

Kari Raaska

Osittaiset dopamiiniagonistit ja rahapeliongelma

Osittaiset dopamiiniagonistit ovat skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä. Niistä ainakin aripipratsoli ja mahdollisesti brekspipratsoli voivat aiheuttaa harvinaisena haittavaikutuksena rahapeliongelman. Haitan mahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois karipratsiininkaan osalta. Terveystieteiden tutkimuksessa ongelmapelaaminen jää siihen liittyvästä kärsimyksestä ja yleisyydestään huolimatta valitettavan usein tunnistamatta ja hoitamatta. Elleivät lääkärit, potilaat ja omaiset osaa epäillä potilaan käyttämän osittaisen dopamiiniagonistilääkityksen mahdollista osuutta peliongelman syntyyn tai vaikeutumiseen, jää haitan tehokkaaksi osoittautunut hoito, lääkityksen vaihtaminen tai annoksen pienentäminen, todennäköisesti tekemättä.

Psykoosilääkkeet aripipratsoli, brekspipratsoli ja karipratsiini ovat osittaisia dopamiiniagonisteja. Niistä erityisesti pisimpään markkinoilla olleen aripipratsolin on raportoitu aiheuttaneen joillekin potilaille haittavaikutuksena rahapeliongelmaa sekä ostamispakkoa ja muita impulssikontrollin häiriöitä. Muut markkinoilla olevat psykoosilääkkeet ovat dopamiinireseptorivaikutustensa osalta antagonisteja, eikä niiden ole todettu aiheuttaneen vastaavia haittoja. Sen sijaan impulssikontrollin häiriöt ovat tunnettuja Parkinsonin taudin lääkkeiden haittavaikutuksia. Dopamiinireseptoreiden täysagonisteja ilman levodopaa käyttävistä Parkinsonin tautia sairastavista 14 %:lla on todettu impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyviä käyttäytymisoireita, kuten pelihimoa (1).

Osittaisagonistien dopaminergistä aktiivisuutta säätelevä vaikutus

Kun reseptoreihin on sitoutunut paljon dopamiinia, osittainen agonisti vähentää dopaminergistä nettovaikutusta syrjäyttäessään osan reseptoreihin sitoutuneesta dopamiinista. Dopamiinin osittaisagonistiset psykoosilääkkeet siis vähentävät dopaminergistä yliaktiivisuutta, kuten muutkin psykoosilääkkeet, jotka ovat dopamiinireseptorien antagonisteja. Kun dopamiinia on reseptoreissa vähän, osittainen agonisti lisää dopaminergistä nettovaikutusta (2).

Tämän dopaminergisen yliaktiivisuutta vähentävän ja aliaktiivisuutta lisäävän vaikutuksen vuoksi osittaisia dopamiiniagonisteja on kutsuttu myös dopamiinimodulaattoreiksi. Olisi siis mahdollista, että osittaiset dopamiiniagonistit, jotka aiheuttavat toisinaan dopamiiniantagonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia, kuten lääkeparkinsonismia (ekstrapyramidaalioireita), voisivat aiheuttaa myös dopamiiniagonisteille tyypillisiä haittavaikutuksia, kuten rahapeliongelmaa ja impulssikontrollin häiriöitä.

Rahapeliongelma

Rahapeliongelma eroaa päihdeongelmasta lähinnä siinä, että siinä pakottava tarve liittyy päihteen sijaan addiktoivaan toimintaan. Vielä käytössä olevassa ICD-10-tautiluokituksessa pelihimo on luokiteltu impulssikontrollin häiriöksi, ICD-11-tautiluokituksessa rahapeliriippuvuus on toiminnallinen riippuvuus (**TAULUKKO 1**). Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen raportin mukaan vuonna 2019 suomalaisista noin 3 %:lla oli rahapeliongelma, joko riippuvuustasoinen (1,4 %) tai sitä lievempi (1,6 %) (3). Heidän lisäksi noin 11 %:n pelaaminen oli riskitasolla, mikä edeltää rahapeliongelman

TAULUKKO 1. Rahapeliongelman diagnoosit ICD-10- ja ICD-11-tautiluokituksissa (32–34).

ICD-10
F63 Käytös- ja hillitsemishäiriöt
F63.0 Pelihimo
Toistuva pelaaminen, joka jatkuu ja lisääntyy, vaikka seurauksena on sellaisia vastoinkäymiä kuin köyhtyminen, perhesuhteiden huononeminen ja henkilökohtaisen elämän hajaannus.
ICD-11
Addiktiivasta käyttäytymisestä johtuvat häiriöt (disorders due to addictive behaviours)
6C50 Rahapeli riippuvuus (gambling disorder)
Jatkuva tai toistuva pelaaminen, joka voi tapahtua verkossa tai verkon ulkopuolella ja joka ilmenee seuraavasti:
1. Hallinnan menettäminen suhteessa pelaamiseen (esimerkiksi aloittaminen, toistumistiheys, intensiteetti, kesto, lopettaminen, ympäristö)
2. Pelaamisen merkityksen lisääntyminen ja muuttuminen ensisijaiseksi suhteessa muihin kiinnostuksen kohteisiin ja päivittäisiin toimintoihin
3. Pelaamisen jatkuminen tai lisääntyminen huolimatta sen kielteisistä vaikutuksista
Terveysteen liittyvän käyttäytymisen häiriöt (problems associated with health behaviours)
QE21 Riskialtis pelaaminen ja vedonlyönti (hazardous gambling or betting)
Riskialtis rahapelaaminen tai vedonlyönti tarkoittaa pelaamista tai vedonlyöntiä, joka lisää huomattavasti henkilön riskiä haitallisille fyysisille ja psyykkisille seurauksille tai henkilön ympärillä oleville ihmisille.
Pelaaminen usein jatkuu huolimatta siitä, että henkilö on tietoinen suurentuneesta haittariskistä joko itselleen tai ympärillään oleville ihmisille.

kehittymistä. Rahapeliongelmat ovat siis yleisiä, mutta ne ovat valitettavan alidiagnosoituja. Ongelmapelaajista suurin osa ei hakeudu hoidon piiriin, ja ongelman peittäminen ja vähättely on tavallista. Lisäksi ongelmalliseen pelaamiseen kiinnitetään terveydenhuollossa vain vähän huomiota eikä sitä usein edes mielletä sairauksiksi.

Rahapeliongelmaan liittyy aivojen palkitsemisjärjestelmän poikkeava vaste pelaamiseen. Kuvantamistutkimukset viittaavat ventraalisesta tegmentumista nucleus accumbensiin kulkevien mesolimbisten dopamiiniratojen poikkeavaan aktivoitumiseen pelaamisen yhteydessä. Dopamiinin lisäksi muita aivojen palkitsemisjärjestelmän toimintaan vaikuttavia välittäjäaineita ovat erityisesti serotoniini ja glutamaatti (4,5).

Aripipratsoli rahapeliongelmien aiheuttajana

Tapausselostukset. Aripipratsoli oli ensimmäinen myyntiluvan (FDA 2002; EMA 2004) saanut osittainen dopamiiniagonisti. Ensimmäiset tapausselostukset, joissa sen epäiltiin aiheuttaneen rahapeliongelman, julkaistiin kun lääke oli ehtinyt olla markkinoilla jo vuosien ajan. Vuoteen 2012 mennessä Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomainen FDA oli vastaanottanut 184 haittavaikutusilmoitusta, joissa epäiltiin aripipratsolin aiheuttaneen jonkin impulsikontrollihäiriön. Niistä valtaosassa (89 %) ilmoitettu haitta oli rahapeliongelma (6).

Rahapeliongelman vuoksi hoitoon hakeutuneiden 166 potilaan kohortissa oli kahdeksan sellaista potilasta, joiden ongelmapelaamisen epäiltiin alkaneen tai pahentuneen aripipratsolilääkityksen aloittamisen jälkeen (7). Potilasta neljä sairasti kaksisuuntaista mielialahäiriötä, kaksi skitsofreniaa, yksi skitsoaaffektiivista häiriötä ja yksi depressiota. Verrattuna potilaisiin, joiden ongelmapelaaminen alkoi Parkinsonin taudin hoitoon käytettävien dopamiiniagonistien käytön aikana, aripipratsolipotilaiden peliongelma oli vaikeampi, he olivat nuorempia ja heillä oli useammin aiemmin todettuja psykiatrisia häiriöitä ja päihdeongelmia (8).

Kaikkien vuosina 2010–2017 julkaistun 16 tapausselostuksen analyysissä, joissa skitsofreniaa sairastaville potilaille ilmaantui aripipratsolin käytön aikana rahapeliongelma, valtaosa (81 %) haitan saaneista oli miehiä (9). Heistä puolella oli ollut myös aiempaa ongelmapelaamista. Ongelmapelaaminen loppui joko aripipratsolilääkityksen lopettamisen (n = 12) tai annoksen pienentämisen (n = 2) myötä. Kahdesta tapausselostuksesta tämä tieto puuttui. Se, kuinka pian aripipratsolin aloituksen jälkeen ongelmapelaaminen alkoi, vaihteli paljon, muutamista päivistä jopa yli vuoteen. Puolessa tapauksista viive oli vähintään kuukausi.

Osa potilaista, joiden rahapeliongelma on alkanut tai pahentunut aripipratsolin käytön aikana, on ollut ensipsykoosipotilaita (10). Eräs pientä 2,5 mg:n aripipratsoliannosta vain tarvittaessa käyttänyt potilas koki vaikeaksi vastustaa rahapelaamista, jos hän käytti lääkettä

useana peräkkäisenä päivänä. Peliongelma hel-
pottui aripipratsolin lopettamisen myötä. Ra-
hapeliongelma palasi, kun hänelle myöhemmin
aloitettiin säännöllinen aripipratsolilääkitys
5 mg:n annoksella, ja loppui, kun aripipratsoli
vaihdettiin toiseen psykoosilääkkeeseen (11).
Erään potilaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön
oireet väistyivät aripipratsolin myötä, mutta
samalla hallinnassa ollut rahapelaaminen vai-
keutui merkittävästi (12). Suurimmalla osalla
tapausselostusten potilaista rahapeliongelma
loppui aripipratsolilääkityksen lopettamisen
jälkeen (12).

Tutkimukset. Moore ym. analysoivat
FDA:lle vuosina 2003–2012 raportoidut va-
kavat lääkkeiden haittavaikutukset, joissa il-
moitettu haitta oli jokin impulssikontrollin
häiriö (13). Yhteensä 1 580 haittavaikutusil-
moituksesta noin puolessa ilmoitettu haitta oli
uhkapelaaminen ("pathological gambling" tai
"gambling"). Vahvin yhteys impulssikontrollin
haittoihin oli odotetusti dopamiinireseptorin
täysagonisteilla, pramipeksolilla ja ropinirolil-
la, mutta niitä heikompi yhteys havaittiin myös
aripipratsolilla.

Reilun kuuden miljoonan henkilön terveystie-
toja sisältäneen yhdysvaltalaisen tietokannan
(LifeLink database) otoksesta analysoitiin ne
vakavat lääkkeiden haittavaikutusilmoitukset,
joissa haitta oli joko uhkapelaaminen ($n = 355$)
tai impulssikontrollin häiriö ($n = 4\,341$) (14).
Pramipeksolin ja ropinorolin lisäksi myös ari-
pipratsoli oli yhteydessä lisääntyneeseen uh-
kapelaamisen esiintyvyyssuhteen (rate ratio,
RR 5,23; 95 %:n luottamusväli 1,78–15,38) ja
impulssikontrollin häiriön (RR 7,71; 95 %:n
lv 5,81–10,34) riskiin. Ennen haitan ilmaantu-
mista aripipratsoli oli ollut käytössä keskimää-
rin 20 päivää. Euroopan lääkevalvontaviran-
omaiselle ilmoitettiin 23.2.2017 mennessä 160
aripipratsolin aiheuttamiksi epäiltyä impulssi-
kontrollihaittaa, joista kaksi kolmannesta kos-
ki rahapeliongelmaa. Potilaat olivat keskimää-
rin 36-vuotiaita, ja heistä hiukan yli puolet oli
miehiä. Haitan yhteys aripipratsoliin oli selvin
pitkävaikutteista lääkettä ruiskeina käyttävillä
(15).

Pienessä (14 tapausta, 56 verrokkia) upo-
tetussa tapaus-verrokkitutkimuksessa ari-

Ydinasiat

- ▶ Kaikki markkinoilla olevat osittaiset dopa-
miiniagonistit ovat psykoosilääkkeitä.
- ▶ Niistä ainakin aripipratsoli saattaa aiheut-
taa haittavaikutuksena rahapeliongel-
man, mahdollisesti muutkin.
- ▶ Rahapeliongelma voi alkaa pian lääkityk-
sen aloittamisen jälkeen tai vasta pitkällä
viiveellä.
- ▶ Haittavaikutus on harvinainen, mutta sen
seuraukset voivat olla vakavia.
- ▶ Siitä tulisi kertoa potilaille ja heidän omai-
silleen, ja sen ilmaantumista tulee hoidon
aikana aktiivisesti ja toistuvasti selvittää.

pipratsolin käyttö oli niin ikään yhteydessä
lisääntyneeseen ongelmapelaamiseen kerroin-
suhteella (odds ratio, OR) 15,2, mutta 95 %:n
luottamusväli oli 2,1–670,5 (16). Kun FDA:n
haittavaikutusilmoitusjärjestelmään ilmoitetut
2 708 aripipratsoliin, brekspipratsoliin ja kari-
pratsiiniin liittyneet ilmoitukset, joissa ilmoi-
tettu haitta oli jokin impulssikontrollin häiriö,
analysoitiin, osittaisten dopamiiniagonistien
todettiin olevan yhteydessä impulssikontrollin
häiriöihin (17). Ilmoituksista 94 % koski ari-
pipratsolia, ja kaikista ilmoituksista 75 %:ssa
ilmoitettu haitta oli uhkapelaaminen. Ruot-
salaisessa rekisteritutkimuksessa aripipratsolia
käyttävillä oli samanaikainen pelihimodiagnoo-
si useammin kuin muilla jonkin psykoosisai-
rausdiagnoosin saaneilla potilailla (18).

Aiheuttavatko brekspipratsoli ja karipratsiini rahapeliongelmaa?

Brekspipratsoli ja karipratsiini ovat tulleet
markkinoille vasta sen jälkeen, kun aripipratso-
lin aiheuttamista rahapeliongelmistä oli jo eh-
tynyt kertyä tietoa. Pelihimoon liittyvä varoitus
lisättiin aripipratsolin valmisteyhteenvedoon
vuonna 2014. Brekspipratsoli ja karipratsii-
ni saivat myyntiluvat Yhdysvalloissa vuonna
2015. Euroopassa karipratsiinille myönnettiin
myyntilupa vuonna 2017 ja brekspipratsolille

TAULUKKO 2. Agonismivaikutuksen voimakkuus (intrinsic activity) ja reseptoriaffiniteetit Ki (nM) in vitro (35). Dopamiinin affiniteetti (Ki) D2-reseptoreihin on 540 nM ja D3-reseptoreihin 60 nM (23). Pienempi Ki-arvo tarkoittaa vahvempaa sitoutumista kuin suurempi Ki-arvo.

Vaikutus reseptoriin	Aripipratsoli	Breksipratsoli	Karipratsiini
Dopamiini-D2-reseptori			
Intrinsic activity	60 %	45 %	30 %
Affiniteetti	0,34	0,30	0,49
Dopamiini-D3-reseptori			
Intrinsic activity	28 %	15 %	71 %
Affiniteetti	0,8	1,1	0,08
Serotoniini-5-HT1A-reseptori			
Intrinsic activity	73 %	60 %	39 %
Affiniteetti	1,7	0,12	2,6

vuonna 2018. Niiden ollessa markkinoilla on siis koko ajan osattu epäillä, että nekin voisivat aiheuttaa samoja impulssikontrollihaittoja kuin aripipratsoli. Tapausselostuksia niiden aiheuttamiksi epäillyistä rahapeli- tai impulssikontrollihaitoista ei kuitenkaan ole julkaistu.

Espanjalaistutkimuksessa selvitettiin, onko breksipratsolin tai karipratsiinin haittavaikutuksina ilmoitettu EudraVigilance-järjestelmään impulssikontrollin häiriöitä suhteellisesti muita lääkkeitä ja erikseen muita psykoosilääkkeitä enemmän (19). Marraskuuhun 2020 mennessä kummastakin lääkkeestä oli tehty seitsemän haittavaikutusilmoitusta impulssikontrollin häiriöstä. Näistä haitoista ilmoittamisen riskisuhde osoittautui kummankin lääkkeen osalta merkittävästi suurentuneeksi, kun sitä verrattiin kaikkiin lääkkeisiin. Kun ilmoitustiheyttä verrattiin vain muihin psykoosilääkkeisiin, haittavaikutukseen viittaava signaali hävisi karipratsiinin osalta, mutta tuli esiin, jos vertailusta poistettiin aripipratsoli. Mahdollinen signaali perustuu siis vain hyvin pieneen määrään haittavaikutusilmoituksista.

Koska näillä lääkkeillä on yhteinen, tähän haittaan liitetty vaikutusmekanismi aripipratsolin kanssa, on syytä olla valpas epäilemään lääkkeen haittavaikutusta, mikäli rahapeliongelma alkaa tai pahenee breksipratsolin tai karipratsiinin käytön aikana. Yhteisen vaikutusmekanismin vuoksi rahapeliongelmaa saatetaan

kuitenkin epäillä ja ilmoittaa herkemmin kuin vaikkapa toisentyyppisten psykoosilääkkeiden käytön aikana. Koska rahapeliongelma ei ole harvinainen ja näitä lääkkeitä käytetään yleensä melko pitkäaikaisesti, on todennäköistä, että osalla näitä lääkkeitä käyttävistä rahapeliongelma alkaa tai pahenee ilman että lääkkeellä on mitään tekemistä asian kanssa.

Lääkevalvontaviranomaiset tekevät arvioidon haittavaikutusten yhteydestä lääkkeeseen arvioimalla julkaistujen tapausten ja tutkimusten lisäksi yksittäisten julkaisemattomien haittavaikutusilmoitusten tietoja. Breksipratsolin valmisteyhteenvedoon on aripipratsolin tapaan lisätty varoitus pelihimosta ja muista impulssikontrollin häiriöistä. Ne mainitaan myös lääkkeen mahdollisina haittavaikutuksina. Sen sijaan karipratsiinin valmisteyhteenvedossa ei vastaavaa varoitusta ole, eikä pelihimoa mainita mahdollisena haittavaikutuksenakaan.

Osittaisen dopamiiniagonistien erot reseptorivaikutuksissa

Vaikka aripipratsoli, breksipratsoli ja karipratsiini ovat kaikki osittaisia D2/D3-dopamiiniagonisteja, on niiden vaikutuksissa reseptoritasolla myös selviä eroja (TAULUKKO 2). Keskeisenä mekanismina lääkkeiden aiheuttaman rahapelaamishaitan syntymisessä on pidetty erityisesti dopamiini-D3-reseptoriagonismia. Parkinsonin taudin lääkkeet pramipeksoli ja ropiniroli, jotka aiheuttavat muita lääkkeitä enemmän impulssikontrollin häiriöitä, ovat kumpikin D2/D3-reseptoriagonisteja. Niiden affiniteetti D3-reseptoreihin, joita on näihin vaikutuksiin sopien erityisen paljon ventraalisissa striatumissa, on selvästi suurempi kuin D2-reseptoreihin (20–22).

Muista osittaisista dopamiiniagonisteista poiketen myös karipratsiinin affiniteetti D3-reseptoreihin on selvästi voimakkaampi kuin D2-reseptoreihin (TAULUKKO 2). Kaikki osittaiset dopamiiniagonistit sitoutuvat sekä D2- että D3-reseptoreihin voimakkaammin kuin dopamiini. Karipratsiinin huomattavasti dopamiinia voimakkaamman D3-sitoutumisen vuoksi se syrjäyttää tehokkaasti dopamiinin näistä reseptoreista ja johtaa siten D3-reseptorivaikutuksen

vähentymiseen (23). Tämä voi osaltaan selittää, miksi karipratsiinin ei ole havaittu aiheuttavan rahapeliongelmaa.

Vastikään julkaistussa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, mitkä psykoosilääkkeiden ja dopamiiniagonistien reseptorivaikutukset liittyvät impulssikontrollihaittojen riskiin (20). Siinä mallinnettiin näiden lääkkeiden impulssikontrollihaittoista tehtyjen ilmoitusten suhteellisia määriä niiden tunnettuihin vaikutuksiin reseptoritasolla. Tulokset tukivat aiempaa hypoteesia D3-agonismin merkityksestä dopamiiniagonistien aiheuttamien impulssikontrollihaittojen synnyssä. Psykoosilääkkeiden osalta tulokset viittasivat serotoniini-5-HT1A-reseptorin agonismin mahdolliseen merkitykseen.

Rahapeliongelma, päihteet ja psykiatriset häiriöt

Rahapeliongelman riippuvuussairausluonteeseen sopii, että peliongelmaisilla samanaikaisen päihdehäiriön esiintyvyys on noin viisi kertaa muuta väestöä suurempi (24). Peliongelman vuoksi hoitoon hakeutuvista yli puolella on nikotiiniriippuvuus, ja myös muut päihdeongelmat ovat yleisiä. Heistä 30 % on masentuneita, ja ahdistuneisuushäiriöt ovat tavallisia (25).

Sen sijaan psykoosisairaudesta kärsiviä hoitoon hakeutuneista on tutkimuksen mukaan ollut hyvin vähän, vaikka psykoosisairauksiin on raportoitu liittyvän jopa nelinkertainen riski ongelmapelaamiseen (26). Yhdysvaltalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa 19 %:lla skitsofreniaa sairastavista avohoidon potilaista oli ollut ongelmapelaamista edellisen vuoden aikana (27). Lähes joka toisella skitsofreniaa sairastavalla todetaan elämän aikana jokin päihdehäiriö (28). On mahdollista, että skitsofreniaa sairastavien suuri alttius riippuvuussairauksiin on ainakin osin sidoksissa siihen liittyvään dopamiinin säätelyhäiriöön (28). Kaikki Suomessa ja Ruotsissa skitsofreniadiagnoosin saaneet kattavassa rekisteritutkimuksessa aripipratsolin käyttö, eräiden muiden psykoosilääkkeiden käytön lisäksi, oli yhteydessä vähentyneeseen päihderiippuvuuden kehittymiseen tai päihteisiin liittyvien sairaalahoitojen ilmaantumiseen (29).

Syy-yhteyttä osattava epäillä

Osittaisten dopamiiniagonistien käytön aikana ilmaantuva rahapeliongelma lienee harvinaisen, mutta vakava ja salakavala haittavaikutus. Haitan yhteys aripipratsoliin vaikuttaa jokseenkin vakuuttavalta. Sen sijaan yhteys brekspipratsoliin on paljon epävarmempi ja yhteys karipratsiiniin jokseenkin olematon – ainakin toistaiseksi. Yhteisen vaikutusmekanismin vuoksi näiden kaikkien lääkkeiden käytön yhteydessä on kuitenkin syytä pitää mielessä myös rahapelihaitan mahdollisuus.

Ongelmapelaaminen jää helposti huomaamatta, ellei siihen erikseen kiinnitetä huomiota. Monimutkainen käyttäytyminen, jota potilas vaikuttaa tekevän vieläpä mielellään, ei ikään kuin näytä kuuluvan samaan haittavaikutusten joukkoon huimauksen, päänsäryn ja suurentuneiden maksaentsyymipitoisuuksien kanssa.

Rahapeliongelmaan liittyy myös huomattavasti lisääntynyt itsemurhakuolleisuus (30). Jos ongelmapelaaminen pääsee jatkumaan, se voi johtaa suuriin taloudellisiin ja sosiaalisiin menetyksiin. Eräässä tapauselostuksessa neljä viikkoa aripipratsolin aloittamisen jälkeen alkanut peliongelma, tarpeettomien tavaroiden ostelu ja hyperseksuaalisuus johtivat avioeroon ja 200 000 dollarin velkoihin ennen kuin lääkettä osattiin epäillä ongelmien aiheuttajaksi (31). Kun lääke vaihdettiin, kaikki impulssikontrollin häiriöt väistyivät kahdessa viikossa.

Lopuksi

Potilaille ja omaisille tulisi kertoa tästä haitasta ja kysyä sen mahdollisista merkeistä hoidon kuluessa. Salakavalaksi sen tekee se, että rahapeliongelma näyttää voivan ilmaantua pitkälläkin viiveellä hoidon aloittamisen jälkeen, ja potilaat usein peittelevät ongelmapelaamistaan. Tunnistamisen merkitystä korostaa se, että lääkkeen lopettaminen tai annoksen pienentäminen todennäköisesti vähentää oireita nopeasti ja tehokkaasti.

On tärkeää tehdä haittavaikutusilmoitus Fimealle kaikista vakavista, odottamattomista ja uusien lääkkeiden haittavaikutuksista. Ilmoituksen voi tehdä joko sähköisesti Fimean

sivuilla tai postittamalla ilmoituslomakkeen, jonka voi sivuilta tulostaa. Ilmoitusten avulla voidaan löytää signaaleja erityisesti uusien lääkkeiden harvinaisista haittavaikutuksista, jotka

harvinaisuutensa vuoksi eivät ole tulleet esille yhteensä satojen tai tuhansienkaan potilaiden myyntilupatutkimuksissa. ■

KARI RAASKA, LT, psykiatrian ja kliinisen farmakologian erikoislääkäri

VASTUUTOIMITTAJA
Jaana Suvisaari

SIDONNAISUDET

Kari Raaska: Muut sidonnaisuudet (ylilääkäri, Valvira)

KIRJALLISUUTTA

- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, ym. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67:589–95.
- Kikuchi T, Maeda K, Suzuki M, ym. Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and bupropion. *Neuropsychopharmacol Rep* 2021;41:134–43.
- Salonen AH, Lind K, Hagfors H, ym. Rahapelaaminen, peliongelmat ja rahapelaamiseen liittyvät asenteet ja mielipiteet vuosina 2007–2019 – Suomalaisen rahapelaaminen 2019. Raportti 18/2020. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2020.
- Clark L, Boileau I, Zack M. Neuroimaging of reward mechanisms in gambling disorder: an integrative review. *Mol Psychiatry* 2019;24:674–93.
- Wolfschlag M, Håkansson A. Drug-induced gambling disorder: epidemiology, neurobiology, and management. *Pharmacol Ther* 2023;37:37–52.
- FDA drug safety communication: FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration (FDA) 2016. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm.
- Gaboriau L, Victorri-Vigneau C, Gerardin M, ym. Aripiprazole: a new risk factor for pathological gambling? A report of 8 case reports. *Addict Behav* 2014;39:562–5.
- Grall-Bronnec M, Sauvaget A, Perrouin F, ym. Pathological gambling associated with aripiprazole or dopamine replacement therapy: do patients share the same features? A review. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:63–70.
- Lachance A, Corbeil O, Corbeil S, ym. Case reports of aripiprazole and problematic gambling in schizophrenia: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:393–7.
- Corbeil O, Corbeil S, Giroux I, ym. Problem gambling associated with aripiprazole in first-episode psychosis patients: a series of 6 case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:191–4.
- Chen HY, Ma CH, Liu CC. Two cases of de novo pathological gambling associated with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol* 2019;42:101–2.
- Giri YR, Peteru SR. Escalation of gambling associated with aripiprazole: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract* 2019;25:139–45.
- Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1930–3.
- Etminan M, Sodhi M, Samii A, ym. Risk of gambling disorder and impulse control disorder with aripiprazole, pramipexole, and ropinirole: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:102–4.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, ym. Aripiprazole and impulse control disorders: higher risk with the intramuscular depot formulation? *Int Clin Psychopharmacol* 2018;33:56–8.
- Corbeil O, Corbeil S, Dorval M, ym. Problem gambling associated with aripiprazole: a nested case-control study in a first-episode psychosis program. *CNS Drugs* 2021;35:461–8.
- Fusaroli M, Raschi E, Giunchi V, ym. Impulse control disorders by dopamine partial agonists: a pharmacovigilance-pharmacodynamic assessment through the FDA adverse event reporting system. *Int J Neuropsychopharmacol* 2022;25:727–36.
- Wolfschlag M, Håkansson A. Increased risk for developing gambling disorder under the treatment with pramipexole, ropinirole, and aripiprazole: a nationwide register study in Sweden. *PLoS One*, julkaistu verkossa 1.6.2021. DOI:10.1371/journal.pone.0252516.
- Zazu L, Morera-Herreras T, Garcia M, ym. Do cariprazine and bupropion cause impulse control symptoms? A case/non-case study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;50:107–11.
- Fusaroli M, Giunchi V, Battini V, ym. Exploring the underlying mechanisms of drug-induced impulse control disorders: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2023;77:160–7.
- Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 2015;69:183–9.
- Zhang JF, Wang XX, Feng Y, ym. Impulse control disorders in Parkinson's disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Front Psychiatry* 2021;12:635494.
- Stahl SM, Laredo S, Morrisette DA. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:2045125320905752.
- Hodgins DC, Stea JN, Grant JE. Gambling disorders. *Lancet* 2011;378:1874–84.
- Dowling NA, Cowlishaw S, Jackson AC, ym. Prevalence of psychiatric co-morbidity in treatment-seeking problem gamblers: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:519–39.
- Haydock M, Cowlishaw S, Harvey C, ym. Prevalence and correlates of problem gambling in people with psychotic disorders. *Compr Psychiatry* 2015;58:122–9.
- Desai RA, Potenza MN. A cross-sectional study of problem and pathological gambling in patients with schizophrenia/schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1250–7.
- Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 [päivitetty 10.5.2022]. www.kaypahoito.fi.
- Lähteenvuori M, Luykx JJ, Taipale H, ym. Associations between antipsychotic use, substance use and relapse risk in patients with schizophrenia: real-world evidence from two national cohorts. *Br J Psychiatry* 2022;221:758–65.
- Karlsson A, Håkansson A. Gambling disorder, increased mortality, suicidality, and associated comorbidity: a longitudinal nationwide register study. *J Behav Addict* 2018;7:1091–9.
- Dhillon R, Bastiampillai T, Cao CZ, ym. Aripiprazole and impulse-control disorders: a recent FDA warning and a case report. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017. DOI:10.4088/PCC.16l02003.
- ICD-10. Terveystietokanta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2023.
- Castrén S, Räsänen S, Alho H. Rahapeli-riippuvuuden varhainen tunnistaminen on tärkeää. *Suom Lääkäril* 2022;32:1259–62.
- ICD-11. International classification of diseases 11th revision. Geneva: World Health Organization 2023. <https://icd.who.int/en>.
- Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine receptor partial agonists: do they differ in their clinical efficacy? *Front Psychiatry* 2022;12:781946.