

PSYYKENLÄÄKKEIDEN OFF LABEL -KÄYTÖN YHTEYS SOMAATTISIIN JA PSYKIATRISIIN OIREISIIN

Salmela Arttu

Syventävien opintojen tutkielma

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Oulun Yliopisto

Helmikuu 2019

Jouko Miettunen

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Salmela, Arttu: Psyykenlääkkeiden off label -käytön yhteys
somaattisiin

ja psykiatrisiin oireisiin

Syventävien opintojen tutkielma: 29 sivua, 0 liitettä

Psyykenlääkkeiden off label -käyttö eli käyttö ilman virallista käyttöaihetta on jatkuvassa kasvussa. Tässä tutkielmassa tarkastellaan kolmen eri psyykenlääkeryhmän käytön vaikutuksia BMI:hin ja elämänlaatuun, erikseen mahdollisilla off label -käyttäjillä ja indikaation mukaan käyttävillä. Aineistona käytettiin Pohjois-Suomen syntymäkohorttia 1966. Tietoja on kerätty 31- ja 46-vuotisseurannoissa, jolloin tutkittavat ovat täyttäneet 15D-kyselylomakkeen, jonka tulosten avulla voidaan arvioida elämänlaatua. Myöskin BMI:tä ja sen muutosta on arvioitu seurannoissa saatujen tuloksien avulla. Lääketiedot saatiin KELA:n lääkeostotiedoista vuosille 1997-2016, joita tutkimuksessa käytetään tutkittavan osallistumisvuoteen asti (2012-2014). Diagnoosit perustuivat tutkittavan omaan ilmoitukseen lääkärin asettamasta psykoosidiagnoosista tai muusta mielenterveyden ongelmasta. Tätä tietoa käytimme arvioimaan tutkittavan mahdollista off label -käyttöä.

BMI:tä tutkittaessa havaittiin, että psykoosilääkkeillä oli off label -käytössä huomattava painoa nostava vaikutus: sekä BMI 46-vuotisseurannassa, että BMI:n muutos seurantojen välillä oli muuta väestöä suurempi. Masennuslääke- ja bentsodiatsepiini-johdosten ryhmissä vastaavaa ei havaittu. Elämänlaatuun puolestaan näyttää tulosten valossa vaikuttavan sekä diagnoosi että lääkitys kaikissa kolmessa lääkeryhmässä.

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO	4
1.1. Merkitys	4
1.2. Psykykenlääkkeet.....	5
1.3. Psykykenlääkkeiden vaikutukset	9
1.3.1. BMI	9
1.3.3. Elämänlaatu.....	10
2. TARKOITUS JA TAVOITTEET	10
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	10
4. TULOKSET	12
4.1. BMI 46-vuotisseurannassa.....	12
4.2. BMI:n muutos	16
4.3. Elämänlaatu 46-vuotisseurannassa	18
4.4. Elämänlaadun muutos.....	20
5. POHDINTA.....	23
5.1. Tärkeimmät tulokset	23
5.2. Vertailu aiempiin tutkimuksiin	24
5.3. Vahvuudet ja rajoitukset	25
5.4. Yhteenveto	26
7. LÄHDELUETTELO	27

1. JOHDANTO

1.1. Merkitys

Psykykenlääkkeiden käyttö ja kustannukset sekä Euroopassa että maailmalla ovat jatkuvassa kasvussa. Esimerkiksi Englannissa psykykenlääkemääräykset lisääntyivät keskimäärin 6.8% vuosittain vuosina 1998-2010. Masennuslääkkeiden määräykset lisääntyivät 10% vuodessa ja antipsykoottien vastaavasti 5.1%, ahdistus- ja unilääkkeissä ei havaittu muutosta. Pienemmästä kasvusta huolimatta antipsykoottit ovat ohittaneet masennuslääkkeet kustannuksiltaan kalleimpana psykykenlääkeluokkana Englannissa (Ilyas & Moncrieff 2012). Psykykenlääkkeiden käytön lisääntyessä myös niiden määrääminen muihin kuin virallisiin käyttötarkoituksiin lisääntyy. Tällaista lääkkeen käyttöä ilman asianmukaista diagnoosia kutsutaan off label -käytöksi. Lääketieteen turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea määrittelee off label -käytön lääkkeen määräämiseksi hoidollisista syistä muuhun kuin myyntilupaviranomaisen hyväksymään valmisteyhteenvedossa mainittuun käyttötarkoitukseen. Off label -käyttöä on myös lääkkeen käyttö ikäryhmissä, annoksina tai annostelumuotona, joita ei valmisteyhteenvedossa ole hyväksytty. Erityisen ongelmalliseksi off label -käytön tekee tutkimustiedon puute kyseisellä potilasryhmällä. Ennen markkinoille tuloa lääkettä on tutkittu vain tietyllä potilasryhmällä, joiden kliiniset ominaisuudet voivat erota suurestikin off label -käyttäjistä. Haittavaikutusten riskin onkin havaittu olevan 54% suurempi off label -käyttäjillä kuin virallisissa käyttöindikaatioissa (Eguale ym. 2016).

Kaikkien psykykenlääkkeiden off label -käyttö vaikuttaisi olevan runsasta. Kaikkiaan 60.7% vuosina 1998-2008 Yhdysvalloissa käytetyistä antipsykooteista oli off label -käytössä. Masennuslääkkeiden käytössä vastaava luku oli 23.3% ja mielialantasaajilla 54.2%. Tutkittaessa, millä tekijöillä on vaikutusta off label -käytön määrään, positiivista assosiaatiota havaittiin erityisesti lääkevolyymin ja off label -käytön välillä (Graziul ym. 2012). Suomessa puolestaan vuonna 2014 maksettiin 183 700 henkilölle sairausvakuutuskorvauksia psykoosilääkkeiden käytöstä ja heistä vain 53 %:lla oli oikeus erityiskorvattavuuteen. Loppuja 47 %:a voidaan siis pitää off label -käyttäjinä (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2015).

1.2. Psykenlääkkeet

Psykenlääkkeet jaotellaan käyttötarkoituksensa mukaan viiteen ryhmään: psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, mielialantasaajalääkkeet, ahdistuslääkkeet ja uni- ja nukahtamislääkkeet. Psykenlääkkeiden haittavaikutukset virallisissa käyttöaiheissa on kohtalaisen hyvin tunnettu mutta tutkimusta haittavaikutuksista off label -käytössä on hyvin niukasti. Psykoosi- ja masennuslääkkeistä off label -käytössä on jo jonkin verran tutkittua tietoa mutta muut psykenlääkkeet ovat tässä suhteessa jääneet vielä vähälle huomiolle.

Psykoosilääkkeiden eli antipsykoottien virallisia käyttöindikaatioita ovat psykoottiset oireyhtymät, kuten skitsofrenia sekä psykoottinen kaksisuuntainen mielialahäiriö. Lisäksi psykoottinen ja hoitoresistentti depressio ovat hyväksytyjä käyttöindikaatioita. Tavallisia off label -käyttötarkoituksia antipsykooteilla puolestaan ovat unettomuuden, ahdistuneisuuden ja muistisairauksiin liittyvien käytöshäiriöiden hoito. Lääkkeiden tehosta tällaisessa off label -käytössä on kuitenkin vain rajoitetusti tutkimustuloksia. Dementian käytöshäiriöiden hoidossa atyyppisillä antipsykooteilla on havaittu vähäistä mutta tilastollisesti merkittävää hyötyä (Maglione ym. 2011). Vähäisen hyödyn vuoksi tulisikin aina tarkkaan harkita, kannattaako antipsykoottia määrätä iäkkäälle dementikolle, sillä he ovat erityisen alttiita haittavaikutuksille. Näiden haittojen vuoksi atyyppisten antipsykoottien käyttö dementian hoidossa on viime aikoina vähentynyt. Tutkimusten mukaan myös yleistyneessä ahdistuneisuushäiriössä on havaittu hyötyä ketiapiinin käytöstä ja toisaalta pakko-oireisen häiriön hoidossa risperidonilla on havaittu selkeää hyötyä. Psykoosilääkkeitä käytetään usein myös unettomuuden ja syömishäiriöiden hoidossa sekä päihteistä vieroittamisessa, vaikka niistä ei näissä käyttötarkoituksissa ole tutkimusten mukaan hyötyä. (Maher ym. 2011)

Huolimatta psykoosilääkkeiden lisääntyvästä kulutuksesta sekä psykoosien hoidossa että off label -käytössä on haittavaikutuksia tutkittu huolestuttavan vähän. Erityisesti off label -käytön pitkäaikaisvaikutuksista on vähän tietoa. Tyypillisimpiä antipsykooteista johtuvia haittavaikutuksia ovat seksuaalihäiriöt, metabolinen oireyhtymä ja painonnousu. Jopa 59% psykoosilääkkeitä käyttävistä miehistä raportoi seksuaalihäiriöitä ja jopa puolet kaikista psykoosilääkkeiden käyttäjistä kärsii metabolisesta oireyhtymästä ja painonnoususta. Tästä huolimatta haittavaikutusten hoito ja seuranta on vähäistä tai olematonta (Young ym.

2015). Lisähaasteita tuo antipsykoottien polyfarmasia, jossa potilaalle määrätään useampi kuin yksi psykoosilääke. Jopa 50% skitsofreniapotilaista käyttääkin useampaa kuin yhtä psykoosilääkettä. Polyfarmasialla pyritään saamaan tehokkaampi tai nopeampi vaste verrattuna monoterapiaan. Saatu hyöty on kuitenkin kyseenalainen suhteessa haittavaikutuksiin (Barnes & Paton 2011).

Masennuslääkkeiden eli antidepressanttien tavallisimpia virallisia käyttöaiheita ovat muun muassa masennustilat, ahdistuneisuushäiriöt sekä pakko-oireiset häiriöt. Käyttöaiheet vaihtelevat huomattavasti valmisteen mukaan. Tavallisimpia off label -käyttöaiheita masennuslääkkeillä ovat muun muassa kivun, migreenin ja unettomuuden hoito. Kanadalaisen tutkimuksen mukaan 29.3% masennuslääkkeistä oli off label -käytössä. Eniten off label -käyttöä oli trisyklisillä masennuslääkkeillä (81.4%) ja muilla masennuslääkkeillä, kuten mirtatsapiinilla (42.4%). SSRI- ja SNRI-lääkkeillä vastaavat luvut olivat 21.8% ja 6.1%. Erot selittynevät osittain sillä, että SSRI- ja SNRI- lääkkeet ovat syrjäyttäneet aiemmat valmisteet masennuksen hoidossa ja esimerkiksi trisyklisiä masennuslääkkeitä käytetään yhä enemmän off label -tarkoituksiin, kuten unettomuuteen ja kivunhoitoon. (Wong ym. 2017)

Yleisesti ajatellaan, että uudemman polven masennuslääkkeiden, kuten SSRI:n ja SNRI:n, haittavaikutukset ovat huomattavasti vähäisempiä kuin vanhemman polven trisyklisten masennuslääkkeiden. Uusimman tutkimustiedon valossa näyttää kuitenkin siltä, että myös SSRI- ja SNRI-lääkkeillä on huomattavia haittavaikutuksia erityisesti pitkäaikaiskäytössä. Lääkehoidon pitkittyessä tavallisia haittavaikutuksia ovat muun muassa painonnousu, diabetes sekä osteoporoosi. On myös näyttöä siitä, että vielä masennuslääkkeen lopettamisen jälkeenkin voi esiintyä erilaisia kliinisiä ongelmia, kuten painonnousua ja verenvuotoa. (Carvalho ym. 2016)

Mielialantasaajia käytetään masennus- ja maniavaiheiden tasaamiseen kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa. Niiden käyttö on kuitenkin levinnyt myös muihin psykiatriisiin sairauksiin, kuten skitsofreniaan ja skitsoaffektiivisiin häiriöihin. Näytön puutteesta huolimatta jopa lähes puolelle skitsofreniapotilaista määrätään psykoosilääkkeen lisäksi mielialantasaaja (Pickar ym. 2008). Kuten antipsykooteilla ja masennuslääkkeillä myös mielialantasaajilla ilmenee haittavaikutuksena muun muassa painonnousua ja diabetesta. Haittavaikutukset ovat kuitenkin usein lievempiä kuin psykoosilääkkeillä. (Correll ym. 2015)

Ahdistuslääkkeet eli anksiolyytit ovat varsin heterogeeninen ryhmä erilaisia lääkkeitä, joilla pyritään lievittämään ahdistusta. Koska niiden vaikutusmekanismit ovat moninaiset, on myös niiden haittavaikutuskirjo laaja. *Unilääkkeillä* eli hypnooteilla puolestaan pyritään helpottamaan nukahtamista ja parantamaan unen kestoa ja laatua. Osalla näiden kahden ryhmän lääkkeitä on sekä anksiolyyttistä että hypnoottista vaikutusta, esimerkiksi barbituraatit ja bentsodiatsepiinit. Näistä bentsodiatsepiinit ovat maailmalla erityisen runsaassa käytössä. Esimerkiksi Brittiläisessä Kolumbiassa vuonna 2006 8.4% asukkaista käytti bentsodiatsepiineja ja 3.5% oli pitkäaikaiskäyttäjiä eli oli käyttänyt lääkettä yli 6 kuukautta (Cunningham ym. 2010). Lisäksi pitkäaikaiskäyttäjien suhteellinen osuus vain kasvaa iän myötä. Kun aikuisista bentsodiatsepiinien käyttäjistä 24% oli pitkäaikaiskäyttäjiä, oli vanhuksilla vastaava luku 47% (Kurko ym. 2015). Haittavaikutukset ovat kuitenkin erityisesti vanhuksilla hankalia. Bentsodiatsepiinien käyttöön liittyy usein kognition ja muistin sekä psykomotoriikan heikkenemistä, mikä voi johtaa suurentuneeseen onnettomuusriskiin, kuten auto-onnettomuuksiin ja lonkkamurtumiin johtaneisiin kaatumisiin. (Lader 2014)

Taulukko 1. Psykykenlääkkeiden viralliset käyttöindikaatiot ja off label -käyttö.

Lääkeryhmä	Käyttöindikaatiot	Off label -käyttö
Psykoosilääkkeet	Ei-psykoottisten mielialahäiriöiden masennus- ja maniajaksot Dementiaan liittyvä aggressiivisuus ja käytöshäiriöt Psykoottinen ja hoitoresistentti masennus Psykoottinen kaksisuuntainen mielialahäiriö Skitsofrenia	Ahdistuneisuus Keskittymishäiriöt Pakko-oireinen häiriö Persoonallisuushäiriöt Päihteistä vieroittaminen Syömishäiriöt Unettomuus
Masennuslääkkeet	Ahdistuneisuushäiriöt Bulimia Masennus Pakko-oireinen häiriö Paniikkihäiriö Sosiaalisten tilanteiden pelko	Diabeettinen neuropatia Ennenaikainen siemensyöksy Fibromyalgia Kivunhoito Migreeni Unettomuus
Mielialantasaajat	Kaksisuuntainen mielialahäiriö	Aggressiivisuuden hoito Mielialanvaihteluiden ehkäisy Skitsoaffektiiviset häiriöt Skitsofrenia
Ahdistuslääkkeet	Ahdistuneisuus Jännitys-, levottomuus- ja tuskatilat Lihasspasmit Status epilepticus Toimenpiteiden esilääkitys Unettomuus Vaikeat alkoholin vieroitusoireet	Kaksisuuntainen mielialahäiriö Mania Masennus Pakko-oireinen häiriö Skitsofrenia
Uni- ja nukahtamislääkkeet	Unettomuus	Neurologiset häiriöt Kaksisuuntainen mielialahäiriö

1.3. Psykykenlääkkeiden vaikutukset

Tässä tutkielmassa keskitytään tutkimaan psykykenlääkkeiden vaikutusta BMI:hin, sen muutokseen sekä elämänlaatuun.

1.3.1. BMI

Psykykenlääkkeiden ja erityisesti psykoosilääkkeiden vaikutusta BMI:hin on tutkittu runsaasti. Psykoosilääkkeiden aiheuttamalle painonnousulle onkin oma terminsä antipsychotic-induced weight gain (AIWG). Painonnousun lisäksi potilailla tavataan dyslipidemiaa, insuliiniresistenssiä ja tyypin 2 diabetesta. Suuren kardiovaskulaarisairastavuuden vuoksi skitsofreniapotilailla onkin jopa 11-20 vuotta muuta väestöä lyhyempi elinajanennuste. Suuressa osassa tutkimuksia on kuitenkin havaittu assosiaatiota painonnousun ja oireiden helpottamisen välillä. (Raben ym. 2018) Vaikka psykoosilääkkeiden vaikutus painoon ja metabolisten ongelmien esiintymiseen on hyvin tiedossa, on näiden haittavaikutusten hoito ja seuranta huonolla tasolla (Mackin ym. 2007). Erityisen ongelmallista tämä on siksi, että painonnousu ja sen komorbiditeetit vaikuttavat merkittävästi hoitomyöntyvyyteen ja lääkityksen lopettaminen on tavallista (Lieberman ym. 2005).

Vaikka painonnousua on tutkittu erityisesti atyyppisten antipsykoottien osalta, on havaittu, että BMI:n nousua aiheuttavat myös mm. perinteiset antipsykootit, trisykliset ja muut masennuslääkkeet sekä mielialantasajajat (Dent ym. 2012)(Torrent ym. 2008). Masennuslääkkeistä amitriptyliinillä ja mirtatsapiinilla vaikuttaisi olevan suurin painoa nostava vaikutus, kun taas SSRI- ja SNRI-lääkkeillä saattaa olla jopa painoa vähentävä tai ainakin painoneutraali vaikutus. Kaikilla masennuslääkkeillä oli painonvaihtelussa suuria eroja yksilöiden välillä, mikä johtunee eroista yksilöllisissä ominaisuuksissa. (Serretti & Mandelli 2010)

1.3.3. Elämänlaatu

Elämänlaatu eli Quality of Life (QoL) on yhä tärkeämpi tekijä arvioitaessa hoidon onnistumista. Useimpiin psykiatriisiin sairauksiin liittyykin elämänlaadun huonontuminen ja vaikeampaan taudinkuvaan liittyy entisestään heikentynyt elämänlaatu (Trivedi ym. 2006). On myös havaittu, että potilailla, joilla on käytössä psykykenlääkitys, on muuta väestöä heikompi terveyteen liittyvä elämänlaatu (Health Related Quality of Life, HRQoL) (Nelson ym. 2014). Tutkimusten mukaan masennuksessa sekä lääkkeelliset että lääkkeettömät hoidot, kuten psykoterapia, näyttäisivät parantavan elämänlaatua. Osassa tutkimuksia näitä hoitoja yhdistämällä on saatu entistä parempia tuloksia (Ishak ym. 2011). Vastaavasti skitsofreniassa ja skitsofreniformisissa häiriössä on havaittu elämänlaadun parantumista antipsykoottisella lääkityksellä. Atyyppisten ja perinteisten antipsykoottien välillä ei havaittu selkeää eroa (Guo ym. 2012).

2. TARKOITUS JA TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena on tarkastella kolmen eri psykykenlääkeryhmän käytön vaikutuksia BMI:hin ja elämänlaatuun, erikseen mahdollisilla off label -käyttäjillä ja indikaation mukaan käyttävillä. Lisäksi tarkoituksena on selvittää, kuinka monella kunkin psykykenlääkeryhmän käyttäjistä on asianmukainen psykiatrinen diagnoosi ja kuinka moni vastaavasti on mahdollinen off label -käyttäjä.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa käytettiin aineistona Pohjois-Suomen syntymäkohorttia 1966. Aineiston keruu on aloitettu jo tutkittavien äitien ollessa raskaana vuonna 1965. Tutkimukseen on osallistunut 12 068 raskaana olevaa naista ja heidän 12 058 elävänä syntynyttä lastaan. Tutkimustietoa on kerätty tutkittavilta ja heidän vanhemmiltaan säännöllisin väliajoin koskien mm. raskautta ja synnytystä, tutkittavan kehitystä, koulutusta sekä terveyttä muun muassa 15D-elämänlaatumittarin avulla. 31- ja 46-vuotis seurannan tietojen avulla saadaan

tuloksia muun muassa painonmuutoksesta ja elämänlaadun muutoksesta kyseisten aikapisteiden välillä. BMI:n suhteen tutkittavilta mitattiin pituus ja paino. Jos tutkittavalta ei jostain syystä pystytty näitä mittaamaan, perustuu BMI itseilmoitettuihin lukuihin.

Psykiatriset diagnoosit perustuvat tutkittavien omaan ilmoitukseen lääkärin toteamasta elinaikaisesta sairaudesta. 46-vuotiskyselyssä diagnoosit oli jaettu kahteen; ensimmäisessä kysymyksessä kartoitettiin elinikäistä psykoosidiagnoosia ja toisessa masennuksen tai muun mielenterveysongelman diagnoosia.

Elämänlaadun mittarina käytettiin 15D-kyselytutkimusta. 15D-tutkimus sisältää nykyisellään 15 monivalintakysymystä, joissa kaikissa on 5 vastausvaihtoehtoa. Kysymykset käsittelevät liikuntakykyä, näköä, kuuloa, hengitystä, nukkumista, syömistä, puhumista, erityistoimintoja (virtsan kulku ja suolen toiminta), tavanomaisia toimintoja (arjessa pärjääminen), henkistä toimintaa, vaivoja ja oireita, masentuneisuutta, ahdistuneisuutta, energisyyttä ja sukupuolielämää. Kyselyn perusteella saadaan pisteytys nolasta yhteen, jossa 1 on paras. (Sintonen 2001)

BMI:n ja elämänlaadun muutos laskettiin yksinkertaisesti 31- ja 46-vuotiskyselyissä saatujen tulosten erotuksena. Elämänlaadun muutoksessa käytettiin luonnollisesti 15D-pisteytystä.

Lääketiedot saatiin KELA:n lääkeostotiedoista vuosille 1997-2016, joita tutkimuksessa käytetään tutkittavan osallistumiseen asti (2012-2014). Lääkkeet on luokiteltu WHO:n ATC-koodien mukaan. Tässä tutkielmassa tutkittiin kolme lääkeluokkaa. ”Psykoosilääkkeet” ryhmään kuului ATC-koodi N05A pois lukien N05AN01 (litium). ”Masennuslääkkeet”-ryhmään kuului koodi N06A ja ”Bentsodiatsepiini-johdokset” -ryhmään koodit N05BA, N05CD, N05CF ja N03AE. Lääketiedot on kerätty kohortin 46-vuotistutkimukseen osallistuneista ja otoskoko on 7071.

4. TULOKSET

Aineistossa psykoosilääkittyjä osallistujia oli 288, masennuslääkitystä käyttäneitä 1540 ja bentsodiatsepiini-johdosten käyttäjiä 1344. Näistä off label -käyttäjiä (diagnosoimattomia lääkkeen käyttäjiä) oli psykoosilääkeryhmässä 217, masennuslääkeryhmässä 765 ja bentsodiatsepiini-johdosten ryhmässä 846. On kuitenkin huomattava, että käyttämämme off label -jako on varsin karkea, sillä esimerkiksi psykoosiläkkeet voivat olla on label -käytössä myös muissa kuin psykoosidiagnooseissa. BMI- ja 15D-analyyseissa ja erityisesti BMI- ja 15D-muutoksissa aineisto on edellä mainittuja lukuja pienempi, koska kaikkia mittauksia ei ole saatavilla.

4.1. BMI 46-vuotisseurannassa

Taulukoissa 2, 3 ja 4 käsitellään mielenterveyshäiriödiagnoosien sekä -lääkityksen vaikutusta BMI:hin 46-vuotisseurannassa. Taulukko 2 esittää psykoosidiagnoosin ja -lääkityksen vaikutusta BMI:hin. Itse ilmoitettu lääkärin toteama psykoosidiagnoosi oli 85:llä (1,3%) vastanneista, kun taas ilman psykoosidiagnoosia oli 6530 (98,7%). Ensin mainitussa ryhmässä BMI oli keskimäärin 28,5 ja jälkimmäisessä 26,6. Koko aineistossa 285 (4,3 %) psykoosilääkityllä BMI oli keskimäärin 28,0, kun taas 6330 (95,7%) ei-lääkityllä se oli 26,6. Diagnoosi- ja ei-diagnoosi-ryhmien sisällä aineisto jaettiin lääkeyksen perusteella: 1. diagnoosi ja lääkey, johon kuului 71 (1,1%) osallistujaa, 2. diagnoosi, ei lääkeytystä (14 (0,2%)), ei diagnoosia, lääkeytys (214 (3,2%)), joka on siis tässä yhteydessä off label -ryhmä, sekä ei diagnoosia, ei lääkeytystä -ryhmä, johon kuului 6316 (95,5%) osallistujaa. BMI:t näissä ryhmissä olivat vastaavasti 29,0 diagnosoiduilla ja lääkeytyillä, 25,7 diagnosoiduilla, joilla ei ollut lääkeytystä, 27,6 off label -käyttäjillä sekä 26,6 kontrolliryhmässä.

Taulukko 2. BMI 46-vuotisseurannassa suhteessa psykoosidiagnoosiin ja -lääkitykseen.

Psykoosilääkkeet	N (%)	Keski- arvo	Keskihajonta	P-arvo
diagnoosi	85 (1,3)	28,5	5,72	vs. ei diagnoosia: <0,001
ei diagnoosia	6530 (98,7)	26,6	4,70	
lääkitys	285 (4,3)	28,0	5,70	vs. ei lääkitystä: <0,001
ei lääkitystä	6330 (95,7)	26,6	4,66	
diagnoosi ja lääkitys	71 (1,1)	29,0	5,83	vs. diagnoosi, ei lääkitystä: 0,048
diagnoosi, ei lääkitystä	14 (0,2)	25,7	4,36	
ei diagnoosia, lääkitys	214 (3,2)	27,6	5,62	vs. ei diagnoosia, ei lääkitystä: 0,504
ei diagnoosia, ei lääkitystä	6316 (95,5)	26,6	4,67	
yhteensä	6615 (100)	26,6	4,72	vs. diagnoosi ja lääkitys: 0,074 vs. ei diagnoosia, lääkitys: 0,001

Taulukossa 3 nähdään masennuslääkityksen ja mielenterveysongelmien vaikutus BMI:hin. Diagnosoiduilla taulukoissa 3 ja 4 tarkoitetaan osallistujia, joilla oman ilmoituksen mukaan oli kyselyhetkellä jokin lääkärin toteama mielenterveysongelma. Tästä syystä diagnoosi- ja ei diagnoosia -ryhmät ovat taulukoissa samat. Diagnosoidusta mielenterveysongelmasta kärsiviä oli aineistossa 921 (13,9%) ja terveitä oli 5725 (86,1%). Masennuslääkittyjä puolestaan oli 1521 (22,9%) ja ilman masennuslääkitystä oli 5125 (77,1%).

Diagnosoiduilla BMI oli keskimäärin 27,5, terveillä 26,5, lääkityillä 27,1 ja lääkittämättömällä 26,5. Alaryhmistä diagnoosi ja lääkitys -ryhmässä oli 763 (11,5%) osallistujaa; diagnoosi, ei lääkitystä -ryhmässä 158 (2,4%); ei diagnoosia, lääkitys -ryhmässä 758 (11,4%) ja ilman diagnoosia ja lääkitystä oli 4967 (74,7%) osallistujaa. Keskimääräiset BMI:t olivat diagnosoiduilla ja lääkityillä 27,7, diagnosoiduilla ilman lääkitystä pärjäävillä 26,6, off label -ryhmässä 26,5 ja kontrolliryhmässä myöskin 26,5.

Taulukko 3. BMI 46-vuotisseurannassa suhteessa mielenterveysongelmiin ja masennuslääkitykseen.

Masennuslääkkeet	N (%)	Keski- arvo	Keskihajonta	P-arvo
diagnoosi	921 (13,9)	27,5	5,87	vs. ei diagnoosia: <0,001
ei diagnoosia	5725 (86,1)	26,5	4,50	
lääkitys	1521 (22,9)	27,1	5,44	vs. ei lääkitystä: <0,001
ei lääkitystä	5125 (77,1)	26,5	4,49	
diagnoosi ja lääkitys	763 (11,5)	27,7	6,07	vs. diagnoosi, ei lääkitystä: 0,043
diagnoosi, ei lääkitystä	158 (2,4)	26,6	4,77	vs. ei diagnoosia, ei lääkitystä: 0,700
ei diagnoosia, lääkitys	758 (11,4)	26,5	4,64	vs. diagnoosi ja lääkitys: <0,001
ei diagnoosia, ei lääkitystä	4967 (74,7)	26,5	4,48	vs. ei diagnoosia, lääkitys: 0,906
yhteensä	6646 (100)	26,6	4,73	

Taulukossa 4 nähdään anksiolyyttien tai hypnoottien käytön vaikutus BMI:hin. Lääkittyjä tässä ryhmässä oli 1324 (19,9%) ja ilman lääkitystä 5322 (80,1%). Lääkityillä BMI oli keskimäärin 26,9 ja lääkittämättömillä 26,6. Neljästä alaryhmästä diagnoosi ja lääkitys ryhmässä osallistujia oli 489 (7,4%); diagnoosi, ei lääkitystä -ryhmässä 432 (6,5%); ei diagnoosia, lääkitys -ryhmässä 835 (12,6%) ja kontrolleja 4890 (73,6%). BMI:t olivat ryhmässä vastaavasti 27,7 diagnosoiduilla ja lääkityillä, 27,2 diagnosoiduilla ilman lääkitystä pärjävillä, 26,5 off label -käyttäjillä ja 26,5 kontrolliryhmässä.

Taulukko 4. BMI 46-vuotisseurannassa suhteessa mielenterveysongelmiin ja bentsodiatsepiini-johdosten käyttöön.

Bentsodiatsepiini-johdokset	N (%)	Keski- arvo	Keskihajonta	P-arvo
diagnoosi	921 (13,9)	27,5	5,87	vs. ei diagnoosia: <0,001
ei diagnoosia	5725 (86,1)	26,5	4,50	
lääkitys	1324 (19,9)	26,9	5,97	vs. ei lääkitystä: 0,002
ei lääkitystä	5322 (80,1)	26,6	4,57	
diagnoosi ja lääkitys	489 (7,4)	27,7	6,21	vs. diagnoosi, ei lääkitystä: 0,243
diagnoosi, ei lääkitystä	432 (6,5)	27,2	5,46	
ei diagnoosia, lääkitys	835 (12,6)	26,5	4,52	vs. ei diagnoosia, ei lääkitystä: <0,001
ei diagnoosia, ei lääkitystä	4890 (73,6)	26,5	4,50	
yhteensä	6646 (100)	26,6	4,73	vs. diagnoosi ja lääkitys: 0,006 vs. ei diagnoosia, lääkitys: 0,917

4.2. BMI:n muutos

BMI:n muutosta tutkittiin 31- ja 46-vuotiskyselyjen erotuksena ja se jaettiin tässä tutkimuksessa kolmeen luokkaan: pienen muutoksen luokassa BMI:n muutos oli alle $1,1124 \text{ kg/m}^2$, keskisuuren muutoksen luokassa $1,1124\text{-}3,0865 \text{ kg/m}^2$ ja suuren muutoksen luokassa yli $3,0865 \text{ kg/m}^2$. Taulukossa 5 on koottu BMI:n muutos kaikissa tutkituissa lääkeaineryhmissä. Psykoosiryhmässä ei-lääkityillä luokat ovat jakaantuneet käytännössä tasan, kun taas psykoosilääkityillä suurimman BMI-kasvun luokassa on jopa 46,6% (verrattuna 32,7% ei-lääkityillä). Off label -käyttäjistä 45,8% oli suurimman BMI-nousun luokassa, kun diagnosoiduista ja lääkityistä tässä luokassa oli 49,1%. Diagnosoiduilla mutta ilman lääkettä pärjäävillä osuus oli vastaavasti 28,6%, joskin otoskoko oli hyvin pieni.

Masennusryhmässä lääkityistä ylimmässä luokassa oli 40,9% ja ei-lääkityistä 31,2%. Diagnosoiduista ja lääkityistä tässä luokassa oli 46,5%, diagnosoiduista mutta lääkittämättömistä 37,6% ja off label -käyttäjistä 35,2%. Diagnoosilla näyttäisi siis olevan BMI:tä nostava vaikutus, kun taas masennuslääkkeillä vastaavaa ei havaita.

Bentsodiatsepiini-johdosten ryhmässä suurimman BMI-nousun luokassa oli lääkityistä 38,1% ja ei-lääkityistä 32,2%. Tutkituista, joilla oli sekä diagnoosi että lääkitys, vastaava luku oli 48,7%, kun taas diagnosoiduista, joilla ei ollut lääkitystä, samassa luokassa oli 40,8%. Off label -käyttäjiä oli luokassa 32,0%. Tässä lääkeaineryhmässä tulokset ovat siis samankaltaisia kuin masennusryhmässä.

Taulukko 5. BMI:n nousu 31- ja 46-vuotiskyselyiden välillä.

	Pieni	Keskisuuri	Suuri	Yhteensä	P-arvo
Psykoosilääkkeet					
ei lääkitystä	1868 (33,6)	1870 (33,7)	1816 (32,7)	5554 (100)	<0,001
lääkitys	63 (26,9)	62 (26,5)	109 (46,6)	234 (100)	
diagnoosi ja lääkitys	15 (26,3)	14 (24,6)	28 (49,1)	57 (100)	0,003
diagnoosi, ei lääkitystä	5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)	14 (100)	
ei diagnoosia, lääkitys	48 (27,1)	48 (27,1)	81 (45,8)	177 (100)	
ei diagnoosia, ei lääkitystä	1863 (33,6)	1865 (33,7)	1812 (32,7)	5540 (100)	
yhteensä	1931 (33,4)	1932 (33,4)	1925 (33,3)	5788 (100)	
Masennuslääkkeet					
ei lääkitystä	1554 (34,3)	1562 (34,5)	1410 (31,2)	4526 (100)	<0,001
lääkitys	385 (29,9)	376 (29,2)	527 (40,9)	1288 (100)	
diagnoosi ja lääkitys	177 (27,2)	171 (26,3)	303 (46,5)	651 (100)	<0,001
diagnoosi, ei lääkitystä	50 (35,5)	38 (27,0)	53 (37,6)	141 (100)	
ei diagnoosia, lääkitys	208 (32,7)	205 (32,2)	224 (35,2)	637 (100)	
ei diagnoosia, ei lääkitystä	1504 (34,3)	1524 (34,8)	1357 (30,9)	4385 (100)	
yhteensä	1939 (33,4)	1938 (33,3)	1937 (33,3)	5814 (100)	
Bentsodiatsepiini-johdokset					
ei lääkitystä	1590 (34,0)	1585 (33,9)	1505 (32,2)	4680 (100)	0,001
lääkitys	349 (30,8)	353 (31,1)	432 (38,1)	1134 (100)	
diagnoosi ja lääkitys	113 (27,2)	100 (24,1)	202 (48,7)	415 (100)	<0,001
diagnoosi, ei lääkitystä	114 (30,2)	109 (28,9)	154 (40,8)	377 (100)	
ei diagnoosia, lääkitys	236 (32,8)	253 (35,2)	230 (32,0)	719 (100)	
ei diagnoosia, ei lääkitystä	1476 (34,3)	1476 (34,3)	1351 (31,4)	4303 (100)	
yhteensä	1939 (33,4)	1938 (33,3)	1937 (33,3)	5814 (100)	

4.3. Elämänlaatu 46-vuotisseurannassa

Elämänlaadun mittarina käytettiin 15D-kyselytutkimusta, joka tehtiin sekä 31- että 46-vuotiskyselyn yhteydessä. Kyselyn tulokset skaalattiin asteikolle nolasta yhteen.

Diagnoosin suhteen käytettiin samaa jaottelua kuin aikaisemmissa taulukoissa. 46-vuotiskyselyn 15D-osion tuloksia nähdään taulukossa 6.

Psykoosiryhmässä diagnosoiduilla elämänlaatu oli 15D-asteikolla 0,841 ja diagnosoimattomilla 0,929. Lääkityillä ja ei-lääkityillä lukemat olivat puolestaan 0,855 ja 0,931. Osallistujilla, joilla oli sekä diagnoosi että lääkitys, oli matalin elämänlaatu (0,824). Diagnosoiduilla ilman lääkitystä pärjäävillä lukema oli 0,913 ja off label -ryhmässä 0,864.

Masennusryhmässä puolestaan diagnosoiduilla elämänlaatu sai lukuarvon 0.871 ja diagnosoimattomat 0,937. Lääkityillä vastaavasti luku oli 0,885 ja lääkitsemättömillä 0,940. Kuten psykoosiryhmässä diagnosoiduilla ja lääkitsemättömillä elämänlaatu oli matalin (0,863). Diagnosoiduilla, lääkitsemättömillä tulokseksi saatiin 0,910 ja off label -käyttäjillä lukema oli samaa luokkaa 0,907. Bentsodiatsepiini-johdosten käyttäjillä diagnoosi ja ei-diagnoosia -ryhmät ovat samat kuin masennuslääkitysryhmässä. Lääkityillä elämänlaaduksi saatiin 15D-asteikolla 0,895 ja ei-lääkityillä 0,936. Diagnoosi ja lääkitys -ryhmässä vastaava arvo oli 0,860, potilailla, joilla oli diagnoosi muttei lääkitystä 0,883 ja off label -käyttäjillä 0,914. Sekä masennuslääkitys- että bentsodiatsepiini-johdosten ryhmässä diagnoosi ja lääkitys näyttäisi siis heikentävän elämänlaatua.

Taulukko 6. Elämänlaatu 15D-mittarilla 46-vuotisseurannassa.

	N (%)	Keski- arvo	Keskihajonta	P-arvo
Psykoosilääkkeet				
diagnoosi	57 (1,1)	0,841	0,119	vs. ei diagnoosia: <0,001
ei diagnoosia	5178 (98,9)	0,929	0,063	
lääkitys				
lääkitys	203 (3,9)	0,855	0,109	vs. ei lääkitystä: <0,001
ei lääkitystä	5032 (96,1)	0,931	0,060	
diagnoosi ja lääkitys				
diagnoosi ja lääkitys	46 (0,9)	0,824	0,111	vs. diagnoosi, ei lääkitystä: 0,025
diagnoosi, ei lääkitystä	11 (0,2)	0,913	0,130	
ei diagnoosia, lääkitys				
ei diagnoosia, lääkitys	157 (3,0)	0,864	0,107	vs. diagnoosi ja lääkitys: 0,025
ei diagnoosia, ei lääkitystä	5021 (95,9)	0,931	0,060	
yhteensä				
yhteensä	5235 (100)	0,928	0,064	
Masennuslääkkeet				
diagnoosi	704 (13,4)	0,871	0,092	vs. ei diagnoosia: <0,001
ei diagnoosia	4555 (86,5)	0,937	0,055	
lääkitys				
lääkitys	1160 (22,1)	0,885	0,086	vs. ei lääkitystä: <0,001
ei lääkitystä	4099 (77,9)	0,940	0,051	
diagnoosi ja lääkitys				
diagnoosi ja lääkitys	576 (11,0)	0,863	0,095	vs. diagnoosi, ei lääkitystä: <0,001
diagnoosi, ei lääkitystä	128 (2,4)	0,910	0,063	
ei diagnoosia, lääkitys				
ei diagnoosia, lääkitys	584 (11,1)	0,907	0,068	vs. diagnoosi ja lääkitys: <0,001
ei diagnoosia, ei lääkitystä	3971 (75,5)	0,941	0,051	
yhteensä				
yhteensä	5259 (100)	0,928	0,065	
Bentsodiatsepiini johdokset				
diagnoosi	704 (13,4)	0,871	0,092	vs. ei diagnoosia: <0,001
ei diagnoosia	4555 (86,5)	0,937	0,055	

lääkitys	1016 (19,3)	0,895	0,081	vs. ei lääkitystä: <0,001
ei lääkitystä	4243 (80,7)	0,936	0,057	
diagnoosi ja lääkitys	359 (6,8)	0,860	0,095	vs. diagnoosi, ei lääkitystä: 0,001
diagnoosi, ei lääkitystä	345 (6,6)	0,883	0,087	vs. ei diagnoosia, ei lääkitystä: <0,001
ei diagnoosia, lääkitys	657 (12,5)	0,914	0,065	vs. diagnoosi ja lääkitys: <0,001
ei diagnoosia, ei lääkitystä	3898 (74,1)	0,940	0,052	vs. ei diagnoosia, lääkitys: <0,001
yhteensä	5259 (100)	0,928	0,065	

4.4. Elämänlaadun muutos

Elämänlaadun muutos laskettiin 46- ja 31-vuotiskyselyiden 15D-tulosten erotuksena ja tulokset jaettiin kolmeen luokkaan. Pienen muutoksen luokassa elämänlaadun muutos oli yli 0,000, keskisuuren muutoksen luokassa yli -0,0404 mutta alle 0,000 ja suuren elämänlaadun muutoksen luokassa yli -0,0404. Viimeisin ryhmä siis kuvaa suurinta elämänlaadun huononemista. Tuloksia on esitetty taulukossa 7.

Psykoosiryhmässä elämänlaadun suurimman laskun luokassa oli 32,3% ja lääkityistä jopa 48,8%. Diagnosoiduilla ja lääkityillä osuus oli 48,1%, diagnosoitujen mutta ei lääkittyjen ryhmässä 25% ja off label -käyttäjien ryhmässä 49%. Otokoko oli kuitenkin pieni erityisesti diagnosoitujen mutta ei-lääkittyjen ryhmässä (N=8). Masennusryhmässä lääkityistä kuului suurimman laskun luokkaan 47,7% ja lääkittämättömistä 28,9%. Tutkittavilla, joilla oli diagnoosi ja lääkitys, osuus oli yli puolet eli 50,8%, diagnosoiduilla mutta ilman lääkitystä pärjävillä 42,5% ja off label -käyttäjillä 44,5%.

Bentsodiatsepiini-johdosten käyttäjien ryhmä seuraa samaa kaavaa. Ei lääkitystä -ryhmästä suurimman elämänlaadun laskun luokassa oli 30,7% ja lääkityistä 42,9%. Tutkittavista, joilla oli sekä diagnoosi että lääkitys, 47,1% kuului suurimman laskun luokkaan, kun diagnosoiduista mutta lääkittämättömistä siihen kuului yli puolet (51,3%). Off label -

käyttäjistä osuus oli vastaavasti 40,5%. Tämän perusteella kaikissa lääkeaineryhmissä sekä diagnoosi että lääkitys vaikuttaisivat korreloivan elämänlaadun heikkenemisen kanssa.

Taulukko 7. Elämänlaadun lasku 15D-mittarilla 31- ja 46-vuotiskyselyiden välillä.

	Pieni	Keskisuuri	Suuri	Yhteensä	P-arvo
Psykoosilääkkeet					
ei lääkitystä	1118 (33,5)	1141 (34,2)	1078 (32,3)	3337 (100)	<0,001
lääkitys	40 (32,5)	23 (18,7)	60 (48,8)	123 (100)	
diagnoosi ja lääkitys	12 (44,4)	2 (7,4)	13 (48,1)	27 (100)	0,001
diagnoosi, ei lääkitystä	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	8 (100)	
ei diagnoosia, lääkitys	28 (29,2)	21 (21,9)	47 (49,0)	96 (100)	
ei diagnoosia, ei lääkitystä	1114 (33,5)	1139 (34,2)	1076 (32,3)	3329 (100)	
yhteensä	1158 (33,5)	1164 (33,6)	1138 (32,9)	3460 (100)	
Masennuslääkkeet					
ei lääkitystä	961 (35,0)	987 (36,0)	793 (28,9)	2741 (100)	<0,001
lääkitys	203 (27,6)	182 (24,7)	351 (47,7)	736 (100)	
diagnoosi ja lääkitys	101 (27,0)	83 (22,2)	190 (50,8)	374 (100)	<0,001
diagnoosi, ei lääkitystä	24 (27,6)	26 (29,9)	37 (42,5)	87 (100)	
ei diagnoosia, lääkitys	102 (28,2)	99 (27,3)	161 (44,5)	362 (100)	
ei diagnoosia, ei lääkitystä	937 (35,3)	961 (36,2)	756 (28,5)	2654 (100)	
yhteensä	1164 (33,5)	1169 (33,6)	1144 (32,9)	3477 (100)	
Bentsodiatsepiini-johdokset					
ei lääkitystä	997 (34,9)	983 (34,4)	879 (30,7)	2859 (100)	<0,001
lääkitys	167 (27,0)	186 (30,1)	265 (42,9)	618 (100)	
diagnoosi ja lääkitys	63 (28,3)	55 (24,7)	105 (47,1)	223 (100)	<0,001
diagnoosi, ei lääkitystä	62 (26,1)	54 (22,7)	122 (51,3)	238 (100)	
ei diagnoosia, lääkitys	104 (26,3)	131 (33,2)	160 (40,5)	395 (100)	
ei diagnoosia, ei lääkitystä	935 (35,7)	929 (35,4)	757 (28,9)	2621 (100)	
yhteensä	1164 (33,5)	1169 (33,6)	1144 (32,9)	3477 (100)	

5. POHDINTA

5.1. Tärkeimmät tulokset

Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortin 46-vuotisseurannassa psykoosilääkkeiden off label -käytön havaittiin vaikuttavan merkittävästi BMI:hin. Off label -käyttäjillä BMI oli keskimäärin 27,6, kun taas muulla väestöllä se oli 26,6. Masennuslääkkeillä tai bentsodiatsepiini-johdoksilla vastaavaa ei havaittu ja off label -käyttäjien BMI oli keskimäärin sama kuin muulla väestöllä. Kuitenkin kaikissa ryhmissä diagnosoitujen ja diagnosoimattomien välillä havaittiin BMI:ssä selkeä ero. Ryhmässä, jossa osallistujilla oli jokin mielenterveyden häiriö, BMI oli keskimäärin 27,5 ja psykoosidiagnoosi-ryhmässä jopa 28,5. Ei diagnoosia -ryhmissä BMI:t olivat vastaavasti keskimäärin 26,5 ja 26,6. BMI:n muutoksen suhteen tulokset olivat hyvin samankaltaisia. Psykoosilääkkeiden off label -käyttäjistä 45,8% kuului luokkaan, jossa BMI oli noussut eniten (yli 3,0865 kg/m²). Koko populaatiolla vastaava luku oli 33,3%. Masennuslääkkeiden tai bentsodiatsepiini-johdosten käyttäjillä merkittävää eroa off label -käyttäjillä ei havaittu. Kaikissa kolmessa lääkeryhmässä eniten painonnousua havaittiin diagnosoitujen ja lääkittyjen ryhmässä, mikä johtunee lähinnä mielenterveysongelmien vaikeusasteesta eikä niinkään lääkityksestä.

Elämänlaatu 46-vuotisseurannassa puolestaan oli off label -käyttäjillä verrokkiryhmää merkittävästi huonompi kaikissa lääkeryhmissä. Psykoosilääkkeiden off label -käyttäjillä lukemaksi saatiin 0,864 verrattuna lääkkeitä käyttämättömien 0,931:een.

Masennuslääkkeiden käyttäjillä vastaavat luvut olivat 0.907 ja 0.940, kun taas bentsodiatsepiini-johdosten ryhmässä 0,914 ja 0,937. Heikoin keskimääräinen elämänlaatu oli kaikissa lääkeryhmissä potilailla, joilla oli sekä diagnoosi että lääkitys. Myös elämänlaadun muutoksen suhteen psyykenlääkkeiden käyttäjät olivat muuta väestöä huonommassa asemassa. Kaikissa kolmessa lääkeryhmässä lähes puolet off label -käyttäjistä kuului luokkaan, jossa elämänlaadun muutos oli negatiivisin. Luokka oli määritelty niin, että koko väestöstä siihen kuului yksi kolmannes.

5.2. Vertailu aiempiin tutkimuksiin

Psykoosilääkkeiden aiheuttama painonnousu ilmiönä on tunnettu jo pitkään, joskin tiedot off label -käytöstä ovat vähäisiä. Esimerkiksi Mahendranin tutkimuksessa jopa 78,4%:lla tutkittavista paino nousi 2 vuoden seurannassa. Keskimääräinen painonnousu oli 1,9 kg ja eniten paino nousi klotsapiinia ja olantsapiinia käyttäneillä. Suurin painonnousu nähtiin yleensä viimeistään noin 3 kuukauden kohdalla (Mahendran ym. 2010). Laajemmissa meta-analyysissä painonnousua on havaittu olantsapiinilla ja klotsapiinilla keskimäärin 4 kg, risperidonilla 2 kg ja plasebolla 0,75 kg (Allison ym. 1999) Ensipsykooseja käsitelleessä meta-analyysissä BMI nousi lyhyellä aikavälillä 1,4 yksikköä painon noustessa 3,22 kg ja yli kolmen kuukauden seurassa 1,86 yksikköä, kun paino nousi 5,30 kg. (Tek ym. 2016) Nämä tutkimukset tukevat omia löydöksiämme: psykoosilääkkeiden käyttäjillä BMI oli muuta väestöä 1,2 yksikköä korkeampi ja osuus suurimman painonnousun ryhmässä oli myös suurempi. Pienempi tuloksemme voi johtua siitä, että myös muun väestön BMI on pitkässä seurannassa noussut. Toisaalta tutkimukseemme myös sisällytettiin kaikki ainakin kerran psykoosilääkkeitä ostaneet, kun taas Tekin tutkimuksessa käsiteltiin ainoastaan psykoosidiagnoosin ja intensiivihoitoa saaneita.

Masennuslääkkeistä trisyklisillä masennuslääkkeillä ja mirtatsapiinilla on havaittu painoa nostava vaikutus, kun taas SSRI- ja SNRI-lääkkeillä vaikutus on päinvastainen (Serretti & Mandelli 2010). Tämä tasapainottava vaikutus voikin osaltaan selittää, miksi masennuslääkkeiden käyttäjillä keskimääräinen BMI on hyvin lähellä muuta väestöä. Myöskin anksiolyytit, joista on tutkittu eniten bentsodiatsepiineja ja buspironia, ovat tutkimusten mukaan painoneutraaleja (Dent ym. 2012). Omat löydöksemme olivat hyvin samansuuntaisia: sekä masennuslääkkeet että anksiolyytit ja hypnootit vaikuttavat olevan painoneutraaleja.

Tutkimuksessamme havaitsimme myös selkeän eron BMI:ssä jostain mielenterveyden häiriöstä kärsivien ja muun väestön välillä. Tutkimusten mukaan huomattava obeseetti (BMI >40) voikin lisätä masennuksen riskiä (Jung ym. 2017). Toisaalta masennus ja muut mielenterveyden häiriöt voivat altistaa painonnousulle ja obeseetille tunneperäisen syömisen ja muiden mekanismien kautta (van Strien ym. 2016).

Myös elämänlaatua on tutkittu mielenterveyspotilailla, joskin tutkimustulokset off label -käytöstä ovat vähäisiä. Käyttämästämme 15D-kyselystä on myöskin suhteellisen vähän tähän aiheeseen liittyvää tutkimustulosta. Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että skitsofrenia- ja psykoosipotilailla on huomattavasti heikompi koettu elämänlaatu kuin terveillä verrokeilla (Sidlova ym. 2011). Myös suurilla antipsykoottiannoksilla on havaittu negatiivinen korrelaatio elämänlaatuun (Vrbova ym. 2017).

Toisaalta esimerkiksi ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa farmakologisella interventiolla on havaittu elämänlaatua parantava vaikutus (Hofmann ym. 2014). Myös masennuksen hoidossa masennuslääkityksellä havaittiin elämänlaatua parantava vaikutus erityisesti, kun se yhdistettiin psykoterapiaan (Hofmann ym. 2017).

5.3. Vahvuudet ja rajoitukset

Tämän tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää sen väestöpohjaista tutkimusasetelmaa, jossa pystyttiin kliinisiä tutkimuksia paremmin seuraamaan lääkityksen pitkäaikaisvaikutuksia väestössä. Kohorttiin osallistuneista oli myös saatavilla runsaasti pitkällä aikavälillä kerättyä dataa. Merkittävänä vahvuutena voidaan pitää mahdollisuutta tutkia haittavaikutuksia ja vaikutuksia elämänlaatuun 15 vuoden aikana, mikä hyvin harvassa tutkimuksessa on mahdollista. Toisaalta kohorttitutkimuksessa kausaaliteetin tutkiminen on RCT:hen verrattuna huomattavasti hankalampaa. Esimerkiksi psykiatrisen sairauden vakavuutta ei pystytä kohorttitutkimuksessa samalla tavalla huomioimaan kuin RCT-tutkimuksissa.

Rajoituksia asetti puolestaan tutkimuksen kohtalaisen pieni otoskoko. Tutkimukseen sisällytettiin kaikki kyseisiä lääkkeitä ostaneet potilaat, mikä tietysti tarkoittaa sitä, että mukana oli sairauden eri vaiheessa olevia ja vaikeusasteeltaan erilaista sairautta sairastavia. Lisäksi tutkimus perustui tutkittavan omaan ilmoitukseen omasta diagnoosistaan. Aina onkin mahdollista, että potilas ei edes ole tietoinen omasta diagnoosistaan tai ei esimerkiksi halua myöntää lääkärin asettamaa diagnoosia. Myöskin kyselyssä käytetty ”jokin lääkärin toteamaa mielenterveysongelma” -kohta on varsin ongelmallinen, sillä se voi pitää sisällään hyvin heterogeenisen joukon erilaisia tautitiloja ja toisaalta pois on voinut jäädä erilaisia diagnooseja, joita tutkittava ei kenties ole

mieltänyt mielenterveyden häiriöksi. Myös off label -käytön tutkiminen tässä ryhmässä on ongelmallisempaa, sillä tutkittava, jolla on jokin mielenterveyden ongelma, voi diagnoosista ja lääkityksestä riippuen olla kuitenkin lääkkeen off label -käyttäjä.

Tässä tutkimuksessa käytettiin lääkityksen suhteen ainoastaan karkeaa jakoa asianomaisia lääkkeitä ostaneisiin tai ostamattomiin. Mukaan valikoituivat siis kaikki, jotka olivat kerrankin ostaneet tutkittavaa lääkettä. Toisaalta emme myöskään ottaneet huomioon tutkittavien sairauteen vaikuttavia taustatekijöitä, kuten sosioekonomista asemaa, joilla voi olla huomattava vaikutus elämänlaatuun ja sairastavuuteen. On myös otettava huomioon, että sairaalahoitoa vaatineen psykiatrisen sairauden vuoksi osallistuminen tutkimuksiin vähenee (Haapea ym. 2008). Toisaalta psykoosista kärsivät ovat muita useammin sairaseläkkeellä, mikä voi mahdollisesti johtaa suurempaan vaikeasti sairaiden osallistumisprosenttiin (Nykänen ym. 2016).

Jatkossa tutkimuksissa olisikin hyvä ottaa huomioon muun muassa lääkkeiden käytön määrä, jotta nähdään, onko suurilla lääkemannoksilla ja todellisella lääkkeen pitkäaikaiskäytöllä merkitystä BMI:n ja elämänlaadun muutoksessa. Muita huomioon otettavia asioita voisivat olla taudin vakavuus, elintavat, päihteiden käyttö ja muu sosioekonominen asema. Myöskin muilla somaattisilla sairauksilla ja lääkityksillä voi olla vaikutusta BMI:hin ja elämänlaatuun.

5.4. Yhteenveto

Psykykenlääkkeiden off label -käytön vähäisestä tutkimusmäärästä huolimatta niiden käyttö lisääntyy maailmalla. Tutkimuksessamme havaittiin yhteys BMI:n nousun ja psykoosilääkkeiden off label -käytön välillä. Myöskin huonontuneen elämänlaadun ja psykoosilääkityksen, masennuslääkityksen sekä bentsodiatsepiini-johdosten käytön välillä havaittiin korrelaatiota. Kliinisessä työssä tulisikin noudattaa ehdotonta varovaisuutta lääkkeiden määräämisessä off label -tarkoituksiin, sillä niillä voi olla suuri vaikutus potilaan elämänlaatuun ja somaattiseen sairastavuuteen jatkossa. Off label -käyttöaiheita ei myöskään ole tutkittu yhtä laajasti kuin virallisia käyttötarkoituksia, joten positiivinen vaikutus ei välttämättä ole toivotunlainen ainakaan suhteessa haittavaikutuksiin.

7. LÄHDELUETTELO

- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC ym. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *The American Journal of Psychiatry* 156(11): 1686-1696.
- Barnes TRE & Paton C (2011). Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS drugs* 25(5): 383-399.
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E & Fava GA (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics* 85(5): 270-288.
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J & De Hert M (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14(2): 119-136.
- Cunningham CM, Hanley GE & Morgan S (2010). Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)* 97(2-3): 122-129.
- Dent R, Blackmore A, Peterson J, Habib R, Kay GP, Gervais A ym. (2012). Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PloS One* 7(6): e36889.
- Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA ym. (2016). Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA internal medicine* 176(1): 55-63.
- Graziul C, Gibbons R & Alexander GC (2012). Association between the commercial characteristics of psychotropic drugs and their off-label use. *Medical Care* 50(11): 940-947.
- Guo X, Zhang Z, Zhai J, Fang M, Hu M, Wu R ym. (2012). Effects of antipsychotic medications on quality of life and psychosocial functioning in patients with early-stage schizophrenia: 1-year follow-up naturalistic study. *Comprehensive Psychiatry* 53(7): 1006-1012.
- Haapea M, Miettunen J, Läärä E, Joukamaa MI, Järvelin M, Isohanni MK ym. (2008). Non-participation in a field survey with respect to psychiatric disorders. *Scandinavian Journal of Public Health* 36(7): 728-736.
- Hofmann SG, Curtiss J, Carpenter JK & Kind S (2017). Effect of treatments for depression on quality of life: a meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy* 46(4): 265-286.

- Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H & Sturm J (2014). Effect of pharmacotherapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 23(4): 1141-1153.
- Ilyas S & Moncrieff J (2012). Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 200(5): 393-398.
- Ishak WW, Ha K, Kapitanski N, Bagot K, Fathy H, Swanson B ym. (2011). The impact of psychotherapy, pharmacotherapy, and their combination on quality of life in depression. *Harvard Review of Psychiatry* 19(6): 277-289.
- Jung SJ, Woo H, Cho S, Park K, Jeong S, Lee YJ ym. (2017). Association between body size, weight change and depression: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 211(1): 14-21.
- Kurko TaT, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J ym. (2015). Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 30(8): 1037-1047.
- Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos (2015) Suomen Lääketilasto 2014. Helsinki.
- Lader M (2014). Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology* 77(2): 295-301.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO ym. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 353(12): 1209-1223.
- Mackin P, Bishop DR & Watkinson HMO (2007). A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC psychiatry* 7: 28.
- Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, et al. (2011). Off-label use of atypical antipsychotics: An update. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD).
- Mahendran R, Hendricks M & Chan YH (2010). Weight gain in Asian patients on second-generation antipsychotics. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 39(2): 118-121.
- Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu J, Ewing B ym. (2011). Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306(12): 1359-1369.

- Nelson TD, Kidwell KM, Hoffman S, Trout AL, Epstein MH & Thompson RW (2014). Health-related quality of life among adolescents in residential care: description and correlates. *The American Journal of Orthopsychiatry* 84(3): 226-233.
- Nykänen S, Puska V, Tolonen J, Salo H, Isohanni M, Koponen H ym. (2016). Use of psychiatric medications in schizophrenia and other psychoses in a general population sample. *Psychiatry Research* 235: 160-168.
- Pickar D, Vinik J & Bartko JJ (2008). Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PloS One* 3(9): e3150.
- Raben AT, Marshe VS, Chintoh A, Gorbovszkaya I, Muller DJ & Hahn MK (2018). The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Frontiers in Neuroscience* 11.
- Serretti A & Mandelli L (2010). Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71(10): 1259-1272.
- Sidlova M, Prasko J, Jelenova D, Kovacsova A, Latalova K, Sigmundova Z ym. (2011). The quality of life of patients suffering from schizophrenia--a comparison with healthy controls. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 155(2): 173-180.
- Sintonen H (2001). The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Annals of Medicine* 33(5): 328-336.
- Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH & Annamalai A (2016). Anti-psychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Intervention in Psychiatry* 10(3): 193-202.
- Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M ym. (2008). Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 118(1): 4-18.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, McKinney W, Downing M ym. (2006). Factors associated with health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a STAR*D report. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67(2): 185-195.
- van Strien T, Konttinen H, Homberg JR, Engels, Rutger C. M. E. & Winkens LHH (2016). Emotional eating as a mediator between depression and weight gain. *Appetite* 100: 216-224.
- Veijola J, Jokelainen J, Läksy K, Kantojärvi L, Kokkonen P, Järvelin M ym. (2003). The Hopkins Symptom Checklist-25 in screening DSM-III-R axis-I disorders. *Nordic Journal of Psychiatry* 57(2): 119-123.

- Vrbova K, Prasko J, Ociskova M, Kamaradova D, Marackova M, Holubova M ym. (2017) Quality of Life, Self-Stigma, and Hope in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Cross-Sectional Study. New Zealand: Dove Press.
- Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL & Tamblyn R (2017). Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ (Clinical research ed.)* 356: j603.
- Young SL, Taylor M & Lawrie SM (2015). "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 29(4): 353-362.