

Lääkeresistentin masennuksen hoito

Masennus on lääkeresistentti, jos oireiden voimakkuus ei ole puolittunut lähtötilanteesta, vaikka hoito olisi toteutettu asianmukaisesti kahdella eri farmakologiseen ryhmään kuuluvalla masennuslääkkeellä. Lääkeresistentin masennuksen esiintyvyys väestössämme on noin 1 %. Sitä hoidetaan Suomessa liian passiivisesti, mikä lisää työkyvyttömyyseläkkeiden määrää. Lääkeresistentin masennuksen hoito suunnitellaan kullekin potilaalle yksilöllisesti. Käypä hoito ovat masennuslääkkeiden yhdistelmät, masennuksen lisälääkkeet, psykoterapia, sähköhoito ja sarjamagneettistimulaatio. Eri hoitomuotojen käyttäminen samanaikaisesti saattaa olla edullista, sillä esimerkiksi sarjamagneettistimulaation aiheuttama aivojen muovautuvuuden lisääntyminen saattaa parantaa samanaikaisen psykoterapian tehoa. Viikoittaiset subanesteettisina pitoisuuksina annetut ketamiini-infuusiot ovat jo päivien kuluessa vaikuttava ja tehokas lääkeresistentin masennuksen hoito. Tieto ketamiinihoidon pitkäaikaisturvallisuudesta on vielä puutteellista, ja se on toistaiseksi potilaan tietoisuuden suostumuksen edellyttävää kokeellista hoitoa.

Lääkeresistenttiä masennusta kutsutaan usein hoitoresistentiksi masennukseksi, ja käytän tässä artikkelissa termejä synonyymeinä. Hoitoresistentille masennukselle on käytössä useita eri määritelmiä. Niistä yleisimmin käytetyssä masennus on hoitoresistentti, jos oireiden voimakkuus ei ole vähentynyt puoleen lähtötilanteesta huolimatta hoidosta kahteen eri farmakologiseen ryhmään kuuluvalla masennuslääkkeellä, joista kumpaakin on käytetty riittävän pitkään ja riittävällä hoitoannoksella (Keitner ja Mansfield 2012). Masennuksen hoitoresistenssiä voidaan arvioida puolikvantitatiivisesti erilaisilla asteikoilla. Näistä käytetyin on Maudsley Staging Model (MSM),

jossa masennuksen keston, vaikeusasteen ja epäonnistuneiden hoitoyritysten lukumäärän perusteella potilas saa hoitoresistenssin vaikeutta kuvaavan pistemäärän (3–15 pistettä) (Fekadu ym. 2009a). Myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakso voi olla hoitoresistentti, mutta tämä asia on rajattu tämän katsauksen ulkopuolelle.

Hoitoresistentin masennuksen esiintyvyydestä Suomessa ei ole tehty kattavaa väestötutkimusta. Arvioidaan, että noin 20 % masennusjaksoista olisi lääkeresistenttejä (Keitner ja Mansfield 2012). Kotimaisessa Terveys 2000 -tutkimuksessa masennuksen esiintyvyys 12 edellisen kuukauden aikana oli noin 5 % (Pirkola ym. 2005). Näiden tietojen perusteella hoitoresistentin masennuksen esiintyvyydeksi Suomessa voidaan karkeasti arvioida noin 1 %. Hoitoresistentin masennuksen ennustetta on aiemmin pidetty huonona. Systemaattisessa katsauksessa analysoitiin vuosilta 1960–2008 yhdeksän tutkimusta, joihin osallistui yli 1 200 potilasta, ja todettiin, että vain 40 % hoitoresistenttiä masennusta sairastavista toipui kymmenen vuoden seurannassa (Fekadu ym. 2009b). Näyttää kuitenkin siltä, että eri hoitomuotoja yhdistämällä ja masennuksen hoitoon erikoistumalla voidaan saavuttaa parempia tuloksia. Fekadu ym. (2012) hoitivat mielialahäiriöihin erikoistuneella vuodeosastolla 118:aa hoitoresistenttiä masennuspotilasta, joiden keskimääräinen MSM-pistemäärä oli 10,1. Keskimäärin 39 kuukauden pituisessa seurannassa 60 % potilaista saavutti elpymävaiheen.

Lääkeresistentin masennuksen nykyistä aktiivisempi hoito säästäisi merkittävästi yhteiskunnan varoja. Vuonna 2011 yli puolet psykiatrisista eläkkeistä myönnettiin masennuksen perusteella, ja masennuksen takia eläkkeelle jääneet olivat muita psykiatrisia potilaita paremmin koulutettuja.

Ruotsalaisen tutkimuksen mukaan vain 14 % masennuksen yhteiskunnalle aiheutta-



TAULUKKO 1. Hoitoresistentin masennuksen arvioiminen.

Hoitomyöntyvyys	<p>Onko potilas ottanut lääkkeet ohjeen mukaan? Hoitomyöntyvyyteen vaikuttavat:</p> <ul style="list-style-type: none"> – potilaan asenne lääkkeitä kohtaan – lääkkeiden haittavaikutukset – potilaan toimintatarma – jaksaaako hän käydä apteekissa?
Dystymia eli krooninen masennus	<p>Yli kaksi vuotta kestänyt lieväasteinen masennus.</p> <ul style="list-style-type: none"> – suurimmalla osalla näistä potilaista myöhemmin vakava masennusjakso – hoito kuten hoitoresistentissä masennuksessa
Kaksisuuntainen mielialahäiriö	<p>Varmista, ettei potilaalla ole diagnosoidutonta kaksisuuntaista mielialahäiriötä. Piirrä potilaan kanssa mielialakäyrä, johon merkitään mielialan vaihtelu ajan funktiona, tärkeät elämäntapahtumat ja potilaan saama psykiatrinen hoito:</p> <ul style="list-style-type: none"> – tyypin 2 kaksisuuntaisen mielialahäiriön lievästi maaniset jaksot tulee kartoittaa oireita kysymällä, sillä potilaalla ei aina ole niihin sairaudentuntoa
Psykiatriset rinnakkais-häiriöt	<p>Monet psykiatriset rinnakkaishäiriöt heikentävät masennuksen ennustetta ja niiden samanaikainen hoito parantaa hoitotulosta. Tavallisia rinnakkaishäiriöitä masennuksen kanssa ovat:</p> <ul style="list-style-type: none"> – alkoholin haitallinen käyttö tai alkoholiriippuvuus. Kysy neutraaliin sävyyn alkoholin käytöstä ja tutki P-CDT, P-GT ja MCV. – ahdistuneisuushäiriöt. Kartoita ahdistuneisuushäiriöitä strukturoidulla diagnostisella haastattelulla – persoonallisuushäiriöt, joista kliinisesti tärkein on epävakaa persoonallisuushäiriö. Kartoita strukturoidulla diagnostisella haastattelulla.
Somaattinen sairaus tai lääkitys	<p>Moniin somaattisiin sairauksiin ja niiden hoitoihin liittyy alttius masennuksen pitkittymiseen, esim.</p> <ul style="list-style-type: none"> – haimasyöpä saattaa aiheuttaa masennusta – epilepsialääke levetirasetaami saattaa aiheuttaa masennusta – folaatin puute heikentää SSRI-lääkkeiden tehoa masennuksen hoidossa
Nopea lääkeaineen-vaihdunta	<p>Noin 1 %:lla suomalaisista on äärimmäisen nopeita sytokromi P450 2D6 -metaboloijia.</p> <ul style="list-style-type: none"> – potilas saattaa tarvita 1,5–2 kertaa tavanomaista suuremman trisyklisen masennuslääkkeen annoksen

P-CDT = plasman desialotransferriini, P-GT = plasman glutamylitransferaasi, MCV = punasolujen keskitilavuus, SSRI = serotoniinin takaisinoton estäjät

mista kustannuksista aiheutuu lääketieteellisistä hoidoista. Suurin osa kustannuksista (86 %) syntyy työkyvyttömyyseläkkeistä (47 %), sairauslomista (32 %) ja itsemurhista (7 %) (Sobocki ym. 2007). Kuitenkin kun on kartoitettu masennuksen hoidon laatua Suomessa, on havaittu, että 1990-luvulta alkaen aina viime vuoteen saakka vain alle kolmasosa masennuksen perusteella eläke-etuuksia hakeneista oli saanut masennukseensa aktiivista ja eri hoitomuotoja yhdistävää hoitoa (Honkonen ym. 2007, Suominen ym. 2013). Esimerkiksi vuonna 2012 masennuksen takia eläke-etuuksia hakeneista 49 % oli saanut vain yhtä masennuslääkettä (Suominen ym. 2013). Näyttää siltä, että yli puolet masennuksen takia kuntoutustuen tai eläkkeen varaan Suomessa jäävistä potilaista ei täytä edes hoitoresistenssin masennuksen määritelmää, ja että heidän hoitonsa on ollut puutteellista. Hoitoresistentin masennuksen hoidon suunnittelu ja useimmiten myös toteuttaminen kuuluu psykiatriselle erikoissairaanhoidolle.

Hoitoresistentin masennuksen arvioiminen

Hoitoresistenttiä masennusta voidaan alustavasti arvioida jo työ- ja perusterveydenhuollossa ennen potilaan lähettämistä psykiatriseen erikoissairaanhoidon. Arvioitaessa vastetta lääkehoitoon on tärkeää kartoittaa potilaan hoitomyöntyvyys eli onko hän käyttänyt masennuslääkettä lääkärin ohjeen mukaan. Lääkehoitoon myönteisesti suhtautuvat potilaatkin saattavat eri syistä ottaa lääkkeitä omaehtoisesti, ja masennukseen liittyvä aloitekyvyttömyys ja toimintatarmon aleneminen saattavat toisinaan johtaa lääkityksen keskeytymiseen. Lääkärin avoin ja neutraali suhtautuminen auttaa hoitomyöntyvyyden kartoittamisessa: ”Oletteko käyttänyt masennuslääkettä, jonka reseptin kirjoitin teille viime käynnillä?”

Kun masennuslääkettä ohjeen mukaan käyttäneen potilaan vaste lääkehoitoon on huono, tulee selvittää, onko potilaan masennus luonteeltaan kroonista dystymiaa, onko sen taustalla kaksisuuntainen mielialahäiriö, onko potilaalla jokin masennuksen ennustet-

ta heikentävä psykiatrinen rinnakkaishäiriö, onko potilaalla jokin masennukselle altistava somaattinen sairaus tai lääkitys tai onko potilaalla nopea lääkeaineenvaihdunta (TAULUKKO 1) (Raaska ym. 2008).

Masennuksen hoitoresistenssiä arvioitaessa ja sen hoitoa suunniteltaessa on tärkeää tietää, että masennuksen hoitomuotojen keskimääräisissä tehoissa on huomattavia eroja (TAULUKKO 2). Jos potilas ei esimerkiksi ole hyötynyt vuoden pituisesta kognitiivisesta psykoterapiasta ja sähköhoidosta lainkaan, niin hän on todennäköisesti hoitoresistentimpi kuin sellainen potilas, jota on tuloksetta hoidettu ainoastaan kahdella peräkkäisellä masennuslääkkeellä.

Lääkeresistentin masennuksen hoidon suunnittelu ja toteuttaminen

Nykyisin otaksutaan, että masennuksen eri biologiset hoitomuodot lisäävät kukin omalla tavallaan aivojen muovautuvuutta ja uusien toiminnallisten yhteyksien syntymistä, mikä puolestaan luo suotuisat edellytykset masennusta ylläpitävien ajattelutottumusten muuttamiselle esimerkiksi psykoterapian avulla (Li ym. 2010, Karpova ym. 2011). Lääkeresistentin masennuksen hoidossa on siis järkevää pyrkiä käyttämään samanaikaisesti eri hoitomuotoja (Cuijpers ym. 2009, Karpova ym. 2011). Hoitojen yhdistämisen suunnittelu kuuluu psykiatriseen erikoissairaanhoidon, koska kaikki hoidot eivät sovellu samanaikaisesti käytettäväksi. Esimerkiksi samanaikainen ketamiini- ja sähköhoito näyttävät heikentävän toistensa tehoa.

Tässä artikkelissa kuvataan tästedes hoitojen tehoa keskihajontayksikköinä (Cohenin d-luvulla) ilmaistulla vaikutuksen koolla, jonka laskeminen ja tulkinta selitetään TIETOLAAPIKOSSA. Usein ajatellaan virheellisesti, että jos yksi masennuksen hoitomuoto on ollut tulokseton, niin muutkaan tuskin tehoavat. Näyttää kuitenkin siltä, että yhden epäonnistuneen hoitokokeilun jälkeen kannattaa kokeilla muita hoitomuotoja. Vaikka sähköhoito on yleisesti ottaen tehokkaampi ($d = 0,9$) masennuksen hoitomuoto kuin sarjamagneettistimulaatio ($d = 0,6$), niin silti sarjamagneettistimulaatio

TAULUKKO 2. Masennuksen hoitomuotojen tehon vertailua.

< 0,3	Toisen polven psykoosilääke masennuksen lisälääkkeenä
0,3–0,4	Yhden masennuslääkkeen teho
0,4–0,6	Litium ja kilpirauhashormonit masennuksen lisälääkkeinä
0,3–0,4	Psykoterapian teho pitkittyneessä masennuksessa
0,3–0,6	Psykoterapian teho akuutissa masennuksessa
0,6	Sarjamagneettistimulaatiohoito (rTMS)
0,7	Masennuslääke ja kognitiivinen psykoterapia yhdessä
0,9	Bilateraalinen tai suurienergiainen yksipuolinen sähköhoito (ECT)
0,6–1,4	Ketamiini-infuusiot (kokeellinen hoitomuoto)
> 2?	Syvien aivoalueiden stimulaatio (DBS, kokeellinen hoitomuoto)

tehoa noin puoleen aiemmin sähköhoidolle resistenteistä potilaista (Connolly ym. 2012). Ketamiini-infuusioiden on puolestaan osoitettu tehoavan d-luvun 0,5 arvoisesti sähköhoidolle resistentteihin potilaisiin (Ibrahim ym. 2011).

Lääkeresistentin masennuksen hoitomuodot kannattaa räätälöidä yksilöllisesti kullekin potilaalle. Kun käytettävät hoitomuodot on valittu, niiden toteuttamisessa on usein hyödyllistä käyttää apuna algoritmeja, joita on julkaistu etenkin läkehoidosta (Trivedi ja Kleiber 2001). Kullekin potilaalle käytettävien hoitomuotojen valintaan vaikuttavat niiden paikallinen saatavuus, potilaalle niistä aiheutuvat kustannukset, hoitojen haittavai- kutukset, potilaan ominaisuudet ja hänen oireidensa laatu sekä potilaan mieltymykset ja arvot. Tämän takia erilaiset vuokaaviot soveltuvat huonosti lääkeresistentin masennuksen hoidon yksilölliseen suunnitteluun. Keskeisiä Suomessa nykyisin käytettävien masennuksen hoitomuotojen valintaan vaikuttavia asioita on koottu TAULUKKON 3.

Psykoterapia

Suomessa vain joka kymmenes masennuspotilas on saanut psykoterapiaa ennen masennuksen takia eläköitymistä (Honkonen ym. 2007, 2151

TIETOLAATIKKO. Tehon mittarina on käytetty Cohenin d-luvulla ilmaistua vaikutuksen kokoa (effect size). Cohenin d-luku tarkoittaa hoitoryhmän ja lumeryhmän välistä eroa keskihajonta (SD)-yksikköinä. Luku 0,2 on pieni ja vastaa 15- ja 16-vuotiaiden tyttöjen pituuseroa väestössä. Luku 0,5 on keskitasoinen ja vastaa 14- ja 18-vuotiaiden tyttöjen pituuseroa. Luku 0,8 taas on suuri ja vastaa 13- ja 18-vuotiaiden tyttöjen pituuseroa. Psykiatristen hoitojen tehoksi jo harvinaisen d-luku 1,7 vastaa naisten ja miesten pituuseroa.

Suominen ym. 2013). Erityisesti kognitiivinen ja interpersonaalinen psykoterapia ovat kuitenkin keskeisiä ja tehokkaita masennuksen hoitomuotoja (Cuijpers ym. 2009, 2011). Psykoterapia lisää pelkän masennuslääkityksen tehoa d-luvun 0,3 arvoisesti ja tehoaa myös krooniseen masennukseen ($d = 0,23$) (Cuijpers ym. 2009, 2010). Näyttää siltä, että uudemmissa kognitiivisen terapian sovelluksista erityisesti metakognitiivinen terapia soveltuu lääkeresistentin masennuksen hoitoon (Wells ym. 2012). Kaikilla vaikeahoitoisesta masennuksesta kärsivillä potilailla tulisivin olla mahdollisuus psykoterapiaan.

Käytännön pulma hoitoresistentin masennuksen hoidossa on toisinaan se, että KELA korvaa kuntouttavaa psykoterapiaa ainoastaan potilaille, jotka joko ovat töissä tai joiden kuntoutussuunnitelmaan sisältyy työhön paluu terapian aikana. Tulevaisuudessa psykoterapian saatavuus erityisesti syrjäseuduilla tulee lisääntymään, kun erilaiset internetsovellukset yleistyvät (Holmberg ja Kähkönen 2011).

Masennuslääkkeiden yhdistelmät

Kun kahteen eri farmakologiseen ryhmään kuuluvat masennuslääkkeet yhdistettiin heti akuutin masennuksen hoidon alussa, saavutettiin elpymävaihe kaksi kertaa useammin kuin pelkästään yhtä masennuslääkettä käyttämällä (Blier ym. 2010). Samassa tutkimuksessa mirtatsapiinin ja venlafaksiinin yhdistelmä oli erityisen tehokas, ja sama yhdistelmä oli lääkeresistentin masennuksen hoidossa perinteisesti käytettyä monoamiinioksidaasin (MAO) es-

täjää tehokkaampi myös STAR*D-tutkimuksessa (McGrath ym. 2006). Tutkimusnäyttö lääkeryhmien tehosta lääkeresistentissä masennuksessa on kuitenkin ristiriitaista. Toistaiseksi suurimman masennuksen yhdistelmä-lääkitystutkimuksen tulokset olivat negatiivisia: bupropionin, essitalopraamin, mirtatsapiinin ja venlafaksiinin yhdistelmä ei ollut kroonisen tai toistuvan masennuksen hoidossa pelkkää essitalopraamia tehokkaampi (Rush ym. 2011). Tällä hetkellä näyttääkin siltä, että masennuslääkkeiden yhdistelmät tehoavat paremmin akuuttiin kuin lääkeresistenttiin masennukseen. Valtaosa hoitoalgoritmeista kuitenkin suosittaa masennuslääkkeiden yhdistelmien kokeilemista lääkeresistentin masennuksen hoidossa (Trivedi ja Kleiber 2001). Kotimainen Käypä hoito -suositus on arvioinut masennuslääkeyhdistelmien käytön näytön asteeksi B:n eli tutkimusnäyttö on kohtalaista (Depressio: Käypä hoito -suositus 2010). Masennuslääkkeitä yhdistettäessä on vältettävä kahden tai useamman serotonergisen lääkkeen käyttöä samanaikaisesti, sillä siihen liittyy serotoniinireyhtymän vaara. Vakiintuneita masennuksen yhdistelmä-lääkityksiä ovat esimerkiksi serotoniinin tai noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SSRI- tai SNRI-lääke) ja bupropionin yhdistelmä sekä SSRI- tai SNRI-lääkkeen ja mirtatsapiinin yhdistelmä, ja näitä voidaan turvallisesti käyttää myös perusterveydenhuollossa.

Masennuksen lisälääkkeet

Läakeresistentin masennuksen lisälääkkeinä (adjuvantteina) on tavanomaisesti käytetty litiumia ja kilpirauhashormoneja (tyroksiinia ja trijodotyroniinia). Kilpirauhashormonit ja litium ovat lisälääkkeinä yhtä tehokkaita ($d = 0,4-0,6$), mutta kilpirauhashormonit vaikuttavat olevan litiumia paremmin siedettyjä (Nierenberg ym. 2006, Keitner ja Mansfield 2012). Litiumia ja kilpirauhashormoneja voidaan käyttää samanaikaisesti.

Luontaistuotteina myytävillä omega-3-rasvahapoilla on mielialaa normaalistava vaikutus. Tuoreessa meta-analyysissä omega-3-rasvahappo E-EPA:n teho masennuksen hoidos-

TAULUKKO 3. Keskeisiä Suomessa käytössä olevien masennuksen hoitomuotojen valintaan vaikuttavia asioita.

Masennuslääke- yhdistelmät	<ul style="list-style-type: none">– usein potilaalle kalliita– toisinaan haittavaikutuksia– tehoavat luultavasti paremmin akuuttiin kuin pitkittyneeseen masennukseen
Lisälääkkeen käyttö (esim. litium, tyrok- siini tai epätyypilli- nen psykoosilääke)	<ul style="list-style-type: none">– tavallisesti halvempia kuin masennuslääkeyhdistelmät– usein haittavaikutuksia– teho osoitettu luotettavasti myös pitkittyneen masennuksen hoidossa
Psykoterapia	<ul style="list-style-type: none">– soveltuu parhaiten lievän ja keskivaikean masennuksen hoitoon, edellyttää poti- laalta jonkin verran toimintatarmaa– saatavuus parhaita Etelä-Suomessa– KELAn kuntouttavan psykoterapian saamisen edellytys on suunnitelma työhön paluusta terapian aikana– joillakin kaupungeilla ja sairaanhoitopiireillä on käytettävissään ostopalvelumää- rärahoja psykoterapian ostamiseen– toistaiseksi vain lääkärin antamasta psykoterapiasta saa KELA-korvausta
Sähköhoito (ECT)	<ul style="list-style-type: none">– tehoaa erityisen hyvin sisäsyntyisiin, katatonisiin ja psykoottisiin oireisiin– hoito annetaan tavallisesti 2–3 kertaa viikossa– edellyttää toistuvia nukutuksia– suurenergiainen ja yksipuolinen ECT saattaa myös aiheuttaa myös muistihäiriöitä– muistihäiriöt saattavat häiritä samanaikaista psykoterapiaa– hoitovaikutus häviää viikkojen–kuukausien kuluessa hoidon lopettamisesta– mahdollisuus masennuksen uusiutumista estävään ylläpito-ECT-hoitoon esim. kerran kuukaudessa– ei sovellu käytettäväksi samanaikaisesti rTMS- tai ketamiinihoidon kanssa
Sarjamagneetti- stimulaatiohoito (rTMS)	<ul style="list-style-type: none">– tehoaa erityisesti nuoriin– hoito annetaan tavallisesti 1–2 kertaa päivässä– vähän haittavaikutuksia– voidaan yhdistää muihin masennuksen hoitomuotoihin kuin ECT-hoitoon– masennusta laajemmat käyttöaiheet, masennuspotilaalla voidaan hoitaa saman- aikaisesti esim. ahdistusta, kipua ja tinnitusta– saatavilla toistaiseksi vain muutamissa suurissa kaupungeissa– masennusta laajempien indikaatioiden hoito edellyttää yli 70 000 € maksavaa navigoivaa laitetta– ylläpitohoidon parhaasta toteuttamistavasta ei ole vielä riittävästi tietoa– epilepsia on suhteellinen vasta-aihe
Ketamiinihoito	<ul style="list-style-type: none">– masennuksen hoidossa käytetään raseemista ketamiinia– toistaiseksi kokeellista hoitoa– tieto pitkäaikaisturvallisuudesta on puutteellista– nopein masennuksen hoitomuoto, tehoaa usein jo samana päivänä– hoito annetaan 5–7 päivän välein– tehoaa myös krooniseen kipuun– haittavaikutuksena aistivääristymät infuusion aikana– vasta-aiheina aiempi psykoottisuus, päihderiippuvuus ja virtsateiden sairaudet– käytössä masennuksen hoitoon vain muutamissa sairaaloissa

sa oli jopa samaa luokkaa kuin masennuslääkkeiden ($d = 0,5$), ja omega-3-rasvahappojen käyttö masennuksen lisälääkityksenä onkin perusteltua (Sublette ym. 2011).

Psykoottisen masennuksen hoidossa masennuslääkkeeseen kannattaa yhdistää toisen polven psykoosilääke. Se lisää pelkän masennuslääkkeen tehoa d-luvun 0,2 verran, ja masennuslääke pelkän psykoosilääkkeen tehoa

d-luvun 0,5 arvoisesti (Farahani ja Correll 2012). Epätyypillisiä psykoosilääkkeitä voidaan käyttää lisälääkkeenä myös muun kuin psykoottisen lääkeresistentin masennuksen hoidossa. Eniten tässä käyttötarkoituksessa on tutkittu olantsapiinia, risperidonia, ketiapiinia ja aripipratsolia, joiden tehon d-luku on noin 0,3 (Nelson ja Papakostas 2009).

Lääkeresistentin masennuksen hoidossa **2153**

YDINASIAT

- ▶ Lääkeresistenttiä masennusta hoidetaan Suomessa liian passiivisesti, mikä lisää työkyvyttömyyseläkkeiden määrää.
- ▶ Lääkeresistentin masennuksen hoitomuodot valitaan yksilöllisesti kullekin potilaalle, ja monia hoitoja voidaan käyttää samanaikaisesti.
- ▶ Soveltuvia hoitoja ovat masennuslääkeyhdistelmät, masennuksen lisälääkkeet, psykoterapia, sähköhoito ja sarjamagneettistimulaatio.
- ▶ Potilas saattaa hyötyä uudesta hoitomuodosta, vaikka hän olisi aiemmin ollut jollekin toiselle resistenti.
- ▶ Viikoittaiset ketamiini-infuusiot ovat nopeasti vaikuttava ja tehokas lääkeresistentin masennuksen hoito.
- ▶ Tieto ketamiinihoidon pitkäaikaisturvallisuudesta on puutteellista, ja hoito edellyttää kokeellisuutensa vuoksi potilaan tietoista suostumusta.

käytetään myös harvinaisempia lisälääkkeitä, joista osa on vielä kokeellisia. Tällaisia ovat muun muassa selegiliini, modafniili, metyyliifenidaatti, mifepristoni, dehydroepiandrosteroni, S-adenosyyli-metioniini, L-metyyllifolaatti ja skopolamiini. Masennuksen lisälääkkeiden käyttö edellyttää psykiatrisen erikoissairaanhoidon konsultaatiota.

Sähköhoito (ECT)

Sähköhoito on edelleen tehokkain masennuksen hoitomuoto, jonka d-luku on luokkaa 0,9 (The UK ECT Review Group 2003). Sähköhoito soveltuu erityisen hyvin potilaille, joiden oireistossa on psykoottisia, sisäsyntyisiä tai katatonisia piirteitä. Suurienergisellä, ei-dominoivaan aivopuoliskoon kohdistetulla yksipuolisella sähköhoidolla saavutetaan lähes sama teho kuin perinteisellä molemminpuolisella sähköhoidolla, mutta se aiheuttaa vähemmän muistihäiriöitä. Jos masennus ei lieydy

na aloitettu sähköhoito muuttaa molemminpuoliseksi. Lääkeresistenttiin masennukseen sähköhoitoa annetaan tavallisesti kolmesti viikossa kaikkiaan 10–12 kertaa. Masennuksen uusiutumista voidaan ehkäistä asteittain harvenealla ylläpitosähköhoidolla esimerkiksi seuraavasti: ensin kuukauden ajan viikoittain, sitten kuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain (Gagne ym. 2000).

Myös suurienerginen yksipuolinen sähköhoito aiheuttaa osalle potilaista muistihäiriöitä, jotka kohdistuvat erityisesti viimeaikaisiin, muihin kuin henkilökohtaisiin tapahtumiin. Vielä kolme päivää sähköhoitosarjan jälkeen muistihäiriöiden d-luvut vaihtelevat välillä 0,2–1,1 tutkimusmenetelmän mukaan, mutta jo kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen potilaiden muisti toimii paremmin kuin ennen sähköhoitoa ($d = 0,35–0,75$) (Semkovska ja McLoughlin 2010), koska sähköhoito lievittää masennuksen aiheuttamia muistihäiriöitä.

Sarjamagneettistimulaatio (rTMS)

Masennuksen rTMS-hoidossa pyritään joko stimuloimaan vasemman prefrontaalisen aivokuoren toimintaa nopeataajuisella (tavallisimmin 10 Hz:n) tai estämään oikean prefrontaalisen aivokuoren toimintaa harvajaksoisella (tavallisimmin 1 Hz:n) sarjastimulaatiolla. Molemmat tekniikat vaikuttavat yhtä tehokkailta masennuksen hoidossa, ja oikeanpuoleinen estävä stimulaatio lievittää myös ahdistusta (Berlim ym. 2013). Uudemmissa meta-analyyseissa rTMS-hoidon vaikutuksen suuruus on vaihdellut d-lukujen 0,5–0,7 välillä, ja hoidon kohdistaminen potilaan omien magneettikuvien avulla (navigoiva rTMS-hoito) parantaa hoitotuloksia (Fitzgerald ym. 2009).

Lääkeresistentin masennuksen hoidossa sarjamagneettistimulaatiota annetaan tavallisesti 1–2 kertaa päivässä kaikkiaan 20–40 kertaa. Sarjamagneettistimulaatiota voidaan antaa myös ylläpitohoitona joko tasaisesti 1–2 kertaa viikossa tai ryvästettynä siten että annetaan kerran kuukaudessa useita hoitokertoja yhden viikonlopun aikana.

rTMS-hoitosarjaan kuuluu suhteellisen paljon aikaa, mutta sarjahoidot voi toteuttaa koulutet-

tu sairaanhoitaja tai laboratoriohoitaja. Sarjamagneettistimulaatio aiheuttaa vain vähän haittavaikutuksia, lähinnä lievää lihassärkyä pään alueella. Sarjamagneettistimulaatiolla voidaan saman hoitokerran aikana hoitaa masennuksen lisäksi muitakin sairauksia, esimerkiksi kroonista kipua ja tinnitusta. Koska navigoivia rTMS-laitteita voidaan käyttää monien eri erikoisalojen sairauksien hoitoon ja koska niiden hinta on viime vuosina laskenut, ne tulevat todennäköisesti lähivuosina nopeasti yleistymään.

Ketamiini

Ketamiini on vuonna 1962 nukutusaineeksi kehitetty ei-kilpaileva NMDA-reseptorin antagonisti, jota on 13 vuoden ajan käytetty kokeellisena lääkkeenä hoitoresistentin masennuksen hoidossa (Mathew ym. 2012). Masennuksen hoitotutkimuksissa on lähes aina käytetty raseemista ketamiinia, ei anestesia-käytössä nykyisin tavallisempaa S-ketamiinia. Masennusta hoidettaessa raseemista ketamiinia annetaan tavallisesti kerran viikossa suonensisäisenä 45 minuutin infuusiona 0,5 mg/kg. Ketamiini kohentaa mielialaa useimmiten jo infuusiopäivänä, vaikutus on voimakkaimmillaan 1–3 päivää infuusion jälkeen ja katoaa vähitellen 5–7 päivän kuluttua hoidosta. Ketamiini on tehokas masennuksen hoitomuoto, ja eri tutkimuksissa sen vaikutuksen d-luvut ovat vaihdelleet infuusion jälkeisellä viikolla välillä 0,6–1,5 (aan het Rot ym. 2012). Ketamiini lievittää masennuksen ohella tehokkaasti myös kroonista kipua.

Ketamiini on vielä kokeellinen lääkeresistentin masennuksen hoitomuoto, koska tieto sen pitkäaikaisesta turvallisuudesta on puutteellista. Suurina annoksina ketamiini on aiheuttanut koe-eläimille aivojen vaurioitumista, ja ketamiinia tiheästi huumeena käyttävillä ihmisillä on todettu kognitiivisten toimintojen heikentymistä ja magneettikuvisissa aivojen harmaan aineen katoa (Liao ym. 2011). Kirjoittajan tiedossa ei kuitenkaan ole, että ketamiini olisi koskaan nukutuksessa tai kivun- ja masennuksen hoidossa aiheuttanut ihmisellä aivojen vaurioitumista. TYKS:n aikuispsykiatrian erityispalveluyksikkö aloitti

ensimmäisenä Suomessa masennuksen ketamiinihoidot vuonna 2010. Hoito edellyttää potilaan tietoista suostumusta, ja turvallisuuden takia hoitojen pituus on pääsääntöisesti rajattu kolmeen kuukauteen. Pisin TYKS:ssa toteutettu ketamiinihoito kesti komplikaatioita yhdeksän kuukautta. Ketamiinihoidon suurin pulma on riittämätön tieto pitkäkestoisen ylläpito-hoidon turvallisuudesta.

Lopuksi

Suomalaisen psykiatrikunnan tulisi hoitaa lääkeresistenttiä masennusta huomattavasti nykyistä aktiivisemmin. Tämä olisi koko yhteiskunnan etu, koska parantuneiden hoitotulosten tuomat säästöt sairauslomissa ja eläkkeissä kattaisivat moninkertaisesti nykyistä aktiivisemmasta hoidosta aiheutuvat kustannukset (Sobocki ym. 2007). Masennuksen hoidon tehostaminen edellyttää kuitenkin eri hoitomuotojen saatavuuden lisäämistä. Masennuslääkkeiden korvattavuutta tulisi lisätä, mikä mahdollistaisi potilaille masennuksen yhdistelmä- ja lisälääkitysten nykyistä runsaamman käytön. Psykoterapian ja neuromodulaatiohoitojen (esimerkiksi ECT ja rTMS) saatavuutta tulisi parantaa. Lähitulevaisuudessa tullaan ottamaan käyttöön monia uusia ja lupaavia masennuksen neuromodulaatiohoitoja, kuten syvien aivoalueiden stimulaatio (DBS) (Pekkonen 2013) ja transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (tDCS) (Kalu ym. 2012). Koko ajan lisääntyvien hoitomuotojen integroimiseksi olisi hyödyllistä perustaa uusia psykiatrian alan neuromodulaatiokeskuksia, jotka konsultoisivat psykiatrisen erikoissairaanhoidon tahoja lääkeresistentin masennuksen hoidon suunnittelussa ja toteuttaisivat uudempia ja vaativampia neuromodulaatiohoitoja. ■

TERO TAIMINEN, psykiatrian dosentti, osastonylilääkäri
Yleissairaalapsykiatrian osasto PT715
TYKS:n aikuispsykiatrian erityispalveluyksikkö

SIDONNAISUUDET

Palkkio artikkelin käsikirjoituksesta (Duodecim), luentopalkkio (Astra-Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, GlaxoSmithKline, Helsingin kaupunki, Lilly, Lundbeck, Nexstim Oy, Pfizer, Professio Finland, Schering-Plough, Suomen Lääkäriliitto, Suomen psykiatriyhdistys, Turun kaupunki, UCB), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (GlaxoSmithKline, Lundbeck, Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

- aan het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew DJ. Review: ketamine for depression: where do we go from there? *Biol Psychiatry* 2012;72:537–47.
- Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:543–51.
- Blier P, Ward HE, Treblay P, ym. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281–8.
- Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, ym. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e567–73.
- Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorder in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1219–29.
- Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, ym. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:581–92.
- Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J, ym. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychology Rev* 2010;30:51–62.
- Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimian ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010. www.kaypahoito.fi.
- Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressants or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry* 2012;73:486–96.
- Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, ym. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009(a);70:177–84.
- Fekadu A, Wooderson AC, Markopoulou K, ym. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affective Disord* 2009(b);116:4–11.
- Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, ym. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry* 2012;201:369–75.
- Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, ym. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1255–62.
- Gagne GG, Furman MJ, Carpenter CC, Price LH. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2000;157:1960–5.
- Holmberg N, Kähkönen S. Kognitiivinen verkkoterapia psykiatristen häiriöiden hoidossa. *Duodecim* 2011;127:692–8.
- Honkonen TI, Aro TA, Isometsä ET, ym. Quality of treatment and disability compensation in depression: comparison of 2 nationally representative samples with a 10-year interval in Finland. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1886–93.
- Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, ym. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1155–9.
- Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological Med* 2012;42:1791–800.
- Karpova NN, Pickenhagen A, Lindholm J, ym. Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. *Science* 2011;334:1731–4.
- Keitner GI, Mansfield AK. Management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin N Am* 2012;35:249–65.
- Li N, Lee B, Liu R-J, ym. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959–64.
- Liao Y, Tang J, Corlett PR, ym. reduced dorsal prefrontal gray matter after chronic ketamine use. *Biol Psychiatry* 2011;69:42–8.
- Mathew SJ, Shah A, Lapidus K, ym. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression. *CNS Drugs* 2012;26:189–204.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, ym. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531–41.
- Nelson JG, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980–91.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, ym. A comparison of lithium and T₃ augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519–30.
- Pekkonen E. Syväävöstimulaatio neurologisissa sairauksissa. *Duodecim* 2013;129:481–8.
- Pirkola SP, Isometsä E, Suvisaari J, ym. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish population: results from the Health 2000 Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:1–10.
- Raaska K, Neuvonen P, Backman J. CYP2D6-geenitesti masennuslääkityksen yhteydessä. *Duodecim* 2008;124:1289–93.
- Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, ym. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689–701.
- Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;68:568–77.
- Sobocki P, Lekander J, Borgström F, ym. The economic burden of depression in Sweden from 1997 to 2005. *European Psychiatry* 2007;22:146–52.
- Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1577–84.
- Suominen K, Kronqvist K, Karjalainen K, ym. Johtaako masennuksen huono hoito eläkkeelle? *Suom Lääkäril* 2013;68:232–6.
- Trivedi MH, Kleiber BA. Algorithm for the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl. 6):22–9.
- The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799–808.
- Wells A, Fisher P, Myers S, ym. Metacognitive therapy in treatment-resistant depression: a platform trial. *Behav Res Ther* 2012;50:367–73.

Summary

Treatment of drug-resistant depression

Depression is drug-resistant, if the severity of the symptoms has not decreased to half of the starting situation, despite appropriately conducted treatment with two antidepressants belonging to two different pharmacological categories. The incidence of drug-resistant depression in Finland is approximately 1%, and it is being treated too passively, whereby the number of disability pensions is rising. Current treatments include combinations of antidepressants, additional drugs for depression, psychotherapy, electrotherapy and serial magnetic stimulation. Ketamine infusions are also an effective, yet still experimental form of treatment.