect of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1999;11:211–16.
- Cummings JL, Schneider L, Tariot P, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:532–8.
- Rösler M. The Efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int J Clin Practice* 2002;127(suppl):20–33.
- Parsa MA. Serquel improves symptoms of dementia in combination with donepezil. Poster presentation in annual meeting of American Psychiatric Association, New Orleans 2001.
- Schneider LS, Pollack VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trial of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:553–63.
- Lancot KL, Best TS, Mittmann N, Liu BA, Oh PI, Einarson TR, Najaro CA. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59:550–61.
- Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, ym. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:716–9.
- Jeste D, Okamoto A, Napolitano J, Kane JM, Martinez RA. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 2000;157:1150–5.
- Correll CU, Leucht S, Kane J. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414–25.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D ym. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiat* 2004;65 (suppl 2):5–99.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzel JE ym. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiat* 1999;60:107–15.
- Street JS, Clark WS, Gannon KS ym. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arc Gen Psychiat* 2000;57:968–76.
- Street JS, Clark WS, Kadam D ym. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioural symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psych* 2001;16(suppl 1):62–70.
- De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W ym. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psych* 2004;19:115–26.
- Fontaine CS, Hynan LS, Koch K, Martin-Cook K, Svetlic D, Weiner MF A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiat* 2003;64:726–30.
- Tariot PN, Ismail MS. Use of quetiapine in elderly patients. *J Clin Psychiat* 2002;63:21–6.
- Scharre DW, Chang SI. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Ass Disord* 2002;16:128–30.
- Santala M, Leinonen E. Mitä uutta dementiaiden ja Parkinsonin taudin neuropsykiatrisesta lääkähoidosta. *Suom Lääkäril* 2003;58:4109–13.
- Salokangas RKR, Arvonen T, Honkonen T ym. Skitsofrenia. Käypä hoito suositus. Suomen Psykiatriyhdistys ry. *Duodecim* 2001;117:2640–57.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB ym. Practice guideline for treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiat* 2004;161(suppl 2):1–56.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiat* 1997;155(suppl 5):1–39.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C ym. Practice parameter: Management of dementia (an evidence based review). *Neurology* 2001;56:1154–66.
- EMA public statement on the safety of olanzapine (Zyprexa, Zyprexa velotab) London 2004.
- Hahka-Kemppinen M. Tärkeää turvallisuustietoa koskien iäkkäiden potilaiden kuolleisuusriskiä ja aivohalvauksia käytettäessä olantsapiinia dementiaan liittyvissä psykooseissa ja/tai käytöshäiriöissä. Vantaa: Eli Lilly Finland Oy Ab, 2004.
- Idänpään-Heikkilä JJ. Tärkeää turvallisuustietoa aivoverenkiertohäiriöiden riskistä käytettäessä risperidonia iäkkäiden dementiaa sairastavien potilaiden käyttösoireiden hoidossa. Espoo: Janssen-Cilag Oy, 2004.
- Street JS, Tollefson GD, Tohen M ym. Olanzapine for psychotic conditions in the elderly. *Psychiatric Ann* 2000;30:191–3.
- Kinon B, Targum S, Basson B ym. Olanzapine in the management of behavioural disturbances and/or psychosis in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:548.
- Schatz RA. Olanzapine for psychotic and behavioral disturbances in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2003;37:1321–4.
- Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z ym. Mortality from dementia in advanced age. A 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemiol* 1999;32:737–43.
- Wooltorton E. Health and drug alerts olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *Can Med Assoc J* 2004;170:1395.
- Data on file. Lilly Research Laboratories.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A ym. A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946–55.
- Brodsky H, Ames D, Snowdon J ym. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation and psychosis of dementia. *J Clin Psychiat* 2003;64:134–44.
- Smith D, Beier M. Association between risperidone and cerebrovascular adverse events. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:129–32.
- Risperdal (risperidone) and cerebrovascular adverse events in placebo-controlled dementia trials: letter to healthcare professionals. Janssen-Ortho, Toronto.
- Herrmann N. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiat* 2004;161:1113–5.
- Scharre DW, Chang SJ. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:128–30.
- Mehtonen O-P, Aranko K. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiat Scand* 1991;84:58–64.

Lääkemaailmassa tapahtuu ■ Toimittanut: Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Erektiolääkepiraatti Britannianssa

Britannian lääkevalvontaviranomainen ja Lilly varoittavat kuluttajia tadalafiilin (Cialis) piraattivalmistuksesta, joka on onnistunut soluttautumaan osaksi laillisen lääkkeen tavanomaista myyntiä. Toistaiseksi on löytynyt ainakin kaksi laitonta valmistuserää. Asia selvisi, kun asiakas valitti lääkeyritykselle haurasta ja pehmeistä tableteista. Tapaus osoittaa jälleen kerran, miten taitavasti lääkejäljennökset saadaan osaksi laillista lääkemyyntiketjua ja kuinka lopulta vain lääkkeen ostaja voi havaita piraattituotteen. Maailmanlaajuisesti arvellaan, että laittomien lääkejäljennösten osuus myynnistä on 5–7 %. Asian vakaavuuden vuoksi viranomaiset esittävät piraattikaupan tuomitsevan kansainvälisen sopimuksen laatimista.

BMJ 2004;329:5232

Laittomia atorvastatiini-valmisteita internetissä

Pfizer on haastanut oikeuteen 18 verkkoyritystä, jotka kertovat myyvänsä Lipitorin geneerisiä versioita. Lipitorilla on kuitenkin edelleen patenttisuoja, joten siitä ei voi valmistaa myyntiin geneeristä versiota. Lisäksi Pfizer on hankkinut verkosta kahden yrittäjän tuotteet, joissa ei ollut vaikuttavaa ainetta. Pfizer on aikaisemmin nostanut syytteitä Lipitorin ja Viagran piraattivalmisteita myyneitä verkkokauppiaita vastaan.

FDLI Smart Brief September 3, 2004.

Auttaako suuri simvastatiiniannos?

Sydäninfarktin äskettäin sairastaneilla tehdyssä tutkimuksessa 80 mg:n simvastatiiniannos ei tuonut hoitoon merkittävästi lisätehoa, mutta lisäsi myopatian vaaraa. Tut-

kijat totesivat kuitenkin, että 40 mg:n annos simvastatiinia oli sekä tehokas että turvallinen. Tutkimuksessa 2 265:ttä potilasta hoidettiin ensin 40 mg:n simvastatiiniannoksella, ja myöhemmin annosta nostettiin 80 mg:aan. Toinen, 2 235 potilaan ryhmä sai ensin lumetta ja sitten 20 mg simvastatiinia. Pääte-tapahtumina seurattiin sydämeen ja verisuoniin liittyviä komplikaatioita ja kuolemia. Ensimmäinen ryhmä voi jonkin verran paremmin, mutta myopatioita esiintyi 0,4 %:lla, kun pienempää annosta käyttäneessä ryhmässä niitä ei esiintynyt lainkaan.

FDLI SmartBrief August 31, 2004.

Fluoksetiinin teho nuorten masennuksessa kyseenalaistettu

Fluoksetiinista (Fontex, Prozac, Lilly) julkaistiin äskettäin tutkimus, jossa se psykoterapiaan yhdistettynä tehoi 12–17-vuotiaiden nuorten masennuksen hoidossa. Tutkimuksen luotettavuus on nyt kyseenalaistettu. Kahden keskeisen vertailuryhmän sokkoutus ei onnistunut ja päätetapahtumien käsittelyssä vaille huomiota jäi tosiasia, ettei fluoksetiini yksin ollut lumetta tehokkaampi. Haitallinen käytäytyminen oli kuitenkin kaksi kertaa yleisempää fluoksetiiniryhmässä (12 %) kuin lumeryhmässä (5 %). Kuusi tutkijaa – mukaan lukien päätutkija – olivat saaneet rahallista tukea tutkimuksen rahoittajalta Lillyltä. Tutkimuksen arvostelijat vaativat nyt alkuperäisten tutkimushavaintojen julkistamista. Fluoksetiini on ainoa SSRI-masennuslääke, jolle on myönnetty käyttöaiheeksi nuorten masennuksen lääkehoito. Tämä ratkaisu saattaa joutua nyt uudelleen arvioitavaksi.

BMJ 2004;329:524.

Opas kehitysyhteistyö-tehtävistä kiinnostuneille



Terveysthuolto on tehokas keino auttaa köyhiä maita ja suomalaiset lääkärit ovat aina olleet valmiit lähtemään töihin sinne, missä hätä on suurin. Lääkäriliiton uusi opas antaa tietoa kehitysyhteistyötehtäviin valmistumisesta ja hakeutumisesta.

Kanavat kehitysyhteistyötehtäviin ovat monipuolistuneet. Kirjassa lääkärit kertovat kokemuksistaan eri maista ja tehtävistä. Lisää kehitysyhteistyökokemuksia löytyy www.laakariliitto.fi -sivuilla olevasta oppaan laajennetusta verkkoversiosta, josta on linkit suoraan koulutus- ja rekrytointikanaviin.

Tutustu myös verkkoversioon www.laakariliitto.fi

Tilaukset Suomen Lääkäriliitosta:

puh. (09) 3930 730 tai birje.majala@fimnet.fi tai www.fimnet.fi/fennoshop.

SUOMEN LÄÄKÄRILIITTO
FINLANDS LÄKARFÖRBUND