

Jesper Ekelund

Markkinoille tulossa ”mullistava” masennuslääke – ainoa uutuuks on antolaite, eikä sekään ole uusi

Euroopan lääkevirasto myönsi jouluna 2019 myyntiluvan intranasaalisesti otettavalle esketamiinivalmisteelle hoitoresistentin masennuksen hoitoon. Esketamiini on raseemisen ketamiinin aktiivinen S-enantiomeeri. Analytiikat ennustavat valmisteelle jymymenestystä ja miljardien tuottoa. Valmis- teesta tulee huomattavasti kalliimpi kuin mis- tään aikaisemmasta psykoaktiivisesta lääkkees- tä, ja hoito maksaa jopa kymmeniä tuhansia eu- roja vuodessa potilasta kohden. Ketamiinin an- tidepressiivinen vaikutus on tunnettu ainakin vuodesta 2000, jolloin julkaistiin ensimmäinen pieni satunnaistettu kliininen tutkimus sen käytöstä hoitoresistenttiin masennukseen (1).

Suoneen annettava S-ketamiini on käytössä useassa yliopistosai- raanhoitopiirissä Suomessa hoito- resistenttiin masennukseen (off-label-käyttöä). Ketamiini on todettu tehokkaaksi ja turvallisek- si masennuksen hoidossa monessa tutkimuk- sessa, ja hoidosta on tehty meta-analyysejakin (2,3). Ketamiini vaikuttaa sitoutumalla antago- nistina glutamaatti-välittäjäaineen N-metyyli-d- aspartaatti (NMDA) -reseptoriin.

Uuden valmisteen keskeinen myyntilupa- tutkimus (clinicaltrials.gov: NCT02418585) sisälsi 223 potilasta, jotka olivat resistenttejä muille masennuslääkkeille. Montgomery-Ås- bergin masennusasteikolla (MADRS) arvioitu- na heidän masennuspisteensä olivat tutkimuk- sen alussa 37, mikä vastaa vakavaa masennusta. Pisteiden vähenemisen ero lääke- ja lumeryh- mien välillä oli neljä pistettä ja eron 95 %:n

luottamusväli -7,3 ja -0,6. Tämän tutkimuksen perusteella vaikutuskoko on neljän viikon ku- luttua 0,29 (Cohenin d-luku) eli pieni. Yleensä vaikutuskoko 0,29 ei ole havaittavissa ”paljaalla silmällä” vaan vaatii tilastollista analyysia. Mis- tään mullistavasta hoidosta ei siis ole kyse, vaik- ka isompia vaikutuskokoja on raportoitu, kun on tutkittu akuuttia vastetta tuntien kuluttua suoneen annetusta infuusiosta.

Ketamiini syntetisoitiin jo vuonna 1962, ja se sai Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkeviras- ton (FDA) hyväksynnän anesteettina vuonna 1970. Nyt markkinoille tulevan val- misteen ainoa ”uutuuks” on nasaali- nen antotapa aikaisemman suonon- sisäisen käytön sijasta. Tämä ei kui- tenkaan ole mikään innovaatio, sillä nasaalinen antotapa on jopa yleisin ketamiinin viihdekäytössä.

Nasaalisen annoksen biologinen hyötyosuus on myyntilupatutkimuksen mu- kaan 48 %, kun se aikaisemmissa tutkimuksissa on ollut 25–50 % (4). Ketamiinin huippupitoi- suus plasmassa saavutetaan 20–40 minuuttia viimeisen annoksen jälkeen. Toistettuina int- ranasaalisina annoksina annettuna ketamiinin plasmapitoisuus-käyrä on lähes identtinen ny- kyään käytössä olevan 40 minuutin infuusion kanssa.

Ketamiini on voimakas psykoaktiivinen aine, jolla on monta haittavaikutusta. Yleisimmät eli noin 30–60 %:lle käyttäjistä ilmaantuvat hai- tat ovat pahoinvointi ja sedaatio sekä disso- siaatio-oireet eli esimerkiksi epätodellinen olo, ruumiista irtautumisen kokemus tai ajan- tajan muutokset. Osalla hoidetuista (8–17 %)

Väärinkäyttö- mahdollisuuksien takia ketamiinin käyttö on syytä aloittaa hyvin varovaisesti

systolinen verenpaine nousee merkittävästi (> 40 mmHg). Vakavin ketamiiniin, erityisesti sen polikliiniseen käyttöön, liittyvä vaara on kuitenkin väärinkäytön mahdollisuus. Ketamiiniin päihdekäyttö on ollut merkittävä ongelma niin Yhdysvalloissa kuin Kaakkois-Aasiassakin. Viihdekäytössä tavoitellaan aineen dissosiativisia ja hallusinoogeenisia vaikutuksia.

Yhdysvalloissa yhden 28 mg:n annoksen hinnaksi tulee 295 dollaria. Yhden hoitokerran aikana potilas saa 2–3 annosta (56–84 mg) viiden minuutin välein. Akuuttivaiheen (viikot 1–8) hoidon kokonaishinnaksi tulee näin 7080–10 325 dollaria ja ylläpito-hoidon hinnaksi vuodessa 15 340–46 020 dollaria. Vertailun vuoksi yksi 28 mg:n annos suonensisäiseen käyttöön tarkoitettua esketamiinia maksaa alle kuusi euroa eli 50 kertaa vähemmän.

Yleisen masennuslääkkeen sitalopraamin kohdalla vuoden hoidon hinta on 27,55 euroa ennen Kela-korvausta. Euroopassa intranasaalisen esketamiinin hintaneuvottelut ovat vielä kesken, mutta alustavasti on puhuttu samasta suuruusluokasta kuin Yhdysvalloissa.

Nyt markkinoille tulossa oleva esketamiinin antolaite ei tuo hoitoon mitään uutta. Tästä huolimatta uuden valmisteen hinnaksi tulee jopa kymmeniä tuhansia euroja vuodessa, mitä täytyy pitää patentti- ja myyntilupaprosessin vakavana epäonnistumisena. Niin ketamiini kuin nenäsumuttimetkin ovat vanhoja keksintöjä. Markkinoille tulevaa valmistetta täysin vastaavana vaihtoehtona on antaa markkinoilla jo olevaa esketamiinin infuusionestettä nenään tavalliseen ruiskuun liitettävällä sumuttimella. Toivonkin, että Suomessa otetaan käyttöön ja samalla tutkitaan tieteellisesti tällaista vaihtoehtoa mahdollisimman laajasti hyödyntämällä tulevaa laaturekisteriä.

Tästä uudesta masennuslääkemarkkinoiden valmisteesta ei siis kannata innostua liikaa.

Ketamiini on voimakas psykoaktiivinen aine, jonka väärinkäyttömahdollisuudet ovat merkittävät. Globaalien masennuslääkemarkkinoiden arvo oli vuonna 2018 yli 12 miljardia vuodessa. 1990- ja 2000-luvuilla kehitettyjen masennuslääkkeiden patentit ovat umpeutuneet ja lääkehoitojen hinta mitätön. Nyt julkinen keskustelu on ehkä taitavasti mutta ainakin uusia lääkkeitä tutkivien lääkeyritysten kannalta onnekaasti ohjattu näiden lääkkeiden vaikuttavuutta vähäntelevään suuntaan, ja uusia avauksia odotetaan suurella innolla. Niin psilosybiini, metyleenidioksimetamfetamiini (MDMA, ekstaasi) kuin ketamiinikin ovat vanhoja psykoaktiivisia aineita, joihin asetetaan suuria toiveita ihmisten tekijöinä. Näiden aineiden tutkiminen on tieteellisesti mielekästä. Erityisesti modernien kuvantamismenetelmien avulla voidaan tuottaa uutta tietoa niiden vaikutusmekanismeista ja mahdollistaa uusien hoitojen kehittäminen. Väärinkäyttömahdollisuuksien takia ketamiinin käyttö on syytä aloittaa hyvin varovaisesti, vain yliopistoklinikoiden yksiköissä, kunnes laajempaa empiiristä näyttöä kertyy.

On odotettavissa, että nasaalista esketamiinia markkinoidaan mullistavana hoitona hyvin aktiivisesti. Sitä se ei ole. Toivottavasti emme joudu 20 vuoden kuluttua lukemaan seuraavasta opioidiepidemian kaltaisesta katastrofista tämän valmisteen markkinoille tulon seurauksena. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Berman RM, Cappiello A, Anand A, ym. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–4.
2. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, ym. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856–64.
3. Xu Y, Hackett M, Carter G, ym. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19. DOI: 10.1093/ijnp/pyv124.
4. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* 2008;182:313–33.



JESPER EKELUND, LT, psykiatrian erikoislääkäri, eMBA
Psykiatrian professori, Turun yliopisto
Toimialajohtaja, TYKS, psykiatria

SIDONNAISUDET
Ei sidonnaisuuksia

Pääkirjoitusta on korjattu 27.2.2020. Tarkennettu uuden valmisteen vaikuttavaksi aineeksi esketamiini, lisätty maininta off-label käytöstä suoneen annettavan hoidon yhteydessä, täsmennetty kuvattu tutkimus keskeiseksi myyntilupatutkimukseksi, poistettu sana ”vakavaa” virkkeestä, jossa kuvattu ketamiinin haittavaikutuksia sekä korjattu prosenttiosuus potilaista, joilla systolinen verenpaine nousi merkittävästi.