

ERKKI ISOMETSÄ

LT, psykiatrian professori,
ylilääkäri
Helsingin yliopisto,
HYKS Psykiatriakeskus,
psykiatrian tulosyksikkö

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 36/2017

Masennuslääkkeiden hyödyt ja haitat depression hoidossa

- Masennuslääkkeitä on tutkittu sadoissa kliinisissä kokeissa. Niiden tehosta ja haitoista depression hoidossa käydään usein keskustelua julkisuudessa.
- Meta-analyysien tilastolliset arviot lääkkeiden tehosta lumeeseen verrattuna ovat suuruusluokaltaan yhdenmukaisia. Yleensä erimielisyydet koskevat havaitun tehon kliinistä merkitystä.
- Hoitotuloksessa yhdistyvät todellinen lääkevaikutus ja lumevaikutus. Pelkkää lumetta ei terveydenhuollossa käytetä, vaan aktiivista hoitoa joko annetaan tai ei.
- Potilaalle tehoton tai haittoja aiheuttava lääkehoito yleensä lopetetaan jo akuuttivaiheessa.
- Lyhytpsykoterapiat ja lääkkeet tehoavat depression oireisiin lähes yhtä hyvin. Yleensä tehokkainta on niiden yhdistäminen.

Sveitsiläinen psykiatri Roland Kuhn havaitsi ensimmäisen trisyklisen masennuslääkkeen, imipramiinin tehon depression jo 1950-luvun lopulla (1). Masennuslääkkeitä on käytetty kuusi vuosikymmentä. Käyttö kasvoi voimakkaasti vuosina 1990–2010, kun uudet lääkesukupolvet tulivat markkinoille.

Kuluvalla vuosikymmenellä masennuslääkkeistä on saanut korvauksia vuosittain Suomessa yli 400 000 henkilöä. Hoitoindikaatioita on useita, keskeisimpinä depression ja ahdistuneisuushäiriöt. Masennuslääkkeiden hyödyistä ja

tai -ryhmien tehoon, tehoeroihin tai tehoon muihin hoitomuotoihin verrattuna (2–11) (liite-taulukko 1, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > SLL 36/2017).

Tutkimukset ovat kestoaltaan tyypillisimmin 6–8 viikkoa (tavanomainen vaihteluväli 4–12 viikkoa). Tilastolliset estimaatit lääkkeiden tehosta lumehoitoon verrattuna ovat varsin yhdenmukaisia. Vaikutuksen koko (ES) on tyypillisesti noin 0,3 (vaihdellen yleensä 0,2:n ja 0,4:n välillä) ja NNT-luku (potilasmäärä joka on hoidettava, jotta yksi hyötyisi) noin 6 (yleensä 4–8). Erimielisyys kliinisestä tehosta ei johdu eroista meta-analyysien tuloksissa, vaan koskee havaitun tehon kliinistä merkitystä.

Teho on helpompi hahmottaa vasteosuuksien avulla. Depression hoitovasteella tarkoitetaan yleensä oirepisteiden 50 %:n vähenemistä. Hoitovaste havaitaan 6–8 viikossa noin 50–60 %:lla masennuslääkehoitoa saavista, lumeryhmäläisistä 35–40 %:lla. Täysin toipuneiden (remissio) osuus on tyypillisesti pienempi, aktiivista lääkettä saavien ryhmässä noin 30–45 %. Luvut on laskettu intention-to-treat-periaatteella (ITT), eli mukana ovat myös hoitokokeen keskeyttäneet.

Tunnusluvut kuvaavat siis keskimääräistä tilannetta yleisimmin 6–8 viikon aikapisteessä. Satunnaistuttujen ja sokkoutettujen vertailututkimusten asetelma on suunniteltu osoittamaan aktiivisen lääkemolekyylin tehon lumeeseen verrattuna, muttei arvioimaan vaikuttavuutta tavanomaisessa hoitotilanteessa. Lääkkeen annostelu vaikuttaa sekä tehoon että sivuvaikutuksiin, kuten meta-analyysi (8) osoittaa: pienellä annoksel-

Tutkimuksissa lääkemannosta ei yleensä titrata potilaalle optimaaliseksi.

haitoista on hyvin laaja kliininen kokemus. Aihetta puidaan jatkuvasti myös julkisuudessa. Viimeisimmän keskustelun herätti meta-analyysi (2), jossa SSRI-lääkkeiden teho kyseenalaistettiin.

Teho meta-analyysien perusteella

Lääkkeiden tehoa depression hoidossa on tutkittu sadoissa satunnaistetuissa ja kaksoissokkoutetuissa kliinisissä kokeissa (RCT-tutkimus), joihin on osallistunut kymmeniä tuhansia potilaita. Osassa niistä masennuslääkkeitä on verrattu toisiinsa, osassa lumetablettiin. Näistä tutkimuksista on tehty myös satoja meta-analyysejä, jotka keskittyvät eri lääkeaineiden



KIRJALLISUUTTA

- 1 Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958;115:459–64.
- 2 Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallnecht SE, Leth-Møller K ym. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:58. doi:10.1186/s12888-016-1173-2
- 3 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E ym. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–60.
- 4 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB ym. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
- 5 Melander H, Salmonson T, Abadie E ym. A regulatory Apologia—a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:623–7.
- 6 Levkovitz Y, Tedeschi E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011;72:509–14.
- 7 Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:851–64.
- 8 Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N ym. Systematic Review and Meta-Analysis: Dose-Response Relationship of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2016;173:174–83.
- 9 Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD ym. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47–53.
- 10 Gibbons RD, Hur K, Brown CH ym. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572–9.
- 11 Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS, Menard F, Marangell L, Kapur S. Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2016;209:427–428.

la NNT-luvut ovat noin 8, suuremmalla noin 4. Kun annos kasvaa, haittoja kokee yhä useampi.

Positiivisten odotusten vuoksi ”hoitovasteen” saa selvästi suurempi osa lumeryhmäläisistä kuin kokonaan hoitoa vaille jäävistä tai hoitoa odottavista (yleensä noin 20 %). Lumeryhmään osallistuva ei tiedä, saako aktiivista lääkettä vai ei, mikä näkyy masennuslääketutkimuksissa myös siten, että 40–50 % lumeryhmäläisistä raportoi haittavaikutuksista ja 4–5 % lopettaa hoidon vakavien haittojen vuoksi (12).

Varmuus aktiivisen lääkkeen saamisesta vaikuttaa hoitotulokseen. Kahta eri masennuslääkettä vertailevissa tutkimuksissa hoitovasteen saaneiden osuus on lumekontrolloituja tutkimuksia suurempi, yleensä 60–70 % (13). Myönteiset odotukset aktiivisesta lääkkeestä selittävät avoimien tutkimusten parempia tuloksia sokkoutettuihin, lumekontrolloituihin tutkimuksiin verrattuna (14).

Kuten suurin osa tutkimuksista, tavanomainen masennuslääkehoito ei lopu 6–8 viikon jälkeen, vaan jatkuu ainakin puoli vuotta, jolloin myös hoitovasteen saavien osuus kasvaa.

Lumekontrolloidut kliiniset kokeet ovat välttämättömiä sen selvittämiseksi, onko lääkaineella todellista tehoa vai ei. Tulokset eivät kuitenkaan edellä kuvatuista syistä kuvaa hyvin, kuinka suuri osa potilaista hyötyy tavanomaisesta hoidosta, jossa potilas tietää saavansa vaikuttavaa lääkettä ja jossa lääkeannos voidaan optimoida parhaan tehon saavuttamiseksi.

Koska lumetta ei käytetä hoitokeinona terveydenhuollossa, lääkehoidon kliinisen arvon kertoo se, kuinka suuri ero toipuvien osuudessa on hoitoa saavien ja hoitoa vaille jäävien ryhmissä (kuvio 1) – vaikka koettuun hyötyyn vaikuttavatkin spesifiset ja epäspesifiset tekijät yhdessä.

Mielestäni masennuslääkehoidon teho on ryhmätasolla arvioituna kliinisesti merkittävä.

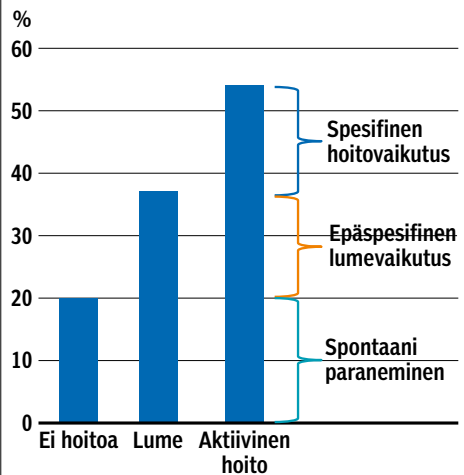
Lääkkeiden hyöty lievässä depressiossa

Erityisen paljon keskustelua on herättänyt lääkkeiden teho lievässä depressiossa eli masennusdiagnoosin kriteerit täyttävässä tilassa, jonka oirekuva on lievä. Tällainen depressio sekoitetaan usein väestössä hyvin yleisiin, lieviin masennusoireisiin, jotka eivät täytä depression oirekriteerejä (kuvio 2). Lievien, alle kaksi vuotta kestäneiden oireiden hoitoa masennuslääkekein ei suosittele mikään hoitosuositus.

KUVIO 1.

Depression hoidon tuloksellisuuteen vaikuttavat sekä spesifiset että epäspesifiset tekijät.

Spesifisen tehon olomassaolo on tärkeää hoidon uskottavuudelle, mutta terveydenhuollossa hoitoja joko annetaan tai ei. Siksi olennaisia ovat erot muihin hoitoihin ja hoitamatta jättämiseen.

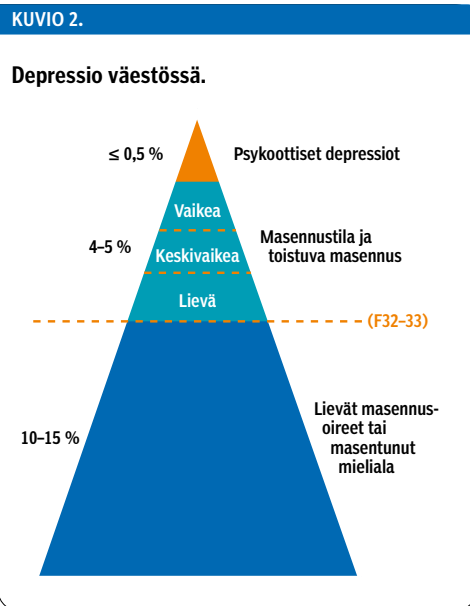


Kysymykseen lääkehoidon tehosta lievissä masennustiloissa voidaan vastata parhaiten selälaisilla meta-analyysillä, jotka vetävät yhteen yksilökohtaisia tietoja oireiden muutoksista. Vuonna 2010 julkaistiin pieni meta-analyysi (9), jonka mukaan lääkkeiden hyöty on merkittävä vain vaikeimmissa depressioissa ja olematon lievissä masennustiloissa. Tämän jälkeen on kuitenkin ilmestynyt kaksi potilasmäärältään yli kymmenen kertaa suurempaa meta-analyysia (10,11). Niistä kumpikaan ei todennut hoidon tehon riippuvan depressio-oireiden vakavuudesta hoidon alussa.

Masennuslääkkeiden tehoerot

Psykiatrit ovat keskustelleet masennuslääkeriikien tehoeroista siitä lähtien, kun SSRI-lääkkeet tulivat markkinoille 1990-luvun alussa (15). Moni asiantuntija pitää vanhoja trisyklisiä tai uusia kaksoisvaikuttavia lääkkeitä SSRI-lääkkeitä tehokkaampina vaikeimmissa depressioissa. Mahdollisia eroja on kuitenkin vaikea tutkia, koska vaikeimmin sairaiden potilaiden rekrytointi lumekontrolloituihin lääketutkimuksiin on eettisesti ongelmallista.

- 12 Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;215:82–6.
- 13 Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH, Schaffer A, Kiss A, Dowlati Y, Lancôt KL. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270–9.
- 14 Rutherford BR, Wall MM, Brown PJ, Choo TH, Wager TD, Peterson BS ym. Patient expectancy as a mediator of placebo effects in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2017;174:135–142.
- 15 Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19–36.
- 16 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G ym. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
- 17 Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC ym. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772–8.
- 18 Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB ym. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015;29:695–712.
- 19 Geddes JR, Carney SM, Davies C ym. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653–61.
- 20 Hansen R, Gaynes B, Thieda P ym. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv* 2008;59:1121–30.
- 21 Williams N, Simpson AN, Simpson K ym. Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:401–8.
- 22 Barth M, Kriston L, Klostermann S, Barbui C, Cipriani A, Linde K. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and adverse events: meta-regression and mediation analysis of placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry* 2016;208:114–9.
- 23 Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007;190:287–92.



Tehoeroja on tutkittu kolmessa laajassa verkostometaanalysissä, joissa hyödynnetään lääkkeiden välisiä suoria ja epäsuoria vertailuja (16–18). Niissä päädytään metodierojen vuoksi osin erilaisiin tuloksiin, joita tuleekin tulkita varoen. Todennäköisesti masennuslääkkeiden tehoerot ovat korkeintaan muutaman prosenttiyksikön suuruisia ja niiden kliininen merkitys pieni.

Uusiutumisen ehkäiseminen ylläpito-hoidon avulla
Sairaus uusiutuu enemmistöllä terveydenhuollossa hoidettavista masennuspotilaista. Uusiutumisen riskiä voidaan kuitenkin olennaisesti pienentää lääkehoidolla (19–21). Jos masennus on jo uusiutunut, hoitosuosituksot puoltavat ylläpitohoitoa, mikäli lääkkeestä on akuuttivaiheessa ollut hyötyä. Suomalaisessa Käypä hoito-suosituksessa tämä rajataan koskemaan vain keskivaikeaa, vaikeaa ja psykoottista masennusta. Ylläpitohoito kohdistuu siis valikoituneeseen potilasryhmään, jossa ovat mukana vain lääkehoidosta hyötynneet. Siksi se on vaikuttavampaa kuin tavallinen akuuttihoito.

Kliiniset kokeet voivat yli- ja aliarvioida lääkkeiden tehoa

Läketutkimuksia on kritisoitu paljon. Tulokset voivatkin vinoutua monesta syystä, kumppaan-kin suuntaan.

Kokonaiskuvaa vääristää tunnetusti julkaisuharha. Se on osoitettu mm. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n aineistoista (3). Lääketeollisuus on aiemmin jättänyt julkaisematta erityisesti negatiivisiin tuloksiin päätyneitä kliinisiä tutkimuksia (3). Osin kyse on ollut tietoisesta pyrkimyksestä kaunistella hoitotuloksia. Siksi tutkimusten etukäteisrekisteröinnistä on tullut normi, ja tätä nykyä meta-analyysijä laadittaessa etsitään rutiininomaisesti myös julkaisemattomia tutkimuksia ja viitteitä julkaisuharhasta. Valikoivan julkaisemisen haitoilta suojaa se, että lääkevalvontaviranomaisilla on myyntilupaa arvioidessaan oikeus saada käyttöönsä kaikki tutkimusmateriaali.

Eri lääkevalmisteita vertailevissa tutkimuksissa saadaan usein tutkimuksen sponsorin tuotelelle edullisia tuloksia. Syitä voi olla monia, mutta useimmiten kyse lienee vertailulääkkeen annoksen ”onnistuneesta” valinnasta.

Tulosten yleistettävyyttä puolestaan heikentää se, että tutkittavat edustavat usein vain vähemmistöä kaikista masennuspotilaista. Läketutkimuksiin nimittäin valitaan yleensä sellaisia potilaita, joilla ei ole muita samanaikaisia mielen-terveyden häiriötä, jotta voidaan osoittaa lääkkeen teho juuri depressiossa.

Läketutkimusten metodologiaa kohtaan on esitetty myös vähemmän vakuuttavaa kritiikkiä. Sivuvaikutusten on muun muassa väitetty paljastavan potilaalle, mihin hoitoryhmään hän kuuluu. Tieto aktiivisen lääkkeen saamisesta vahvistaisi sitten potilaan myönteisiä odotuksia ja selittäisi näin toipumista. Kuitenkaan sivuvaikutusten raportoinnilla ei ole korrelaatiota lääkkeen tehoon (22), ja niistä raportoivat myös lumetablettia saavat (12).

Teho lumeeseen verrattuna aliarvioi hyötyä

Kliiniset tutkimukset voivat myös aliarvioida lääkkeen tehoa. Tutkimuksissa annosta ei ensinnäkään yleensä ole mahdollista titrata kullekin potilaalle optimaaliseksi. Pienillä annoksilla on suuria vähemmän sivuvaikutuksia, mutta myös tehoa (8). Toisekseen tutkimuspotilaita tavataan viikoittain ja heidän kanssaan vietetään paljon aikaa erilaisten arviointien vuoksi. Lumehoitokkaan ei siis tarkoita pelkkää kalkkitablettia, vaan potilaat saavat myös paljon huomiota. Seurantatapaamisten määrän on osoitettu korreloivan lumevasteen suuruuteen (23).

- 24 Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:523–30.
- 25 de Vries YA, Roest AM, Beijers L, Turner EH, de Jonge P. Bias in the reporting of harms in clinical trials of second-generation antidepressants for depression and anxiety: A meta-analysis. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2016;26:1752–1759.

Viime vuosina on kiinnitetty huomiota oiremittareiden, erityisesti vanhan Hamiltonin depressioasteikon puutteisiin. Asteikko ei mittaa puhtaasti masennusta eikä ole lievälle masennukselle riittävän herkkä mittari. Se sisältää oireita, jotka eivät kuulu depression kriteereihin, vaan voivat olla SSRI-lääkkeiden sivuvaikutuksia, kuten heikentynyt libido, vatsaoireet ja painonlasku. SSRI-lääkkeiden vaikutusta yksittäisiin depression oireisiin kartoittanut meta-ana-

Todennäköisesti masennuslääkkeiden tehoerojen kliininen merkitys on pieni.

- 26 Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84:72–81.
- 27 Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ* 2016;352:i1350. doi:10.1136/bmj.i1350
- 28 Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1358–67.
- 29 Haukka J, Arffman M, Partonen T, Sihvo S, Elovainio M, Tiihonen J ym. Antidepressant use and mortality in Finland: a register-linkage study from a nationwide cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:715–20.
- 30 Gusmão R, Quintão S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, Coffey C ym. Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PLoS One* 2013;8:e66455. doi:10.1371/journal.pone.0066455
- 31 Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A ym. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009;339:b2880. doi: 10.1136/bmj.b2880
- 32 Sharma T, Guski LS, Freund N, Göttsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016;352:i65. doi: 10.1136/bmj.i65

lyysi osoitti johdonmukaisesti niiden tehon masentuneen mielialan hoidossa (vaikutuksen koko 0,4). Edellä mainituissa kolmessa oireessa teho oli kuitenkin olematon (24). Hoidon teho voi siis näyttää heikolta myös huonon mittarin vuoksi.

Kaiken kaikkiaan on tärkeää huomata, ettei satunnaistettuihin vertailututkimuksiin perustuvien meta-analysien ryhmätason vaikutuksen koko tarjoa hyvää vastausta siihen, kuinka paljon masennuslääkkeistä on terveydenhuollossa hyötyä. Todellisuudessa lääkkeitä voidaan vaihtaa, annostuksia optimoida ja tarvittaessa käyttää useaa lääkettä yhtäaikaaisesti.

Lääkehoitoa on syytä jatkaa vain, mikäli sekä potilas että lääkäri arvioivat potilaan saaneen lääkkeestä enemmän hyötyä kuin haittoja. Yleensä kokonaisvaikutukseltaan negatiiviset hoidot karsiutuvatkin jo akuuttihoidon alkuvaiheessa, ja vain niitä jatketaan, joista saadaan hyötyä. Mitä tarkemmin yksittäisten potilaiden kokemia hyötyjä, haittoja ja hoidon laatua seurataan, sitä positiivisempi on hoidon epidemiologinen kokonaisvaikutus.

Lääkehoidon haitat

Masennuslääkkeillä on monenlaisia haittavaikutuksia. Tavalliset sivuvaikutukset tunnetaan melko hyvin jo lääkkeen tullessa markkinoille, tosin raportoinnissa on todettu myös puutteita. Kiistanalaisia ovat erityisesti lääketutkimuksissa hoitojakson lopettamisen jälkeen ilmenneet haitat, joiden yhteys lääkkeeseen on epäselvä (25).

Paljon käytettyjen lääkkeiden tavallisimmat sivuvaikutukset ovat yleisiä ongelmia. H1-

reseptoreita salpaavat lääkkeet voivat johtaa haitalliseen painonnousuun ja SSRI-ryhmän lääkkeitä suolistokanavan ja seksuaalitoimintojen häiriöihin. Monet hankalat sivuvaikutukset voidaan kuitenkin välttää lääkettä vaihtamalla. Tämä vaatii harkintaa, koska samalla, kun päästään eroon sivuvaikutuksista, voidaan menettää alkamassa oleva lääkevaste. Kun sivuvaikutukset ovat lieviä, potilaan kanssa kannattaa neuvotella tilanteen seuraamisesta parin viikon ajan ennen lopettamispäätöstä. Jos taas haitat ovat vakavia, lääkehoito on syytä lopettaa välittömästi. Erityisesti lyhyen puoliintumisaajan valmisteiden käytön äkillinen lopettaminen johtaa usein vieroitusoireisiin (26).

Harvinaiset sivuvaikutukset tulevat esiin vasta hyvin suuren potilasjoukon saatua hoitoa. SSRI-ryhmän lääkkeitä voivat erityisesti vanhuspotilailla aiheuttaa hyponatremiaa. Lisäksi niillä on verihiihtaleiden aggregaatiota vähentävä vaikutus, mikä kasvattaa suolistovuotojen riskin noin kaksinkertaiseksi ja tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä noin nelinkertaiseksi tavanomaiseen verrattuna. Toisaalta sama vaikutus voi suojata sydäntapahtumilta. Masennuslääkehoidon on pelätty aiheuttavan myös sydämen rytmihäiriöitä ja pahimmillaan äkkikuolemia pidentyneen QT-ajan vuoksi. Laaja brittiläinen rekisteritutkimus ei kuitenkaan vahvistanut näitä riskejä (27). Suomalaisissa rekisteritutkimuksissa masennuslääkehoito on pikemminkin vähentänyt kuolleisuutta (28,29).

Itsetuhoisuus ja väkivaltaisuus

Masennus on keskeisin itsemurhan riskitekijä, joten on loogista olettaa sen hoidon vähentävän itsemurhia. Suomessa itsemurhakuolleisuus on puolittunut vuoden 1990 jälkeen, samanaikaisesti kun masennuslääkkeiden kulutus on kasvanut kymmenkertaiseksi. Myös Euroopassa lääkkeiden käytön yleistymisellä on johdonmukainen yhteys itsemurhakuolleisuuden vähentymiseen (30). Aikayhteys ei kuitenkaan todista syy-yhteyttä.

Paradoksaalisesti SSRI- ja SNRI-lääkeryhmien on lääketutkimuksissa todettu joillakin alle 25-vuotiailla lisäävään itsetuhoista ajattelua hoidon alkuvaiheessa (31). Tuoreessa meta-analyyssissä lasten ja nuorten itsetuhoisuus oli lääkkehitoryhmässä yleisempää kuin lumeryhmässä (3,0 % vs. 1,1 %) (32). Vastaavaa eroa ei todettu aikuisilla, eikä itsemurhayrityksissä tai -kuole-

- 33 Courtet P, Jaussent I, Lopez-Castroman J, Gorwood P. Poor response to antidepressants predicts new suicidal ideas and behavior in depressed outpatients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1650–8.
- 34 Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Gumpert CH, Fazel S. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Violent Crime: A Cohort Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001875. doi: 10.1371/journal.pmed.1001875

missa todettu merkittävää eroa missään ikäryhmässä. Pienellä osalla lapsista ja nuorista lääkkeet voivat kuitenkin hoidon alkuvaiheessa provosoida itsetuhoajattelua. Siksi lääkehoito vaatii viikoittaista seurainta.

Ranskalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin 4 357 aikuisen masennuspotilaan lääkehoidon aloitusvaihetta ja siihen liittyvää itsetuhokäyttäytymisen riskiä (33). Itsetuhoisen ajattelun lisääntyminen ja itsemurhayritykset (1,7 %:lla potilaista) liittyivät selvästi hoitovasteen puuttu-

Hyöty-haittasuhde on yleensä sitä suotuisampi, mitä vaikeampi depressio.

- 35 Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL ym. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13:56–67.
- 36 Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, Forneris C, Asher GN, Morgan LC ym. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h6019. doi:10.1136/bmj.h6019
- 37 Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017;4:409–418.
- 38 Biesheuvel-Leliefeld KE, Kok GD, Bockting CL, Cuijpers P, Hollon SD, van Marwijk HW, Smit F. Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2015;174:400–10.
- 39 Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G ym. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: an individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry* 2016;73:565–74.
- 40 Crawford MJ, Thana L, Farquharson L, Palmer L, Hancock E, Bassett P ym. Patient experience of negative effects of psychological treatment: results of a national survey. *Br J Psychiatry* 2016;208:260–5.

miseen ja masennusoireiden pahenemiseen. Tutkimus ei siis tukenut käsitystä, että juuri lääkkeet laukaisivat itsetuhoisuuden. Yleiskuva on, että masennuksen lievittyessä myös itsetuhoisen ajattelu vähenee ja itsetuhoisten tekojen riski pienenee.

On myös esitetty, että masennuslääkkeet provosoisivat väkivaltaista käyttäytymistä. Ruotsalaisessa laajassa rekisteritutkimuksessa tarkasteltiin SSRI-reseptin saaneiden henkilöiden (n = 856 493) tekemiä väkivaltarikoksia (34). Riski niihin oli hieman kasvanut 15–24-vuotiailla lääkkeitä käyttäjillä (HR 1,43; absoluuttinen riski 3,0 %), muissa ikäryhmissä ei. Syy-yhteys jäi avoimeksi, koska lääkkeen määräämiseen johtaneen psyykkisen tilan, elämäntilanteen, päihteiden käytön tai muiden riskiin vaikuttavien tekijöiden osuutta ei kyetty selvittämään.

Lääkehoidon teho psykoteraapiaan verrattuna

Psykoteraapia on luonnollinen lääkehoidon vertailukohta. Satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa masennuslääkkeiden tehoa verrataan käytännössä aina lumentablettiin. Psykoteraapiaa ei voi antaa sokkoutetuna, eikä yleisesti hyväksyttyä ”lumepsykoterapiaa” ole olemassa. Siksi psykoteraapiatutkimuksissa usein verrataan hoitoa saaneita jonotuslistalla odottaviin tai oirepistemääriä ennen ja jälkeen hoidon. Tuloksia ei voi verrata lääketutkimusten tuloksiin siksiäkään, koska tutkittavat potilasryhmät ovat usein erilaisia. Psyko-

terapiatutkimuksissa potilaat ovat yleensä lievemmin depressiivisiä kuin lääketutkimuksissa.

Luotettava tutkimusasetelma lääkkeellisten ja psykoteraapeuttisten hoitojen tehon vertaamiseksi on potilaiden satunnaistaminen jompaankumpaan ryhmään. Tosin potilaan toive hoitomuodosta voi olla eri kuin satunnaistamisen tulos. Joka tapauksessa yleiskuva kymmenien näin toteutettujen tutkimusten tuloksista on, että hoitomuodot tehoavat yhtä hyvin (35). Tämän vahvistaa myös tuorein meta-analyysi (36). Kaikkein tehokkainta on lääkkeiden ja psykoteraapian yhdistäminen (35).

Hoitojen edut ja ongelmat

Masennuslääkkeet ovat tätä nykyä hyvin edullisia hintavalvonnan ja kopiolääkkeiden ansiosta. Yleisimmin käytetyillä annoksilla kuukausihinnaksi tulee muutama euro. Suurin osa kustannuksista aiheutuu hoidon seurannasta.

Lääkehoidon etuna on myös se, että se tehoaa vaikeankin depression aikana, jolloin potilaan kyky psykoteraapeuttiseen työskentelyyn on yleensä heikko. Mikäli tietty lääke ei tehoa tai aiheuttaa häiritseviä sivuvaikutuksia, voidaan yleensä kokeilla toista valmistetta.

Lisäksi lääkevalmisteet ovat tasalaatuisia ja hoidon toteutus yksinkertaista. Esimerkiksi unettomuudesta kärsivän lääkehoito voidaan aloittaa välittömästi, eikä se vaadi erityisvalmisteita, laiteinvestointeja tai ylimääräisiä henkilöresursseja, kuten esimerkiksi neuromodulaatiohoidot.

Lääkkeiden haitoista tärkeimpiä ovat sivuvaikutukset. Uusilla masennuslääkkeillä ne ovat harvoin vaarallisia, mikä onkin keskeinen syy näiden lääkkeiden käytön yleistymiseen. Erityisesti monisairailta vanhuspotilailla lääkeinteraktiot voivat kuitenkin aiheuttaa ongelmia.

Lääkehoito ei lisää ihmisen itseymmärrystä eikä auta löytämään uusia psykologisia hallintakeinoja, vaikka korjaakin masennustilaan liittyviä kognitiivisia ja emotionaalaisia vääristymiä (37).

Psykoteraapioiden keskeisin hyöty taas on juuri itseymmärryksen ja psykologisten sopeutumiskeinojen vahvistuminen. Psykoteraapia pienentääkin ainakin muutaman vuoden ajan masennuksen uusiutumisen riskiä (38,39). Se voi myös auttaa sopeutumaan erilaisiin elämäntilanteisiin ja näin kohentaa elämänlaatua lääke-

SIDONNAISUUDET

Erkki Isometsä: Luentopalkkiot (Kognitiivisen psykoterapian keskus Luote Oy, Mehiläinen), tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim), matkakulut (European College of Neuropsychopharmacology, International Academy of Suicide Research).

hoitoa laajemmin, vaikka vaikuttavuus itse masennuksen oireisiin on samaa luokkaa.

Psykoterapia on lääkehoitoa kalliimpaa, ja sen aloittaminen ja vaikutus on hitaampaa. Terapia vaatii potilaalta lääkehoitoa enemmän ajankäyttöä, sitoutumista, muutosvalmiutta ja soveltuvuutta. Hyvä yhteistyö terapeutin kanssa ei ole itsestäänselvyys. Pieni osa potilaista raportoi terapiasta myös haittoja ja joskus hoito keskeytykin (40). Vain osa toteutuvista terapioista vastaa laadultaan hoitosuosituksia. Lisäksi pitkien psykoterapioiden vaikuttavuuden luotettava tutkiminen on haastavaa, joten tietämys niistä on edelleen liian vähäistä.

Merkittävä ongelma on myös saatavuus. Psykoterapeutti-ammattinimikkeen haltijoita on Suomessa noin 5 500. Epidemiologisesta näkökulmasta keskeistä olisi lisätä lyhyiden ja ryhmämuotoisten hoitojen sekä pätevien nettiterapioiden saatavuutta. Myös väestössä hyvin yleisten, lievien masennusoireiden verkkopohjaisia itsehoitomalleja olisi syytä kehittää aktiivisesti.

Lopuksi

Tieto masennuslääkkeiden tehosta depression hoidossa on johdonmukaista, mutta tulokset hoidon kliinisestä merkittävytydestä vaihtelevat. Kliininen teho on kuitenkin riittävä, jotta lääkkeitä voidaan suositella osaksi depressioiden rutiinihoitoa. Lisäksi hyötyjen ja haittojen suhde on yleensä sitä suotuisampi, mitä vaikeammas-ta depressiosta on kysymys.

On toivottavaa, että esimerkiksi farmakogeenettisen tiedon laajempi hyödyntäminen auttaa tulevaisuudessa ehkäisemään lääkehoidon ongelmatilanteita. Suositukset ovat aina oman aikansa tuotteita ja perustuvat siihen hoitovälikoimaan, mikä kulloinkin on tarjolla. Uudet hoitomuodot voivat muuttaa vakiintuneina pidettyjen hoitojen asemaa. ●

Kiitos professori Hannu Koposelle ja professori Mauri Marttuselle arvokkaista kommentteista.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Benefits and harms of antidepressant drug treatments for depression

ERKKI ISOMETSÄ
M.D., Ph.D., Professor of
Psychiatry
University of Helsinki and Helsinki
University Hospital

Benefits and harms of antidepressant drug treatments for depression

After sixty years of clinical use of antidepressant drugs, debate is still ongoing about their clinical utility. The various antidepressants have been investigated in hundreds of double-blinded randomized clinical trials, and numerous meta-analyses of their efficacy exist. Statistical estimates of effect size of treatment against placebo are convergent. Meta-analyses also including unpublished studies generally find an effect size of about 0.3, and a number needed to treat (NNT) of about six. Thus, there is little disagreement about statistical estimates of effect size, but more about the clinical relevance of the observed effects. However, while establishing efficacy against placebo is essential for the credibility of any treatment, estimates of effect size in short placebo-controlled trials do not yield fully meaningful estimates of clinical or public health relevance.

Treatment decisions in health care include decisions on providing or not providing a treatment, so a meaningful comparison for estimating clinically relevant effects is between outcomes of treatment (proportion of responders 50–60% in clinical trials) and spontaneous remission when untreated (about 20%). Treatment benefits encompass not only the specific effects of the drug, but also non-specific factors, including positive expectations of recovery. Furthermore, in clinical practice doctors usually discontinue antidepressant treatments that are not effective or cause intolerable side effects early in the acute phase already. They only proceed to continuation or maintenance treatment if the balance of benefits and harms is perceived as positive at the individual patient level. This patient-level selection process results in most of the prescriptions in health care being in cases with perceived benefits.

The value of any treatment must be judged against the other possible treatments available. For mild to moderate depression, the most relevant comparisons are between pharmacotherapies and brief psychotherapies. In terms of alleviation of depressive symptoms, the two types of treatments are broadly comparable. However, the benefits and harms differ. The costs of pharmacotherapies are low, their provision is straightforward and scalable, and the most important harms are related to adverse effects and withdrawal symptoms. In contrast, the cost of psychotherapies is higher, but the benefits are broader and more enduring, including reduced risk of recurrence for several years. However, availability of evidence-based psychotherapies is limited, quality of treatment may vary, and the treatments are more demanding for the patient in terms of adherence and motivation to change. Overall, pharmacotherapies and psychotherapies have complementary benefits, and the best treatment outcomes are observed when they are combined.

LIITETAULUKKO 1.
Keskeisiä masennuslääkkeiden tehoa depression hoidossa käsitteleviä meta-analyysyjä.

RCT= satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu vertailututkimus, ITT = osuus laskettu intention-to-treat-periaatteella, RR = relative risk (riski), NNT= number needed to treat (potilasmäärä joka on hoidettava, jotta yksi hyötyisi), SMD = standardized mean difference, HAMD = The Hamilton rating scale for depression

Julkaisun viite	Potilaita	RCT-tutkimuksia	Aineiston edustavuus	Julkaisemattomia tutkimuksia	Vaste _{ITT} (interventio vs. lume)	Remissio _{ITT} (interventio vs. lume)	NNT ¹	Vaikutuksen koko ¹	Tutkitut lääkkeet
RYHMÄTASON TIETOIHIIN PERUSTUVAT META-ANALYYSIT									
Turner EH ym., 2008 (3)	15 564	74	FDA:n myyntiluvat 1987–2004	Kyllä			5,8	0,31	12 masennuslääkettä
Kirsch I ym., 2008 (4)	5 133	35	FDA:n myyntiluvat 1987–1999, neljä antidepressanttia	Kyllä			5,7	0,32	fluoksetiini, nefatsodoni, paroksetiini, venlafaksiini
Melander H ym., 2008 (5)	7 374	56	Ruotsin 1984–2003 myyntiluvat (EMA)	Kyllä	48 % vs. 32 %		6,25	0,29	8 masennuslääkettä
Levkovitz Y ym., 2011 (6)	44 240	169	1980–2009 julkaistut RCT:t	Ei	54,3 % vs. 37,9 %		6,1	0,3	39 masennuslääkettä
Undurraga J ym., 2012 (7)	27 127	142	1980–2011 USA:ssa myyntiluvan saaneet antidepressantit	Ei	54 % vs. 37 % RR 1,42 (1,38–1,48)		5,9	0,3	19 masennuslääkettä
Jakubovski E ym., 2016 (8)	10 039	40	Lokakuuhun 2013 mennessä julkaistut SSRI-RCT:t	Ei			4 (suuri annos) 4 (keskitaso) 6 (pieni) 8 (alle hoitoannoksen)		SSRI-lääkkeet, NNT:t ryhmitelty annostason mukaan
Jakobsen JC ym., 2017 (2)	27 422	131	Laaja, kaikki keskeiset tietokannat kattanut tietohaku tammikuuhun 2016	Kyllä	RR 1,20 (1,15–1,25) RR remissio 1,14 (1,10–1,19)		SMD 0,23–0,26		SSRI-lääkkeet
YKSILÖTASON TIETOIHIIN PERUSTUVAT META-ANALYYSIT									
Fournier JC ym., 2010 (9)	718	6	Ei ”plasebo washoutia”	Ei	53 % vs. 33 % 45 % vs. 43 % 52 % vs. 44 %	32 % vs. 18 % 34 % vs. 27 % 45 % vs. 44 %	4 11 16	0,47 (0,22–0,71) 0,17 (–0,08–0,43) 0,11 (–0,18–0,41)	imipramiini, paroksetiini
Gibbons RD ym., 2012 (10)	9 185	41	Kaikki fluoksetiinin ja venlafaksiinin RCT:t	Kyllä	58,4 % vs. 39,9 %	43,0 % vs. 29,3 %	5,41	0,34 (HAMD:in lähtötaso ei vaikuta)	fluoksetiini, venlafaksiini
Rabinowitz J ym., 2016 (11)	10 737	34	NEWMEDS, kaikki sitalopraamin, duloksetiinin, essitalopraamin, ketiapiinin ja sertraliinin RCT:t vuosina 1987–2007.	Kyllä	Ei raportoitu (brief report). Tilastollinen yhdysvaikutus hoitoryhmäerojen ja depression vaikeusasteen välillä ei tilastollisesti merkitsevä (p = 0,28).			HAMD hoitolume-ero 2,05 (2,38–1,72), ei eroa merkitsevästi kolmessa vaikeusaste-ryhmässä	essitalopraami, duloksetiini, ketiapiini, sertraliini, sitalopraami

¹Raportoimaton NNT tai vaikutuksen koko (ES) on taulukossa approksimoitu Kraemer HC & Kupfer DJ artikkelin ”Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice” (Biol Psychiatry 2006;59:990–6) taulukon mukaisesti.