

Koetut haittaoireet klotsapiinihoidon aikana

Anssi Solismaa

Syväntävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen laitos

Psykiatrian oppiala

02/2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Psykiatrian oppiala

SOLISMAA ANSSI: KOETUT HAITTAOIREET KLOTSAPIINIHOIDON
AIKANA

Kirjallinen työ, 32 s.

Ohjaaja: Olli Kampman, dosentti, kliininen opettaja, psykiatrian oppiala

Helmikuu 2011

Avainsanat

psykiatria, psykoosit, skitsofrenia, psykoosilääkkeet, hoitoon sitoutuminen, painonnousu

Tiivistelmä

Tutkimuksessa käsitellään skitsofreniapotilailla käytetyn klotsapiinilääkityksen haittaoireita. Tutkimusmenetelminä käytettiin systemaattista kirjallisuushakua Pathway Studio -bioinformaatio-ohjelmistolla sekä kliinisen potilasaineiston analysointia. Kliininen potilasaineisto käsitti 237 skitsofreniaa sairastavaa potilasta, joilla kaikilla oli käytössä klotsapiinilääkitys. Kirjallisuushaussa kohdistettiin mielenkiinto klotsapiinin yleisimpiin haittaoireisiin ja niiden vaikutusmekanismeihin. Nämä ryhmiteltiin kliinisessä potilasaineistossa käytetyn subjektiivisia haittaoireita mittaavan LUNSERS-arviointiasteikon kysymysten luokittelun perusteella. Kliinisessä potilasaineistossa tarkasteltiin koettujen haittaoireiden yhteyttä psykoosilääkeannoksiin, potilaiden ikään ja muuhun käytettyyn lääkitykseen. Lisäksi arvioitiin painon nousua klotsapiinihoidon aikana.

Kirjallisuushaun tuloksissa ilmeni, että klotsapiini vaikuttaa monella tavalla painon säätelyyn. Se aiheuttaa insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja dyslipidemiaa sekä altistaa painon nousulle ja diabetekselle. Klotsapiinihoito ei aiheuta hyperprolaktinemiaa. Klotsapiini tehoaa mielialahäiriöihin skitsofrenian hoidon ohella. Kliinisen tutkimuksen keskeisiä tuloksia olivat, että painon muutos ei ole yhteydessä klotsapiinin käyttöaikaan, SSRI- ja SNRI-lääkkeitä käyttävillä on enemmän masennusoireita, ja nuoret potilaat kokivat enemmän väsyneisyyttä. Pienellä ja suurella klotsapiiniannoksella tai psykoosilääkkeiden kokonaisannoksella ei ollut tilastollista eroa koettujen haittaoireiden esiintymisessä.

Klotsapiinin käyttöön liittyy kirjava joukko haittaoireita. Näiden haittaoireiden mahdollisimman hyvä tuntemus on tärkeää hoitosuhteen onnistumisen varmistamiseksi.

SISÄLLYS

1 Johdanto	1
2 Klotsapiinihoito	2
2.1 Klotsapiinin farmakologia	2
2.2 Klotsapiini ja skitsofrenia	3
2.3 Klotsapiinihoidon historia ja eettiset perusteet	4
2.4 Potilaan kokemien sivuvaikutusten mittaaminen (LUNSERS)	5
2.5 Potilaiden asenteet klotsapiinilääkitystä kohtaan	5
3 Kirjallisuuskatsaus – klotsapiinin haittaoireiden mekanismit	7
3.1 Hakumenetelmä	7
3.2 Hakutulokset	9
3.2.1 Klotsapiini ja masennus	10
3.2.2 Klotsapiini ja hyperprolaktinemia	11
3.2.3 Klotsapiini ja paino	11
3.2.4 Klotsapiini ja väsymys	12
3.3 Pohdinta	13
4 Haittaoireiden esiintyminen kliinisessä aineistossa	15
4.1 Tutkimuksen tarkoitus	15
4.2 Aineisto ja menetelmät	15
4.3 Tulokset	18
4.3.1 Yleisimmin koetut haittaoireet	18
4.3.2 Klotsapiini- ja psykoosilääkityksen kokonaisannosten yhteys haittaoireisiin	19
4.3.3 Painonmuutokset klotsapiinihoidon aikana	19
4.3.4 Iän yhteys haittaoireprofiiliin	19
4.3.5 Muun käytetyn lääkeytyksen yhteys haittaoireisiin	20
4.4 Pohdinta	20
5 Lopuksi	23
6 LÄHTEET	24
7 LIITTEET	25
Liite 1: LUNSERS-itsearviointiasteikko	25
Liite 2: Klotsapiini ja masennus, kirjallisuudesta löytyneet viitteet	27
Liite 3: Klotsapiini ja hyperprolaktinemia, kirjallisuudesta löytyneet viitteet	27
Liite 4: Klotsapiini ja väsymys, kirjallisuudesta löytyneet viitteet	29
Liite 5: Psykoosilääkkeiden annosten muuntaminen klooripromatsiiniekvivalenteiksi	29

1 Johdanto

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa skitsofreniapotilaiden kokemia haittaoireita klotsapiinihoidon aikana. Työhön sisältyy sekä kirjallisuuskatsaus että analyysit omasta aineistostamme. Tutkimus on tarpeellinen, koska sen avulla saadaan yksityiskohtaista tietoa potilaan kokemista haitoista sairauden kannalta keskeisen lääkehoidon aikana. Työssä on etsitty lisätietoa siitä, millaiset tekijät ovat yhteydessä klotsapiinin koettuihin haittavaikutuksiin. Tämän tiedon avulla voidaan tunnistaa paremmin mahdollisia hoitoon sitoutumisen ongelmia. Tutkimus toimii myös pohjatietona jatkossa tehtävälle klotsapiinin haittaoireita kartoittavalle farmakogeneettiselle tutkimukselle. Tutkimus julkaistaan Tampereen yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa syventävien opintojen opinnäytetyönä.

2 Klotsapiinihoito

Klotsapiini on psykoosilääke, jonka käyttöaihe on pääasiassa vaikeahoitoinen skitsofrenia. Käyttöindikaatioihin kuuluu myös Parkinsonin tautiin liittyvien psykoosien hoito. Skitsofrenian hoidossa klotsapiini tehoaa noin puolella niistä potilaista, joilla perinteisillä, ensimmäisen polven psykoosilääkkeillä ei ole antipsykoottista vastetta. Muita toisen polven psykoosilääkkeitä (atyyppisiä psykoosilääkkeitä) ei ole toistaiseksi osoitettu klotsapiinin veroisiksi. (5) Klotsapiinin on todettu vähentävän skitsofreniaa sairastavien potilaiden väkivaltaisuutta ja itsemurhakuolleisuutta. Lääke myös parantaa potilaiden toimintakykyä ja elämänlaatua sekä vähentää sairaalahoitajaksojen tarvetta. Klotsapiini on ensisijainen vaihtoehto lääkeresistentin skitsofrenian hoidossa. Se voi kuitenkin aiheuttaa merkittäviä haittaoireita. Näistä haittavaikutuksista vaikein on valkosolukato eli agranulosytoosi, joka ilmenee 0,8 %:lla klotsapiinilla hoidetuista potilaista (5). Muita yleisiä tai merkittäviä haittaoireita ovat lisääntynyt syljeneritys, väsymys, kouristukset, sydämen tiheälyöntisyys, painonnousu, ummetus, kuume ja asentohypotensio eli verenpaineen lasku. (4; 10) Klotsapiinihoitoon liittyy myös korkeampi kouristusriski verrattuna muihin psykoosilääkkeisiin. Riski on lähes 5 % yli 600 mg:n vuorokausiannoksilla. Harvinaisena sivuvaikutuksena esiintyy sydänlihastulehdusta eli myokardiittia, jota on raportoitu arviolta viidellä potilaalla 100 000:sta. (10)

2.1 Klotsapiinin farmakologia

Klotsapiini kuuluu trisyklisten psykoosilääkkeiden ryhmään nimeltä dibentsepiinit. Klotsapiini sitoutuu aivoissa dopamiinin D₂-, D₁- ja D₄-reseptoreihin. Klotsapiinilla on voimakas sitoutuminen eli affiniteetti lisäksi serotoniinin 5-HT_{2A}- ja 5-HT_{2C}-reseptoreihin, α₁- ja α₂-reseptoreihin, muskariini- ja histamiinireseptoreihin. Klotsapiini toimii kaikkiin edellä lueteltuihin reseptoreihin antagonistina, paitsi M₄-reseptoriin agonistina. Klotsapiinin sitoutumisella 5-HT_{2C}-reseptoriin ja erityisesti 5-HT_{2A}-reseptoriin näyttäisi olevan tärkeä merkitys lääkkeen vaikuttavuuteen. (8) Klotsapiinille

ja uudemmille psykoosilääkkeille yhteistä on suuri 5-HT_{2A}- ja D₂-reseptoreiden välinen sitoutumissuhde. (11) Tämän vuoksi klotsapiinilla näyttäisi olevan suurempi spesifiteetti mesolimbiseen kuin striataaliseen dopamiinisysteemiin. (10) Klotsapiinilla on myös suuri affiniteetti D₄-reseptoreihin, mutta tällä vaikutuksella ei ole pystytty osoittamaan tehoa psykoottisuuden hoidossa. (11) Perimmäistä syytä klotsapiinin muihin lääkkeisiin verrattuna poikkeavan hyvään vaikutukseen hoitoresistenteille skitsofreniaa sairastaville potilaille ei täysin tunneta.

Klotsapiini aiheuttaa vähemmän neurologisia haittaoireita, kuten ekstrapyramidaali-oireita ja tardiivia dyskinesiaa, kuin tavanomaiset psykoosilääkkeet. Tämä selittyy ilmeisesti klotsapiinin heikolla affiniteetilla D₂-reseptoriin. Perinteiset psykoosilääkkeet ovat vaikuttavia kun niistä noin 60–80 % on sitoutuneena D₂-reseptoreihin, kun taas klotsapiinille riittää 20–67 %:n sitoutuminen antipsykoottisen vaikutuksen saamiseksi. (10; 11)

2.2 Klotsapiini ja skitsofrenia

Lääkeresistentti skitsofrenia on käsitteenä tullut vähitellen käyttöön klotsapiinin keksimisen myötä. Aluksi lääkeresistenssistä puhuttiin, kun skitsofreniaan ei saatu vastetta tavanomaisella dopamiiniantagonistilla (ensimmäisen polven pieniannoksiset psykoosilääkkeet). (10) Tällä hetkellä Suomessa ohjeistuksena on, että kun skitsofreniapotilas on käyttänyt kahta eri tavalla vaikuttavaa psykoosilääkettä ja näistä kumpaakin kuuden viikon ajan riittävin annoksin ilman vastetta psykoosioireisiin, on kyseessä lääkeresistenssi. Sitä esiintyy 5–25 %:lla skitsofreniapotilaista. Lääkeresistentin skitsofrenian ensisijainen lääkehoito on klotsapiini. Ennen hoidon aloittamista ja kaksi kuukautta aloittamisen jälkeen tulisi harkita EEG:n ottamista kohonneen kouristusriskin vuoksi. Lisäksi ennen hoidon alkua tulee tarkistaa valkosolujen erittelylaskenta. Potilaan seurantaan kuuluu valkosolujen ja absoluuttisten neutrofiilien määrän tutkinta kerran viikossa 18 viikon ajan. Tämän jälkeen valkosolujen laskenta on tehtävä vähintään kuukausittain niin kauan kuin potilasta hoidetaan klotsapiinilla. (9; 13)

Vasta-aiheita klotsapiinihoidon aloitukselle ovat muun muassa potilaan kykenemättömyys sitoutua hoitoon ja erityisesti säännöllisten verinäytteiden oton toteutumattomuus, aikaisempi granulositytopenia tai agranulositytoosi (paitsi kemoterapian aiheuttama). Muita vasta-aiheita ovat häiriintynyt luuytimen toiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia, vaikea munuais- tai sydänsairaus tai aktiivinen maksasairaus. (4)

2.3 Klotsapiinihoidon historia ja eettiset perusteet

Klotsapiini kehitettiin 1960-luvulla. Lääke vaikutti aluksi lupaavalta, koska sillä oli huomattavasti vähemmän ekstrapyramidaalisia haittaoireita verrattuna ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin. Innostus kuitenkin laski, kun Suomessa raportoitiin 1 600 potilaan joukossa kolmetoista klotsapiinin aiheuttamaa agranulositytoositapausta vuonna 1975 (3). Näistä potilaista kahdeksan kuoli. Klotsapiinitutkimus pysähtyi lähes kokonaan, ja potilaiden lääkitystä yritettiin vaihtaa toisiin valmisteisiin. Ilmeni kuitenkin, että klotsapiinin veroista vaikutusta ei enää saatu aikaan osalle potilaista ensimmäisen polven psykoosilääkkeillä. Näistä potilaista osalla klotsapiini otettiin takaisin käyttöön. Heidän valkosoluarvojaan seurattiin säännöllisesti. Myöhemmin todettiin, että klotsapiinin aiheuttama agranulositytoosi ei ole pysyvä. Lääkettä voidaan käyttää turvallisesti, jos se lopetetaan ennen infektion kehittymistä niillä potilailla, joilla huomataan valkosolumäärän laskua. Klotsapiini hyväksyttiin uudelleen käytettäväksi USA:ssa vuonna 1990, minkä seurauksena se otettiin käyttöön myös lukuisissa muissa maissa. (10) Klotsapiinin vaikutusmekanismin ymmärtämisellä oli tärkeä merkitys toisen ja kolmannen polven psykoosilääkkeiden kehityksen kannalta.

Klotsapiinin käyttöön liittyy selvästi pienempi kokonaiskuolleisuus verrattuna perfenatsiiniin, olantsapiiniin, tioridatsiiniin, risperidoniin, haloperidoliin ja ketiapiiniin. Erityisesti itsemurhariski on alhainen klotsapiinia käyttävillä potilailla. Psykoosilääkehoidon keston ja kuoleman riskin välillä on käänteinen korrelaatio. (14) Huomioiden nämä tiedot ja se, että klotsapiini on useassa tapauksessa paras lääke

skitsofrenian hoidossa, hoitomuoto on eettisesti hyväksyttävä huolimatta yksittäisen vakavan haittaoireen riskistä.

2.4 Potilaan kokemien haittaoireiden mittaaminen (LUNSERS)

Psykoosilääkkeiden haittaoireiden mittaamiseen on kehitetty LUNSERS-asteikko (Liverpool University Neuroleptic Side Effects Rating Scale, liite 1). Se on suunniteltu UKU-arviointiasteikon (Udvalg for Kliniske Undersogelser) pohjalta. Sivuoireiden arvioinnin UKU-asteikon mukaan tekee haastattelija, joka tyypillisesti on psykiatri. Haastattelu kestää tällöin 30–60 minuuttia. UKU on psykometrisiltä ominaisuuksiltaan osoittautunut hyväksi menetelmäksi haittaoireprofiilin arviointiin. (2) UKU-tutkimuksen hitauden ja käytännön järjestelyiden vaikeuksien vuoksi LUNSERS kehitettiin pääasiassa kliinisen työskentelyn helpottamiseksi sekä tutkimuskäyttöön. LUNSERS-kysymyksiksi valittiin UKU:n pohjalta kysymyksiä, jotka kattavat psykologisia, neurologisia, autonomisia, hormonaalisia ja muualla luokittelemattomia sivuvaikutuksia. Uutena kohtana lisättiin myös yksi seksuaalisia haittaoireita mittaava kysymys sekä 10 red herring -kysymyksiä, joilla pyritään erottamaan potilaat, jotka yliarvioivat oireitaan. Red herring -kysymykset koskevat haittaoireita, joita psykoosilääkkeiden ei ole todettu aiheuttavan. Tällaisia kysymyksiä ovat esimerkiksi kylmänkyhmyt ja hiustenlähtö.

LUNSERS on itsearviointilomake, jossa potilas vastaa kunkin oireen esiintymisen asteikolla 0–4 (0: ei ole oireita ollenkaan, 4: erittäin paljon oireita). LUNSERSin validiteetti suhteessa UKU:un on todettu hyväksi samoin kuin testituloksen toistettavuus. (2)

2.5 Potilaiden asenteet klotsapiinilääkitystä kohtaan

Saksalaisessa tutkimuksessa vuodelta 1999 haastateltiin 80 klotsapiinia käyttävää potilasta. Potilaat olivat keskimäärin tyytyväisiä lääkkeen mielenterveyttä stabilisoivaan ja antipsykoottiseen vaikutukseen. Ekstrapyramidaalisten haittaoireiden puuttuminen

koettiin selväksi klotsapiinin eduksi. Yllättävää oli, että tässä aineistossa vain kymmenesosa tiesi klotsapiinin aiheuttamasta riskistä hematopoeettiseen systeemiin säännöllisistä verikokeista huolimatta – informointi oli ollut puutteellista ja tutkimuksen johtopäätöksenä oli, että tähän tulisi kiinnittää enemmän huomiota. (1) Kanadalaisessa tutkimuksessa hoitomyöntyvyyttä vertailtiin atyyppisten psykoosilääkkeiden kesken. Klotsapiinilla, risperidonilla ja useamman psykoosilääkkeen yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli muilla yksittäisillä atyyppisillä psykoosilääkkeillä hoidettuihin verrattuna selvästi pienempi todennäköisyys keskeyttää lääkitys. (6) Ekstrapyramidaalioireiden puuttumisen lisäksi klotsapiinin etu lienee säännöllisten verinäytteiden otto, mikä pitää hoitokontaktia yllä. Verikokeiden ottotiheys vaikuttaa lääkkeen lopettamisen riskiin siten, että viikoittain verikokeissa käyneet lopettivat lääkkeen käytön harvemmin kuin kahden viikon välein käyneet. (7)

3 Kirjallisuuskatsaus – klotsapiinin haittaoireiden mekanismit

Tämän kirjallisuuskatsauksen ensisijaisena tarkoituksena oli selvittää, mitä klotsapiinin aiheuttamien haittaoireiden mekanismeista tiedetään. Kirjallisuuskatsauksen lisäksi toisena tarkoituksena oli perehtyä uuden tyyppiseen tapaan etsiä tietoa lääketieteellisestä tietokannasta perinteiseen kirjallisuushakuun verrattuna. Julkaisujen määrän kasvaessa vilkasta vauhtia tutkijan työ seuloa relevantit artikkelit hakutuloksista vie yhä enemmän aikaa. Tätä varten on kehitetty bioinformaatio-ohjelmistoja, joilla hakuprosessia pyritään selkiyttämään ja nopeuttamaan. Nämä ohjelmistot eivät ole kuitenkaan vielä laajassa käytössä kliinisten aiheiden kirjallisuushauissa. Halusimme selvittää sitä, miten tällainen ohjelmisto sopii kliiniseen kysymyksenasetteluun. Tässä tutkimusosiossa raportoimme Pathway Studio -nimisellä ohjelmistolla tehdyn kirjallisuushaun tulokset. Haun kohteena oli klotsapiinin aiheuttamien haittaoireiden mekanismit. Nämä mekanismit esitetään kaavioina. Pathway Studio on bioinformaatio-ohjelmisto (8), joka sisältää Medscan-tiedonlouhintatyökalun, jolla seulotaan PubMed-abstrakteista hakuoletusten mukaisia vaikutussuhteita (esim. klotsapiini ja paino). Ohjelmiston toinen osio on polkumallinnusohjelma (Pathway Studio), jonka avulla tietokannassa louhittu tieto kootaan vaikutussuhdekaavioiden muotoon.

3.1 Hakumenetelmä

Polkumallinnusohjelmalla tehtyä hakua varten käytetyt hakusanat on poimittu Satakunnan sairaanhoitopiirissä kerätyn potilasaineiston tiedonkeruuta mukaillen. Tarkemmat tiedot tästä aineistosta esitellään osiossa 3. Klotsapiinilla hoidettujen potilaiden aineistossa kaikki potilaat olivat vastanneet LUNSERS-kyselyyn, joka sisältää 51 kysymystä. Näille vastauksille tehtiin faktorianalyysi, jossa tarkoituksena oli hakea oireita, joiden taustalla on mahdollisesti yhteinen vaikutusmekanismi. Aineistosta saatiin

faktorianalyysillä kolmetoista faktoria. (12) Moneen faktoriin latautuneet oireet liittyivät kliinisesti toisiinsa, joissakin faktorissa oireet olivat keskenään erilaisia eikä näiden välillä ollut tiedossa olevaa yhteistä vaikutusmekanismia. Jokaiselle faktorille, jonka oireet olivat kliinisesti yhtenäisiä, etsimme oireita parhaiten kuvaavan MeSH-termin. Jos faktorissa oli useampi erityyppinen oire, jokaiselle haittaoireelle haettiin oma MeSH-termini. Taulukossa 1 esitetään faktoreihin faktorianalyysissä latautuneet oireet, yläkäsitteet oireille, sekä oireet kattavat MeSH-termit. Haut suoritimme Pathway Studion tiedonlouhintatyökalulla (Medscan) käyttäen hakusanana klotsapiinia yhdistettynä edellä mainittuihin MeSH-termeihin (esimerkiksi ”clozapine AND depression”). Taulukossa 2 on esitetty kaaviossa käytettävät vaikutussuhteita kuvaavat symbolit.

Taulukko 1. Aineistomme LUNSERS-itsearviointiasteikosta analysoidut faktorit, näille luodut yläkäsitteet sekä MeSH-termit hakua varten

Faktori	Oireet	Yläkäsite	MeSH-termini tai -termit
1	Jännittyneisyys, lihasjäykkyys, sydämentykytys, liikkeiden hidastuminen, ripuli, tärinä, puutuminen ja pistely	Sympatikotonia	”Autonomic Nervous System Disorders”
2	Keskittymisvaikeus, jännittyneisyys, muistivaikeudet, masennus, levottomuus, nukahtamisvaikeus	Depressio, ahdistuneisuus	”Depression”, ”Anxiety”
3	Vaikeus pysyä hereillä, väsymys, liiallinen nukkuminen	Sedaatio	”Fatigue”, ”Disorders of Excessive Somnolence”
4	Huimaus, pahoinvointi, näön hämärtyminen	Ortostaattiset häiriöt	”Vertigo”, ”Hypotension, Orthostatic”
5	Kuukautishäiriöt, kuukautisten harveneminen	Hyperprolaktinemia	”Hyperprolactinemia”
6	Päänsärky, lisääntynyt seksuaalisuus, painon lasku, syljenerityksen lisääntyminen	-	”Headacher Disorders, Secondary”, ”Weight Loss”, ”Sialorrhea”, ”Sexual Dysfunctions, Physiological”
7	Ummetus, tunteiden puuttuminen	-	”Constipation”
8	Ihottuma, uusia tai epätavallisia ihoreaktioita, ihon kutina	Iho-oireet	”Skin Diseases”, ”Skin”

9	Orgasmivaikeudet, vähentynyt seksuaalinen halukkuus	Seksuaalitoimintojen häiriöt	"Sexual Dysfunction", "Sexual Dysfunctions"
10	Virtsaamisvaikeudet, lisääntynyt virtsamäärä	Virtsaamisongelmat	"Urologic Diseases"
11	Tahattomat liikkeet	Hyperkinesia	"Hyperkinesis"
12	Unien lisääntyminen, lisääntynyt hikoilu	-	"Dreams", "Hyperhidrosis"
13	Suun kuivuminen	-	"Xerostomia"

Taulukko 2. Kaavioissa käytettävien symbolien selitykset

Vaikutus	Esimerkki	Selite
Inhibiitio	Clozapine --- Affective Disorders, Psychotic	Klotsapiini vähentää (inhiboi) mielialahäiriöitä
Suora vaikutus	Clozapine ---> HTR2A	Klotsapiinilla on suora vaikutus 5-HT _{2A} -reseptoriin
Osallistuminen säätelyyn	Clozapine ---> Glucose Homeostatis	Klotsapiini osallistuu glukoositasapainon säätelyyn

3.2 Hakutulokset

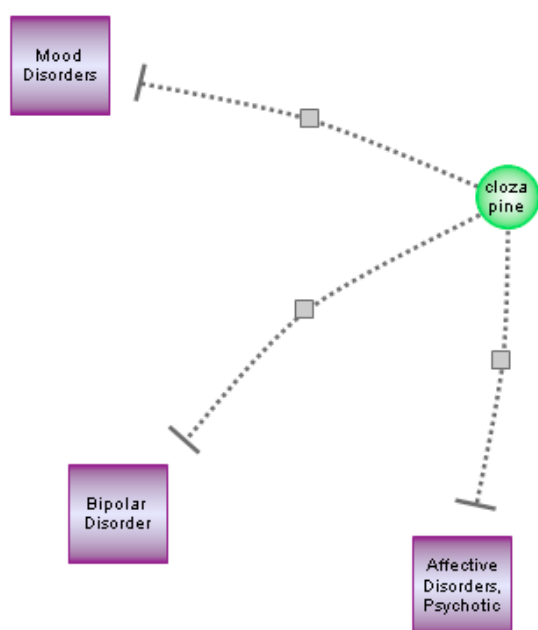
Hakusanat, joilla ohjelmisto ei löytänyt PubMed-abstrakteista klotsapiiniin liittyviä vaikutussuhteita, olivat seuraavat:

- Autonomic Nervous System Disorders
- Vertigo
- Headache Disorders, Secondary
- Emotion
- Skin Diseases
- Skin
- Dreams
- Hyperhidrosis
- Xerostomia.

Seuraavissa kappaleissa esitellään neljä oireyhmää, joista on eniten tietoa klotsapiinin aiheuttamista haittaoireista.

3.2.1 Klotsapiini ja masennus

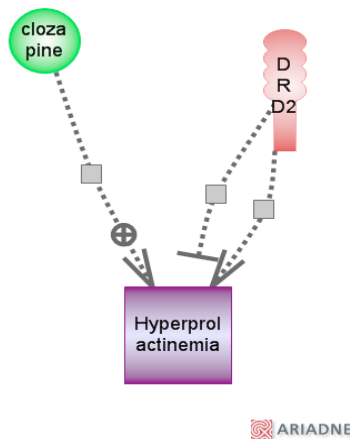
Tulokset esitetään kaaviossa 1 ja liitteessä 2. Haussa ei löytynyt viitteitä siitä, että klotsapiinilla hoidetuille potilaille kehittyisi masennusoireita lääkkeen sivuvaikutuksena. Päinvastoin klotsapiinilla on haun löytämissä tutkimuksissa todettu olevan mahdollisesti edullinen vaikutus mielialahäiriöihin, bipolaarihäiriöön sekä psykoottisiin mielialahäiriöihin. Joissain tutkimuksissa klotsapiinin on todettu olevan tehokas bipolaarihäiriön monoterapiana. Muuten vaikutusta mielialahäiriöihin on tutkittu vain skitsofrenian hoidon ohella.



Kaavio 1. Pathway Studion laatima polkukaavio hakusanoilla "clozapine AND depression". Vaikutussuhteita kuvaavat hakulausekkeet ja niiden viitteet, liite 2.

3.2.2 Klotsapiini ja hyperprolaktinemia

Tulokset esitetään kaaviossa 2 ja liitteessä 3. Löydösten perusteella D₂-reseptorien antagonistien vaikutusta hyperprolaktinemiaan on tutkittu runsaasti. D₂-reseptorien antagonisteilla on useissa tutkimuksissa ilmennyt prolaktiinitasoa kohottava vaikutus. Kaavio näyttää, että klotsapiini aiheuttaa hyperprolaktinemiaa.



Kaavio 2. Pathway Studion laatima kaavio hakusanoilla "clozapine AND hyperprolactinemia". Vaikutussuhteita kuvaavat lausekkeet ja niiden viitteet, liite 3.

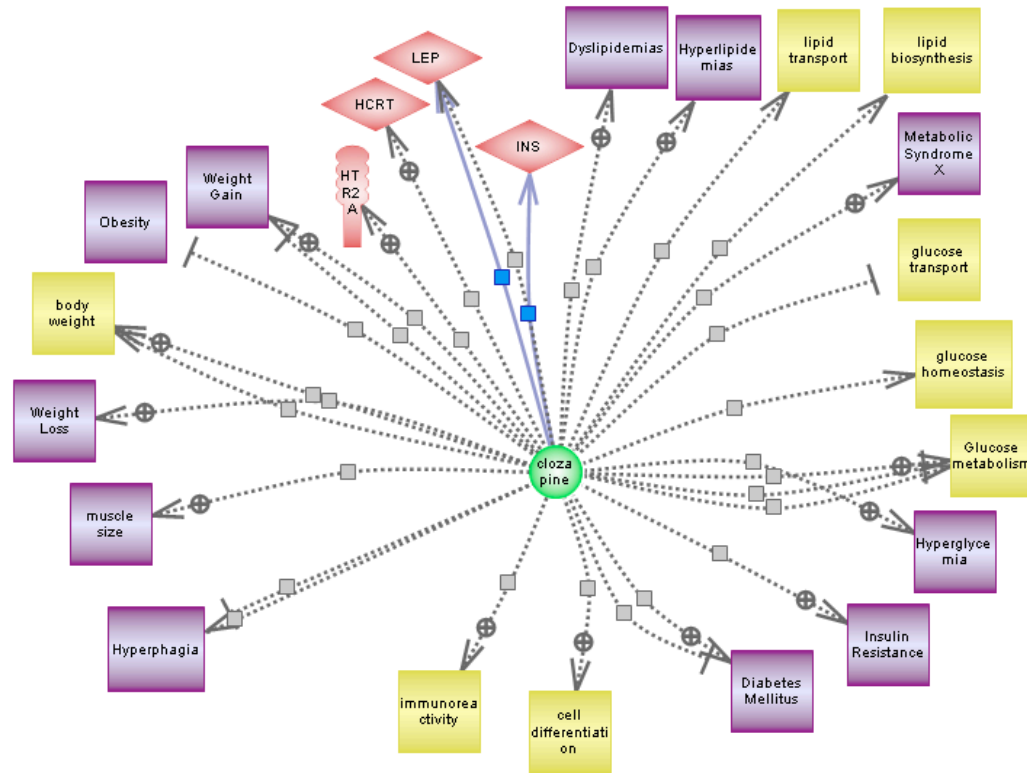
Viitteiden tarkempi tarkastelu tuo esille, että kyseistä vaikutusta ei ole ollut ihmisiä koskevissa tutkimuksissa. Yhdessä tutkimuksessa klotsapiini aiheutti prolaktiinin tason nousua rotilla, kun taas toisessa rotilla tehdyssä kokeellisessa tutkimuksessa tätä vaikutusta ei ollut.

3.2.3 Klotsapiini ja paino

Klotsapiinilla on monimutkaisella mekanismilla vaikutus aineenvaihduntaan. Vaikutuksia on tutkittu runsaasti. Viitteiden ja vaikutussuhteiden suuren määrän vuoksi viiteluettelo jätettiin liitteistä pois, ja näistä vaikutussuhteista esitetään pelkkä kaavio (kaavio 3).

Klotsapiini aiheuttaa insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa sekä dyslipidemiaa. Hoito klotsapiinilla altistaa myös painonnousulle ja diabetekselle. Haku antaa viitteitä siitä, että klotsapiinin painoa nostava vaikutus välittyy klotsapiinin 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- ja H₁-reseptoreihin sitoutumisen kautta. Klotsapiinilla on myös vaikutusta lipiditasapainoon,

leptiineihin ja HCRT:hen (oreksiini). Kirjallisuudessa löytyi yksi kokeellinen tutkimus, jonka mukaan matala-annoksiseen klotsapiinihoitoon liittyy painon laskua. Muissa tutkimuksissa käsiteltiin ainoastaan painon nousua.

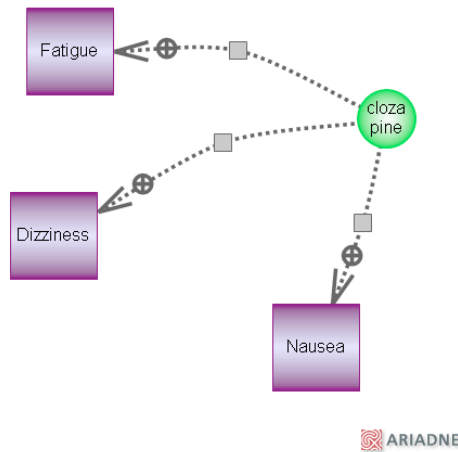


ARIADNE

Kaavio 3. Polkukaavio hakusanoilla ”clozapine AND weight gain”.

3.2.4 Klotsapiini ja väsymys

Tulokset esitetään kaaviossa 4 ja liitteessä 4. Klotsapiini aiheuttaa haittaoireina sekä väsymystä, huimausta että pahoinvointia. Huimauksen mainitaan olevan ortostaattisyyppistä huimausta. Kaikki kaaviossa näkyvät vaikutussuhteet perustuvat vuonna 2000 julkaistuun Cochrane-katsaukseen (liite 4), jossa verrattiin klotsapiinia muihin toisen polven psykoosilääkkeisiin.



Kaavio 4. Polkumallinnusohjelman laatima kaavio hakusanoilla "clozapine AND fatigue". Vaikutussuhteita kuvaavat lausekkeet ja viitteet, liite 4.

3.3 Pohdinta

Katsauksessamme käytetty hakumenetelmä on poikkeava verrattuna perinteisen kirjallisuuskatsauksen hakumalliin. Tarkoituksenamme oli testata polkumallinnusohjelmaa kliinisessä kysymyksenasettelussa. Kyseinen ohjelma on alun perin suunniteltu molekyyli-tason biokemiallisiin tutkimuksiin ja esimerkiksi geenitutkimukseen.

Ohjelma siis seuloi PubMed-abstrakteista sanojen ja lauserakenteiden perusteella vaikutussuhteita. Käytässä löytyneitä kirjallisuusviitteitä järjestelmällisesti läpi paljastui, että ohjelmisto oli tulkinnut yhdessä tapauksessa lauserakenteen väärin ja luonut näin virheellisen vaikutussuhteen klotsapiinin ja hyperprolaktinemian välille. Pathway Studio löysi myös paljon kysymyksenasettelun kannalta epäolennaisia vaikutussuhteita. Nämä piti poistaa kaavioista manuaalisesti niiden selkiyttämiseksi. Suurin osa haulla löytyneistä tutkimuksista oli kokeellisia. Koe-eläintutkimuksista saadut vaikutussuhteet ovat vain hypoteettisia ihmisillä. Tämä seikka tuli esille esimerkiksi hyperprolaktinemia ja klotsapiinihoidon yhteyttä koskevassa haussa. Vaikka yhdessä rotilla tehdyssä kokeellisessa tutkimuksessa hyperprolaktinemia oli saatu aikaan annostelemalla klotsapiinia rotille, todettiin samassa tutkimuksessa, että ihmisillä tätä vaikutusta ei ole osoitettu. Toisin kuin ensimmäisen polven psykoosilääkkeillä, klotsapiinilla on heikompi affiniteetti D_2 -reseptoriin. Ilmeisesti tämä heikko affiniteetti vähentää vaikutusta prolaktiinin säätelyyn.

Joidenkin hakujen tulosten kaikki luodut vaikutussuhteet olivat kysymyksenasettelun kannalta epäolennaisia. Esimerkiksi haettaessa sanoilla ”clozapine and sexual dysfunction(s)” Pathway Studio loi vaikutussuhteita, jotka eivät liittyneet selvitetävään asiaan. Samoilla hakusanoilla haku PubMedissä löysi 16 (”clozapine AND sexual dysfunctions”) ja 44 (”clozapine AND sexual dysfunction”) artikkelia, joten on mahdollista, että olennaista tietoa jäi ohjelmiston haussa löytämättä. Suurella osalla käytetyistä hakusanoista Pathway Studio ei löytänyt yhtäkään vaikutussuhdetta. Tämä voi selittyä sillä, että klotsapiinin yhteyttä näihin haettuihin asioihin ei ole tutkittu, mutta on myös mahdollista, että Medscan-tiedonlouhintatyökalu ei ole riittävän herkkä löytämään kliinisissä tutkimuksissa raportoituja vaikutusmekanismeja ja -yhteyksiä. Ohjelmisto tunnistaa mahdollisesti molekyylitason tutkimusten lauserakenteet ja fraasit paremmin kuin kliinisten tutkimusten. Pathway Studion laatima kaavio painonnousun ja klotsapiinin välisistä vaikutusyhteyksistä oli kattavin – tämä kaavio oli hyvin informatiivinen ja paljasti useita painonnousuun liittyviä molekyylitason mekanismeja. Valitettavasti kaikki hakutulokset eivät olleet yhtä kattavia, esimerkiksi haussa masennuksen ja klotsapiinin yhteyksistä. Hakutuloksen perusteella klotsapiinia voidaan käyttää mielialaoireiden hoidossa, mutta tietoa reseptoritason vaikutusmekanismeista, mitä pääasiassa haettiin, ei tullut esille.

Tulimme siihen johtopäätökseen, että Pathway Studio ei ole toistaiseksi kaikkein luotettavin tapa tehdä kirjallisuuskatsausta tällaisessa kysymyksenasettelussa. Polkumallinnusohjelmat ja tiedonlouhintatyökalut kehittyvät kuitenkin nopeasti. On mahdollista, että ohjelmistojen ja niiden käyttämien tietokantojen kehittyessä ja tiedon määrän kasvaessa haut pystyvät seulomaan abstrakteja yhä tarkemmin halutulla tavalla. Tällä hetkellä Pathway Studion käyttö lienee kuitenkin käytännöllisintä tutkimusten alkuvaiheen hypoteeseja laadittaessa ja kartoitettaessa tutkimuksen kysymyksenasettelua ja kokonaiskuvaa.

4 Haittaoireiden esiintyminen kliinisessä aineistossa

4.1 Tutkimuksen tarkoitus

Tässä osiossa käsitellään kliinisen tutkimuksen tuloksia. Tarkoituksena oli selvittää, mitkä ovat skitsofreniaa sairastavien, klotsapiinia käyttävien potilaiden yleisimmät haittaoireet ja mitkä tekijät vaikuttavat haittaoireiden esiintymiseen. Tieto on tärkeää haittaoireiden ilmaantumisen ennakoimiseksi: tällä ennakoinnilla voi parantaa hoitosuhteen onnistumista ja potilaiden motivoitumista hoitoon.

Rajasimme aineistosta tutkittavat kysymykset seuraaviksi:

- Mitkä ovat potilaiden yleisimmin kokemat haittaoireet?
- Vaikuttaako klotsapiini- tai psykoosilääkkeiden kokonaisannos haittaoireiden esiintymiseen?
- Miten potilaiden paino muuttuu klotsapiinihoidon aikana?
- Onko potilaan iällä yhteyttä haittaoireiden esiintymiseen?
- Mitkä muut lääkitykset psykoosilääkityksen lisäksi selittävät potilaan haittaoireita?

4.2 Aineisto ja menetelmät

Kliininen aineisto käsittää 237 klotsapiinia käyttävää, skitsofreniaa sairastavaa potilasta. Aineisto on kerätty Satakunnan sairaanhoitopiirissä vuosina 2008–2010. Potilaat ovat vastanneet LUNSERS-itsearviointikaavakkeeseen, joka sisältää 51 kysymystä (liite 1). Kyselyyn sisältyy ekstrapyramidaalioireiden, autonomisen hermoston oireiden, psyykkisten oireiden, antikolinergisten oireiden, iho-oireiden, ja muiden luokittelemattomien oireiden kartoitukseen pyrkiviä kysymyksiä. Joukossa on myös red herring -kysymyksiä, joilla pyritään erottamaan potilaat, jotka yliarvioivat oireitaan. Red herring -kysymyksissä kysytään oireita, jotka eivät ole tunnettuja psykoosilääkkeiden

sivuvaikutuksia, kuten kylmänkyhmyt ja hiustenlähtö. Yli 13 pistettä red herring -kysymyksistä saaneet sekä ne potilaat, joilla LUNSERS oli puutteellisesti täytetty (≥ 9 kysymystä täyttämättä), jätettiin pois tilastollisista analyyseista.

Taustamuuttujina käytettiin potilaan kokonaislääkitystä ja annostelua. Aineistossa on otettu huomioon potilaan somaattisiin sairauksiin määrätyt lääkkeet sekä psyykenlääkkeet mukaan lukien muu psykoosilääkitys klotsapiinin lisäksi. Kaikki psykoosilääkitys on muutettu laskennallisesti klooripromatsiiniekvivalenteiksi (liite 5) helpottaaksemme annosten vertailua. Psykoosilääkityksen kokonaisannokset on ilmaistu klooripromatsiiniekvivalenteina. Aineistoa kerätessä kartoitettiin myös erikseen tieto painon muutoksesta klotsapiinihoidon aikana. Jos potilas on ilmoittanut painonnousun huomattavaksi, painon nousu on lisäksi pyydetty ilmoittamaan erikseen kilogrammoissa. Aineistoon sisältyy myös tieto kunkin potilaan klotsapiinihoidon kestosta luokiteltuna kolmeen ryhmään (3–12 kk, 1–5 v ja yli 5 vuotta klotsapiinia käyttäneet).

Kun tutkimme klotsapiiniannosten ja psykoosilääkityksen kokonaisannosten yhteyttä haittaoireisiin, jaoinme aineiston potilaat kahteen eri ryhmään klotsapiinin vuorokausiannoksen perusteella. Klotsapiiniannoksen mediaani potilailla oli 400 mg vuorokaudessa. Jaoinme potilaat niihin, joiden klotsapiiniannos oli alle 400 mg/vrk ($n = 95$) ja niihin, joiden klotsapiiniannos oli vähintään 400mg/vrk ($n = 131$). Vastaavasti potilaat jaettiin myös kahteen ryhmään psykoosilääkityksen kokonaisannoksen mukaan. Yhteenlaskettujen psykoosilääkeannosten mediaani oli 800 mg/vrk, joten luokittelimme potilaat kahteen eri ryhmään eli alle 800 mg/vrk käyttäneisiin ($n = 79$) sekä vähintään 800 mg/vrk käyttäneisiin ($n = 142$).

Tilastolliset menetelmät

Tulokset analysoitiin SPSS for Windows -ohjelmalla (17.0). Tilastollisen merkitsevyyden raja-arvona käytettiin tasoa $p = 0.05$.

Lääkeannokseen liittyvissä LUNSERS-muuttujien vertailuissa analysoimme ryhmien välisiä eroavaisuuksia erikseen sekä pelkän klotsapiiniannoksen mukaan että psykoosilääkityksen kokonaisannoksen mukaan. Selitettävänä muuttujina olivat

haittaoireet LUNSERS-faktoreina ja luokittelevana muuttujana oli klotsapiiniannos tai psykoosilääkityksen kokonaisannos. Tähän analysointiin käytettiin riippumattomien otosten T-testiä. Selitettävät LUNSERS-faktorit esitetään taulukossa 3. Faktorit, joissa oli sekalaisia, toisistaan kliinisesti riippumattomaksi arvioituja oireita, analysoitiin erikseen kukin oirekysymys kerrallaan ei-parametrisella Mann-Whitneyn U-testillä. Samalla tavalla tehtiin myös niille oirekysymyksille, jotka eivät latautuneet faktorianalyyseissä mihinkään faktoriin. LUNSERS-asteikon kysymyksistä jätimme huomiotta ne kysymykset, joiden vastausten keskiarvo oli alle 0.8. Tällä pyrittiin rajaamaan pois haittaoireita, joita potilaat eivät kokeneet keskimäärin juuri lainkaan häiritseviksi. Analysoitavia yksittäisiä oireita oli viisi (taulukko 3).

Taulukko 3. Analyyseissa käytetyt selitettävät muuttujat

LUNSERS-faktorit	Yksittäiset LUNSERS- oirekysymykset
Sympatikotonia- ja tensio	Unien lisääntyminen
Depressio- ja ahdistuneisuus	Ummetus
Sedaatio	Tunteiden puuttuminen
Ortostatismi	Lisääntynyt hikoilu
Hyperprolaktinemia	Syljenerityksen lisääntyminen
Iho-oireet	
Seksuaalitoimintojen häiriöt	
Virtsaamishäiriöt	

Tutkittaessa iän vaikutusta haittaoireprofiiliin jaoinme potilasaineiston kahteen eri ryhmään ikäjakauman mediaanin (43.1 vuotta) perusteella eli 20–43-vuotiaisiin (n = 111) ja 44–65-vuotiaisiin (n = 108). Selitettävänä muuttujina olivat LUNSERS-faktorit ja erilliset kysymykset (taulukko 3). Faktorit analysoitiin toisistaan riippumattomien muuttujien T-testillä ja oirekysymykset Mann-Whitneyn U-testillä. Luokittelevana muuttujana oli potilaan ikäryhmä (20–43-vuotiaat tai 44–65-vuotiaat).

Painonnousun yhteyttä klotsapiinihoidon kestoon tutkimme ristiintaulukoinnilla ja χ^2 -riippumattomuustestillä.

Koettujen haittaoireiden yhteys käytettyihin lääkeaineryhmiin analysoitiin lineaarisella monimuuttujamallilla (MANCOVA). Selitettävänä muuttujina mallissa olivat LUNSERS-faktorit oirekysymykset (taulukko 3). Selittäjinä olivat luokittelevina muuttujina tieto käytössä olevista mielialan tasaajista (esim. karbamatsepiini, valproaatti ja litium), SSRI- tai SNRI-lääkkeistä, trisyklisistä lääkkeistä, bentsodiatsepiineista, verenpainetta alentavista lääkkeistä ja antikolinergisista lääkkeistä. Lisäksi analyysiin otettiin selittäviksi tekijöiksi luokittelevana muuttujana klotsapiinimonoterapia tai psykoosilääkeyhdistelmän käyttö sekä skaalamuuttujina klotsapiinin annos ja potilaiden ikä.

4.3 Tulokset

4.3.1 Yleisimmin koetut haittaoireet

Potilaiden yleisimmin kokemat haittaoireet esitetään taulukossa 4 (yli 20 % potilaista on vastannut 3 tai 4, melko paljon tai erittäin paljon oireita).

Taulukko 4. Haittaoireet, joita potilaat kokivat melko paljon tai erittäin paljon

Haittaoire	Prosenttiosuus kaikista vastanneista
1. Syljenerityksen lisääntyminen	46,6 % (n = 108)
2. Väsymys	33,7 % (n = 79)
3. Ummetus	27,2 % (n = 64)
4. Muistivaikeudet	27,0 % (n = 64)
5. Liikaunisuus	22,6 % (n = 53)
6. Keskittymisvaikeus	22,5 % (n = 53)
7. Painonnousu	22,2 % (n = 51)

4.3.2 Klotsapiini- ja psykoosilääkityksen kokonaisannosten yhteys haittaoireisiin

Haittaoireiden esiintymisellä pienen ja suuren klotsapiiniannoksen ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Ainoastaan virtsaamishäiriöitä esiintyi trendinomaisesti enemmän suuren klotsapiiniannoksen ryhmässä ($t = -1,9$, $p = 0,06$). Yksittäisten LUNSERS-oireiden analyysissä ei ollut tilastollisia eroja ryhmien välillä.

Myöskään psykoosilääkkeiden kokonaisannoksen mukaan jaettujen ryhmien välillä ei ollut tilastollisia eroja. Ainoastaan lisääntyntä syljeneritystä esiintyi trendinomaisesti enemmän suuren kokonaisannoksen ryhmässä ($p = 0,06$). Lisäanalyysissä verrattiin psykoosilääkityksen kokonaisannosta (mg/vrk) potilaiden kokemaan syljenerityksen lisääntymiseen asteikolla 0–4. Potilaat, jotka kokivat erittäin paljon tätä oiretta, käyttivät suurempaa annosta kuin ne, jotka kokivat oiretta vähän ($p = 0,01$, ANOVA). Myös erittäin vähän ja erittäin paljon oiretta kokeneiden potilasryhmien välillä oli samansuuntainen trendinomainen ero ($p = 0,05$).

4.3.3 Painonmuutokset klotsapiinihoidon aikana

Potilaista 29,1 % ($n = 69$) ilmaisi painonsa nousseen huomattavasti klotsapiinihoidon aikana. 25,3 % ($n = 60$) koki painonsa nousseen vähän. Painonlaskua ilmoitti 15,6 % ($n = 37$) potilasta, kun taas 26,2 % ($n = 62$) potilaista ilmoitti painonsa pysyneen samana. Yhteensä 72 painon nousunsa ilmoittaneiden potilaiden paino oli noussut klotsapiinihoidon aikana keskimäärin 22,0 kg (vaihteluväli 2–70 kg). Potilaan painonnousulla ja klotsapiinin käytön kestolla ei ollut tilastollisesti merkittävää yhteyttä ($\chi^2 = 6,9$, $p = 0,3$).

4.3.4 Iän yhteys haittaoireiden esiintymiseen

Sedatiivisia haittaoireita esiintyi enemmän nuorilla potilailla ($t = 3,0$, $p < 0,01$). Muissa LUNSERS-faktoreissa ei ikäryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Yksittäisistä LUNSERS-kysymyksistä unien lisääntymistä oli enemmän nuorilla potilailla ($p < 0,01$).

4.3.5 Muun käytetyn lääkityksen yhteys haittaoireisiin

SSRI-lääkityksen käyttö selitti depressio- ja ahdistuneisuusfaktorin oireita, ortostatismia ja unien lisääntymistä (depressio- ja ahdistuneisuusfaktorille $\eta_p^2 = 5,8 \%$, $F = 0,9$, $p < 0,01$, ortostatismille $\eta_p^2 = 6,1 \%$, $F = 0,9$, $p < 0,001$, unien lisääntymiselle $\eta_p^2 = 2,8 \%$, $F = 0,6$, $p = 0,02$). Bentsodiatsepiinien käyttö selitti myös depressio- ja ahdistuneisuusfaktorin oireita ($\eta_p^2 = 4,1 \%$, $F = 0,8$, $p < 0,01$). Verenpainetta alentavien lääkkeiden käyttö selitti unien lisääntymistä ($\eta_p^2 = 3,3 \%$, $F = 0,6$, $p = 0,03$). Lisäksi jo aikaisempaa havaintoa tukien havaitsimme iän selittävän sedaatiofaktoria ($\eta_p^2 = 4,9 \%$, $F = 0,8$, $p < 0,01$) ja unien lisääntymistä ($\eta_p^2 = 3,4 \%$, $F = 0,7$, $p < 0,01$).

4.4 Pohdinta

Esitetyt tulokset ovat kliinisen poikkileikkaustutkimuksen havaintoja. Tutkimusaineisto on selkeästi rajattu käsittäen klotsapiinia käyttäviä skitsofreniapotilaita. Tämä tarkoittaa, että tutkimustuloksia ei voida yleistää koskemaan kaikkia skitsofreniaa sairastavia potilaita. Tutkimusasetelma oli havainnoiva poikkileikkaustutkimus. Koska potilaille ei tehty minkäänlaista seuranta, tulosten perusteella ei voida ottaa kantaa syy-seuraussuhteisiin. Tutkimusaineiston kokoa voidaan pitää vähintäänkin riittävänä. Käytetyillä tilastollisilla menetelmillä osoitettiin toisaalta tutkimusalaryhmien välisiä keskinäisiä eroja koettujen haittaoireiden suhteen, ja erityisesti monimuuttujamallin avulla haettiin lääkesivuvaikutusten kannalta keskeisiä potilaan lääkehoitoon liittyviä tekijöitä. Tutkimustuloksilla on merkitystä klotsapiinia käyttävien potilaiden lääkehoidon suunnittelussa, koska keskeisellä tavalla on huomioitu potilaan subjektiivinen kokemus käytetystä lääkityksestä.

Potilaiden yleisimmin kokemat haittaoireet sopivat hyvin aiempaan tutkittuun tietoon (4). Syljenerityksen lisääntyminen oli potilaiden useimmin kokema haittaoire. Kyseiseen haittaoireeseen ei ole tehokasta oireenmukaista lääkitystä, joten etenkin tästä oireesta olisi hyvä ennalta informoida potilasta aloitettaessa klotsapiinihoitoa hoitosuhteen onnistumisen varmistamiseksi. Painonnousu oli yleistä – lähes kolmasosalla

painonnousu oli ollut huomattavaa. Tällä potilasryhmällä paino oli noussut klotsapiinihoidon aikana keskimäärin 22 kg, enimmillään jopa 70 kg. Ylipainoon liittyvät sairaudet – tärkeimpänä diabetes – tulisi huomioida klotsapiinihoidon aikana. Painonnousu ei liittynyt klotsapiinihoidon keston – osalla paino nousi hoidon aloittamisen jälkeen, mutta painonnousu ei jatkunut yli viiden vuoden käytön jälkeen. Hyvin ennalta tiedossa olevaa haittaoiretta ummetusta oli myös aineistossa melko paljon tai erittäin paljon lähes kolmasosalla. Muista yleisimmistä oireista neljä seitsemästä liittyivät kognitioon – potilaat kokivat keskittymis- ja muistivaikeuksia ja tunsivat itsensä väsyneiksi ja liikaunisiksi. Toisaalta keskittymis- ja muistivaikeudet liittyvät oleellisesti myös skitsofrenian oirekuvaan (5). Tämä vaikeuttaa näiden tulosten merkityksen tulkintaa: kuinka suuri osuus haittaoireista on ilmaantunut vasta lääkkeen aloittamisen jälkeen?

Yllättäen nuoret kokivat enemmän sedatiivisia haittaoireita. Syy tähän jää epäselväksi – kenties nuoret ovat herkempiä kiinnittämään huomiota väsyneisyyteensä. Muutoin iän myötä haittaoireet eivät lisääntyneet tai muuttaneet muotoaan. Aineiston 44–65-vuotiailla potilailla ei esiintynyt sen enempää ortostatismia kuin muitakaan haittaoireita verrattuna nuorempien 20–43-vuotiaiden klotsapiinilla hoidettujen ryhmään.

Mielenkiintoista oli myös, että klotsapiinin annosmäärän yhteyttä haittaoireiden vaikeusasteeseen ei tutkimuksessa todettu – ainoana löydöksenä oli trendinomainen virtsaamishäiriöiden lisääntyminen korkea-annoksista klotsapiinihoitoa saavilla potilailla. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan huomioitu potilaiden hoitoon sitoutumista. Tarkkaa tietoa ei ole myöskään siitä, oliko potilas käyttänyt lääkärin määräämää annosta klotsapiinia. Lisäksi muita veren klotsapiinipitoisuuksiin vaikuttavia tekijöitä ei tässä tutkittu tarkemmin – yksi tällainen tekijä on tupakointi, joka vaikuttaa CYP1A2-välitteiseen metaboliaan ja laskee klotsapiinin pitoisuutta veressä (9). Haittaoireiden esiintymistä olisi voitu tutkia myös verinäytteestä mitattuun klotsapiinipitoisuuteen suhteutettuna. On myös mahdollista, että potilaat kokevat lääkeannoksen lisääntyessä ohimenevästi enemmän haittaoireita, mutta potilaan totuttua uuteen lääkeannokseen haittaoireet palaavat entiselle tasolle. Toinen havainto oli, että haittaoireprofiliin ei tullut tilastollista eroa silloinkaan, kun laskettiin kaikkien käytössä olevien psykoosilääkkeiden annokset yhteen, ja verrattiin suuren ja pienen annoksen ryhmiä.

Tämä selittynee sillä, että suurimmalla osalla potilaista oli psykoosilääkkeenä käytössä ainoastaan klotsapiini. Ainoana havaintona tässä oli trendinomainen syljenerityksen lisääntyminen korkeilla yhteenlasketuilla psykoosilääkeannoksilla.

Potilailla oli runsaasti muita lääkityksiä psykoosilääkkeiden ohella. Muiden lääkkeiden yhteyttä haittaoireisiin tutkittiin erikseen. Havaitimme, että SSRI- ja SNRI-lääkkeet olivat yhteydessä potilaan depressio- ja ahdistuneisuusoireisiin, ortostatismiin ja unien lisääntymiseen. On todennäköistä, että SSRI- ja SNRI-lääkkeet eivät ole syy depressio- ja ahdistuneisuusoireisiin, vaan lääkkeet on aloitettu näiden oireiden hoitamiseen. SSRI- ja SNRI-lääkkeisiin voi liittyä haittavaikutuksena ortostatismia (4). Klotsapiinin on todettu myös aiheuttavan ortostatismia (4). On mahdollista, että ortostaattinen vaikutus kumuloituu SSRI- ja SNRI-lääkkeiden ja klotsapiinin yhteiskäytössä. Potilaat, jotka käyttivät bentsodiatsepiinilääkkeitä, kokivat myös enemmän depressio- ja ahdistuneisuusoireita. Tässäkin tapauksessa bentsodiatsepiineja lienee aloitettu potilaille, joilla on alun perin ollut enemmän ahdistuneisuusoireita. Kuitenkin sekä SSRI- ja SNRI-lääkkeitä että bentsodiatsepiineja käyttävät potilaat kokivat enemmän depressio- ja ahdistuneisuusoireita. Tästä voidaan päätellä, että näiden lääkitysten teho klotsapiinihoidon yhteydessä on rajallinen. Tutkimustuloksen perusteella ei voida sanoa, olivatko masennus- ja ahdistuneisuusoireet klotsapiinin haittaoireista johtuvia, potilaiden perussairauteen liittyviä oireita vai erillinen edellä mainituista tekijöistä riippumaton häiriö, kuten depressio tai ahdistuneisuushäiriö.

5 Lopuksi

Klotsapiinilla hoidetut skitsofreniapotilaat kokevat runsaasti haittaoireita lääkehoidon aikana. Lääkkeen poikkeuksellisen tehon vuoksi on kuitenkin punnittava hyöty ja haitat. Klotsapiinilla on joskus dramaattinen hoitoteho, ja se voi olla ainoa lääke, jolla psykoottisuutta saadaan hoidettua merkitsevästi. Tämän vuoksi sivuvaikutuksia joudutaan sietämään. Ei ole harvinaista, että potilaalla on käytössä laksatiivi, mielialan tasaaja tai beetasalpaaja – joskus kaikki yhdessä – klotsapiinin aiheuttamia haittaoireita lievittämässä. Valkosolukadon riski, painonnousu, syljenerityksen lisääntyminen väsymys sekä keskittymis- ja muistihäiriöt ovat tärkeimpiä haittaoireita, joista potilaita tulisi ennalta informoida.

Tämän kliinisen tutkimuksen keskeisiä tuloksia oli, että klotsapiiniannoksen tai psykoosilääkityksen kokonaisannoksen suuruudella ei havaittu olevan vaikutusta potilaan kokemuksiin haittaoireisiin. Painon nousu ei ollut yhteydessä klotsapiinin käyttöaikaan. Nuoret kokivat haittaoireena enemmän väsyneisyyttä kuin vanhat – muita eroja haittaoireissa ei eri ikäisillä ole. SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käyttäjillä oli enemmän masennusta ja ahdistuneisuutta. Myös ortostaattiset oireet SSRI- tai SNRI-lääkkeiden käyttäjät kokivat voimakkaampina. Bentsodiatsepiinilääkitystä käyttävät kokivat enemmän ahdistuneisuusoireita.

6 LÄHTEET

- 1 Boitz K, Angermeyer MC, Löffler W, Müller P, Priebe S. "Rather overweight and mentally present...". Patients evaluate clozapine. *Psychiatr Prax* 1999;26(4):188-93.
- 2 Day JC, Wood G, Dewey M, Bentall RP. A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1995;166(5):650-3.
- 3 Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975 Sep 27;2(7935):611.
- 4 Lääketietokeskus Oy. *Pharmaca Fennica* 2010. Helsinki 2010.
- 5 Lönnqvist J, Heikkinen M, Henriksson M ym. *Psykiatria*, s. 133–134, 5. painos. Duodecim, Helsinki 2007.
- 6 Moisan J, Grégoire JP. Patterns of discontinuation of atypical antipsychotics in the province of Québec: A retrospective prescription claims database analysis. *Clinical Therapeutics* 2010; 32 Supl 1:S21-31.
- 7 Patel NC, Crismon ML, Miller AL, Johnsrud MT. Drug adherence: effects of decreased visit frequency on adherence to clozapine therapy. *Pharmacotherapy* 2005;25(9):1242-7.
- 8 Pathway Studio -ohjelmisto. Adriane Genomics Inc. Lisätietoa yhtiön verkkosivuilta: <http://www.ariadnegenomics.com/products/pathway-studio/>.
- 9 Raaska K: Klotsapiinihoito. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, 2009. Haettu internetistä <http://www.terveysportti.fi/ltk/ltk.koti>.
- 10 Sadock BJ: Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 10. ed., s. 1095–1096, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.
- 11 Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Essentials of clinical psychopharmacology*. 2. ed., s. 229–243, American Psychiatric Publishing, Inc. Washington (D.C.) 2006.
- 12 Seppälä NH ym. Factors associated with subjective side effects during clozapine treatment. Julkaisematon käsikirjoitus 2010.
- 13 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Käypä hoito: Skitsofrenia. Helsinki 2008. Haettu internetistä <http://www.kaypahoito.fi>.
- 14 Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K ym. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN 11 study). *Lancet* 2009;374(9690):620-7.

7 LIITTEET

Liite 1: LUNSERS-itsearviointiasteikko

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

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

24. Orgasmiin pääsemisen vaikeutta					
25. Kynsien haurastumista					
26. Masennusta					
27. Lisääntynyttä hikoilua					
28. Suun haavaumia					
29. Liikkeiden hidastumista					
30. Rasvaista ihoa					
31. Liikaa nukkumista					
32. Virtsaamisvaikeuksia					
33. Kasvojen punotusta					
34. Lihaskouristuksia					
35. Herkkyyttä auringon valossa					
36. Ripulia					
37. Lisääntynyttä syljen eritystä					
38. Näön hämärtymistä					
39. Painonnousua					
40. Levottomuutta					
41. Nukahtamisvaikeuksia					
42. Niskan lihasten kipuja					
43. Tärinää					
44. Puutumista ja pistelyä					
45. Nivelkipuja					
46. Vähentynyttä seksuaalista halukkuutta					
47. Uusia tai epätavallisia ihoreaktioita					
48. Tahattomia kehon liikkeitä					
49. Ihon kutinaa					
50. Harventuneita kuukautisia					
51. Lisääntynyttä virtsamäärää					

Liite 2: Klotsapiini ja masennus, kirjallisuudesta löytyneet viitteet

Yhteys	Lauseke	Viitteet
clozapine --- Mood Disorders	Recently, there have been an increasing number of preliminary clinical reports that clozapine, an atypical antipsychotic agent, has potential efficacy in patients with mood disorders.	Kimmel SE, Calabrese JR, Woynshville MJ, Meltzer HY. Clozapine in treatment-refractory mood disorders. J Clin Psychiatry. 1994 Sep;55 Suppl B:91-3. Review.
	Risperidone and clozapine appear to be good candidates for the long-term treatment of mood disorders in schizophrenia, although long-term, double-blind, controlled studies are needed to confirm this.	Azarin JM. Long-term treatment of mood disorders in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1995;388:20-3. Review.
Clozapine - Bipolar Disorder	Clozapine, an atypical antipsychotic, has been reported to be effective in adults with treatment-resistant bipolar disorder.	Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2002 Summer;12(2):93-9.
	The purpose of this review is to assess the published data on the use of atypical antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia alone and with comorbid disorders, and to establish benefit-risk guidelines for clinicians. Risperidone, olanzapine and clozapine were found to be effective in the treatment of aggression and mania.	Toren P, Ratner S, Laor N, Weizman A. Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents. Drug Saf. 2004;27(14):1135-56. Review.
	This remarkable improvement in a severely ill group of patients suggests that clozapine may have utility in the treatment of bipolar disorder as well as schizophrenia.	Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. Biol Psychiatry. 1992 Aug 1;32(3):270-80.
	Atypical antipsychotic drugs, including clozapine and olanzapine, are also effective for the treatment of bipolar disorder, and are used as add-on medication for unipolar depression.	Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. Mol Psychiatry. 2002;7 Suppl 1:S29-34. Review.
clozapine --- Affective Disorders, Psychotic	A growing literature suggests that the atypical antipsychotic agent clozapine may be effective in schizoaffective and psychotic mood disorders.	Zarate CA Jr, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry. 1995 Sep;56(9):411-7. Review.

Liite 3: Klotsapiini ja hyperprolaktinemia, kirjallisuudesta löytyneet viitteet

Yhteys	Lauseke	Viitteet
clozapine --+> Hyperprolactinemia	Previous studies gave conflicting results whether administration of clozapine induces hyperprolactinemia. In the present study it was shown that a	Lamberts SW, van Koetsveld PM, Hofland LJ. The effect of clozapine on prolactin secretion at the level of the lactotroph. Life Sci. 1990;46(14):1013-9.

	wide concentration range of clozapine does not interfere with dopamine-mediated inhibition of prolactin (PRL) secretion by normal cultured rat pituitary cells.	
	Although the atypical antipsychotic agent clozapine has little propensity to induce hyperprolactinemia in humans it increases serum prolactin levels in the rat.	Braghiroli L, Ponzianelli A, Fiani M, De Feo G, Cheng CY, Mazzanti G. Effect of clozapine on dopamine-induced inhibition of prolactin release from cultured rat pituitary cells. <i>Pharmacol Res.</i> 1997 Mar;35(3):173-5.
DRD2 ---> Hyperprolactinemia	Dopamine D2 receptor antagonists induce hyperprolactinemia depending on the extent of D2 receptor blockade.	Cosi C, Carilla-Durand E, Assié MB, Ormiere AM, Maraval M, Leduc N, Newman-Tancredi A. Partial agonist properties of the antipsychotics SSR181507, aripiprazole and bifeprunox at dopamine D2 receptors: G protein activation and prolactin release. <i>Eur J Pharmacol.</i> 2006 Mar 27;535(1-3):135-44. Epub 2006 Mar 22.
DRD2 --- Hyperprolactinemia	Ablation of D2R through gene knock-out approaches results in hyperprolactinemia and prolactinomas.	Hentges ST, Low MJ. Ovarian dependence for pituitary tumorigenesis in D2 dopamine receptor-deficient mice. <i>Endocrinology.</i> 2002 Dec;143(12):4536-43.
	Hyperprolactinaemia induced by D(2) dopamine receptor antagonist antipsychotic medication can result in significant health problems.	Young RM, Lawford BR, Barnes M, Burton SC, Ritchie T, Ward WK, Noble EP. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*A1 allele. <i>Br J Psychiatry.</i> 2004 Aug;185:147-51.
	Amisulpride and risperidone are potent dopamine D2 receptor blocking atypical antipsychotics that can cause hyperprolactinemia.	Doraiswamy PM, Schott G, Star K, Edwards R, Mueller-Oerlinghausen B. Atypical antipsychotics and pituitary neoplasms in the WHO database. <i>Psychopharmacol Bull.</i> 2007;40(1):74-6. Erratum in: <i>Psychopharmacol Bull.</i> 2007;40(2):5.
	However, strong, high-affinity dopamine D(2)-receptor blockade may also be responsible for debilitating extrapyramidal symptoms (EPS) and hyperprolactinaemia.	Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacchetti E, Siracusano A, Vita A. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy. <i>Clin Drug Investig.</i> 2007;27(1):1-13.
	The well known hyperprolactinemia, induced by the pituitary D2 dopamine receptor blockade, might bring about an impairment of the steroidogenesis with subsequent decrease in estrogens level, which in turn might be responsible for the hyperphagia and body weight increase induced by systemic injections of sulpiride.	Parada MA, Hernandez L, Paez X, Baptista T, Puig de Parada M, de Quijada M. Mechanism of the body weight increase induced by systemic sulpiride. <i>Pharmacol Biochem Behav.</i> 1989 May;33(1):45-50.

Liite 4: Klotsapiini ja väsymys, kirjallisuudesta löytyneet viitteet

Yhteys	Lauseke	Viitteet
clozapine --> Fatigue, clozapine --> Dizziness, clozapine --> Nausea	The adverse effect profile of clozapine and newer atypical drugs was dissimilar: while clozapine produced more fatigue, hypersalivation, and orthostatic dizziness, new atypical drugs, with the exception of olanzapine, produced more extrapyramidal symptoms.	Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000966. Review.

Liite 5: Psykoosilääkkeiden annosten muuntaminen klooripromatsiiniekvivalenteiksi

Vaikuttava aine	Kauppanimi	Annoskerroin
klooripromatsiini	Klorproman, Largactil	1
zuklopentiksoli	Cisordinol	8
risperidoni	Risperdal	100
tioridatsiini	Orsanil, Melleril	1
levomepromatsiini	Levozin, Nozinan	1
promatsiini	Sparine	0.5
perfenatsiini	Peratsin	10
klooriprotikseeni	Truxal, Cloxan	1
flupentiksoli	Fluanxol	50
melperoni	Buronil	1
haloperidoli	Serenase	50
klotsapiini	Leponex	2
sulpiridi	Suprium	0.5
olantsapiini	Zyprexa	25
sertindoli	Serdolect	16
flufenatsiini	Siqualone	16
tioproperatsiini	Majeptil	1
pipotiatsiini	Piportyl	100
ketiapiini	Seroquel	1.25
aripipratsoli	Abilify	16.66
ziprasidoni	Zeldox	5

Lähde: Aronson JK (toim.): *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*, s. 187, Elsevier 2009