

# Pyry Hallamaa

## Ketiapiinin käyttö unilääkkeenä – kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Syyslukukausi 2020

# Pyry Hallamaa

## Ketiapiinin käyttö unilääkkeenä – kirjallisuuskatsaus

Psykiatrian laitos  
Syyslukukausi 2020  
Vastuuhenkilö: Jyrki Korkeila

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

HALLAMAA, PYRY: Ketiaapiinin käyttö unilääkkeenä – kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 17 s., 4 liites.

Psykiatria

lokakuu 2020

---

Unettomuus on yleinen oire, jota hoidetaan myös lääkkeillä, joilla ei ole virallista indikaatiota unettomuuteen. Uudentyyppinen antipsykootti ketiapiini huomattavasti virallisia käyttöaiheita pienemmällä annostuksella on yksi lääke, jota käytetään off label -unilääkkeenä laajasti. Tässä kirjallisuuskatsauksessa selvitetään, millaista tieteellistä tutkimusnäyttöä ketiapiinin unilääkekäyttöön liittyen on. Lisäksi esitellään unettomuuden hoitosuosituksia, ketiapiinin unilääkekäytön kannalta oleellisia farmakologisia vaikutuksia, haittavaikutuksia ja off-label käytön yleisyyttä.

Tutkimusaineistona on PubMed-tietokannan kautta haettuja ketiapiinia ja unettomuutta käsitteleviä tutkimusartikkeleita, joista mukaan on valittu yleisen väestön unettomuuden hoidon kannalta relevantit artikkelit. Yksittäisten artikkelien tutkimustulokset esitellään ja lopussa pohditaan niistä muodostuvaa yleiskuvaa sekä pohditaan, miten ketiapiinin käyttöön kliinisessä työssä tulisi suhtautua.

Ketiapiinin teholle unilääkkeenä on mielekäs farmakologinen selitys, mutta laadukkaita kliinisiä tutkimuksia ketiapiinin unilääkekäytön tueksi ei ole järkeä paljon. Tutkimustuloksissa nousee esille trendi, jonka mukaan ketiapiini parantaa tutkittavien unta, mutta pienten tutkimusotosten ja lukumäärältään vähäisten tutkimusartikkelien pohjalta selkeää suositusta ketiapiinin käytöstä unilääkkeenä ei voi antaa. Kuitenkin myös suositusten mukaisilla unilääkkeillä on rajoituksensa ja haittansa, joten ainakin jonkin virallisen käyttöaiheen toteutuessa ketiapiinin käyttöä voi pitää tapauskohtaisesti arvioituna perusteltuna.

Asiasanat: ketiapiini, unettomuus

# Sisällys

<b>1 Johdanto</b>	<b>1</b>
1.1 Unettomuus	1
1.2 Unettomuuden hoitosuositukset	2
1.2.1 Unettomuuden lääkkeettömät hoidot	2
1.2.2 Unettomuuden lääkehoidot	2
1.3 Ketiapiinin farmakologiaa	3
1.4 Ketiapiinin off label -käyttö unilääkkeenä	5
1.5 Ketiapiinin haittavaikutuksia	7
<b>2 Metodit: Aineisto ja menetelmät</b>	<b>9</b>
<b>3 Tulokset</b>	<b>10</b>
3.1 Psykiatrisesti terveillä tehdyt unettomuustutkimukset	10
3.2 Muilla kuin terveillä tehdyt tutkimukset	12
<b>4 Tulokset ja pohdinta</b>	<b>16</b>
<b>Lähteet</b>	<b>17</b>

# 1 Johdanto

## 1.1 Unettomuus

Unettomuus on unihäiriöistä yleisin. Se määritellään toistuvaksi vaikeudeksi nukahtaa, vaikeudeksi pysyä unessa, liian varhaiseksi heräämiseksi aamulla tai huonolaatuisiksi yöuneksi tilanteessa, jossa olisi mahdollisuus nukkua. Tilapäinen unettomuus tai unettomuus, jossa potilas herää aamulla virkeänä ja kokee elämänlaatunsa univaikeudesta huolimatta hyväksi, ei ole patologista eikä edellytä hoitoa.

ICD-10 -tautiluokituksessa unettomuus on luokiteltu kahteen eri pääkategoriaan: elimelliset unihäiriöt G47-luokassa hermoston sairauksien alla ei-elimelliset unihäiriöt F51-luokassa mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöiden alla. Tässä katsauksessa huomio on ei-elimellisissä unihäiriöissä. Ei-elimellisen unettomuuden F51.0 diagnostisissa kriteereissä ei arvioida unen määrää sinänsä vaan sitä, miten tyydyttävää uni potilaasta on. Kyseessä on oltava vaikeus nukahtaa tai pysyä unessa, tai unen on muuten oltava laadultaan sellaista, että se ei virkistä potilasta. Univaikeuden on oltava yleinen ja pitempään jatkunut: vähintään kolme kertaa viikossa ja ainakin kuukauden ajan. Mikäli potilas ei koe nukkumistaan ongelmalliseksi ja univaikeudet eivät alenna potilaan toimintakykyä, aihetta diagnosoimalla ei ole. Myös jos unihäiriö on elimellisen syyn tai lääkityksen aiheuttama, kyse ei ole ei-elimellisestä unettomuudesta. Myös masennuksen kaltaisissa sairauksissa, joissa univaikeudet ovat osa oirekuvaa, unettomuusdiagnoosia ei tule asettaa ellei unihäiriö ole hallitseva osa oireistoa.<sup>1</sup>

Unettomuus on yleistä: Ajoittaisista unettomuusoireista kärsii n. kolmasosa suomalaisista aikuisista, vuosittain 15 – 20 % ja lähes 12 %:lla unettomuus on pitkäaikaista. 10 – 15 %:lla unettomuus aiheuttaa toimintakyvyn häiriöitä.<sup>2</sup> Miltei joka kymmenennellä unettomuus on kroonista. Idiopaattinen elimellinen unettomuus on harvinaista, mutta muuten sen taustalla voi olla hyvin monenlaisia altistavia, laukaisevia ja ylläpitäviä tekijöitä.<sup>3</sup> Yli 40 %:lla unettomuuspotilaista on samanaikainen mielenterveyden häiriö tai päihdyttävien aineiden väärinkäyttöä.<sup>2</sup> Meta-analyysin mukaan unettomuus lisää masennusriskiä yli kaksinkertaiseksi.<sup>4</sup> Nuorilla aikuisilla tehdyssä seurantatutkimuksessa yleistynyt ahdistuneisuushäiriö on jopa 6,5 kertaa yleisempää unettomuudesta kärsivillä verrattuna niihin, joilla ei ole unihäiriöitä.<sup>5</sup>

Noidankehämäisesti unettomuudella voi pitkäkestoisena olla monenlaisia haitallisia vaikutuksia siitä kärsivän terveyteen ja toimintakykyyn. Tämän myötä unettomuus, joka on voinut alkaa luonnollisena reaktiona elämän tapahtumiin, voi pahentua entisestään ja kroonistua, kun uni-valverytmin säätelyjärjestelmät häiriintyvät. Kroonistuva unettomuus altistaa somaattisille ja psyykkisille sairauksille, alentaa kognitiivista toimintakykyä, suurentaa työkyvyttömyyseläkkeelle joutumisen riskiä ja sen on todettu liittyvän lisääntyneeseen kuolleisuuteen.<sup>2</sup>

## 1.2 Unettomuuden hoitosuosituks

Unettomuuden ensisijaiset hoitokeinot ovat lääkkeettömiä. Hoitosuhteessa pitää olla jatkuvuutta, unettomuuden taustalla olevat asiointilat tulee kartoittaa perusteellisesti, ja hoitaa mahdolliset unettomuutta aiheuttavat häiriöt, esimerkiksi mielenterveyden häiriöt. Usein jo muutama hoito- ja seurantakäynti hyödyttävät potilasta. Näiden oleellisena osana psykoedukaatio unettomuudesta ja neuvominen unihuolessa (vanhempi termi unihygienia). Unihuolessa viritellään sallivampaa suhtautumista uneen; unta ei voi pakottaa ja aktiivinen yritys nukahtaa sabotoi itseään. Lisäksi siinä nostetaan esille säännöllisen vuorokausirytmien tärkeyttä, yleisestä hyvinvoinnista ja hyvistä nukahtamisolosuhteista huolehtimisesta, ja mieltä vaivaavien asioiden käsittelyä ennen nukkumaanmenoa.<sup>6</sup>

Mikäli unettomuusoireita aiheuttavia tiloja ei saada tyydyttävästi hoidettua eivätkä tuki ja unihuolto auta unettomuuteen, hoitosuosituksessa pidetään mahdollisena lyhytkestoista pienen annoksen unilääkitystä, jotta unettomuuden kroonistumiselta vältyttäisiin. Kuurin keston on määrä olla korkeintaan kaksi viikkoa, eikä unilääkettä ole tarkoitus ottaa läheskään jokailtaisesti.<sup>2</sup>

### 1.2.1 Unettomuuden lääkkeettömät hoidot

Vastikään alkaneen unettomuuden hoidossa keskeisintä on tuki, lohduttaminen ja psykoedukaatio. Unihistorian ja nukkumisolosuhteiden kartoittaminen kuuluu unettomuuden diagnostiikkaan. Esiin tullessiin unta häiritseviin tekijöihin tarttuminen on hoitoa, joko häiriötekijöitä muuttamalla tai tekemällä unettomuutta ymmärrettävämmäksi hahmottelemalla syy-yhteyksiä. Unettomuutta aiheuttavien erillisten sairauksien tai tilojen ulkopuolella uneen vaikuttavat arkisemmin esimerkiksi ruokailu, liikunta, näiden ajoittuminen, piristävien aineiden (kahvi) käyttö, nukkumisolosuhteet (lämpötila, melu, valaistus), elämäntilanne liittyen esim. työhön tai ihmissuhteisiin, sekä muutokset näissä, ja muu kuormitus elämässä.<sup>2</sup>

Tilapäisen unettomuuden helpottamisen neljä keskeisintä toimintamuutosta ovat nukahtamisen aktiivisesta yrittämisestä luopuminen, säännöllisen unirytmien noudattaminen, hyvinvointia ylläpitävä toiminta arjessa sekä henkisesti kuormittavien asioiden käsitteleminen ennen nukkumaanmenoa.<sup>6</sup>

Pitkäaikaisenkin unettomuuden ensisijaiset hoidot ovat ei-lääkkeellisiä. Erilaisia kognitiivis-behavioraalisia menetelmiä on lukuisia, hoito on manualisoitu ja soveltuu täydennyskoulutuksen myötä perusterveydenhuollossa käytettäväksi. Ohjelmat ovat tutkitusti tehokkaita ja säilyttävät tehonsa hoidon päättymisen jälkeenkin. Muita hoitosuosituksessa mainittuja lääkkeettömiä hoitomenetelmiä ovat itsehoitomenetelmät, hypnoosihoito, kirkasvalohoito sekä kohtuukuormitteinen liikuntaharjoittelu.<sup>2</sup>

### 1.2.2 Unettomuuden lääkehoidot

Kognitiivis-behavioraalisia hoitojen saatavuus on rajallista eivätkä ne saatavilla ollessaankaan tehoa kaikkiin potilaisiin. Lääkityksen määrääminen unihäiriön

hoidoksi on ainakin lyhytnäköisesti ajatellen vähemmän terveydenhuollon resursseja sitovaa kuin toistuvia hoitokäyntejä vaativat ohjelmat. Unilääkkeiden käyttö on yleistä: unilääkkeiden kulutus Suomessa vuonna 2019 oli 33,5 annosta tuhatta asukasta kohti vuorokaudessa.<sup>7</sup> Käytön trendi on kuitenkin laskeva: vuonna 2009 käyttö oli ollut 49,9 annosta tuhatta asukasta kohden.<sup>8</sup>

Näyttöä unilääkityksen hyödyistä on lähinnä tilapäisen ja lyhytkestoisen unettomuuden hoidossa; pitkäkestoisen unettomuuden suositellut hoidot ovat kognitiivis-behavioraalisia.<sup>2</sup>

Käypä hoito -suosituksen mukaisia unilääkkeitä ovat bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkkeet (ns. Z-lääkkeet), keskipitkävaikutteiset bentsodiatsepiinit, soveltuvat (sedatiiviset) masennuslääkkeet (tri- tai tetrasyklisiä, mirtatsapiini), H<sub>1</sub>-antihistamiinit ja melatoniini.<sup>2</sup>

Unettomuuden hoitosuosituksessa mainitaan erikseen myös pregabaliini ja psykoosilääkkeet, vaikka unettomuus ei näiden virallinen käyttöaihe olekaan. Pregabaliinilla todetaan olevan näyttöä pitkäaikaisesta neuropaattisesta kivusta kärsivien uniongelmien, ja neuropaattisen kivun hoito onkin aihe pregabaliinin käyttöön. Käypä hoito -suosituksessa psykoosilääkkeiden käytön unettomuudessa sanotaan tulevan kyseeseen vain erityistapauksissa, ensisijaisesti virallisten käyttöaiheiden mukaisissa sairauksissa.<sup>2</sup>

Hoidettaessa lääkkeillä tilapäistä unettomuutta kuurin pituuden tulisi olla maksimissaan kaksi viikkoa, lääkettä ei ole määrä käyttää joka ilta ja jo lääkitystä aloitettaessa sen lopettamisohjelman tulee olla suunniteltuna. Jo yli viikon yhtämittaisen bentsodiatsepiinien tai Z-lääkkeiden käytön jälkeen niiden lopettamiseen saattaa liittyä vieroitusoireina ahdistuneisuutta ja unettomuutta, joka kuitenkin väistyy muutamassa vuorokaudessa. Yli kolme kuukautta kestävä unilääkkeiden käytön hyödyistä ei ole näyttöä tutkimusten vähäisyyden vuoksi, mutta tutkimusnäyttöä pitkäaikaiskäytön haitoista on sen sijaan runsaasti. Yli kuusikymmentävuotiailla pitkäaikaisesta unilääkityksestä on tutkitusti enemmän haittaa kuin hyötyä.<sup>2</sup>

Kliinisessä käytännössä tilanteet, joissa unilääkitys on "jäänyt" tai oikeammin jätetty päälle, ovat yleisiä. Tällöin uusi potilasta hoitava lääkäri on vaikean tilanteen edessä: lääkityksen haittoja ja hyötyjä tulisi punnita vastakkain ja miettiä muita keinoja potilaan uniongelman hoitamiseen. Lääkkeeseen todennäköisesti riippuvuuden kehittäneen potilaan subjektiivinen kokemus on kuitenkin helposti ristiriidassa lääketieteellisen tiedon kanssa. Käypä hoito -suositus kuitenkin eksplisiittisesti huomioi, ettei tämäkään ole aihe lääkityksen jatkamiseen. Pitkäaikaisen unilääkityksen käytön mahdollisia aiheita ovat tilanne, jossa unettomuus on luonteeltaan keskushermostoperäinen ja idiopaattinen, tai jossa potilaalla on vaikea ahdistuneisuushäiriö.<sup>2</sup>

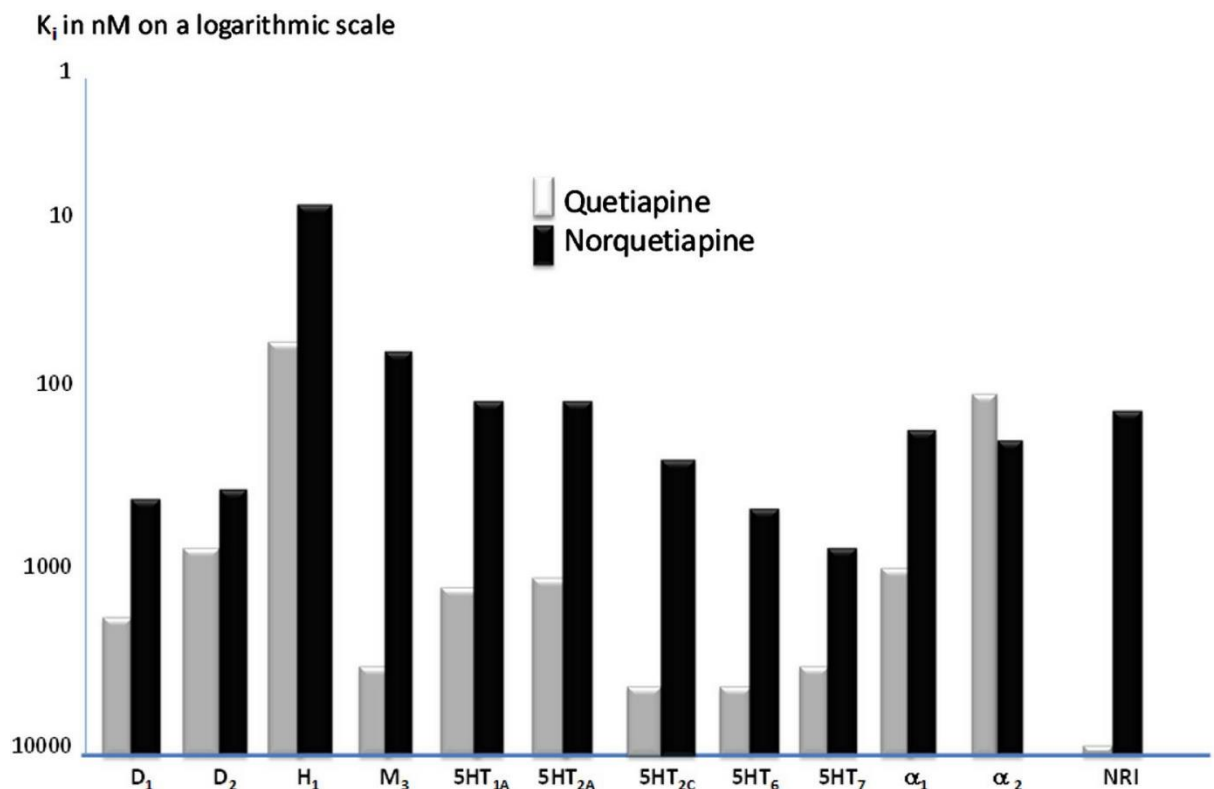
### 1.3 Ketiapiinin farmakologiaa

Ketiapiini on uudentyyppinen psykoosilääke, jonka käyttöaiheita ovat skitsofrenian hoito ja bipolaarihäiriössä niin mania- kuin masennusjaksojenkin hoito

sekä näiden uusiutumisen estäminen. Kemialliselta rakenteeltaan ketiapiini on dibentsotiatsepiinijohdannainen ja lääkevalmisteissa se on ketiapiinifumaraatin muodossa. Ketapiinia on saatavilla sekä nopeasti että hitaasti vapautuvassa muodossa.

Ketiapiini metaboloituu pääosin maksan CYP3A4-entsyymin ja vähäisissä määrin CYP2D6:n kautta. Ketapiinin tärkein aineenvaihduntatuote on N-desalkyyliketiapiini eli norketiapiini, joka vaikuttaa pääpiirteittäin samoihin reseptoreihin kuin ketiapiinikin, joskin eri affiniteetilla.<sup>9</sup>

Virallisten käyttöaiheidensa kannalta ketiapiinin merkittävimmät vaikutukset noussevat sen antagonistivaikutuksesta dopamiini- ja serotoniinireseptoreihin D<sub>2</sub> ja 5HT<sub>2A</sub>.<sup>10</sup> Tämän lisäksi ketiapiinilla ja norketiapiinilla on affiniteettia myös muihin dopamiini- ja serotoniini- sekä , alfa-reseptoreihin. Norketiapiini toimii myös muskariinireseptoriantagonistina ja estää noradrenaliinin takaisinottoa.<sup>9</sup> Kaikkein suurin affiniteetti sekä ketiapiinilla että norketiapiinilla on kuitenkin H<sub>1</sub>-histamiinireseptoriin. 25 mg annoksella ketiapiinin vaikutus on H<sub>1</sub>- ja alfa<sub>1</sub>-antagonistinen, 50 - 200 mg annoksilla se antagonisoi enenevästi myös serotoniinireseptoreita ja yli 400 mg annoksilla D<sub>2</sub>-reseptoria.<sup>11</sup> Raportoidut jakautumiskertoimet vaihtelevat eri lähteissä<sup>9-10</sup>, mutta suuntaa-antavaa käsitystä ketiapiinin ja norketiapiinin affiniteeteista saa oheisesta kuvaajasta (asteikko logaritminen).



Kuva 1: Ketapiinin ja norketiapiinin jakaantumiskertoimet eri reseptorien kanssa.<sup>9</sup>



## 1.4 Ketiapiinin off label -käyttö unilääkkeenä

Voimakkaan antihistaminergisen vaikutuksensa vuoksi ketiapiinilla on väsyttävä vaikutus. Lääketietokannan haittavaikutustiedoissa uneliaisuus on listattu ketiapiinin erittäin yleiseksi haittavaikutukseksi.<sup>9</sup> Unettavan vaikutuksen vuoksi ketiapiinia käytetäänkin laajalti unilääkkeenä, vaikka virallinen indikaatio tähän puuttuu.

Ketiapiinin off label -käytön yleisyydestä Suomessa ei voi muodostaa selkeää kuvaa vapaassa julkisessa jaossa olevan tiedon perusteella. Tuoreimman lääkekulutustilaston mukaan ketiapiini on Suomessa toiseksi käytetyin antipsykootti. Samalla ketiapiinin laitospääkäyttö on kuitenkin huomattavasti vähäisempää kuin muiden käytetyimpien antipsykoottien.<sup>7</sup> Ketiapiinin käyttöindikaatiot ovat hieman laajemmat kuin muilla yleisimmin käytetyillä antipsykooteilla.

Lääkeaine	DDD/1000 as. / vrk	Laitoskäytön osuus %	Indikaatiot
Olantsapiini	6,30	9	Skitsofrenia, bipolaarihäiriön maniavaiheiden hoito ja ehkäisy
Ketiapiini	5,36	4	Skitsofrenia, bipolaarihäiriön mania- ja masennusvaiheiden hoito ja ehkäisy
Aripipratsoli	2,62	6	Skitsofrenia, bipolaarihäiriön maniavaiheiden hoito ja ehkäisy
Klotsapiini	2,25	9	Hoitoresistentti skitsofrenia, Parkinsonin taudin yhteydessä esiintyvä psykoottisuus
Risperidoni	1,83	6	Skitsofrenia, bipolaarihäiriön maniavaiheiden hoito, älyllisesti kehitysvammaisen lyhytaikainen tai Alzheimerin taudista johtuvan aggressiivisuuden hillitseminen

Kuva 2: Viisi käytetyintä antipsykoottia Suomessa 2019.<sup>7, 12</sup>

Käytössä olevasta tiedosta on mahdotonta lähteä päättämään mitenkään täsmällisesti ketiapiinin suomalaisen off label -käytön yleisyyttä tai muita syitä suhteellisen vähäiselle osastokäytölle. Ketapiinin määritetty päivittäinen käyttöannos on 400 mg.<sup>13</sup> Tavanomaisessa unilääkekäytössä taas annos voi olla 25 - 100 mg, joten ketiapiinin kokonaiskulutukseen voi kätkeytyä määrällisesti paljonkin pienen annoksen off label -käyttöä; yksi tilastollinen päivittäisannos voi pitää sisällään yhden lääkettä asianmukaisesti viralliseen indikaatioon käyttävän tai 4 – 16 pienen annoksen käyttäjää.

Ulkomaalaisissa tutkimuksissa Uudessa-Seelannissa 2016 käytiin läpi 2161:n potilaan ketiapiinireseptit, ja niistä vain 21,3 % oli kirjoitettu asianmukaisella indikaatiolla ja 72% off label -indikaatiolla. Tästä 39 %:lla eli 28,1 %:lla kaikista ketiapiinireseptin saaneista potilaista indikaationa oli unettomuus.<sup>11</sup>

Alankomaalaisessa tutkimuksessa vuosina 1999 - 2012 ketiapiinireseptin saaneista off label -käytöksi luokiteltiin korkeintaan 100 mg:n päiväannos, joka on kirjoitettu päivittäin otettavaksi ja jota ei titrattu sitä suuremmaksi. 8217 potilaasta, jolle ketiapiinia oli määrätty, 5144:n (62,6 %) kokonaispäiväannos oli korkeintaan 100 mg ja heistä 3599 (43,8 %) otti koko lääkeannoksen yhdellä kertaa. Ennen vuotta 2007 enemmistö uusista ketiapiiniresepteistä kirjoitettiin yli 100 mg:n päiväannoksella, vuodesta 2007 eteenpäin korkeintaan tällä annoksella.<sup>14</sup> Vuonna 2010 Isossa-Britanniassa 54 % myydyistä ketiapiinitableteista oli 25 mg:n vahvuisia.<sup>15</sup> Kahden vuoden aikana 2015 – 2017 Tanskassa viiden seurattun apteekin käsittelemistä ketiapiiniresepteistä 75 % oli korkeintaan 100 mg:n päiväannoksella.<sup>16</sup> Norjassa aikavälillä 2004 – 2015 ketiapiinin käyttäjien määrä on yli kymmenkertaistunut ja keskimääräinen määrätty päiväannos pienentynyt 632 mg:sta 192 mg:aan. Vuonna 2015 ainakin kahdesti ketiapiinia apteekista ostaneista 60,1 % osti ketiapiinin indikaatiolla, jolla se ei ole korvattavissa, vain 20,9 %:lla päivittäisannos oli edes 200 mg, ja vain 9,5 %:lla annos oli vähintään 400 mg.<sup>17</sup>

Ketiapiinin off label -käyttöä on osaltaan ollut lisäämässä myös se, että lääkkeen markkinoille tuonut lääkeyhtiö AstraZeneca on markkinoinut ketiapiinia off label -indikaatioilla käytettäväksi. Vuonna 2010 yhtiö maksoi 520 miljoonaa dollaria korvauksia sovittelukseen asian oikeuden ulkopuolella. Yhdysvaltain oikeusministeriön tiedottaessa asiasta AstraZenecan kuvattiin edistäneen off label -käyttöä vaikuttamalla yhtiön kustantamien koulutusten ja luentojen sisältöön sekä palkkaamalla lääkäreitä puhumaan off label -käytön puolesta. AstraZenecan mainittiin myös palkanneen lääkäreitä tekemään tutkimuksia ketiapiinin off label -käytöstä, missä sinänsä ei ole mitään väärää, mutta myös julkaisemaan omissa nimissään AstraZenecan tekemiä tutkimuksia, joita maksetut lääkärit eivät olleet itse toteuttaneet.<sup>18</sup>

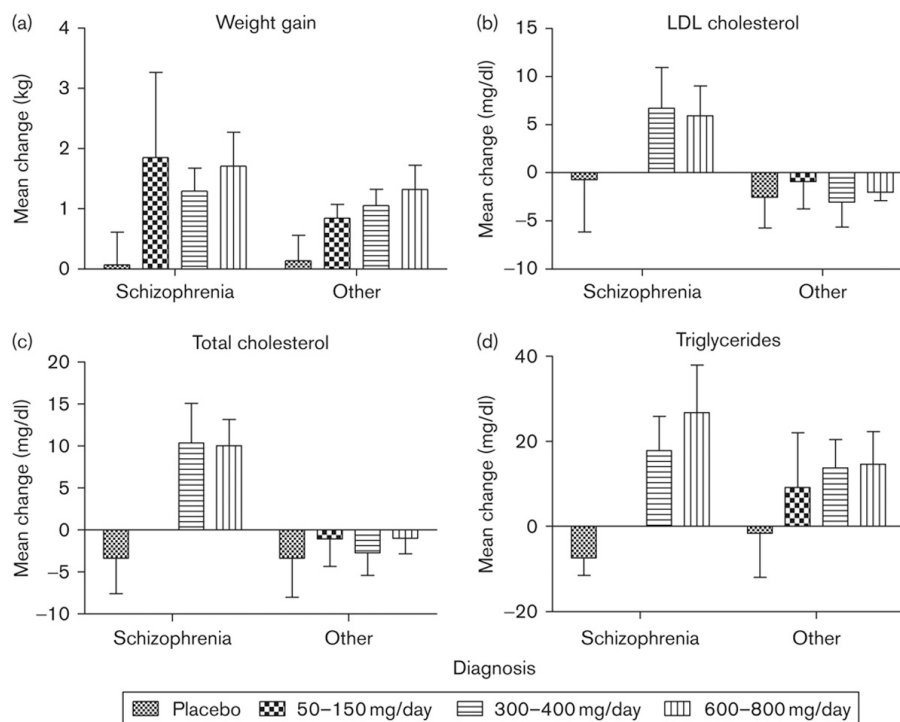
Mielenkiintoisesti tässäkin katsauksessa vastaan tuli lukuisia artikkeleita, joissa kiitettiin AstraZenecan maksamasta kolmannen osapuolen avusta artikkelin kirjoittamisessa tai joiden kirjoittajien joukossa oli AstraZenecan henkilökuntaa. Tällaisia artikkeleita oli julkaistu vuonna 2010 ja sen jälkeenkin, ja esimerkiksi kirjallisuushaun tai muiden artikkelien viiteluetteloiden kautta katsaukseen tarjolle löytyneistä artikkeleista kaikissa viidessä, jotka käsitelivät ketiapiinin käyttöä yleistyneestä ahdistuneisuushäiriöstä kärsivillä potilailla, oli tällä tavalla AstraZeneca taustavaikuttajana.<sup>19, 20, 21, 22, 23</sup>

## 1.5 Ketapiinin haittavaikutuksia

Koska ketiapiinilla ja sen metaboliitilla norketiapiinilla on vaikutuksia lukuisiin reseptoreihin, myös sen mahdollisten haittavaikutusten lista on pitkä. Virallisten indikaatioiden annostuksiin suhteutettuna ketiapiinin unilääkeannokset ovat pieniä,

mutta ketiapiinin käyttö ei ole mitenkään vailla haittavaikutuksia korkeintaan 100 milligramman annostuksellaan.

Katsausartikkelissa jossa tutkittiin ketiapiinin tehoa ja haittavaikutuksia hoitotapaan ja annokseen mukaan, skitsofreniapotilailla löytyi haitallisia muutoksia LDL- ja kokonaiskolesterolissa vähintään 300 mg:n päiväannoksilla, mutta ei muilla katsauksen indikaatioilla (uni- ja bipolaarinen depressio, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, bipolaarishäiriön maniavaihe, pakko-oireinen häiriö). Triglyseridipitoisuuden ja painon nousu olivat yleisiä haittavaikutuksia indikaatioon tai annoskokoan katsomatta.<sup>24</sup>



Kuva 3: Ketiapiinin metabolisia haittavaikutuksia.<sup>24</sup>

Ketiapiinin käytöstä täsmälleen unettomuuteen ja pienillä annoksilla (<200 mg) tehdyssä katsausartikkelissa kahdessa pienellä otoksella tehdyssä seurantatutkimuksessa esille nousi suun kuivumista ja päiväaikaista uneliaisuutta tai tokkuraisuutta, mutta näiden yleisyyttä tai vakavuutta ei oltu tutkimuksissa eritelty sen enempää. Kahdessa suuremman aineiston retrospektiivisessä tutkimuksessa ketiapiini aiheutti painonnousua. Katsauksen noteeraamissa tapauksertomuksissa ketiapiinin käyttöön on liittynyt maksavaurio, levottomat jalat ja akatisiaa.<sup>25</sup>

## 2 Metodit: Aineisto ja menetelmät

PubMed-tietokannasta tehtiin kirjallisuushaku hakulausekkeella:

```
quetiapine AND (insomnia OR "Dyssomnias"[Mesh] OR "Sleep  
Wake Disorders/drug therapy"[Mesh] OR "Sleep/physiology"[MAJR]  
OR "Off-Label Use"[MAJR] OR sleep) AND "clinical  
trial"[Filter]
```

Tämän haun löytämät artikkelit muodostavat valtaosan katsauksen aineistosta, mutta mikäli haun löytämien artikkeleiden viiteluetteloista löytyi aiheen kannalta relevantteja artikkeleita, joita alkuperäinen hakulauseke ei palauttanut, nekin huomioitiin katsauksessa. Sama haku suoritettiin kliinisten tutkimusten sijaan katsausartikkeleista niin, että "clinical trial"[Filter] -hakukomponentin sijaan käytettiin "review"[Filter] -termiä. Katsaushaun tuloksista opinnäytetyön aiheen kannalta selvästi epärelevantit karsittiin pois jo otsikon perusteella ja katsauksissa viitatut relevantit artikkelit, joita aiempi tiedonhaku ei ollut löytänyt, otettiin myös osaksi opinnäytetyötä.

Mikäli haun palauttamaan artikkeliin ei ollut käyttöoikeutta Turun yliopiston kirjaston kautta, artikkelia koetettiin saada luettavaksi myös Googlen avulla, ja esim. Researchgaten kautta luettavaksi saatiin joitakin muuten maksumuurin takana olevia artikkeleita.

Koska unettomuus kuuluu hyvin monen muun sairauden oireisiin, hakutuloksissa oli paljon tutkimuksia, joissa tutkittiin ketiapiinin vaikutusta esimerkiksi vaikeaan masennukseen niin, että unettomuus oli yksi sen osaoire. Myös tällaisia tutkimuksia on otettu mukaan katsaukseen, sillä tutkimuksia ketiapiinin vaikutuksesta uneen terveillä tai unettomuudesta ilman muita mielenterveysongelmia kärsivillä ei ole tehty kovin paljon. Se, miten selkeästi ja hyvin ketiapiinin vaikutukset unettomuuteen oli selvitetty tai kuvattu näissä tutkimuksissa, vaihteli. Mikäli tutkimuksessa ei raportoitu vaikutuksia unettomuuteen minkään muuttujan kautta vaan ketiapiinin vaikutus jäi vain ohuen sanallisen kuvauksen varaan, tutkimus jätettiin katsauksen ulkopuolelle.

Joissakin tutkimuksissa puuttui placebo-kontrolliryhmä ja ketiapiinin vaikutuksia verrattiin esimerkiksi muihin antipsykootteihin. Tällaiset tutkimukset jätettiin katsauksen ulkopuolelle. Tutkimukset, joissa muiden unilääkkeiden käyttö tutkimusaikana oli sallittua, jätettiin myös huomioimatta.

Tutkimukset, joissa potilasaineisto koostui skitsofreenikoista, jätettiin katsauksen ulkopuolelle, koska näiden tutkimusten tulokset eivät välttämättä ole kovin suoraan sovellettavissa normaaliväestöön, minkä lisäksi skitsofreniapotilaiden lääkehoidon kokonaisuus on yleisestikin järeydeltään tämän katsauksen mittaluokan yläpuolella. Myöskin jos tutkimuspotilaiden joukkoa määrittä deliriumtila, PTSD,

käynnissä oleva opioidivieroitus, tamoksifeenin käyttö tai Alzheimerin tauti, tutkimus rajattiin katsauksen ulkopuolelle.

Muut syyt, joiden vuoksi löytyneitä tutkimuksia rajautui katsauksen ulkopuolelle oli tutkimusasetelmat, joissa kaikilla tutkittavilla aloitettiin ketiapiinia ja alettiin tutkia eroja oireilussa ketiapiinilla jatkavien ja ketiapiinin lopettavien potilaiden välillä; joissa placebosta hyötynneet tutkittavat siivottiin pois tuloksista; joissa ei ollut kontrolliryhmää. Luvussa 1.4 mainitun mukaisesti katsauksen ulkopuolelle suljettiin myös artikkelit, joita kirjoittaessa oli käytetty AstraZenecan maksamaa kolmannen osapuolen kirjoitusapua tai joiden kirjoittajien joukossa oli AstraZenecan henkilökuntaa.

Kaiken kaikkiaan tutkimuksia löytyi alkuperäisellä haulla 89 kappaletta. Artikkelien ja katsausartikkelien lähdeluetteloista löytyi vielä yhdeksän alustavasti katsauksen kannalta validin tuntuista artikkelia. Loppujen lopuksi katsaukseen valikoitui kahdeksan artikkelia.

## 3 Tulokset

### 3.1 Psykiatrisesti terveillä tehdyt unettomuustutkimukset

Vain yhdessä tutkimuksessa tutkittiin ketiapiinin vaikutusta primääristä unettomuudesta kärsiviin. Tutkittujen määrä siinä oli pieni: 25:stä DSM-IV:n mukaisesta primääristä unettomuudesta kärsivästä potilasta 16 seulottiin tutkimukseen ja 13 tutkittavaa suoritti tutkimuksen loppuun, 7 hoito- ja 6 kontrolliryhmässä. Tutkimus oli satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu. Tutkittavien unen laatua seurattiin ensin viikon ajan unipäiväkirjan ja visuaalisen analogisen asteikon avulla, minkä jälkeen hoitoryhmä käytti 25 mg ketiapiinia iltaisin kahden viikon ajan, kontrolliryhmä placeboa. Osin tutkittavien pienen määrän vuoksi ryhmien väliset erot unen määrässä tai sen laadun kokemisessa eivät tuottaneet tilastollisesti merkittäviä eroja, ja ryhmät olivat jo lähtökohtaisesti keskenään erilaisia. Ennen hoitoa kontrolliryhmän keskimääräinen yöuni oli 289,64 minuuttia, hoitoryhmän 222,55 minuuttia. Kontrolliryhmällä unen määrä lisääntyi 72,24 minuutilla, ketiapiiniryhmällä 124,92 minuutilla, mutta tämän jälkeenkin kontrolliryhmän keskimääräinen yöuni oli hoitoryhmää pidempi eikä eron tilastollisen merkitsevyyden p-arvo ollut kuin 0.193. Keskimääräisen nukahtamisviiveen kehitys kontrolliryhmässä oli  $71,16 - 23,72 = 47,44$  minuuttia, hoitoryhmässä  $162,65 - 96,16 = 66,50$  minuuttia, eli ketiapiiniryhmässä nukahtamisviive lyheni paljon enemmän, oli silti pidempi kuin kontrolliryhmällä eikä ero ollut merkitsevä ( $p = 0,070$ ). Tyytyväisyys unen laatuun oli suurempi hoito- kuin kontrolliryhmässä, mutta tämäkin ero oli tilastollisesti ei-merkitsevä ( $p = 0.505$ ). Hoitoryhmässä raportoitiin haittavaikutuksiksi huulten ja suun kuivuutta sekä päiväaikaista unettomuutta, mutta oireiden voimakkuutta tai yleisyyttä ei esiteltyä sen tarkemmin. Tutkimuksen lopputulemaksi esitettiin, että ketiapiini voi 25 mg:n annoksella olla lupaava lääke primäärin unettomuuden hoitoon, mutta lisää tutkimusta tarvitaan.<sup>26</sup>

Terveillä tutkittavilla, jotka eivät kärsineet unettomuudesta, on tehty kaksi mukaan kelpuutettua tutkimusta ketiapiinin unilääkevaikutuksista.<sup>27, 28</sup>

Ensimmäisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa verrattiin 50 mg ketiapiinia, 7,5 mg mirtatsapiinia ja placeboa samoilla 19 tutkittavalla. Tutkittavat olivat nuoria (18- – 35-vuotiaita) terveitä miehiä, jotka nukkuivat tutkimusolosuhteissa 3 x 3 yötä: ensimmäisenä yönä totuttautumistarkoituksessa, toisena yönä lääkkeen tai placebon kanssa ja kolmantena yönä lääkkeen tai placebon kanssa, niin että unta häirittiin koko yön ajan keskimäärin 52 desibelin (äänenvoimakkuuden vaihteluväli 32 – 77 dB) voimakkuudella nauhoitettua liikenteen meteliä. Tutkittavat kävivät läpi tämän kolmen yön sarjan läpi kolmesti eri lääkityksillä. Tutkittavien unta seurattiin polysomnografialla ja Leeds Sleep Evaluation Questionnairella (LSEQ) sekä lisäksi päiväaikaista virkeyttä Karolinska Sleepiness Scalella (KSS), Psychomotor Vigilance Taskilla (PVT), Wechslerin numero – symboli -korvaustestillä (DSST) sekä yhteenlaskusarjoilla. Ketapiini vaikutti merkittävästi moniin polysomnografian tulosmuuttujiin: unen kokonaismäärään, nukahtamisen jälkeiseen hereilläoloaikaan, heräämisten määrään sekä N1- ja N2-univaiheiden keston; kaikkiin näistä hyvää unta ajatellen suotuisasti ja sekä taustametelillä että ilman. Mirtatsapiiniin verrattuna ketiapiinin vaikutukset olivat muuten pääpiirteittäin samanlaisia, mutta unen rakenteeseen ne vaikuttivat eri tavalla: ketiapiini lisäsi N2-vaiheen unen määrää selkeästi ja merkitsevästi sekä ilman taustameteliä että sen kanssa, mirtatsapiini taas lisäsi N3-unta. REM-unen määrä ketiapiinilla placeboon verrattuna oli häiriöäänillä samantasoinen ja ilman hälyä matalampi, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi. Mirtatsapiinia käytettäessä REM-unen määrä oli samantasoinen taustametelistä riippumatta, ilman melua placeboon verrattuna vähäisempi ja melun kanssa suurempi. Subjektiiivisilla mittareilla koehenkilöt kokivat ketiapiinin helpottavan nukahtamista ja parantavan unen laatua. Hiljaisuudessa nukutun yön jälkeen ketiapiinin koettiin vaikeuttavan heräämistä enemmän kuin mirtatsapiini, ja molemmat lääkkeet laskivat koettua vireystilaa. DSST:ssä tai yhteenlaskusarjatehtävässä lääkkeet eivät merkittävästi vaikuttaneet suorituskyykyyn, mutta PVT:ssä mirtatsapiini pidensi reaktioaikaa ja lisäsi virheiden määrää merkittävästi – ketiapiinilla muutokset olivat samansuuntaisia mutteivät tilastollisesti merkitseviä. Tutkimuksen pohdintaosiossa ketiapiininikin todetaan voivan olla hyödyllinen unilääke, mutta koska mirtatsapiinilla palauttavana pidetyn syvän unen määrä on suurempi, se voi olla hyödyllisempi. Koska tutkimus oli lyhykestoinen ja tutkittavat terveitä, lisätutkimus on tarpeen, ja haittavaikutuksia käytössä on seurattava.<sup>27</sup>

Toinenkin tutkimus, jossa ketiapiinin unilääkevaikutuksia tutkittiin terveillä koehenkilöillä, oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, vaihtuvuoroinen ja placebo-kontrolloitu. Tutkimuksen kokonaisuudessaan suoritettiin 14 henkilöä, jotka kaikki olivat terveitä miehiä joilla ei ollut lääkityksiä tai kliinisesti merkittäviä terveysongelmia. Tutkimus oli toteutukseltaan pääpiirteittäin samanlainen kuin Karsten ym.:llä<sup>24</sup>, eli 3 x 3 yötä ensimmäinen totuttautuen, toinen ja kolmas lääkkeen tai placebon kanssa ja

kolmantena unta häiriten soittamalla satunnaisia 4 – 5 sekuntia kestäviä, äänenvoimakkuudeltaan 55 – 85 dB olevia pianon säveliä 30 - 90 sekuntin välein. Tutkimuslääkityksenä käytettiin ketiapiinia 25 ja 100 mg:n annoksella. Tutkimushenkilöiden unta mitattiin polysomnografialla sekä heidän subjektiivista kokemustaan unen laadusta VAS:illa ja SF-A-kyselyllä. Vaikka polysomnografiassa yleinen trendi oli, että ketiapiinin kanssa tutkittavat nukkuivat enemmän, ilman unen häiritsemistä äänen erot olivat harvoin tilastollisesti merkitseviä ja mielenkiintoisesti uni oli parempaa 25 mg:n kuin 100 mg:n annoksella. Ilman melua 25 mg ketiapiinia merkittävästi pidensi nukkumisjakson kokonaispituutta (SPT) (461,4 → 468,0 min), nukutun yön pitempää (433,3 → 449,9 min), unen tehokkuutta (90,5 → 93,8 %) ja vähensi hereillä olon osuutta SPT:stä (6.0 → 3.9 %). 100 mg:n annoksella ilman taustahälyä ainoa merkitsevä ero placeboon oli SPT (461,4 → 468,4 min). Taustahälyn kanssa ketiapiinin ero placeboon oli merkittävämpi ja tuli esille myös 100 mg:n annoksella. Taustahälyn kanssa placeboon verrattuna sekä 25 mg että 100 mg ketiapiini vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi SPT:hen (446,0 → 465,5 & 464,1 min), TST:hen (389,4 → 430,0 & 439,9 min), SE:hen (81,2 → 89,7 & 91,2 %) ja S2-viiveeseen (30,8 → 12,8 & 14,9 min). Monen muuttujan varianssianalyyseissä (MANOVA) 25 tai 100 mg ketiapiinin summamuuttujalla tilastollisesti merkitsevää ( $p < 0,05$ ) vaikutusta saatiin näkyville vielä S1-viiveeseen, hereilläoloajan, S2-unen ja REM-unen osuuteen nukkumisjakson kokonaispituudesta sekä jaksoittaisten raajaliikkeiden määrään. Tutkittavien subjektiivisessa kokemuksessa ketiapiini vaikutti merkittävästi koettuun unen laatuun ja määrään, unen laatuun vaikutus oli vähäinen mutta keston koettiin olevan keskimäärin annoksesta riippuen 34,3 tai 39,8 minuuttia. Tutkimuksen johtopäätöksissä esitetään ketiapiinin selkeästi lisäävän terveiden tutkittavien nukkumista, joskin pidempikestoisen tutkimuksen hyödyllisyys mainitaan. Tutkimus oli AstraZenecan rahoittama.<sup>28</sup>

## 3.2 Muilla kuin terveillä tehdyt tutkimukset

Spesifisti ketiapiinin unilääkekäyttöön liittyviä tutkimuksia ei ole tehty järkevästi paljon, mutta ketiapiinin vaikutusta uneen on sivuttu monissa tutkimuksissa, joissa tutkimuskysymys on käsitelty ensisijaisesti jonkin toisen vaivan tai sairauden hoitoa.

Todderin ja muiden avoimessa, ei-satunnaistetussa tutkimuksessa ketiapiinin vaikutusta testattiin 27 potilaalla, 14 miehiä ja 13 naisia, joilla oli vaikeaksi luokiteltava masennustila johon aiemmat monilääkehoidot olivat olleet tehottomia. Tutkittavista 21:llä masennus oli tavanomaista, kuudella bipolaarista. Kontrolliryhmänä oli 27 iän ja sukupuolen osalta vastaavaa tervettä henkilöä. Tutkimusprotokollassa tutkittavien olemassaoleva lääkitys purettiin kahdessa päivässä, minkä jälkeen heille aloitettiin venlafaksiini (ja yhdessä tapauksessa



essitalopraami) kliinisen vasteen mukaan säädettävällä annoksella. Samalla heille aloitettiin ketiapiini 50 tai 100 mg päiväannoksella, jota saatettiin nostaa 300 mg:aan ensimmäisen viikon ja 800 mg:aan koko tutkimuksen aikana. Muita lääkkeitä tutkittavilla ei ollut käytössä. Seurantatutkimus kesti neljä viikkoa, hoitoryhmään kuuluvien unta rekisteröitiin ensimmäisen ja viimeisen viikon ajan sekä edeltävät kaksi päivää, jona aiempi lääkitys oli ajettuna alas. Kontrolliryhmään kuuluville otettiin aktigrafia seitsemän päivän välein. Tutkittavilta mitattiin aktigrafialla unen määrää, nukkumistehokkuutta ja nukahtamisviivettä, minkä lisäksi viikoittain tutkittavat arvioivat nukkumistaan itse Pittsburgh Sleep Quality Indexillä, jossa 19:llä kohdalla mitataan seitsemää unen laadun komponenttia. Yksittäisten kohtien ja näistä saatavien seitsemän yhdistelmäkomponentin vastausasteikko on 0 – 3, kyselyn kokonaispistemäärän skaala on 0 – 21, ja pienempi pistemäärä tarkoittaa parempaa unen laatua. Tutkimuksessa seurattiin myös potilaiden masennusoireiden muutoksia HAM-D-21-asteikolla. Ketapiinin vaikutus tutkimusryhmäläisten uneen jäi tutkimuksessa vähäiseksi: Kahden päivän aikana edellisen lääkityksen lopettamisen ja ketiapiinin aloittamisen välillä tutkittavien uni oli aktigrafian mittareilla hyvin samanlaista kuin ketiapiinia käyttäessäkin, kuten myös ensimmäisellä että neljännellä tutkimusviikolla. Tilastollisesti ainoa merkitsevä ero nukahtamisviiveessä oli sekin minuuttimääriä katsoen lähes olematon: alun kahden päivän keskimäärin 13,3 minuutista ensimmäisen viikon 11,1:een ja neljännellä viikolla 15,6:een.<sup>29</sup>

Kontrolliryhmä, joka siis poikkesi tutkimusryhmästä paitsi tutkimuslääkityksen poissaolon, myös masennusdiagnoosittomuuden osalta, nukkui taas koko tutkimuksen ajan merkitsevästi vähemmän kuin tutkimusryhmä, ja heidän nukahtamisviiveensä oli pienempi ja unitehokkuutensa vähäisempi. Subjektiiivisessa PSQI-kyselyssä tutkittavat kuitenkin kokivat unen laatunsa paranevan koko tutkimuksen ajan, sekä päiväaikaisen väsymyksensä vähenevän – kontrolliryhmän PSQI-vastauksia ei tutkimuksessa esitellä. Mielenkiintoisesti tutkimusryhmäläisten masennusoireisto lieventyi tutkimuksen aikana huomattavasti: tutkimuksen alussa keskimääräinen HAM-D-pistemäärä oli 20,2 ja neljän viikon jälkeen 9,4. 12:lla tutkimusryhmäläisellä pistemäärä laski yli puolella, mutta heidän ja 15:n muun välillä ei ollut merkitseviä eroja sen enempää aktigrafia- ja PSQI-vastauksissakaan. Ketapiinin vaikutusta unen määrään tai laatuun ei tutkimuksessa tullut esille, osin tutkimusasetelmankaan vuoksi. Tutkimuksessa esille nousi sen sijaan subjektiivisen PSQI-pistemäärän merkittävä paraneminen, vaikka aktigrafialla mitatut suureet pysyivätkin ennallaan.<sup>29</sup>

Potvin ja muut tutkivat satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa placebokontrolloidussa 12 viikon tutkimuksessa ketiapiinin vaikutusta naisfibromyalgiapotilaille. 51 tutkittavasta 25 satunnaistettiin tutkimusryhmään ja 26 kontrolliryhmään. Tutkittavien aiempi lääkitys pidettiin tutkimuksen ajan ennallaan. Depotmuotoinen ketiapiini aloitettiin 3 päivän ajan 50 mg, 4 päivän ajan 100 mg annoksella ja tämän jälkeen annostelu oli joustava siedettävyyden ja terapeuttisen vasteen mukaisesti, kuitenkin korkeintaan 300 mg päivässä. Viimeisellä

tutkimusviikolla keskimääräinen annos oli  $132,3 \pm 78,6$  mg Päähuomio tutkimuksessa oli lääkityksen vaikutuksissa fibromyalgiaoireisiin, joita mitattiin FIQ-kyselyllä, mutta toissijaisesti seurattiin myös Hamiltonin masennus- ja ahdistusasteikkoja, CGI-S:ää sekä unen laatua subjektiivisella PSQI:llä. Myös EKG, TVK, veren rasvat ja maksaentsyymit mitattiin tutkimuksen alussa ja lopussa. PSQI-vastaukset otettiin tutkimuksen alussa sekä tutkimusviikoilla 6 ja 12.

Tutkimustuloksissa ainoat tilastolliset muutokset ketiapiiniryhmän alku- ja lopputilanteiden välillä olivat fibromyalgiaoirekysely FIQ, jonka muutos oli suhteellisen pieni ( $59,7 \rightarrow 54,5$ ,  $p = 0,041$ ) eikä se placeboryhmän muutokseen ( $63,8 \rightarrow 61,3$ ) verrattuna ollut tilastollisesti merkitsevä. PSQI-pistemäärä sen sijaan laski tutkimusryhmällä, keskiarvo  $12,0 \rightarrow 8,6$  ( $p = 0,03$ ), siinä missä placebo-ryhmässä se oli sekä tutkimuksen alussa että lopussa  $12,8$  (ryhmien välisten muutosten vertailu mixed ANOVA  $p=0,009$ ). FIQ-kyselyssä levänneisyyttä, ahdistuneisuutta ja masentuneisuutta mittaavat alakohdat olivat myös parantuneet tilastollisesti merkittävästi, tosin lukuja ei avata artikkelissa sen enempää. Otetuissa laboratorionkokeissa ketiapiiniryhmällä plasman triglyseridit nousivat  $1,6 \rightarrow 1,9$  ( $p = 0,007$ ) ja HDL laski  $1,5 \rightarrow 1,3$  ( $p = 0,05$ ), muita tilastollisesti merkitseviä tai lähes merkitseviä muutoksia ei ollut.<sup>30</sup>

Litten ja muut tutkivat ketiapiinin vaikutusta runsaasti juoviin DSM-IV:n diagnoosikriteerien mukaisiin alkoholiriippuvaisiin. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu ja placebo-kontrolloitu, se kesti 12 viikkoa ja siihen osallistui 218 tutkittavaa. Päättökäytöksenä olivat muutokset tutkittavien alkoholin käytössä, mutta ketiapiinin vaikutusta uneen seurattiin PSQI:lla, joka mitattiin lähtötilanteessa ja tutkimusviikoilla 4, 8 ja 12. Kaikki tutkittavat saivat yhdeksänosaisen Medical Management -intervention, tutkimusryhmäläisten depot-muotoinen ketiapiiniannostus nostettiin ensimmäisen kahden viikon aikana tavoiteannokseen 400 mg, jota pyrittiin ylläpitämään tutkimusviikon 11 loppuun asti, mutta mikäli annos ei ollut siedetty, sitä voitiin laskea vähimmillään 50 mg:aan päivässä. Keskimääräinen päiväannos tutkimusryhmässä oli 327,7 mg. Viikon 12 aikana tutkimuslääkitys purettiin. Juomismuuttujissa ei tullut esille merkitsevää eroa ketiapiini- ja placebo-ryhmien välillä, mutta vaikutus uneen ja masentuneisuuteen oli merkitsevä placebo- ja ketiapiiniryhmissä arvot lähtö- ja loppuvaiheessa ja ryhmien eron p-arvo: PSQI  $7,1 \rightarrow 5,1$ ,  $7,0 \rightarrow 4,1$ ,  $p = 0,009$ ; MADRS  $5,8 \rightarrow 4,1$ ,  $4,7 \rightarrow 2,8$ ,  $p = 0,01$ ). Haittavaikutukset olivat ketiapiiniryhmässä selvästi yleisempiä kuin placebo-ryhmässä, ja niistä kaksi selkeästi yleisintä olivat uneliaisuus (34 %) ja kuiva suu (32 %). Tutkimuksessa todettiin ketiapiinin voivan auttaa univaikeuksiin, vaikka tutkittavien univaikeuspisteet olivatkin lähtötilanteessa melko lähellä normaalilukemia.<sup>31</sup>

Chakravorty ja muut tutkivat ketiapiinin vaikutusta uneen alkoholiriippuvaisilla kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa 8 viikon tutkimuksessa. Tutkittavia oli 20, heillä oli vuoden aikana todettu alkoholiriippuvuus mutta he olivat ennen tutkimuksen alkua olleet ainakin kuukauden raittiina. Depotmuotoinen ketiapiiniannostus nostettiin viikossa 400 milligrammaan ja tutkimusviikolla 8 annos ajettiin alas. Kaikki tutkittavat saivat myös lääketieteellistä neuvontaa ja interventioita raittiuden tukemiseksi. Unen laatua mitattiin polysomnografialla ennen tutkimusta ja tutkimusviikolla 8, subjektiivista unen laatua PSQI:lla kahden viikon välein ja insomni severity indexillä (ISI) neljän viikon välein. Päiväaikaista vireyttä mitattiin Psychomotor vigilance taskilla tutkimuksen alussa ja tutkimusviikolla 9, psyykkisiä oireita mitattiin Mini International Neuropsychiatric Interview'llä tutkimuksen alussa, Patient Health Questionnaire-9:llä ja BAI:lla tutkimuksen alussa ja viikoilla 4 ja 9. Pienestä otoskoosta (10 tutkittavaa per ryhmä) johtuen tuloksissa selviltä näytävät vaikutukset eivät kuitenkaan useimmissa kohtaa ole tilastollisesti merkitseviä, ja todennäköisesti samasta pienen otoskoon esille jättämän satunnaisuuden vaikutuksen syystä joidenkin muuttujien kohdalla ketiapiinin vaikutus näyttää päinvastaiselta kuin muissa tutkimuksissa; esimerkiksi ketiapiiniryhmässä nukahtamisviive lyhenemisen sijaan piteni hoidon myötä. Ainoa tilastollisesti merkitsevä vaikutus polysomnografiassa oli nukahtamisen jälkeisen hereilläoloajan lasku minuutteina (ketiapiiniryhmä 101,07 → 60,71, placeboryhmä 61,17 → 66,99,  $p = 0,03$ ). Subjektiivisista mittareista PSQI:lla mitattuna lääkitys tai aika kumpikaan eivät vaikuttaneet unettomuuteen. ISI:llä saatiin ketiapiiniryhmän sisällä näkyville ajan funktiona vaikutus unettomuusoireiden lievenemiseen ( $p = 0,04$ ), mutta kun toiminnanvajausta ja unettomuutta mittaavat kysymykset erotettiin omiksi kategorioikseen, ja muutoksia ajan myötä tutkittiin monitekijäanalyysillä molemmissa ryhmissä, ketiapiinin vaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Juomiseen, juomismielitekoihin tai vireyteen lääkityksellä ei ollut merkitsevää vaikutusta.<sup>32</sup>

Ray ja muut tutkivat ketiapiinin vaikutuksia alkoholisteilla ensisijaisesti juomishimoon ja kokemukseen juopumuksesta sekä toissijaisesti myös kokemukseen unettomuudesta kaksoissokkoutetussa placebokontrolloidussa 20 tutkittavalla tehdyllä tutkimuksessa. Tutkimuksen suoritti loppuun asti placebo-ryhmästä yhdeksän ja ketiapiiniryhmästä kuusi tutkittavaa. Ketapiiniryhmäläisten lääkitys oli 400 mg päivässä ja tutkimus kesti kuusi viikkoa, joista ensimmäinen ja kuudes viikko menivät lääkityksen nostamiseen ja laskemiseen ja viikot 2 – 5 stabiililla lääkityksellä. Lääkitysviikoilla 2 ja 4 tutkittavat saivat myös joko suolaliuos- tai etanoli-infuusion, jolla veren alkoholipitoisuus nostettiin korkeimmillaan 0,13 promilleen eli grammaan alkoholia litrassa verta. Tutkittavat vastasivat viikoittain kyselyihin mm. alkoholinhimosta, mielialasta ja unettomuudesta, jota mitattiin

PSQI:lla. Tutkimuksessa ketiapiini- ja placeboryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa PSQI-pistemäärissä.<sup>33</sup>

## 4 Tulokset ja pohdinta

Ketiapiinin unilääkekäytöstä tehdyt tutkimukset päättyivät kaikki samankaltaisiin lopputuloksiin: ketiapiini näyttää olevan lupaava tai hyödyllinen unilääke, mutta lisää tutkimusta tarvitaan. Myös tutkimuksissa, joissa ei tutkittu ensisijaisesti ketiapiinin vaikutusta unettomuuteen, ketiapiini useimmiten paransi tutkittavien nukkumista tai kokemusta unen laadusta, joskin yhdessä tutkimuksessa tutkittavien PSQI:lla mitattu subjektiivinen kokemus unesta parani, vaikka aktigrafialla mitattuna ketiapiini ei heidän nukkumiseensa vaikuttanutkaan.<sup>29</sup> Farmakologian näkökulmasta ketiapiinin ja sen metaboliitin norketiapiinin voimakas antagonistinen H<sub>1</sub>-histaminerginen vaikutus tarjoutuvat selitykseksi ketiapiinin väsyttävälle vaikutukselle. Yhdessä terveillä tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa polysomnografiamenttien mukaan pieniannoksinen mirtatsapiini toimisi unilääkkeenä jotakuinkin yhtä tehokkaasti kuin ketiapiinikin, mutta mirtatsapiinilla syvän N3-unen osuus kokonaisuudesta on suurempi kuin ketiapiinilla ja näin ollen se voisi olla ketiapiiniin verrattuna parempi vaihtoehto unettomuuden hoidossa.<sup>27</sup>

Katsauksessa käsitellyistä tutkimuksista miltei kaikki oli tehty melko pienellä määrällä tutkittavia: usein n jäi alle 20:n, vain kahdessa tutkimuksessa tutkittavia oli yli 50; toisessa 51<sup>30</sup>, toisessa 218<sup>31</sup>. Näin pienillä tutkimusotoksilla satunnaisvaihtelun merkitystä ei saada eliminoitua järin hyvin, ja tilastollisesta merkitsevyydestä nousevaa todistusvoimaa ei synny. Kuten tutkimustenkin diskussio-osiossa todetaan: ketiapiini vaikuttaa lupaavalta lääkeltä unettomuuden hoidossa, mutta lisätutkimusta tarvitaan. Valitettavasti unen tutkiminen isoilta tutkittavien joukoilta on resurssi-intensiivistä: unen laatua ei voida mitata verikokeilla tai välttämättä kovin luotettavasti potilaiden itsearviointikyselyillä. Unen laadun mittaamisen kultainen standardi unipolygrafia on raskas ja kallis toteuttaa; ranneaktigrafiasta voisi olla sille jonkinlaiseksi kelvolliseksi korvikkeeksi. Tarvittavien tutkimusten toteutumisesta tekee epätodennäköistä se, että ketiapiinin hitaasti erittyvän valmistemuodonkin patentti on erääntynyt Yhdysvalloissa 2017, ja markkinoilla on lukuisia generisiä valmisteita.<sup>34</sup> Unilääkeindikaatioon vaadittavien mittavien tutkimusten tekeminen vaatisi suurta taloudellista panostusta, mutta tapauksessa jossa ketiapiini olisi todistetusti tehokas ja haitoiltaan hyväksyttävä lääke unilääkekäytössä, yksikään kaupallinen toimija ei saisi taloudellista hyötyä uudesta indikaatiosta. Yksityisen toimijan taloudelliset insentiivit tutkia ketiapiinia unilääkkeenä ovat kapitalismin puitteissa olemattomat ja on hyvin mahdollista, että riittävää tutkimusnäyttöä ketiapiinin hyödyllisyydestä unilääkkeenä ei saada, koska sen vaatimia tutkimuksia ei tehdä.

Nykytilanne unettomuuden hoidon suhteen on epätydyttävä: unettomuus on yleistä, lääkkeettömien hoitojen saatavuus vähintäänkin vaihtelee paikallisesti, hoitosuositusten vastaiset pitkäaikaiset bentsodiatsepiiniunilääkitykset eivät ole

mitenkään harvinaisia ja mm. ketiapiinia ja mirtatsapiinia käytetään unilääkkeenä ilman virallista indikaatiota. Bentsodiatsepiinien korkea riippuvuuspotentiaali ja haitat ovat kiistattomia, ja niitä vasten punnittuna ketiapiini voi olla tyydyttävä vaihtoehto, vaikka silläkin on merkittävät haittavaikutuksensa, kuten painonnousu ja triglyseridiarvojen nousu. Vähintään tilanteessa, jossa ketiapiinin käytölle on virallinenkin indikaatio, sen unilääkekäyttö voi olla perusteltua. Sellaisten potilaiden, joilla ei ole bipolaarihäiriötä tai psykoosisairautta, kohdalla ketiapiinin käyttöä on pohdittava tapauskohtaisesti, eri hoitovaihtoehtojen haittoja toisiaan vastaan arvioiden.

# Lähteet

1. Tautiluokitus ICD-10, 3.painos. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2011 (viitattu 19.10. 2020). Saatavilla internetissä: <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201205085423>
2. Unettomuus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 12.06.2020). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
3. Hublin, Christer 2020: Unettomuus. Teoksessa Lääkärin käsikirja. Duodecim, Helsinki. Viitattu 12.6. 2020. Saatavilla internetissä <https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/ykt00836>
4. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Psychiatry. 2016;16(1):375.
5. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. Biol Psychiatry. 1996
6. Kajaste, Soili 2015. Unettomuushäiriön lääkkeetön hoito - keskeiset periaatteet. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 15.06.2020). Saatavilla internetissä <https://www.kaypahoito.fi/nix01075>
7. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2020: Lääkekulutus vuosina 2016–2019 (viitattu 15.6. 2020) Saatavilla internetissä <http://raportit.nam.fi/raportit/kulutus/laakekulutus.htm>
8. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2010: Suomen Lääketilasto 2009 (viitattu 16.6. 2020) Saatavilla internetissä [https://www.fimea.fi/documents/160140/753095/18098\\_Laaketilasto2009\\_nettil.pdf](https://www.fimea.fi/documents/160140/753095/18098_Laaketilasto2009_nettil.pdf)
9. López-Muñoz F, Alamo C. Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. Front Psychiatry. 2013;4:102.
10. Al Jurdi RK, Dixit LA, Sajatovic M. Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010;6:29-35.
11. Huthwaite M, Tucker M, McBain L, Romans S. Off label or on trend: a review of the use of quetiapine in New Zealand. N Z Med J. 2018;131(1474):45-50.
12. Pharmaca Fennica. Helsinki, Lääketietokeskus oy, 2018. (viitattu 2.6. 2020) Saatavilla internetissä [https://www.terveysportti.fi/apps/laake/selaus/22190/spc/fi#10\\_2955517](https://www.terveysportti.fi/apps/laake/selaus/22190/spc/fi#10_2955517)

13. Voipio, Tinna. Lääkkeiden luokitus (ATC) ja määritellyt vuorokausiannokset (DDD) : 2018. Kuopio: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Saatavilla internetissä <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2019123149481>
14. Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CC, Bruggeman R, Lancel M. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in The Netherlands. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):468-470.
15. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*. 2012;200(5):393-398.
16. Andrulyte M, Bjerrum OJ. Identifying Off-Label Prescriptions Through Data Mining in Danish Community Pharmacy Servers: An Exploratory Study on Desmopressin, Diclofenac, Fucidin, Mirtazapine and Quetiapine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):155-160.
17. Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF, Slørdal L. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004-2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1173-1179.
18. Tanne JH. AstraZeneca pays \$520m fine for off label marketing. *BMJ*. 2010;340:c2380.
19. Mezhebovsky I, Mägi K, She F, Datto C, Eriksson H. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(6):615-625.
20. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(1):40-54.
21. Stein DJ, Bandelow B, Merideth C, Olausson B, Szamosi J, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalised anxiety disorder: an analysis of pooled data from three 8-week placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(8):614-628.
22. Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggens I, Baldytcheva I, Eriksson H. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):418-428.
23. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder.

Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(3):305-320.

24. Zhornitsky S, Potvin S, Motesafi H, Dubreucq S, Rompré PP, Stip E. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(4):183-192.

25. Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother.* 2012;46(5):718-722.

26. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(6):729-734.

27. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31(3):327-337.

28. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;174(3):421-429.

29. Todder D, Caliskan S, Baune BT. Night locomotor activity and quality of sleep in quetiapine-treated patients with depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(6):638-642.

30. Potvin S, Morin M, Cloutier C, Gendron A, Bissonnette A, Marchand S. Add-on treatment of quetiapine for fibromyalgia: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):684-687.

31. Litten RZ, Fertig JB, Falk DE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(3):406-416.

32. Chakravorty S, Hanlon AL, Kuna ST, et al. The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(3):350-354.

33. Ray LA, Chin PF, Heydari A, Miotto K. A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;217(3):341-351.

34. AstraZeneca. US District Court finds SEROQUEL XR® formulation patent valid and infringed. *Lehdistötiedote* 30.3. 2012, viitattu 15.10. 2020 saatavilla internetissä <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2012/US-District-Court-finds-SEROQUEL-XR-formulation-patent-valid-and-infringed-30032012.html#>