

Buprenorfiinin vaikutus itsetuhoisuuteen

Kandidaatintutkielma

Katariina Kuusivaara

Ohjaaja: Jukka Leppänen

Turun yliopisto

Yhteiskuntatieteellinen tiedekunta

Psykologian ja logopedian laitos, Psykologia

18.5.2025

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Psykologian ja logopedian laitos / Yhteiskuntatieteellinen tiedekunta

KUUSIVAARA, KATARIINA: Buprenorfiinin vaikutus itsetuhoisuuteen

Kandidaatintutkielma, 32 s.

Psykologia

Toukokuu 2025

Kiinnostus buprenorfiinia kohtaan itsetuhoisuuden hoidossa on kasvanut viime vuosina, sillä opioidijärjestelmä on yhä enemmän yhdistetty itsetuhoisuuden neurobiologiaan. Itsetuhoisuus ilmiönä linkittyy psyykkiseen kipuun, ja opioidijärjestelmällä on esitetty olevan keskeinen merkitys fyysisen kivun lisäksi psyykkisen kivun ilmenemisessä. Tällöin opioidijärjestelmään vaikuttaminen saattaisi olla itsetuhoisuudelle spesifi ja tehokas hoito. Tässä systematisoidussa kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltiin satunnaistettuja ja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa oli tutkittu buprenorfiini- tai buprenorfiini-samidorfaani-hoidon vaikutusta itsetuhoisuuteen masennuksesta ja/tai itsetuhoisuudesta kärsivässä populaatiossa. Osalla tutkimushenkilöistä oli samanaikainen opioidipäihdehäiriö. Tutkimusartikkelien haku suoritettiin tietokannoista PubMed, APA PsycInfo, APA PsycArticles, MEDLINE ja CINAHL. Sisäänottokriteerien pohjalta katsaukseen valikoitui kahdeksan artikkelia, joista yksi sisälsi kaksi erillistä tutkimusta.

Katsauksessa havaittiin useissa tutkimuksissa itsetuhoisuuden vähentyneen, mutta tutkimusten heterogeenisyyden takia aineistosta ei ollut mahdollista johtaa yksiselitteisiä johtopäätöksiä. Buprenorfiini-samidorfaani-yhdistelmähoidon addiktio- ja väärinkäyttöriski oli pienempi kuin pelkän buprenorfiinin tapauksessa, mikä paransi hoidon turvallisuusprofiilia lisäten käyttömahdollisuuksia. Pelkän buprenorfiinin osalta addiktio- ja väärinkäyttöriskin liittyvä raportointi oli rajallista katsaukseen sisältyneissä tutkimuksissa. Tulokset viittaavat siihen, että buprenorfiinilla saattaa olla terapeuttista potentiaalia erityisesti sekä opioidipäihdehäiriön että itsetuhoisen käyttäytymisen samanaikaisessa hoidossa. Tulokset ovat lupaavia, mutta jatkotutkimusta tarvitaan buprenorfiinin kliinisen käyttöpotentiaalain selventämiseksi itsetuhoisuuden hoidossa.

Asiasanat: buprenorfiini, itsetuhoisuus

Sisällys

1 Johdanto.....	1
1.1 Itsetuhoisuus ja sen hoito	1
1.2 Psykkinen kipu itsetuhoisuudessa.....	2
1.3 Endogeeninen opioidijärjestelmä itsetuhoisuudessa.....	3
1.4 Buprenorfiinin keskeisimmät ominaisuudet	4
1.5 Tutkimuskysymykset	6
2 Menetelmät	7
2.1 Aineiston hankinta	7
2.2 Aineiston luokittelu.....	9
3 Tulokset.....	10
3.1 Tutkimuksen aineisto	10
3.2 Hoidon turvallisuus.....	16
3.3 Käytetyt itsetuhoisuutta kartoittavat mittarit.....	16
3.4 Buprenorfiinin vaikutus itsetuhoisuuteen	18
3.4.1 Buprenorfiini ilman samidorfaania	23
3.4.2 Buprenorfiini yhdistettynä samidorfaaniin	24
4 Pohdinta	26
4.1 Buprenorfiini katsauksen ulkopuolelle jääneissä kokeellisissa tutkimuksissa.....	27
4.2 Buprenorfiini opioidipäihdehäiriön ja itsetuhoisuuden hoidossa.....	27
4.3 Reseptoridynamiikka suhteessa aiempaan teoriaan	29
4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset	30
4.5 Johtopäätökset.....	31
Lähteet	33
Liite.....	48

1 Johdanto

Itsemurhia tapahtuu vuosittain arviolta yli 700 000 maailmanlaajuisesti, ja 15–29-vuotiaiden ikäryhmässä itsemurha on neljänneksi yleisin kuolinsyy (World Health Organization, 2021). Vaikka Suomessa itsemurhien määrä on puolittunut vuodesta 1990 vuoteen 2023 (Tilastokeskus, 2024), itsemurhakuolleisuus on Euroopan keskiarvoa suurempaa (Eurostat, 2020). Itsemurhayritykset ja itsetuhoisuus joko ajattelun tai toiminnan tasolla on tätäkin yleisempää, ja itsetuhoisen ajattelun elämänaikaiseksi esiintyvyydeksi maailmanlaajuisesti on arvioitu noin 10 % (Nock ym., 2008). Lisäksi itsemurhayrityksiä on esitetty tapahtuvan 20–30 kertaa itsemurhia enemmän (Nobile ym., 2020).

Itsemurhien ehkäisyyn liittyy keskeisesti itsetuhoisuuden hoito, jolloin on mahdollista vielä vaikuttaa alkaneen, mahdollisesti itsemurhaan johtavan, prosessin kulkuun. Opioideja on aikaisemmin käytetty psykiatristen sairauksien, esimerkiksi masennuksen, hoidossa ennen ensimmäisen polven masennuslääkkeiden eli monoamiinioksidaasi-inhibiittoreiden ja trisyklisten masennuslääkkeiden kehittämistä 1950-luvulla (Tenore, 2008). Masennuksen ja itsetuhoisuuden välinen yhteys huomioon ottaen on keskeistä, että hoitoresistenttiä masennusta sairastavien määrä kaikista masennuspotilaista arvioidaan olevan noin 30 % (McIntyre ym., 2023). Tarve vaihtoehtoisille lääkkeille, jotka eivät välttämättä ole monoamiinipohjaisia, on siis suuri, ja kiinnostus opioidijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, esimerkiksi buprenorfiinia, kohtaan on kasvanut sekä antidepressiivisenä että spesifisesti itsetuhoisuuteen vaikuttavana hoitona.

1.1 Itsetuhoisuus ja sen hoito

Itsetuhoisuus sisältyy masennuksen sekä ICD-10-järjestelmän (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2024) että DSM-5-järjestelmän (Uher ym., 2013) mukaisiin diagnostisiin kriteereihin, mutta masennusdiagnoosi voidaan asettaa myös ilman itsetuhoisuudesta kertovia oireita. Ilmiöiden synty ja taustamekanismi saattavat erota toisistaan, ja siten myös itsetuhoisuuden kokonaisvaltaisemman ymmärtämisen myötä sitä voitaisiin hoitaa spesifisemmillä ja tehokkaammilla tavoilla. Erilaisia hoitomuotoja on kuitenkin rajoitetusti, ja itsetuhoisille potilaille sovelletaan usein johdonmukaisesti muihin psykiatriin häiriöihin kehitettyjä lääkkeitä (Nobile ym., 2020). Systemaattisessa katsauksessa (D’Anci ym., 2019) havaittiin selkeää näyttöä itsetuhoisuuden hoidossa vain kognitiivisen käyttäytymisterapian (CBT) ja dialektisen käyttäytymisterapian (DBT) puolesta, ja farmakologisista

hoitomuodoista ketamiini ja litium näyttivät vähentäneen itsetuhoisuutta, mutta niiden käyttöä rajoittaa muun muassa vähäinen tieto haittavaikutuksista.

1.2 Psykkinen kipu itsetuhoisuudessa

Psyykkistä kipua on määritelty monin eri tavoin kirjallisuudessa, mutta eri lähteitä yhdistelevässä määritelmässä mainitaan tuntemuksen pitkäaikaisuus, kestättömyys ja epämiellyttävyys, johon liittyy keskeisellä tavalla kokemus omasta kyvyttömyydestä tai puutteellisuudesta (Meerwijk & Weiss, 2014). Masennuspotilailla psykkinen kivun tiedetään olevan vahvasti yhteydessä itsetuhoisuuteen (esim. Olié ym., 2010; Wang ym., 2024), mutta yhteys on selkeä myös erillään masennuksesta (Ducasse ym., 2017; Verrocchio ym., 2016). Ilmiöiden vain osittaista päällekkäisyyttä selittää esimerkiksi arvio siitä, että ainakin kolmasosaa toteutuneista itsemurhista ei selitä mielialahäiriö (Isometsä, 2014). Useissa tutkimuksissa psykkinen kipu on tilastollisissa analyyseissä havaittu toistuvasti parhaiten selittävän itsetuhoisuutta (DeLisle & Holden, 2009; Troister & Holden, 2012). Psykkinen kivun on myös havaittu toimivan välittäjänä masennuksen ja itsetuhoisuuden välillä (Campos & Holden, 2015; Troister & Holden, 2012) sekä masennuksen välittävän yhteyttä psykkinen kivun ja itsetuhoisuuden välillä (Gvion ym., 2015). Mahdollisia yhteyksiä ilmiöiden välillä on esitetty Kuvassa 1. Kivun kokemisen keskeistä osaa itsemurhaprosessissa on perusteltu itsemurhaviesteissä yleisesti toistuvalla perustelulla, jossa henkilö ilmaisee, ettei kykene enää kestämään kipua (Shneidman, 1993). Tähän liittyy keskeisesti itsemurhaprosessia ymmärtämään pyrkinyt teoria, jossa yksilö pyrkii pakenemaan kipua tuottavasta itsetietoisuuden tilasta itsemurhan avulla (Baumeister, 1990).

Psykkinen kivun keskeinen osa-alue on sosiaalinen kipu eli torjumisesta tai menetyksestä aiheutuvat kipukokemukset, ja näissä negatiivisen valenssin sosiaalisissa tilanteissa yleistä on subjektiivinen kokemus kivun tunteesta, joka näkyy kuvauksissa särkyneistä sydämistä ja konkreettisesta tuskasta (Eisenberger, 2015). Teoreettisesti itsemurhaprosessia on selitetty myös intersosiaalisista eli sosiaaliseen toimintaan ja ihmisten väliseen vuorovaikutukseen liittyvistä lähtökohdista (Joiner, 2005; Van Orden ym., 2010). Yksilön intersosiaalista tilannetta kuvaavien tekijöiden eli estyneen muihin kiinnittymisen sekä itsensä taakaksi muille kokemisen yhteys itsemurhariskiin on havaittu muissakin tutkimuksissa (esim. Campos & Holden, 2015), ja ne on yhdistetty erityisesti itsemurhayrityksen vakavuuteen ja kuolettavuuteen (Levi ym., 2008). Psykkisellä kivulla yleisesti (Meerwijk ym., 2012) ja sosiaalisella kivulla (Eisenberger ym., 2012) on havaittu yhteneväisyyksiä aivoalueiden

aktivoitumisessa fyysisen kipukokemuksen kanssa. Täten kipujärjestelmään vaikuttavilla tai analgesiaa indusoivilla lääkeaineilla saattaisi olla mahdollista spesifisesti vaikuttaa itsetuhoisuuteen. Esimerkiksi asetaminofeenin (parasetamoli) on havaittu vaikuttavan myös sosiaaliseen kipuun (DeWall ym., 2010).

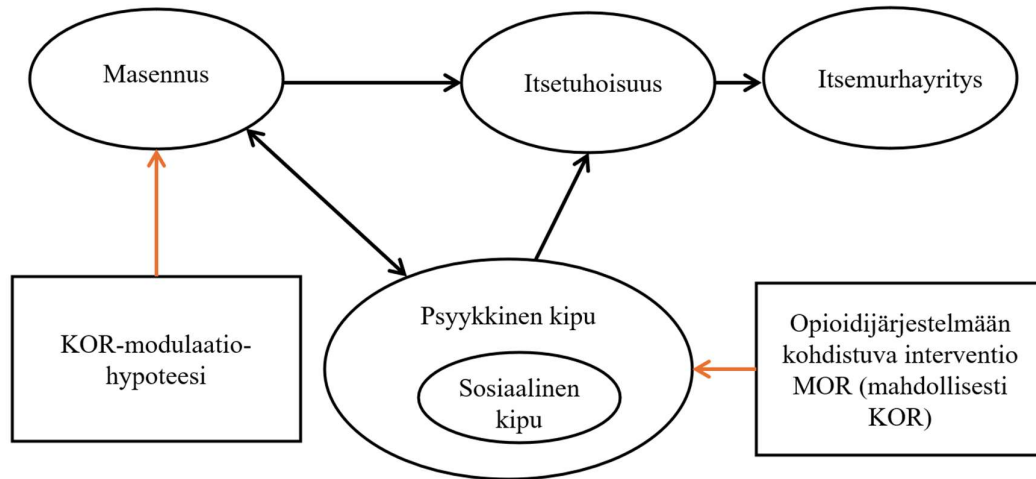
1.3 Endogeeninen opioidijärjestelmä itsetuhoisuudessa

Endogeeninen opioidijärjestelmä koostuu neljästä opioidireseptoriperheestä, joihin kuuluvat MOR (μ -opioidireseptori), KOR (κ -opioidireseptori) ja DOR (δ -opioidireseptori) sekä NOR (nosiseptiini/orfaniini FQ-reseptori) tai toiselta nimeltä ORL-1 (opioidireseptorin kaltainen reseptori-1, Ng & Dickman, 2025). Endogeenisen opioidijärjestelmän tiedetään säätelevän muun muassa kipuun liittyvää signalointia, aivojen palkkiojärjestelmän toimintaa, mielialaa ja motivaatiota (Higginbotham ym., 2022). Opioidireseptoreja ekspressoidaan sekä keskushermostossa että sen ulkopuolella (Higginbotham ym., 2022), ja geeniekspression eli geenien ilmentymisen määrän on havaittu vaihtelevan merkittävästi eri aivojen osien ja perifeeraalisten kudostyyppien välillä (Peng ym., 2012).

Itsetuhoisuuteen on liitetty keskeisenä taustamekanismina ulkopuolelle jättämisestä tai muista samankaltaisista kokemuksista syntynyt sosiaalinen kipu, johon opioidijärjestelmän on esitetty liittyvän (Nobile ym., 2020). Opioidijärjestelmän osallisuutta onkin tutkittu myös erityisesti sosiaaliseen toimintaan liittyvässä kontekstissa ja näiden välillä on havaittu erityyppisiä yhteyksiä. Masennuspotilailla on havaittu terveitä kontrolliryhmän jäseniä vähemmän suojaavaa MOR-aktivaatiota sosiaalisen hylkäämisen tilanteissa, jolloin muuttunut aktivaatio saattaa altistaa heidät sosiaaliselle kivulle (Hsu ym., 2015). Lisäksi OPRM1-geenissä, joka koodaa MO-reseptoria, on havaittu yhden nukleotidin polymorfismi (A118G), jossa G-alleelin havaittiin olevan positiivisesti yhteydessä toteutuneisiin itsemurhiin (Hishimoto ym., 2008), ja sama alleeli on yhdistetty myös lisääntyneeseen herkkyyteen kokea sosiaalista kipua sosiaalisen torjunnan yhteydessä, minkä taustalla saattaa olla lisääntynyt herkkyys kipukokemukselle (Bonenberger ym., 2015). On siis mahdollista, että opioidijärjestelmällä on keskeinen merkitys itsetuhoisuudessa juuri sosiaalisen toimintaan vaikuttavan säätelyn osalta.

Kuva 1

Eri ilmiöiden väliset mahdolliset yhteydet



Huom. Oranssi nuoli kuvaa teoriaan perustuvia interventiomahdollisuuksia. Psyykkinen kipu on välittävä tekijä masennuksen ja itsetuhoisuuden välillä, ja masennus voi välittää psyykkisen kivun ja itsetuhoisuuden välistä yhteyttä. Ilmiöiden välillä on myös suorat yhteydet eli välittäjät eivät ole välttämättömiä.

1.4 Buprenorfiinin keskeisimmät ominaisuudet

Buprenorfiini on 1960-luvulla ensi kertaa syntetisoitu opioidiryhmän lääke, jota käytetään tyypillisesti opioidiriippuvaisten korvaushoidoissa sekä kivun hoidossa (Shulman ym., 2019). Buprenorfiini eroaa farmakodynaamisilta ominaisuuksiltaan muista opioidijärjestelmään vaikuttavista aineista, mikä mahdollisesti laajentaa sen käyttöpotentiaalia lääketieteessä. Buprenorfiini sitoutuu korkealla affiniteetilla eli sitoutumisvoimakkuudella perinteisiin opioidireseptoreihin (MOR, DOR, KOR, Ng & Dickman, 2025). Buprenorfiinilla on havaittu olevan myös antidepressiivinen vaikutus, joka saattaa liittyä kappaopioidireseptoriin (KOR) kohdistuvaan antagonistiseen vaikutukseen, joka estää sen endogeenisen opioidiligandin dynorfiinin sitoutumista reseptoreihin ja siitä aiheutuvaa dysforiaa (Khan ym., 2022). Kliinistä tutkimusnäyttöä toimintamekanismin osalta löytyy jo pitkältä ajalta

lääkekehityksestä: esimerkiksi aticaprant toimii tällä mekanismilla eli se on KO-reseptoriantagonisti toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, jossa sen on havaittu vähentäneen masennusoireita standardimasennuslääkkeen lisähoitona ollen hyvin siedetty ilman vakavia haittavaikutuksia (Schmidt ym., 2024). Masennuksen ja itsetuhoisuuden välinen yhteys huomioon ottaen KO-reseptorin toimintaan liittyvä antidepressiivinen teho on kiinnostavaa, koska sillä voi olla ainakin välillinen yhteys muutoksiin itsetuhoisuudessa.

Buprenorfiinilla on esitetty olevan kattovaikutus eli efekti, jossa lääkkeen annoksen korottaminen ei lisää lääkkeen aiheuttamaa vaikutusta opioideihin liittyvän hengenvaarallisen hengityksen lamaantumisen osalta (esim. Dahan ym., 2006). Se voi olla muita perinteisiä endogeenisiä opioidipeptidejä mukailevia yhdisteitä turvallisempi (esim. fentanyyli, morfiini, oksikodoni) osittaisen MOR-agonismin johdosta, mikä tarkoittaa vähäisempää reseptorin signalointireittien aktivaatiota (Webster ym., 2020). Buprenorfiinin hidas dissosiaatio reseptorista sekä korkea affiniteetti tekevät siitä kuitenkin tehokkaan kivunlievittäjän (Webster ym., 2020). Lisäksi buprenorfiinin on esitetty aiheuttavan analgesiaa erityisesti selkäytimen tasolla, jolloin aivojen opioidireseptorien vähäisempi aktivaatio saattaisi omalta osaltaan vähentää haittavaikutuksia ja parantaa lääkkeen siedettävyyttä (Gudin & Fudin, 2020).

Näistä seikoista huolimatta käsitystä buprenorfiinin suotuisammasta turvallisuusprofiilista on alettu kyseenalaistaa: osittainen agonismi ei välttämättä takaa vähäisempää biologista vastetta paikoitellen suuren reseptoritiheyden ja G-proteiini-signaalinvälitysreiteille ominaisen signaalin amplifikaation takia (Samways, 2024). Kliinisiä tutkimuksia yhdistäneessä meta-analyysissä (White ym., 2017) ei havaittu hoitotulosten perusteella morfiinin ja buprenorfiinin välillä käytännössä merkittävää eroa hengityksen lamaantumisen, muttei myöskään kivunlievityksen osalta. Toisaalta turvallisuutta ja tehokkuutta kroonisen kivun hoidossa tarkastelleen toisen katsauksen (Pergolizzi & Raffa, 2019) randomisoituja kliinisiä tutkimuksia sisältävän aineiston perusteella buprenorfiinin turvallisuusprofiili havaittiin muita perinteisiä opioideja myönteisemmäksi ja hoito oli yleisesti hyvin siedetty. Hengityslamaan liittyvän kattovaikutuksen olemassaoloa tukevat myös suomalaiset opioidikorvaushoitoa koskevat hoitosuosituksukset (Huumeongelmat: Käypä hoito -suositus, 2022).

Buprenorfiinilla on muiden opioidien tapaan väärinkäyttö- ja addiktioriski. Esimerkiksi Suomessa buprenorfiini on väärinkäytetyin opioidi (Mariottini ym., 2024), ja se on liitetty

myös kuolemaan johtaneisiin yliannostuksiin. Buprenorfiiniin liitettyjä yliannostuksia tarkasteltaessa on kuitenkin huomattu niiden lähes aina tapahtuneen sekakäytön yhteydessä puhtaan buprenorfiinin sijaan (Kriikku ym., 2018). Buprenorfiini on yhdistetty samidorfaaniin (tutkimuskäytössä yhdistelmähoitona ALKS-5461), joka antagonisoi MO-reseptoreja parantaen yhdistelmähoitona buprenorfiinin turvallisuusprofiilia ja vähentäen sen väärinkäyttö- ja addiktioriskiä (Pathak ym., 2019).

1.5 Tutkimuskysymykset

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää buprenorfiinin vaikutusta itsetuhoisuuteen. Buprenorfiinia on tutkittu erityisesti antidepressiivisenä aineena, mistä on jo tehty systemaattinen katsaus ja meta-analyysi (Riblet, Young-Xu ym., 2023). Kyseisessä artikkelissa on sekundäärisesti tarkasteltu myös itsetuhoisuutta, mutta katsauksesta on poissuljettu tutkimukset, joissa tutkittavilla on ollut samanaikainen opioidipaihdehäiriö (*opioid use disorder*, OUD). Omassa katsauksessani itsetuhoisuutta pyritään tarkastelemaan laajennetulla populaatiolla, jolloin tutkimuksissa on voitu tutkia itsetuhoisuutta myös opioidipaihdehäiriön omaavilla. Lähestymistapa viittaa transdiagnostiseen ajatteluun, jossa itsetuhoisuutta käsitellään yksittäisenä oireena, joka ylittää olemassa olevat diagnoosikategoriat. Itsetuhoisuuteen on sisällytetty tässä tutkimuksessa myös itsetuhoisuus ilman itsemurhatarkoitusta (*non-suicidal self injury*, NSSI).

Päätutkimuskysymykset ovat:

1. Vähentääkö buprenorfiinihoito tai samidorfaani-buprenorfiini-yhdistelmähoito itsetuhoisuutta?
2. Miten opioidireseptorien signalointidynamiikka on yhteydessä itsetuhoisuuteen? Heikentääkö samidorfaani hoitotuloksia vähentämällä MOR-aktivaatiosta johtuvaa signalointia?
3. Ovatko lääkkeet turvallisia itsetuhoisuuden hoidossa erityisesti addiktioon liittyvien tekijöiden kannalta?

2 Menetelmät

2.1 Aineiston hankinta

Tutkimus toteutettiin systemoituna kirjallisuuskatsauksena, jossa aineisto haettiin tietokannoista PubMed, APA PsycInfo, APA PsycArticles, MEDLINE ja CINAHL 1.3.2025. Varsinaisten tietokantahakujen lisäksi etsittiin mahdollisia hakujen ulkopuolelle jääneitä, mutta jo päätyneitä tutkimuksia masennukseen liittyviin termeihin laajennetulla hakulausekkeella (Liite) clinicaltrials.org-sivustolta, minkä myötä katsaukseen löytyi yksi lisäartikkeli (Lenze, 2019). Buprenorfiinin ja samidorfaanin yhdistelmähoitoa johdonmukaisesti tutkineen kliinisen FORWARD (Focused On Results With A Rethinking of Depression) -tutkimuskokonaisuuden yhteydestä löytyivät myös systemaattisen haun ulkopuolelle jääneet FORWARD-4 ja FORWARD-5-kliiniset tutkimukset, joiden tulokset raportoitiin yhdessä artikkelissa (Fava ym., 2020).

Katsaukseen sisällytettävät tutkimukset 1) tutkivat buprenorfiinia joko ainoana hoitona, yhdistelmähoitona samidorfaanin kanssa ja/tai yhdistelmähoitona konventionaalisen masennuslääkkeen kanssa, 2) hyödyntävät randomisoitua ja kontrolloitua koeasetelmaa (RCT-tutkimus), ja 3) ovat mitanneet itsetuhoisuutta sekä ennen että jälkeen intervention.

Poissuljettavat tutkimukset 1) eivät löydy englanniksi tai suomeksi, 2) ovat katsausartikkeleja, joissa ei ole kokeellista osuutta, tai 3) ovat opinnäytetöitä, 4) ovat tapaustutkimuksia.

EBSCO:n (APA PsycInfo, APA PsycArticles ja CINAHL) tietokannoista Rayyan-ohjelmaan (Ouzzani, 2016) siirrettiin 206 artikkelia ja PubMedistä 155. Nämä haut tehtiin yleisellä hakulausekkeella:

(buprenorphine OR buprenorphine/samidorphan OR buprenorphine-samidorphan OR ALKS-5461 OR Subutex OR Sublocade OR Belbuca OR Brixadi)

AND

(suicid* OR "self-harm*" OR "self-injur*" OR "self-destructive behavior" OR "self-destruct*" OR "self-mutil*" OR "NSSI" OR "non-suicidal self injury" OR "parasuicid*" OR "attempted suicid*" OR "deliberate self-harm*")

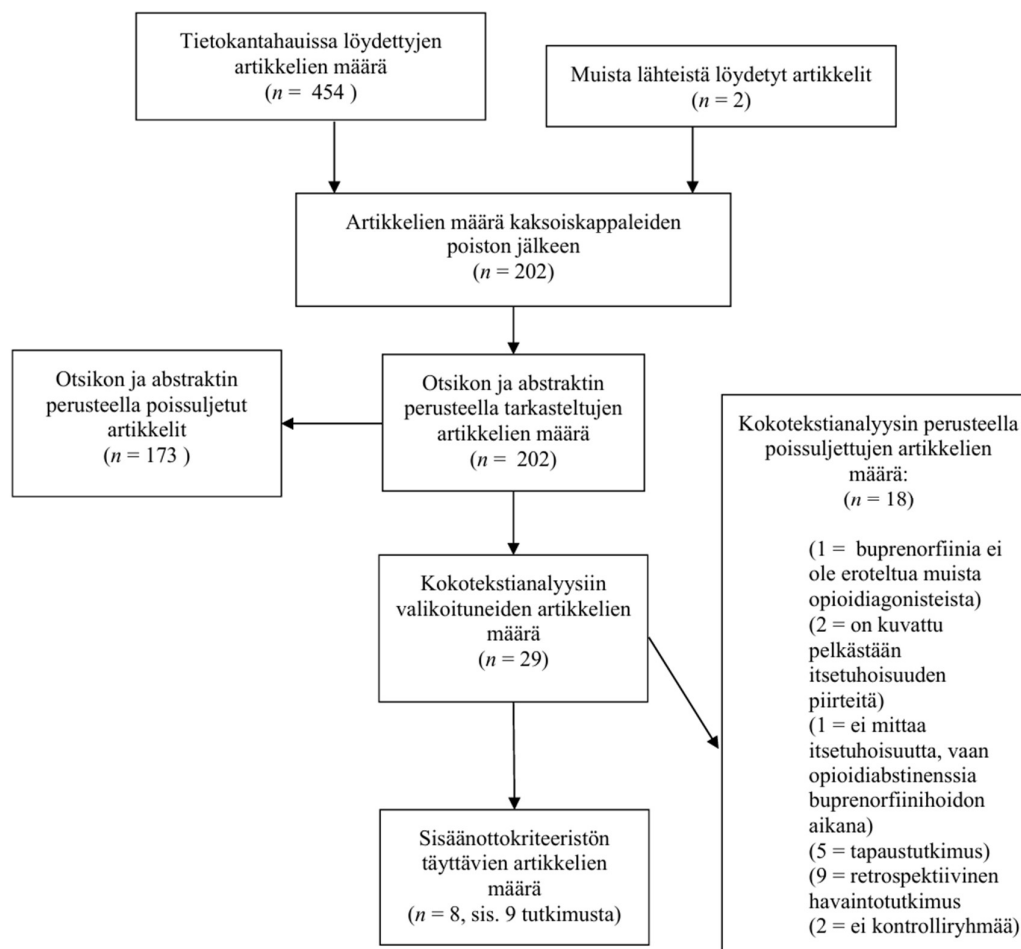
Yleinen hakulauseke tuotti 361 tulosta. Mahdollisimman laajojen hakutulosten saamiseksi tietokantakohtaiset asiasanahaut (Liite) tehtiin kuitenkin vielä EBSCO:n tietokannoissa

PsycInfon asiasana-arkistoa hyödyntäen sekä PubMedissä. EBSCO:n tietokannat tuottivat 50 artikkelia ja PubMed 43 artikkelia. Lopullinen Rayyan-ohjelmaan siirretty artikkelimäärä oli 454, joista kaksoiskappaleita oli 297. Poistettuja kaksoiskappaleita oli 254 ja ratkaistuja 43. Otsikon ja abstraktin perusteella tehtävään tarkasteluun päätyi siis 202 artikkelia, joista 29 valikoitui koko tekstin perusteella tehtävään tarkasteluun.

Yhdeksän tutkimusta, jotka sisältyivät kahdeksaan artikkeliin, täyttivät koko määritellyn kriteeristön. 18 artikkelia suljettiin kokotekstianalyysin myötä kokonaan pois. Artikkelien valintaprosessi on kokonaisuudessaan esitetty Kuvassa 2.

Kuva 2

Vuokaavio aineiston valikoitumisesta tutkimukseen



2.2 Aineiston luokittelu

Aineistosta taulukoitiin tutkimuksen kannalta keskeiset tiedot, joihin kuuluivat päätemuuttujaan liittyvien tulosten lisäksi tekijät, julkaisumaa, julkaisuvuosi, otoskoko, käytetty lääke tai lääkeyhdistelmä, lääkkeen annostus, hoidon kesto, kontrolliryhmään liittyvät tiedot, katsauksen kannalta relevantti poissulkukriteeristö, tutkimuksessa käytetty itsetuhoisuutta kartoittava kyselymenetelmä tai muu mittari, hoidon turvallisuuteen liittyvät tiedot sekä itsemurhayritykset tutkimusjakson aikana.

3 Tulokset

Katsauksen tarkoitus oli selvittää buprenorfiinihoidon vaikutusta itsetuhoisuuteen eri populaatioissa sekä tarkastella samidorfaanin merkitystä yhdistelmähoidossa.

3.1 Tutkimuksen aineisto

Tutkimukseen valikoitui yhteensä yhdeksän valintakriteerit täyttävää tutkimusta, Yhdysvalloista (6), Iranista (2) sekä Israelista (1) vuosilta 2015–2023. Tutkimusten keskeisimmät tiedot on raportoitu Taulukkoon 1.

Taulukko 1*Tutkimusten julkaisutiedot sekä otoksen demografiset tiedot*

Tutkijat, julkaisuvuosi, maa	Populaatio	Relevantti poissulkukriteeristö	Otoskoko	Otoksen keski-ikä (keskihajonta), sukupuoli	Interventio- ryhmä(t), päivittäinen annos ellei toisin mainittu	Kontrolli- ryhmä	Hoidon turvallisuuteen liittyvät tekijät	Hoidon kesto
Ahmadi ym. (2023), Iran	OUD + MDD		66	40.96 (11.0) 65 miestä, 1 nainen	<i>n</i> = 32 BUP 16 mg kerta-annoksena olemassa olevan hoidon lisänä	<i>n</i> = 34 Suonensisäinen ketamiini-injektio 50 mg/1 ml, annos .5 mg/kg 40 min ajan	Lieviä ja ohimeneviä opioidiryhmän lääkkeille tyypillisiä haittavaikutuksia*	1 vk
Ahmadi ym. (2020), Iran	OUD		61	36.50 (9.06), vain miehiä	<i>n</i> = 20 BUP 16 mg kerta-annoksena <i>n</i> = 20 BUP 32 mg kerta-annoksena	<i>n</i> = 21 plasebo	Koehenkilöt eivät raportoineet opioidiryhmän lääkkeille tyypillisiä haittavaikutuksia	4 pv
Ehrich ym., (2015), USA	MDD	Vakava itsemurhariski, päihderiippuvuus	32	50.98 (10.28) 17 miestä, 15 naista	<i>n</i> = 14 BUP/SAM 8:1 max. 4 mg/0.5 mg <i>n</i> = 14 BUP/SAM 1:1 max. 8 mg/8 mg	<i>n</i> = 4 plasebo	Kummassakin koeryhmässä haittavaikutuksia olivat yleisiä, mutta BUP/SAM-suhteen ollessa 1:1, oli niitä huomattavasti vähemmän. ”Kaikki haittavaikutukset poistuivat itsestään 24–72 h kuluessa.”	1 vk

Tutkijat, julkaisuvuosi, maa	Populaatio	Relevantti poissulkukriteeristö	Otoskoko	Otoksen keski-ikä (keskihajonta), sukupuoli	Interventio- ryhmä(t), päivittäinen annos ellei toisin mainittu	Kontrolli- ryhmä	Hoidon turvallisuuteen liittyvät tekijät	Hoidon kesto
Fava ym. (2020a), USA FORWARD-4	MDD, jossa vaste masennus- lääkkeisiin heikko	Korkea itsemurhariski	384	45.7 (11.97) 124 miestä 260 naista	1. vaihe <i>n</i> = 60 BUP 2 mg + SAM 2 mg <i>n</i> = 59 BUP 0.5 mg + SAM 0.5 mg 2. vaihe <i>n</i> = 56 BUP 2 mg + SAM 2 mg <i>n</i> = 56 BUP 0.5 mg + SAM 0.5 mg	1. vaihe: <i>n</i> = 265 plasebo 2. vaihe <i>n</i> = 56 plasebo	Painottaen yhdistetty FORWARD-4 ja -5: COWS: ei havaittuja vieroitusoireita hoidon jälkeen Vaihe 1: 2 mg/ 2 mg: haittavaikutuksia 67.5 %, <i>n</i> = 4 (3.2 %) euforiaan liittyviä Plasebo: haittavaikutuksia 53.8 %, <i>n</i> = 1 (0.2 %) euforiaan liittyviä Vaihe 2:	5 vk
Fava ym. (2020b), USA FORWARD-5	MDD, jossa vaste masennus- lääkkeisiin heikko	Korkea itsemurhariski	406	45.2 (12.93) 129 miestä 277 naista	1. vaihe <i>n</i> = 63 BUP 2 mg + SAM 2 mg <i>n</i> = 63 BUP 1 mg + SAM 1 mg 2. vaihe <i>n</i> = 63 BUP 2 mg + SAM 2 mg <i>n</i> = 62 BUP 1 mg + SAM 1 mg	1. vaihe <i>n</i> = 280 plasebo 2. vaihe <i>n</i> = 62 plasebo	2 mg/ 2 mg: haittavaikutuksia 45.4 % Plasebo: haittavaikutuksia 45.8 % Ei euforiaan liittyviä sivuvaikutuksia	5vk

Tutkijat, julkaisuvuosi, maa	Populaatio	Relevantti poissulkukriteeristö	Otoskoko	Otoksen keski-ikä (keskihajonta), sukupuoli	Interventio- ryhmä(t), päivittäinen annos ellei toisin mainittu	Kontrolli- ryhmä	Hoidon turvallisuuteen liittyvät tekijät	Hoidon kesto
Fava ym. (2016), USA	MDD, jossa vaste masennus- lääkkeisiin heikko	Alle 2 v itsemurha- yrityksestä	142	46.3 68 % naisia	1. vaihe <i>n</i> = 24 BUP 2 mg + SAM 2 mg <i>n</i> = 19 BUP 8 mg + SAM 8 mg	1. vaihe <i>n</i> = 98 plasebo	Vähintään yksittäinen haittavaikutus raportoitu: 2 mg/ 2 mg: 80.9 % 8 mg/ 8 mg: 90.2 % Plasebo: 65.6 % 2 (1.6 %) kontrolliryhmästä vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten takia, koeryhmistä 17 (19.3 %), plaseboryhmässä yksi itsemurhayritys	4 vk
Lenze (2019), USA	TRD iäkkäämmillä aikuisilla	Korkea itsemurha- riski	18	64 (9.3) 14 naista 4 miestä	<i>n</i> = 12 BUP (0.2–2 mg)	<i>n</i> = 6 plasebo	FIBSER-arvot (0–18) hoidon alussa ja hoidon jälkeen, keskiarvo (keskihajonta): Koeryhmä: 5.6 (3.9) VS 3.8 (4.0) Plasebo: 1.3 (3.2) VS 0.5 (1.2)	8 vk
Yovell ym., 2016, Israel	Voimakkaasti itsetuhoiset potilaat	OUD-tausta, matala itsetuhoisuus	62	Koeryhmä: 38.3 (12.8) Naisia 70.2 % Kontrolliryhmä: 36.3 (15.0) Naisia 74.2 %	<i>n</i> = 40 BUP keskiarvoannos 0.44 mg/pv	<i>n</i> = 22 plasebo	Koeryhmässä haittavaikutuksia raportoiti 77.2 %, kontrolliryhmässä 54.8 %, kummassakin ryhmässä yksi itsemurhayritys	4 vk

Tutkijat, julkaisuvuosi, maa	Populaatio	Relevantti poissulkukriteeristö	Otoskoko	Otoksen keski-ikä (keskihajonta), sukupuoli	Interventio- ryhmä(t), päivittäinen annos ellei toisin mainittu	Kontrolli- ryhmä	Hoidon turvallisuuteen liittyvät tekijät	Hoidon kesto
Zajecka ym. (2019), USA, Bulgaria FORWARD-3	MDD, jossa vaste masennus- lääkkeisiin heikko	Vakava itsemurha- riski	295	47.8 (12.4) Naisia 61.7 %	<i>n</i> = 147 BUP 2 mg + SAM 2 mg	<i>n</i> = 148 plasebo	Vähintään yksi sivuvaikutus 42.9 % koehenkilöistä ja 34.5 % plaseboryhmästä, suurin osa lieviä tai kohtalaisia, väärinkäyttöpotentiaalista kertovia sivuvaikutuksia ei havaittu, eikä hoidon päättymisen jälkeisessä 2 viikon jatko seurannassa havaittu vieroitusoireita	6 vk

Huom. OUD = opioidipäihdehäiriö (opioid use disorder), MDD = masennus (*major depressive disorder*), TRD = hoitoresistentti (*treatment-resistant depression*), BUP = buprenorfiini, SAM = samidorfaani

Katsaukseen sisältyneissä tutkimuksissa otoskokojen välinen hajonta oli huomattavaa ($N = 18\text{--}406$), ja kaiken kaikkiaan katsaus käsitteli 1466 tutkittavaa.

Sisällytetyistä tutkimuksista suurin osa ($n = 5$) tutki buprenorfiinia yhdistettynä samidorfaaniin lisähoitona potilaan jo olemassa olevalle masennuslääkitykselle (Ehrich ym., 2015; Fava ym., 2016; Fava ym., 2020; Zajecka ym., 2019). Nämä tutkimukset ensimmäistä lukuun ottamatta olivat myös koehenkilömäärän osalta suuren luokan kliinisiä tutkimuksia ja kuuluivat Alkermes-lääkeyhtiön FORWARD-tutkimussarjaan, jossa tutkittiin yhdistelmähoidon vaikuttavuutta hoitoresistenttiin masennukseen. Näiden tutkimusten keskinäinen kiinnittyneisyys näkyy esimerkiksi tutkittavan populaation yhtenäisessä rajaamisessa hoitoresistentistä masennuksesta kärsiviin. Tämän katsauksen kannalta mielekästä on myös, että todennäköisesti eettisistä syistä voimakkaasti itsetuhoiset ja välittömässä itsemurhariskissä olevat potilaat sekä päihdehäiriöistä kärsivät oli päädytty rajaamaan ulos tutkimuksista. Tällöin mahdolliset muutokset itsetuhoisuudessa kertovat ilmiöstä vain masentuneessa, mutta ei voimakkaan itsetuhoisessa ja/tai päihderiippuvaisessa populaatiossa. Koska FORWARD-tutkimuksissa BUP-SAM-hoitoa oli tutkittu suhteessa masennukseen, itsetuhoisuuteen liittyvät tulokset olivat liittyneet erityisesti hoidon turvallisuuteen ja olleet siten sekundäärisiä, joten niitä oli myös raportoitu vähemmän. Masennuslääketutkimuksille tyypilliseen tapaan kolmessa FORWARD-tutkimuksessa (Fava ym., 2016; Fava ym., 2020) oli asetelmassa hyödynnetty peräkkäistä rinnakkaisuuteen perustuvaa asetelmaa (*sequential parallel comparison design*), jossa alkuperäisen (vaihe 1, Taulukko 1) koehenkilöjaon jälkeen koehenkilöt, jotka eivät saaneet vastetta plasebon, randomisoitiin uudestaan koe- ja kontrolliryhmiin (vaihe 2). Kyseinen asetelma saattaa tehostaa hoidon ja plasebon vaikutusten erottelua ja havaitsemista (Fava ym., 2016).

Lenze (2019) oli tarkastellut pelkän buprenorfiinin vaikutusta itsetuhoisuuteen hoitoresistentistä masennuksesta kärsivässä populaatiossa, jossa huomattava itsemurhariski oli FORWARD-tutkimusten tapaan poissulkukriteeri. Kolmessa katsaukseen sisällytetyssä tutkimuksessa (Ahmadi ym., 2020; Ahmadi ym., 2023; Yovell ym., 2016) oli tutkittu pelkkää buprenorfiinia itsetuhoisuudesta kärsivässä populaatiossa. Kahdessa näistä (Ahmadi ym., 2020; Ahmadi ym., 2023) opioidipäihdehäiriö oli keskeinen tekijä otoksessa.

Tutkimuksissa lääkeannoksissa oli vaihtelua ja esimerkiksi lääkeshoidon toteutus oli hyvin vaihtelevaa. Buprenorfiinia oli valtaosassa tutkimuksia annosteltu matalin annoksin (0.44–2 mg) päivittäin, mutta sitä oli tutkittu myös hyvin suurina kerta-annoksina (jopa 32 mg).

3.2 Hoidon turvallisuus

Hoidon turvallisuuden arviointia tämän katsauksen aineiston perusteella vaikeuttaa useiden hoitajaksojen lyhyt kesto. Lähes kaikissa tutkimuksissa (Ahmadi ym., 2020; Ahmadi ym., 2023; Ehrich ym., 2015; Fava ym., 2016; Fava ym., 2020; Yovell ym., 2016; Zajecka ym., 2019) hoitoa oli kuvattu hyvin siedetyksi: lievät oireet korostuivat ja vakavat tai keskeyttämiseen johtaneet oireet olivat harvassa. Esimerkiksi Yovellin ja kumppaneiden (2016) tutkimuksessa haittavaikutukset olivat yleisiä sekä koe- että kontrolliryhmässä (Taulukko 1) ja haittavaikutuksista johtunut hoidon keskeyttäminen oli lähes yhtä yleistä buprenorfiini- kuin plaseboryhmässäkin (22.8 % verrattuna 16.1 %). Samankaltainen trendi on löydettävissä muissakin tutkimuksissa (Taulukko 1): haittavaikutusten määrä oli korkea sekä koe- että kontrolliryhmissä, joten lääkkeestä johtuvien sivuvaikutusten määrä on todennäköisesti huomattavasti matalampi kuin raportoitujen haittavaikutusten mainitut esiintymisluvut.

Yovellin ja kumppaneiden tutkimuksessa (2016) hoidon kesto oli melko pitkä, joten riippuvuustyyppisten oireiden kehittymisen arviointi on perustellumpaa kuin hyvin lyhyissä interventioissa. Neljän viikon hoitajakson päätyttyä, buprenorfiinihoitoa ei ajettu vaiheittain alas, vaan se päätettiin yllättäen. Tästä huolimatta yhden viikon jälkeen hoidon loppumisesta koehenkilöt eivät raportoineet vieroitusoireita. FORWARD-tutkimussarjan tutkimuksissa ei myöskään tullut esille hoidon loppumisesta johtuneita vieroitusoireita. Pelkkää buprenorfiinia opioidienkäyttötaustaa omaamattomilla koehenkilöille tutkineet Yovell ja kumppanit (2016) sekä Lenze (2019) eivät olleet valitettavasti raportoineet euforiaan ja päihdyttävään vaikutukseen liittyviä sivuvaikutuksia, vaikka niiden merkitys on hyvin keskeistä lääkkeen käytettävyyden kannalta. Jos annetut matalat annokset ovat onnistuneet vähentämään näiden oireiden syntyä, kuitenkin saavuttaen terapeutin efektiin, kliininen merkitys hoidolle kasvaa. SAM-BUP-yhdistelmähoitoa saaneilla koehenkilöillä ei juurikaan ilmennyt euforiaan liittyviä sivuvaikutuksia, joilla on suuri merkitys addiktio synnyssä. Myös muut opioideille tyypilliset haittavaikutukset olivat yhdistelmähoidossa lieviä, varsinkin samidorfaanin ollessa korkeammassa suhteessa buprenorfiiniin (Ehrich ym., 2015).

3.3 Käytetyt itsetuhoisuutta kartoittavat mittarit

Sekä C-SSRS (*Columbia Suicidality Severity Rating Scale*, Posner, 2007) että BSSI (*Beck Scale for Suicidal Ideation*, Beck ym., 1979) ovat yleisimpiä itsetuhoisuuden määrää ja itsemurhariskiä arvioivat kyselyt (Andreotti ym., 2020). BSSI koostuu 19 kysymyksestä ja

pistemääräasteikko on määritetty välille 0–38, jossa korkeampi pistemäärä merkitsee korkeampaa itsetuhoisen ajattelun määrää. C-SSRS-lomake käsittelee itsemurha-ajatuksia ja niiden intensiteettiä, itsemurhakäyttäytymistä ja mahdollisia jo tapahtuneita itsemurhayrityksiä. BSSI- ja C-SSRS-menettelmien käyttö itsetuhoisuuden arvioinnissa korostui (Taulukko 2). Keskeinen ero menetelmissä on klinikon rooli: BSSI on itsetäytettävä lomake ja C-SSRS on ammattilaisen tekemä semistrukturoitu haastattelu (Al-Chalabi ym., 2024).

C-SSRS on nykyään standardinomainen itsetuhoisuuden kartoitusmenetelmä muun muassa sen helpon saatavuuden sekä nopean ja tehokkaan arvioinnin takia (Giddens ym., 2014). Tästä kertoo esimerkiksi se, että Yhdysvaltain ruoka- ja lääkevirasto FDA on suositellut Yhdysvalloissa tehtävässä kliinisessä tutkimuksessa käytettävän pääsääntöisesti kyseistä mittaria itsetuhoisuutta selvittäessä (Giddens ym., 2014). C-SSRS on käännetty myös suomeksi ja se mainitaan aiheita käsittelevässä Käypä hoito -suosituksessa (Itsemurhien ehkäisy ja itsemurhaa yrittäneen hoito: Käypä hoito -suositus, 2023).

Riblet, Matsunaga ja kumppanit (2023) tarkastelivat katsauksessaan eri itsetuhoisuutta kartoittavien mittarien sensitiivisyyttä muutokseen itsetuhoisuudessa tutkimalla mittarien sisäistä ja ulkoista reagoitiherkkyyttä (*responsiveness*). Sisäistä herkkyyttä kartoitettiin tutkimalla mittarien herkkyyttä havaita muutoksia itsetuhoisuusoireissa yksilön vastausten perusteella ja ulkoisen herkkyyden tapauksessa sitä, kuinka hyvin mittarin havaitsemat muutokset vastaavat todellista itsemurhariskiä. Tutkimus löysi vahvaa näyttöä sekä BSSI:n että C-SSRS:n sisäisen herkkyyden puolesta, joka oli operationalisoitu pistemäärien muutokseksi ennen itsetuhoisuutta vähentävää interventiota ja sen jälkeen. Ulkoista herkkyyttä oli tutkittu C-SSRS:n osalta vain yhdessä tutkimuksessa, jossa sille oli löydetty kohtalaista näyttöä lineaarisen regressiomallin avulla vertaamalla C-SSRS:n tuottamia pistemääriä kahden muun itsetuhoisuusmittarin saamiin tuloksiin. Riblet, Matsunaga ja kumppanit (2023) tutkivat myös mittarien uudelleentestausreliabiliteettia (*test-retest reliability*) eli saman ryhmän vastausten keskinäistä korrelaatiota kahden eri mittauskerran välillä, mikä arvioitiin C-SSRS:lle erinomaiseksi. BSSI-mittariin liittyen uudelleentestausreliabiliteettia koskevassa tiedossa esitettiin olevan mahdollisia tuloksiin vaikuttaneita riippumattomia muuttujia, joten johtopäätöksiä ei ollut mahdollista tehdä luotettavalla tavalla. Myös Cha ja kumppanit (2023) vertasivat C-SSRS- ja BSSI-mittareista saatuja tuloksia, ja ero näiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä, vaan molemmilla mittareilla oli sekä korkea spesifisyys että herkkyyys havaita muutoksia itsetuhoisuudessa.

Lenzen (2019) tutkimuksessa raportoitiin käytetyn itsetuhoisuusmittarin olleen SIS (*Suicide Ideation Scale*). Kyseisellä nimellä julkaistu mittari (Rudd, 1989) koostuu kuitenkin 10 itemistä, jotka arvioidaan likert-tyyppisellä asteikolla 1–5, jolloin testin kokonaispistemäärä määrittyy välille 10–50 (Luxton ym., 2011). Tutkimuksessa käytetyn mittarin esitettiin kuitenkin koostuvan 19 itemistä, joiden perusteella yksilön itsetuhoisen ajattelun vakavuus määritetty asteikolle 0–90. BSSI tunnetaan myös nimellä SSI (*Scale for Suicidal Ideation*) (Beck ym., 1979; Holi ym., 2005), joten itemien määrän perusteella tutkimuksessa käytetty mittari ei ole SIS, vaan BSSI.

3.4 Buprenorfiinin vaikutus itsetuhoisuuteen

Taulukossa 2 on esitetty tutkimusten keskeisimmät tulokset olennaisimpien muuttujien suhteen.

Taulukko 2

Päätulokset päätemuuttujan suhteen

Tutkimus	Käytetty mittari	Koeryhmä: Erotus lähtötilanteen ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä, lähtötilanne ja hoidon jälkeen	Kontrolliryhmä: Erotus lähtötilanteen ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä, lähtötilanne ja hoidon jälkeen	Erotus koe- ja kontrolliryhmän loppupistemäärissä	Intervention vaikutus itsetuhoisuuteen (negatiivinen efektiivinen (Cohenin d) tarkoittaa itsetuhoisuuden vähentyneen enemmän buprenorfiini- kuin kontrolliryhmässä)
Ahmadi ym. (2023), Iran	BSSI	-12.24 13.67 (11.3) – 1.433 (1.6)	-13.20 14.33 (12.0) – 1.133 (1.6)	KET - BUP: 0.96	Ero BUP ja KET välillä tilastollisesti ei merkitsevä, molemmilla ryhmillä keskimäärin yli 85 % vähennys BSSI-pisteissä
Ahmadi ym. (2020), Iran	BSSI	BUP 16 mg -7.10: 7.10 (3.82) – 0.00 (0.00) BUP 32 mg -5.65: 5.65 (3.75) – 0.00 (0.00)	Plasebo: -6.047: 6.38 (1.93) – 0.333 (1.15)	BUP 16 mg - plasebo: 0.921 (0.455), $p = .116$ Plasebo - BUP 32 mg: 1.37 (0.455), $p = .011$ BUP 16 mg - BUP 32 mg: 1.450 (0.461), $p = .595$	Vain plasebon ja 32 mg:n välillä tilastollinen merkitsevyys. Plasebo voimakas, mutta BUP vaikutus ilmeni nopeammin. Tilastollisesti merkitsevä päivästä, ryhmästä sekä näiden interaktiosta riippuva efekti. 16 mg VS plasebo: $d = -0.36^a$ 32 mg VS plasebo: $d = 0.13^a$
Ehrich ym. (2015), USA	C-SSRS	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	”Itsetuhoisuus ei merkitsevästi muuttunut hoidon aikana”

Tutkimus	Käytetty mittari	Koeryhmä: Erotus lähtötilanteen ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä, lähtötilanne ja hoidon jälkeen	Kontrolliryhmä: Erotus lähtötilanteen ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä, lähtötilanne ja hoidon jälkeen	Erotus koe- ja kontrolliryhmän loppupistemäärissä	Intervention vaikutus itsetuhoisuuteen (negatiivinen efektiivinen (Cohenin <i>d</i>) tarkoittaa itsetuhoisuuden vähentyneen enemmän buprenorfiini- kuin kontrolliryhmässä)
Fava ym. (2020), USA FORWARD-4 ja -5 painottaen yhdistetyt tulokset	C-SSRS	1. vaihe: <i>n</i> = 123 ennen hoitoa itsetuhoista ajattelua raportoi <i>n</i> = 22 (17.9 %), hoidon jälkeen <i>n</i> = 13 (10.6 %)	1. vaihe: <i>n</i> = 545 ennen hoitoa itsetuhoista ajattelua raportoi <i>n</i> = 65 (11.9 %), hoidon jälkeen <i>n</i> = 85 (15.6 %)	Ei raportoitu	BUP 2 mg/SAM 2 mg hoitoryhmässä itsetuhoista ajattelua kokevien määrä väheni 7.6 prosenttiyksikköä, kontrolliryhmässä lisääntyi 3.7 prosenttiyksikköä Efektikoko <i>d</i> = -0.33 ^b
		2. vaihe: <i>n</i> = 119 ennen hoitoa itsetuhoista ajattelua raportoi <i>n</i> = 10 (8.4 %), hoidon jälkeen <i>n</i> = 9 (7.6 %)	2. vaihe: <i>n</i> = 118 ennen hoitoa itsetuhoista ajattelua raportoi <i>n</i> = 10 (8.5 %), hoidon jälkeen <i>n</i> = 19 (16.1 %)	Ei raportoitu	BUP 2 mg/SAM 2 mg hoitoryhmässä itsetuhoista ajattelua kokevien määrä väheni 0.8 prosenttiyksikköä, kontrolliryhmässä lisääntyi 7.6 prosenttiyksikköä Efektikoko <i>d</i> = -0.3 ^b
Fava ym. (2016), USA	C-SSRS	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	”Kaikilla ryhmillä itsetuhoisuus oli hoidon aikana matalaa, muuttumatonta ja määrällisesti samankaltaista, matalaa itsetuhoisuutta indikoi myös HAM-D-mittarin kysymys 11”

Tutkimus	Käytetty mittari	Koeryhmä: Erotus lähtötilanteen ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä, lähtötilanne ja hoidon jälkeen	Kontrolliryhmä: Erotus lähtötilanteen ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä, lähtötilanne ja hoidon jälkeen	Erotus koe- ja kontrolliryhmän loppupistemäärissä	Intervention vaikutus itsetuhoisuuteen (negatiivinen efektiivinen (Cohenin <i>d</i>) tarkoittaa itsetuhoisuuden vähentyneen enemmän buprenorfiini- kuin kontrolliryhmässä)
Lenze (2019), USA	BSSI	Muutos pistemäärässä keskimäärin -0.2 (4.7), kokonaispistemäärä hoidon jälkeen 1.1 (3.5)	Muutos pistemäärässä keskimäärin -1.0 (3.0), kokonaispistemäärä hoidon jälkeen 4.7 (11.4)	Plasebo - BUP: 3.6	Kontrolliryhmän pistemäärä väheni prosentuaalisesti enemmän (17.5 %), kuin koeryhmän (15.4 %), vaikka kontrolliryhmän lopullinen arvo jäi korkeammaksi Efektikoko $d = 0.19$ ^c
Yovell ym. (2016), Israel	BSSI	Lähtötilanne 19.7 (4.9), tarkkaa lopullista arvoa ei raportoitu	Lähtötilanne 19.6 (5.4), tarkkaa lopullista arvoa ei raportoitu	Plasebo - BUP: 2 viikon kuluttua hoidon alusta (4.3 95 % CI=-8.5, -0.2; $p = .04$), 4 viikon kuluttua 7.1, 95 % CI=-12.0, -2.3; $p = .004$)	Koeryhmän pistemäärä väheni tilastollisesti merkitsevästi verrattuna kontrolliryhmään (ryhmät alkupistemäärien mukaan vertailukelpoiset) Efektikoko $d = -0.64$ ^d
Zajecka ym. (2019), USA, Bulgaria FORWARD-3	C-SSRS	Ennen hoitoa itsetuhoista ajattelua raportoiti 6.1 % VS hoidon jälkeen 10.2 %	Ennen hoitoa itsetuhoista ajattelua raportoiti 10.1 % VS hoidon jälkeen 12.8 %	Itsetuhoista ajattelua kokevien määrä lisääntyi 4.1 prosenttiyksikköä koeryhmässä, kontrolliryhmässä 2.7 prosenttiyksikköä	Itsetuhoisuus ei vähentynyt kummassakaan ryhmässä, vaan lisääntyi hieman kontrolliryhmän kanssa melko samassa suhteessa. Kummassakaan ryhmässä ei tullut esille itsetuhoista käyttäytymistä. Efektikoko $d = 0.051$ ^b

Huom. BSSI = Beck Scale for Suicidal Ideation, C-SSRS = Columbia Suicidality Severity Rating Scale, HAM-D = *The Hamilton Depression Rating Scale*, BUP = buprenorfiini, KET = ketamiini

^a Efektikoko saatu Psychometrica-laskurista (W. Lenhard & A. Lenhard, 2022) numero 3 (*Effect size for mean differences of groups with unequal sample size within a pre-post-control design*), josta valittiin d_{ppc2} (Morris, 2008), jossa oli valmiiksi käytetty painottaen yhdistettyä keskihajontaa.

^b Efektikoko laskettu kyseiselle osuudelle määritetyistä luottamusväleistä (*Sample Size Calculators for designing clinical research*, Kohn & Senyak, 2025). Saadun luottamusvälin avulla määritettiin keskihajonta Cochrane-käsikirjan (Higgins & Green, 2011) avulla efektikoon estimointia varten laskurilla numero 3^a (W. Lenhard & A. Lenhard, 2022).

^c Efektikoko laskettu jakamalla ryhmien muutosten keskiarvojen erotus painottaen yhdistetyllä keskihajonnalla, joka oli saatu laskurista numero 13: *Computation of pooled standard deviation* (W. Lenhard & A. Lenhard, 2022).

^d Efektikoko saatu laskemalla ensin ryhmien pistemäärien väliselle keskimääräiselle erotukselle luottamusväli, jonka avulla laskettiin keskiarvon keskivirhe Cochrane-käsikirjan avulla (Higgins & Green, 2011). Keskiarvon keskivirheestä oli mahdollista määrittää keskihajonta. Cohenin d laskettiin jakamalla jo valmiiksi raportoitu ryhmien pistemäärien erotus saadulla keskihajonnalla.

3.4.1 Buprenorfiini ilman samidorfaania

Tutkimukset, joissa itsetuhoisuus oli ollut korkea jo lähtötilanteessa (Ahmadi ym., 2020; Ahmadi ym., 2023; Yovell ym., 2016), kertoivat hoidon vaikutuksista erityyppisissä ja mahdollisesti akuuttimmin hoitoa tarvitsevista populaatioista. Näissä kaikissa tutkimuksissa havaittiin buprenorfiinilla olevan itsetuhoisuutta vähentävä vaikutus. Ahmadi ja kumppanit (2023) havaitsivat opioidipäihdehäiriöisillä buprenorfiinilla olevan ketamiiniin vertailtavissa oleva itsetuhoisuutta vähentävä vaikutus. Toisessa samaa populaatiota tarkastelleessa tutkimuksessa (Ahmadi ym., 2020) buprenorfiinihoidon myötä itsetuhoisuus väheni sekä 16 mg:n että 32 mg:n kerta-annoksen saaneilla koehenkilöillä. Ainoastaan buprenorfiinia (32 mg) saaneen ja kontrolliryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p = .04$), mutta lopullinen ero ryhmien välillä oli efektikoon ($d = 0.13$) perusteella pieni, ja efektin suunta kertoi suuremmasta itsetuhoisuuden vähenemisestä kontrolliryhmässä. Kuitenkin koeryhmässä itsetuhoisuus väheni nopeammin, ja jo toisen hoitopäivän aikana se oli keskimäärin lähes olematonta ($M = 0.050$, $SD = 0.223$), ja tällä voi olla kliinisesti keskeinen laadullinen merkitys. Pienemmän annoksen (16 mg) saaneilla efektin suunta kertoi buprenorfiinia saaneessa ryhmässä itsetuhoisuuden vähentyneen kontrolliryhmään verrattuna enemmän. Tässä vertailussa havaittiin keskisuuri efekti, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Todennäköisesti opioidien aiempi käyttö ja toleranssiin liittyvät seikat olivat nostaneet itsetuhoisuutta vähentävän vaikutuksen aikaansaamiseksi tarvittavan vähimmäisannoksen korkeammaksi näissä tutkimuksissa (Ahmadi ym., 2020; Ahmadi ym., 2023), sillä muissa katsaukseen valikoituneissa tutkimuksissa jonkinlainen efekti oli löydetty matalammillakin annoksilla.

Lenzen (2019) matalan annoksen pelkkää buprenorfiinihoitoa masennuspotilaille tarkastellut tutkimus oli raportoinut myös itsetuhoisuuteen liittyviä vaikutuksia. Raportoitujen tulosten perusteella (Taulukko 2) selkeää itsetuhoisuutta vähentävää vaikutusta ei tullut esille. Kuitenkin hoidon jälkeen buprenorfiinia saaneessa ryhmässä BSSI-pisteiden keskiarvon keskihajonta oli hoidon päättyessä pienempi kuin kontrolliryhmässä, joten on mahdollista, että hoito olisi tasoittanut eroja itsetuhoisuudessa. Tosin ryhmäkohtaisia alkutilanteen keskihajontoja ei ollut raportoitu, joten keskihajontojen ero on voinut johtua myös eroista ryhmien välillä alkutilanteessa. Koeryhmässä keskiarvo väheni vain .2 pistettä, joten ilman alkuperäisiä keskihajontoja buprenorfiinin vaikutuksen itsetuhoisuuteen voidaan sanoa olevan hyvin vähäinen tai olematon.

Pelkkää buprenorfiinia koehenkilöillä ilman OUD-taustaa tutkineissa tutkimuksissa tulokset olivat ristiriitaisia: toinen tutkimuksista (Yovell ym., 2016) löysi hyvin suuren efektin ($d = -0.64$), kun taas toisessa (Lenze, 2019) kontrolliryhmässä itsetuhoisen ajattelu väheni enemmän ($d = 0.19$). Lenzen (2019) tutkimuksen otos oli kuitenkin hyvin pieni ($N = 18$), ja näidenkin tutkimusten populaatiot erosivat keskeisellä tavalla toisistaan: Yovell kumppaneineen (2016) tutki voimakkaasta itsetuhoisuudesta kärsiviä ihmisiä ja Lenzen (2019) tutkimuksessa voimakas itsetuhoisuus oli poissulkukriteerinä. Lenzen (2019) tutkimuksessa alkutilanne ryhmien välillä oli myös toisistaan poikkeava, ja itsetuhoisuus oli hyvin matalaa jo alkutilanteessa varsinkin interventioryhmässä, jossa BSSI-pisteet olivat keskimäärin noin 1.3 ja kontrolliryhmässä 5.7. Samalla mittarilla toisessa pelkkää buprenorfiinia tutkineissa tutkimuksissa (Yovell ym., 2016) koeryhmän lähtötilanteen BSSI-pistemäärä oli ollut keskimäärin 19.7 ja vertailukelpoinen kontrolliryhmän keskiarvoon 19.6.

3.4.2 Buprenorfiini yhdistettynä samidorfaaniin

Ensimmäisten FORWARD-tutkimusten (Ehrich ym., 2015; Fava ym., 2016) tuloksista oli tehty johtopäätös, että hoito ei ollut vaikuttanut itsetuhoisuuteen sitä vähentävällä tai lisäävällä tavalla. Toisaalta sama vaikuttava aine (BUP-SAM) on FORWARD-4 ja FORWARD-5-tutkimusten painottaen yhdistettyjen tulosten (Fava ym., 2020) mukaan vähentänyt itsetuhoisen ajattelun esiintyvyyttä koeryhmässä kontrolliryhmään verrattuna. Vaikka tutkimuksessa ei esitetä tarkkoja C-SSRS-arvoja, vaan itsetuhoisen ajattelun esiintyvyyssluvut, niistä nähdään, että FORWARD-4- ja -5-tutkimusten molemmissa vaiheissa itsetuhoisuus väheni ryhmätasolla ja kontrolliryhmissä trendi oli päinvastainen. Esiintymislukujen perusteella tehtävät arviot ovat lisäksi vähemmän herkkiä muutoksille verrattuna mittarin antamiin pistemääriin, sillä itsetuhoisuuden väheneminen ei tule esille tuloksissa, jos se ei ole johtanut oireiden täyteen poistumiseen. Kuitenkin FORWARD-tutkimuksissa itsetuhoisuus oli rajoitettu itsetuhoiseen ajatteluun, jolloin välittömässä itsemurhariskissä olleet tai käytöksen tasolla itsetuhoiset henkilöt oli suljettu pois tutkimuksista. On aiheellista pohtia, olisiko voimakkaammin itsetuhoisissa henkilöissä efekti ollut selkeämpi lähtöpisteiden ollessa korkeammalla ja mukaillut Yovellin ja kumppaneiden (2016) saamia tuloksia, joissa hyvin pienillä buprenorfiiniannoksilla ero koe- ja kontrolliryhmän välillä oli selkeä.

Vain kahdessa (Fava ym. 2020) BUP-SAM-hoitoa tarkastelleessa tutkimuksessa havaittiin itsetuhoisuutta vähentävä trendi, joka on saattanut olla masennuksen lieventymisen

aikaansaamaa. Toisaalta useissa FORWARD-tutkimuksissa saavutettiin pitkälti antidepressiivisen vaikutuksen kartoittamiseksi asetetut tavoitteet hyvin pienissäkin annostuksissa, vaikka itsetuhoisuutta vähentävää vaikutusta ei olisi havaittu. Esimerkiksi Fava ja kumppanit (2016) havaitsivat 2 mg/2 mg suhteessa annostellun buprenorfiinin ja samidorfaanin olleen tehokkaampi lisähoito hoitoresistenttiin masennukseen kuin 8 mg/8 mg suhteessa annostellut lääkeaineet, mikä auttoi rajaamaan tulevissa FORWARD-tutkimuksissa käytettävää annostusta. Ehrich ja kumppanit (2015) löysivät vastaavasti voimakkaamman antidepressiivisen vaikutuksen BUP-SAM-suhteen ollessa 1:1 kuin 8:1, jolloin MOR-aktivaation aikaansaama opioideille tyypillinen euforia ja päihdyttävä vaikutus on merkittävästi heikentynyt johtuen suuremmasta samidorfaaniaktiivisuudesta. Kuitenkin FORWARD-tutkimuksissa havaittu muuttumattomuus itsetuhoisuudessa masennuksen samaan aikaan vähentyessä, indikoi itsetuhoisuuden olevan mahdollisesti enemmän MOR-aktivaation aikaansaamaa ja eroavan masennukseen liittyvistä taustamekanismeista. Yovellin ja kumppaneiden (2016) tutkimuksessa tarkasteltiin korrelaatiota masennus- ja itsetuhoisuuspistemäärien välillä (*Beck Depression Inventory* ja BSSI). Korrelaatio näiden välillä oli korkeampaa kontrolliryhmässä ($r = 0.85$) kuin koeryhmässä ($r = 0.58$), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p = .04$). Buprenorfiinihoito on siis mahdollisesti ollut tekijä, joka on muuttanut itsetuhoisuuden ja masennuksen välistä yhteyttä (Yovell ym., 2016). Tämä havainto kertoo myös mahdollisesti buprenorfiinihoidon vaikuttavan itsetuhoisuuteen erillään masennusoireista.

Tulokset ilmentävät ensisijaisesti kahta trendiä: buprenorfiinin tai buprenorfiini-samidorfaanin vaikutus ilmenee opioidinaiiveilla eli eksogeenisiin opioideihin tottumattomilla koehenkilöillä hyvin pienissäkin annoksissa, mutta toisaalta tällaisissa tutkimuksissa efektiä ei aina ole löydetty, joten tulokset ovat ristiriitaisia. Hyvin suuret annokset vähensivät tehokkaasti itsetuhoisuutta opioidipäihdehäiriöisillä (Ahmadi ym. 2020; Ahmadi ym., 2023), mutta opioidien aikaisemman käytön vaikutusta lopputulokseen ei voi aliarvioida.

4 Pohdinta

Katsaus pyrki selvittämään buprenorfiinin vaikutusta itsetuhoisuuteen joko yhdistettynä samidorfaaniin tai ilman sitä. Sekä buprenorfiinista että buprenorfiini-samidorfaani-yhdistelmähoidosta löydettiin itsetuhoisuutta vähentävä vaikutus, mutta tulokset olivat vaihtelevia. Systemaattisesta hausta huolimatta tutkimuksia oli saatavilla rajoitetusti ja niiden heterogeenisyyden takia selkeää johtopäätöstä vaikuttavuudesta ei ollut tämänhetkisen tiedon perusteella mahdollista tehdä. Tiettyjä huomioita oli kuitenkin mahdollista tehdä aineiston pohjalta, sillä katsaukseen sisältyneet tutkimukset veivät teoriaa käytäntöön ja antoivat alkuvaiheen kliinisen kuvan opioidijärjestelmään vaikuttavan hoidon toimivuudesta itsetuhoisuuden hoidossa. Mielenkiintoista oli, että yksiselitteistä näyttöä pelkästään buprenorfiinin puolesta ei ilmennyt, vaikka taustateoria on painottunut hyvin vahvasti MOR-järjestelmän merkitykseen itsetuhoisen käyttäytymisen neurobiologian ymmärtämiseksi. BUP-SAM-tutkimuksista kahdessa eli FORWARD-4- ja -5-tutkimuksissa (Fava ym., 2020) havaittiin kooltaan pienen ja keskisuuren välillä oleva efekti itsetuhoisuuden vähenemisen suhteen. Muissa BUP-SAM-tutkimuksissa (Ehrich ym., 2015; Fava ym., 2016; Zajecka ym., 2019) itsetuhoisuuden taso ei muuttunut merkittäväällä tavalla, mutta lopputulemaan on voinut vaikuttaa myös itsetuhoisuuden vähäisyys alkutilanteessa, sillä voimakas itsetuhoisuus oli tutkimussarjassa systemaattisesti poissulkukriteeri.

Pelkkää buprenorfiinia tarkastelleissa tutkimuksissa itsetuhoisuutta vähentävä vaikutus tuli jossain määrin esille kaikissa tutkimuksissa, joissa itsetuhoisuutta oli lähtötilanteessa havaittavissa (Ahmadi ym., 2020; Ahmadi ym., 2023; Yovell ym., 2016). Lenzen (2019) tutkimuksessa itsetuhoisuuden ollessa keskimääräisesti lähes olematonta koeryhmässä, ei tulosten perusteella voi mielekkäällä tavalla tarkastella muutoksia itsetuhoisuudessa, sillä mahdollisen itsetuhoisuutta vähentävän vaikutuksen ei ollut mahdollista täysin tulla esille hoidon aikana. Tämän katsauksen aineiston perusteella pelkän buprenorfiinin itsetuhoisuutta vähentävä vaikutus oli siis merkittävämpi, mutta tämänkin johtopäätöksen vahvistaminen vaatii lisää perustutkimusta aiheesta. Molemmat hoidot olivat pääsääntöisesti hyvin siedettyjä, mutta BUP-SAM-hoidon puolesta riippuvuuspotentiaalinen ja erityisesti euforian vähäisyyden suhteen havaittiin enemmän näyttöä, osin siksi, että pelkkää buprenorfiinia tutkineissa tutkimuksissa painotettiin mahdollisten riippuvuusoireiden havainnointia, eikä väärinkäyttöpotentiaalia laajasti.

4.1 Buprenorfiini katsauksen ulkopuolelle jääneissä kokeellisissa tutkimuksissa

Varsinaisten systemoituun katsaukseen sisällytettyjen artikkelien lisäksi kaksi tutkimusta lähes täytti sisäänottokriteeristön, mutta niistä puuttui kontrolliryhmä. Buprenorfiinia tai BUP-SAM-hoitoa ei ole missään päin maailmaa virallistettu itsetuhoisuuden tai edes masennuksen hoitoon. Koska hoito on eksperimentaalista ja annostusmäärät ja -käytännöt eivät ole tehdyn tutkimuksen perusteella vielä vakiintuneet, on ollut tärkeää pyrkiä selvittämään turvallista ja masennuksen tai itsetuhoisuuden hoidon kannalta optimaalista annostusta. Systematisoidun katsauksen ulkopuolelle kontrolliryhmän puutteen takia jäänyt tutkimus (Ahmadi ym., 2018) tarkasteli itsetuhoisuudesta kärsivillä opioidipäihdehäiriöisillä kolmea eri annostusta (32 mg, 64 mg ja 96 mg) buprenorfiinia kerta-annoksena. Suurin keskimääräinen vähennys BSSI-pisteissä kolmen päivän aikana ilmeni 64 mg:n annoksen saaneilla, mutta erot ryhmien välillä eivät olleet tilastollisesti merkittäviä. BSSI-pisteet kaikilla ryhmillä putosivat keskimäärin 7.88–9.88 pistettä lähtötilanteesta. Katsaukseen sisältyneessä tutkimuksessa (Yovell ym., 2016) samankaltainen efekti löytyi jo alle 1 milligramman annostuksilla, ja buprenorfiinia saaneilla BSSI-pistemäärä putosi keskimäärin noin 8 pistettä (tarkkaa arvoa ei raportoitu) kolmessa päivässä. Populaatiot olivat näissä tutkimuksissa muuten vertailukelpoiset, ainoa keskeinen ero oli opioidiriippuvuus. Näin ollen herkkyys opioidimodulaatiolle on luonnollisesti keskeinen tekijä annostuksen määrityksessä.

FORWARD-2-tutkimuksessa (Thase ym., 2019) BUP-SAM-hoitoa tutkittiin erityisesti turvallisuusnäkökulmasta. FORWARD-2 oli osalla potilaista jopa 52 viikkoa kestänyt jatkotutkimus, jossa ei ollut kontrolliryhmää. Tutkimuksessa 71 potilaasta, joilla oli havaittu C-SSRS-mittarin perusteella itsetuhoista ajattelua ennen hoidon aloitusta, 58 potilaalla (81.7 %) itsetuhoinen ajattelu väheni hoitajakson aikana. Kontrolliryhmän puuttuminen luonnollisesti vaikuttaa tulosten tulkintaan, mutta on mahdollista, että joka tapauksessa taustalla vaikuttaa todellinen buprenorfiinista johtuva itsetuhoisuutta vähentävä efekti.

4.2 Buprenorfiini opioidipäihdehäiriön ja itsetuhoisuuden hoidossa

Katsaukseen sisältyi kaksi tutkimusta, joissa buprenorfiinihoidon vaikutusta tutkittiin opioidipäihdehäiriöisillä (Ahmadi ym., 2020; Ahmadi ym., 2023), ja toisessa näistä (Ahmadi ym., 2020) koehenkilöt kokivat tutkimuksen alkaessa akuutteja vieroitusoireita. Näiden tutkimusten perusteella on mahdotonta arvioida, onko BSSI-pisteiden lasku johtunut ensisijaisesti akuuttien vieroitusoireiden lieventymisestä vai tästä riippumattomasta mekanismista. Sama tilanne on myös kuusi kliinistä tapaustutkimusta yhdistäneessä

tutkimuksessa (Gibbs ym., 2020), joka tarkasteli buprenorfiinia itsetuhoisuudesta sekä komorbidista opioidipäihdehäiriöstä että kroonisesta kivusta kärsivässä otoksessa, jossa hoito vaikutti valtaosalla potilaista positiivisesti. Keskeistä oli, että hoitoa jatkaneista neljästä potilaasta pitkän aikavälin seurantatapaamisessa itsetuhoisuutta tai masennusoireita ei havaittu. Toisessa keskeisessä tapaustutkimuksessa (Benhamou ym., 2021) buprenorfiinin itsetuhoisuutta vähentävä vaikutus oli ilmennyt eri päihteiden sekakäyttöhäiriöstä, voimakkaasta itsetuhoisuudesta ja aikaisemmasta itsemurhayrityksestä johtuvasta kivusta kärsivällä potilaalla samanaikaisesta naloksonin administraatiosta huolimatta. Potilaalle ei ollut syntynyt riittävää vastetta psyykkiseen oireiluun aikaisemmin kokeilluista muista opioidergisista lääkityksistä (oksikodoni, hydrokodoni). Tämä yksittäinen tapaustutkimus saattaa kertoa buprenorfiinin omaavan erillisen mekanismin itsetuhoisuuteen liittyen, sillä aiemmat opioidit olivat jo päässeet vaikuttamaan akuutteihin vieroitusoireisiin, mutta niillä ei ollut merkittävää vaikutusta itsetuhoisuuteen tai muihin psyykkisiin oireisiin. Artikkelissa viitataan muun muassa psychache-käsitteeseen eli akuutin psyykkisen kivun kokemukseen.

Katsauksen ulkopuolelle tutkimusasetelman takia jääneissä takautuvissa havaintotutkimuksissa, joissa buprenorfiinikorvaushoitoa verrattiin muihin standardihoitomuotoihin (naltreksoni, metadoni) opioidipäihdehäiriöstä kärsivillä, tutkittiin yhteyksiä itsemurhakuolleisuuden ja esimerkiksi itsetuhoisuudesta johtuvien päivystyskäyntien määrän ja saadun hoidon välillä. Itsetuhoisuuden ja itsemurhakuolemien tiedetään olevan määrällisesti ylikorostuneita opioidipäihdehäiriöisillä (Rizk ym., 2021). Useissa tutkimuksissa oli kuitenkin yhdistetty buprenorfiinihoito vähäisempään itsetuhoisuuteen: tilastollisesti merkitsevästi vähäisempi itsemurhakuolleisuus verrattuna metadoniin (Gottlieb ym., 2023) tai metadoniin ja naltreksoniin (Watts ym., 2022) tai vähäisempi itsetuhoisen ajattelun esiintyvyys verrattuna metadoniin ja oopiumuutteeseen (Rajabpour ym., 2023). Naltreksonihoidossa erityisesti hoidon aikana itsetuhoisuuden oli havaittu olevan korkea verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa ja hoidon jälkeen (Kelty & Hulse, 2018). Toisaalta buprenorfiini ei aina erottunut tilastollisesti merkitsevästi muista hoitomuodoista (Molero ym., 2018; Padmananthan ym., 2022). Buprenorfiinin osittainen MOR-agonismi saattaa tehdä siitä kuitenkin metadonia (täysagonisti) turvallisemman vaihtoehdon esimerkiksi hengityksen lamaantumisen suhteen (Dahan ym., 2006) mahdollisen itsetuhoisuutta vähentävän vaikutuksen lisäksi. Kaikkien hoitomuotojen tiedetään vähentävän itsemurha- ja muuta kuolleisuutta opioidipäihdehäiriön omaavilla (esim. Santo ym., 2021; Watts ym., 2022), joten keskeisintä voi olla ylipäätään päästä hoidon piiriin.

4.3 Reseptoridynamiikka suhteessa aiempaan teoriaan

Samidorfaanin osuus vähentää MO-reseptorin säätelemien vaikutusten voimakkuutta, joten itsetuhoisuuden osalta keskeistä on ollut pyrkiä ymmärtämään, onko mahdollinen itsetuhoisuutta vähentävä vaikutus ensisijaisesti MO- vai KO-reseptorin toiminnasta riippuvaista. Aiempi teoreettinen tutkimus on keskittynyt tähän erityisesti MOR-järjestelmään liittyen. Kuitenkin koska samidorfaania sisältänyt yhdistelmähoito ei systemaattisesti estänyt itsetuhoisuutta vähentävän vaikutuksen ilmenemistä, saattaa myös KOR-modulaatiolla olla potentiaalia itsetuhoisuuden hoidossa masennuksen ohella. KOR-aktivaatioon liittyvä dysforia on usein liitetty masennukseen ja sen hoitomahdollisuuksiin (esim. Khan ym., 2022), mutta dysforia saattaa linkittyä aiemmin ymmärrettyä vahvemmin myös psyykkiseen kipuun erityisesti henkilön kokemuksellisella tasolla ja siten itsemurhaprosessiin. BUP-SAM-hoidosta tavallisen masennuslääkkeen lisänä on näyttöä, ja vaikka masennusoireiden väheneminen on mahdollisesti ollut keskeinen itsetuhoisuuden määrää säätelevä muuttuja näissä tutkimuksissa, tästä ei kuitenkaan voida olla varmoja. Myös KOR-järjestelmää itsetuhoisuuden taustalla olisi siis suotavaa tutkia erityisesti sen suotuisamman turvallisuusprofiilin takia, joka tuli toistuvasti esille FORWARD-tutkimuksissa. Kuitenkaan opioidergisen järjestelmän toimintaa ei ole tarkoituksenmukaista pyrkiä redusoidaan yksittäisen reseptorin toiminta-aktiivisuuteen perustuvaksi, vaan monimutkaisten psykologisten ilmiöiden perusta liittyy todennäköisesti paremminkin yhden neurotransmitterijärjestelmän sisällä sen yhteistoimintaan. Näin ollen toimivien opioidipohjaisten itsetuhoisuuteen liittyvien interventioiden toimintamekanismi mahdollisesti perustuu keskeisesti opioidergiseen perusaktiivisuuteen tai tonukseen vaikuttamiseen, jossa myös KOR-järjestelmällä voi olla keskeinen merkitys. Tällöin riippuvuus- ja addiktiopotentiaaliin saattaa olla mahdollista vaikuttaa samalla ylläpitäen hoitovastetta.

Turvallisemmilla lääkkeillä on suurempi kliininen merkitys, jonka vuoksi tulevaisuudessa pelkkää buprenorfiinia koskevan tutkimuksen tulisi mahdollisesti painottua hyvin mataliin annostuksiin varsinkin, jos kyse on pidempään jatkuvasta hoidosta. Pelkkää buprenorfiinia sisältänyt hoito arvioitiin tutkimuksissa toistuvasti hyvin siedetyksi, mikä tukee käsitystä muita opioideja myönteisemmästä turvallisuusprofiilista ja siihen liittyvästä hengityslamasta. On huomionarvoista, että buprenorfiinilla on havaittu olevan uuden sukupolven synteettisiin MOR-agonisteihin (esim. oliseridiini) rinnastettavissa oleva kliinisesti myönteinen painotus G-proteiinisignaalointiin beta-arrestiiniriippuvaisten signaalointireittien aktivaation sijaan (Cong ym., 2021; Ehrlich ym. 2019), mikä voi näkyä vähäisempänä opioideille tyypillisten

haittavaikutusten ilmenemisenä (Bergese ym., 2019). Myös tämä voi olla taustalla buprenorfiinin hyvälle siedettävyydelle katsaukseen sisältyneissä tutkimuksissa osittaisen MOR-agonismin lisäksi. Tästä huolimatta painotettu signaalointi ei kuitenkaan estä MOR-aktivaatiosta aiheutuvaa dopamiinin vapautumista mesolimbisellä radalla, mikä on keskeinen tekijä addiktiokäyttäytymisen synnyssä (Ebrahim ym., 2024). Toisaalta vakavan itsetuhoisuuden hoitamiseksi tarvitaan tehokkaampia ja spesifisempiä hoitomuotoja, joten ketamiinin tavoin buprenorfiinia saattaisi olla tulevaisuudessa tutkimustiedon lisääntytyä mahdollista hyödyntää suurempina yksittäisannoksina akuutissa hoidossa.

Katsaukseen sisältyneessä tutkimuksessa (Ahmadi ym., 2023), jossa ketamiinia saaneita henkilöitä oli käytetty buprenorfiinia saaneiden kontrolliryhmänä, tilastollisesti merkitsevää eroa näiden ryhmien välillä ei havaittu. Toisaalta molempien ryhmien sisäisen vertailun alkutilanteen ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p < .0001$). Ketamiinin enantiomeeri esketamiini on hyväksytty sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa hoitoresistentin masennuksen hoitoon SSRI- tai SNRI-lääkkeen lisähoidoksi, ja ketamiinia tutkitaan parhaillaan monissa kliinisissä tutkimuksissa erityisesti masennuksen ja itsetuhoisuuden hoitoon (Vekhova ym., 2025). Buprenorfiinin tapaan kyseessä on kuitenkin lääketieteellisen hoidon ulkopuolella väärinkäytetty aine ja useille päihteiden käyttäjille mieluinen ”*drug of choice*” (Sassano-Higgins ym., 2016). Ketamiini ei kuulu opioidiryhmän lääkkeisiin, ja se saattaa olla opioideihin verrattuna vähemmän tunnettu ja jokseenkin moderni ja suurelle yleisölle tuntematon aine, sillä ketamiinin ensimmäiset muodot syntetisoitiin vasta 1960-luvulla (Vekhova ym., 2025). Yhteiskunnallinen konteksti ja erityisesti opioidikriisi Yhdysvalloissa huomioon ottaen opioidipohjaisiin lääkkeisiin saattaa kohdistua ketamiinia suurempia ennakkoluuloja addiktio- ja riippuvuuspotentiaalin takia, vaikka niiden farmakodynamiikkaa olisi muokattu, kuten buprenorfiini-samidorfaanihoidossa.

4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Katsaukseen sisällytettiin vain RCT-tutkimuksia, mikä oli keskeinen laatukriteeri ja tarjosi paremman pohjan johtopäätösten muodostamiselle. Myös katsaukseen sisältyneissä tutkimuksissa itsetuhoisuuden määrää oli arvioitu tutkittujen ja pätevien kliinisessä käytössä olevien mittareiden avulla, mikä teki yksittäisten tutkimusten tuloksista vertailukelpoisempia. Tutkimusten valintaprosessi oli myös läpinäkyvästi esitetty ja perustui ennalta määritettyyn kriteeristöön.

Tutkimuksessa oli myös joitain rajoituksia. Tutkimusten läpikäynnissä ja sen perusteella tehdyssä valintaprosessissa on ollut osallisena vain yksi henkilö. Vaikka valinnat on tehty mahdollisimman tarkasti selkeään sisäänottokriteeristöön perustuen, virheiden ja epäjohtonmukaisuuksien mahdollisuus on suurempi kuin usean henkilön ollessa osallisina valintaprosessissa. Sisällytetyissä tutkimuksissa BUP-SAM-hoidon itsetuhoisuuteen liittyvä raportointi saattoi olla vinoutunutta, sillä näissä tutkimuksissa itsetuhoisuutta tarkasteltiin ilmenevänä haittavaikutuksena, koska ensisijaista oli antidepressiivisen vaikutuksen kartoittaminen. Tällöin matala itsetuhoisuutta vähentänyt vaikutus oli saatettu jättää raportoimatta. Toisaalta näissä tutkimuksissa oli C-SSRS-mittarin perusteella raportoitu sanallisesti tutkittavien itsetuhoisuuden määrää, joten suuret erot olisivat luultavasti tulleet ilmi koeryhmien välillä. Voimakas itsetuhoisuus oli poissulkukriteeri, joten BUP-SAM-hoidon mahdollinen itsetuhoisuuden hoitopotentiaali ei välttämättä täysin tullut esille. Lisäksi katsaukseen sisällytetyt tutkimukset olivat melko heterogeenisiä sisältäen useita alaryhmiä niin käytetyn lääkeyhdistelmän, annostuksen kuin tutkittavien ominaisuuksienkin osalta. Tämä heikentää mahdollisuuksia luoda yksiselitteisiä johtopäätöksiä datan pirstaloituessa erilaisiin alaryhmiin. Toisaalta kliinistä tutkimusta on vielä vähän, ja sen yhdistyminen olemassa olevaan neurotieteelliseen teoriaan on vielä rajallista, joten buprenorfiinin käyttöpotentiaalin kartoittaminen laajasti on perusteltua ja siten samalla tutkimuksen vahvuus.

4.5 Johtopäätökset

Yllä esitettyjen sekä katsaukseen sisällyneiden tutkimusten perusteella buprenorfiinilla on mahdollisesti kliinisesti merkittävä ja muista opioidipäihdehäiriön hoitoon käytettävistä lääkkeistä erillinen vaikutus itsetuhoisuuden lisäksi samanaikaisen opioidipäihdehäiriön omaavassa populaatiossa. Tällöin korvaushoitomahdollisuuksia kartoitettaessa buprenorfiini saattaa tarjota uniikkeja hyötyjä muihin lääketerapioihin verrattuna, joten sen käyttö harkitusti ensilinjan hoitona on tutkimusnäytön kannalta perusteltua. Katsaukseen valikoituneissa opioidinaiiveja henkilöitä tarkastelleissa tutkimuksissa tulokset ovat ristiriitaisempia ja lisää tutkimusta aiheesta tarvitaan. FORWARD-tutkimuksissa selkeää itsetuhoisuutta vähentävää vaikutusta ei aina löydetty, ja pelkän buprenorfiinin kliinistä käytettävyyttä heikentää merkittävästi lääkeaineen riippuvuus- ja addiktiopotentiaali. Buprenorfiinin hyödyntäminen itsetuhoisuuden hoidossa nojautuu kuitenkin neurotieteelliseen taustateoriaan, ja opioidergisten lääkkeiden käytössä on tässä kontekstissa

paljon potentiaalia. Nykyisen tutkimustiedon perusteella buprenorfiinin merkitys korostuu tällä hetkellä kuitenkin opioidipäihdehäiriöiden ja samanaikaisen itsetuhoisuuden hoidossa.

Lähteet

*-merkityt lähteet sisältyvät katsaukseen.

Ahmadi, J., Jahromi, M. S., & Ehsaei, Z. (2018). The effectiveness of different singly administered high doses of buprenorphine in reducing suicidal ideation in acutely depressed people with co-morbid opiate dependence: a randomized, double-blind, clinical trial. *Trials*, *19*(1), 462. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2843-9>

*Ahmadi, J., Mansoori, A., Mosavat, S. H., & Bazrafshan, A. (2023). Comparison of ketamine with buprenorphine as adjunctive therapy in the treatment of comorbid major depressive disorder and opium use disorders: A randomized controlled trial. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, *59*(5), 521–535. <https://doi.org/10.1177/00912174231225087>

*Ahmadi, J., Sarani, E. M., & Jahromi, M. S. (2020). Rapid effect of a single-dose buprenorphine on reduction of opioid craving and suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Tzu Chi Medical Journal*, *32*(1), 58–64. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_220_18

Al-Chalabi, N., Nader, G., Gerretsen, P., Fischer, C., Graff, A., Borlido, C., Remington, G., & De Luca, V. (2024). Assessing past suicidal behaviour in schizophrenia spectrum disorders using the Columbia-Suicide Severity Rating Scale and the Beck Scale for Suicide Ideation: Analysis across the life-span. *Schizophrenia Research*, *267*, 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.04.004>

Andreotti, E. T., Ipuchima, J. R., Cazella, S. C., Beria, P., Bortoncello, C. F., Silveira, R. C., & Ferrão, Y. A. (2020). Instruments to assess suicide risk: A systematic review. *Trends*

- in Psychiatry and Psychotherapy*, 42(3), 286–294. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2019-0092>
- Baumeister, R. F. (1990). Suicide as escape from self. *Psychological Review*, 97(1), 90–113. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.1.90>
- Beck, A. T., Kovacs, M., & Weissman, A. (1979). Assessment of suicidal intention: The Scale for Suicide Ideation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 47(2), 343–352. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.47.2.343>
- Benhamou, O.-M., Lynch, S., & Klepacz, L. (2021). Case report: Buprenorphine – a treatment for psychological pain and suicidal ideation? *The American Journal on Addictions*, 30(1), 80–82. <https://doi.org/10.1111/ajad.13063>
- Bergese, S. D., Brzezinski, M., Hammer, G. B., Beard, T. L., Pan, P. H., Mace, S. E., Berkowitz, R. D., Cochrane, K., Wase, L., Minkowitz, H. S., & Habib, A. S. (2019). ATHENA: A Phase 3, Open-label study of the safety and effectiveness of oliceridine (TRV130), a G-protein selective agonist at the μ -opioid receptor, in patients with moderate to severe acute pain requiring parenteral opioid therapy. *Journal of Pain Research*, 12, 3113–3126. <https://doi.org/10.2147/JPR.S217563>
- Bonenberger, M., Plener, P. L., Groschwitz, R. C., Grön, G., & Abler, B. (2015). Polymorphism in the μ -opioid receptor gene (OPRM1) modulates neural processing of physical pain, social rejection and error processing. *Experimental Brain Research*, 233(8), 2517–2526. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4322-9>
- Campos, R. C., & Holden, R. R. (2015). Testing models relating rejection, depression, interpersonal needs, and psychache to suicide risk in nonclinical individuals. *Journal of Clinical Psychology*, 71(10), 994–1003. <https://doi.org/10.1002/jclp.22196>

- Cha, M., Al-Chalabi, N., Qian, J., Chaudhary, Z., Graff, A., Gerretsen, P., Remington, G., & Deluca, V. (2023). Concordance between the Columbia-Suicide Severity Rating Scale and Beck Scale for Suicide Ideation in assessing suicide behaviour in young adults with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*, *317*, 114965. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114965>
- Cong, X., Maurel, D., Déméné, H., Vasiliauskaitė-Brooks, I., Hagelberger, J., Peysson, F., Saint-Paul, J., Golebiowski, J., Granier, S., & Sounier, R. (2021). Molecular insights into the biased signaling mechanism of the μ -opioid receptor. *Molecular Cell*, *81*(20), 4165–4175. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.07.033>
- Dahan, A., Yassen, A., Romberg, R., Sarton, E., Teppema, L., Olofsen, E., & Danhof, M. (2006). Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *British Journal of Anaesthesia*, *96*(5), 627–632. <https://doi.org/10.1093/bja/ael051>
- D'Anci, K. E., Uhl, S., Giradi, G., & Martin, C. (2019). Treatments for the prevention and management of suicide: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, *171*(5), 334–342. <https://doi.org/10.7326/M19-0869>
- DeLisle, M. M., & Holden, R. R. (2009). Differentiating between depression, hopelessness, and psychache in university undergraduates. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, *42*(1), 46–63. <https://doi.org/10.1177/0748175609333562>
- Depressio. Käypä hoito -suositus. (2024). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, (viitattu 10.02.2025). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- DeWall, C. N., MacDonald, G., Webster, G. D., Masten, C. L., Baumeister, R. F., Powell, C., Combs, D., Schurtz, D. R., Stillman, T. F., Tice, D. M., & Eisenberger, N. I. (2010).

- Acetaminophen reduces social pain: Behavioral and neural evidence. *Psychological Science*, 21(7), 931–937. <https://doi.org/10.1177/0956797610374741>
- Ducasse, D., Holden, R. R., Boyer, L., Artéro, S., Calati, R., Guillaume, S., Courtet, P., & Olié, E. (2017). Psychological pain in suicidality: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(3), 16r10732. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10732>
- Ebrahimi, M. N., Banazadeh, M., Alitaneh, Z., Jaafari Suha, A., Esmacili, A., Hasannejad-Asl, B., Siahposht-Khachaki, A., Hassanshahi, A., & Bagheri-Mohammadi, S. (2024). The distribution of neurotransmitters in the brain circuitry: Mesolimbic pathway and addiction. *Physiology & Behavior*, 284, 114639. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114639>
- *Ehrich, E., Turncliff, R., Du, Y., Leigh-Pemberton, R., Fernandez, E., Jones, R., & Fava, M. (2015). Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(6), 1448–1455. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.330>
- Ehrlich, A. T., Semache, M., Gross, F., Da Fonte, D. F., Runtz, L., Colley, C., Mezni, A., Le Gouill, C., Lukasheva, V., Hogue, M., Darcq, E., Bouvier, M., & Kieffer, B. L. (2019). Biased signaling of the mu opioid receptor revealed in native neurons. *iScience*, 14, 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.03.011>
- Eisenberger, N. I. (2012). The pain of social disconnection: Examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6), 421–434. <https://doi.org/10.1038/nrn3231>
- Eisenberger, N. I. (2015). Social pain and the brain: Controversies, questions, and where to go from here. *Annual Review of Psychology*, 66, 601–629. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115146>

Eurostat. (2020). Causes of death: Standardised death rate by NUTS 2 region of residence.

European Commission. Viitattu 7.4.2025. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/edn-20230908-3>

*Fava, M., Memisoglu, A., Thase, M. E., Bodkin, J. A., Trivedi, M. H., de Somer, M., Du, Y., Leigh-Pemberton, R., DiPetrillo, L., Silverman, B., & Ehrich, E. (2016). Opioid modulation with buprenorphine/samidorphan as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(5), 499–508. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070921>

*Fava, M., Thase, M. E., Trivedi, M. H., Ehrich, E., Martin, W. F., Memisoglu, A., Nangia, N., Stanford, A. D., Yu, M., & Pathak, S. (2020). Opioid system modulation with buprenorphine/samidorphan combination for major depressive disorder: two randomized controlled studies. *Molecular Psychiatry*, *25*(7), 1580–1591. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0284-1>

Gibbs, H. M., Price, D., Delgado, P. L., Clothier, J. L., & Cáceda, R. (2020). Buprenorphine use for pain and suicidal ideation in severely suicidal patients. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, *55*(6), 387–396. <https://doi.org/10.1177/0091217420913396>

Giddens, J. M., Sheehan, K. H., & Sheehan, D. V. (2014). The Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS): Has the "gold standard" become a liability? *Innovations in Clinical Neuroscience*, *11*(9–10), 66–80.

Gottlieb, D. J., Shiner, B., Hoyt, J. E., Riblet, N. B., Peltzman, T., Teja, N., & Watts, B. V. (2023). A comparison of mortality rates for buprenorphine versus methadone

- treatments for opioid use disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *147*(1), 6–15.
<https://doi.org/10.1111/acps.13477>
- Gudin, J., & Fudin, J. (2020). A Narrative pharmacological review of buprenorphine: A unique opioid for the treatment of chronic pain. *Pain and Therapy*, *9*(1), 41–54.
<https://doi.org/10.1007/s40122-019-00143-6>
- Gvion, Y., Horesh, N., Levi-Belz, Y., & Apter, A. (2015). A proposed model of the development of suicidal ideations. *Comprehensive Psychiatry*, *56*, 93–102.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.09.019>
- Higginbotham, J. A., Markovic, T., Massaly, N., & Morón, J. A. (2022). Endogenous opioid systems alterations in pain and opioid use disorder. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *16*, 1014768. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.1014768>
- Higgins, J. P., & Green, S. (Eds.). (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [Updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration.
<https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>
- Hishimoto, A., Cui, H., Mouri, K., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K., & Shirakawa, O. (2008). A functional polymorphism of the micro-opioid receptor gene is associated with completed suicides. *Journal of Neural Transmission*, *115*(3), 531–536.
<https://doi.org/10.1007/s00702-007-0853-y>
- Holi, M. M., Pelkonen, M., Karlsson, L., Kiviruusu, O., Ruutu, T., Heilä, H., Tuisku, V., & Marttunen, M. (2005). Psychometric properties and clinical utility of the Scale for Suicidal Ideation (SSI) in adolescents. *BMC Psychiatry*, *5*(1), 8.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-8>

Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Walker, S. J., Mickey, B. J., Koeppe, R. A., Langenecker, S. A., & Zubieta, J. K. (2015). It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *20*(2), 193–200.
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.185>

Huumeongelmat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 17.05.2025). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Isometsä, E. (2014). Suicidal behaviour in mood disorders – Who, when, and why? *The Canadian Journal of Psychiatry*, *59*(3), 120–130. <https://doi.org/10.1177/070674371405900303>

Itsemurhien ehkäisy ja itsemurhaa yrittäneen hoito. (2020) Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, MIELI Suomen Mielenterveys ry:n, Suomen Psykiatriyhdistyksen, Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, (viitattu 23.3.2025). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Joiner, T. (2005). Why people die by suicide.

Kelty, E., & Hulse, G. (2018). Self-injuring behavior and mental illness in opioid-dependent patients treated with implant naltrexone, methadone, and buprenorphine in Western Australia. *International Journal of Mental Health and Addiction*, *16*(2), 187–198.
<https://doi.org/10.1007/s11469-017-9856-6>

- Khan, M. I. H., Sawyer, B. J., Akins, N. S., & Le, H. V. (2022). A systematic review on the kappa opioid receptor and its ligands: New directions for the treatment of pain, anxiety, depression, and drug abuse. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *243*, 114785. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114785>
- Kohn, M. A., & Senyak, J. (2025). Sample size calculators [Website]. UCSF CTSL. <https://www.sample-size.net/> (viitattu 11.4.2025)
- Kriikku, P., Häkkinen, M., & Ojanperä, I. (2018). High buprenorphine-related mortality is persistent in Finland. *Forensic Science International*, *291*, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.08.010>
- Lenhard, W., & Lenhard, A. (2022). Computation of effect sizes. *Psychometrica*. https://www.psychometrica.de/effect_size.html. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.17823.92329>
- *Lenze, E.J. (2019) Buprenorphine used with treatment resistant depression in older adults Clinicaltrials.gov identifier: NCT02181231. Actual study completion date April 2018. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02181231?>
- Levi, Y., Horesh, N., Fischel, T., Treves, I., Or, E., & Apter, A. (2008). Mental pain and its communication in medically serious suicide attempts: An “impossible situation.” *Journal of Affective Disorders*, *111*(2–3), 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.022>
- Luxton, D. D., Rudd, M. D., Reger, M. A., & Gahm, G. A. (2011). A Psychometric study of the Suicide Ideation Scale. *Archives of Suicide Research*, *15*(3), 250–258. <https://doi.org/10.1080/13811118.2011.589720>

- Mariottini, C., Häkkinen, M., Kriikku, P., & Ojanperä, I. (2024). Buprenorphine deaths confirmed by toxicology reveal a low proportion of opioid agonist treatment before death in Finland. *International Journal of Legal Medicine*, *138*, 2331–2338. <https://doi.org/10.1007/s00414-024-03273-5>
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S. H., Ly-Uson, J., Mansur, R. B., McAllister-Williams, R. H., Murrough, J. W., Nemeroff, C. B., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Sanacora, G., Schatzberg, A. F., ..., & Maj, M. (2023). Treatment resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, *22*(3), 394–412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>
- Meerwijk, E. L., Ford, J. M., & Weiss, S. J. (2013). Brain regions associated with psychological pain: Implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging and Behavior*, *7*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9179-y>
- Meerwijk, E. L., & Weiss, S. J. (2014). Toward a unifying definition: Response to 'The concept of mental pain'. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *83*(1), 62–63. <https://doi.org/10.1159/000348869>
- Molero, Y., Zetterqvist, J., Binswanger, I. A., Hellner, C., Larsson, H., & Fazel, S. (2018). Medications for alcohol and opioid use disorders and risk of suicidal behavior, accidental overdoses, and crime. *The American Journal of Psychiatry*, *175*(10), 970–978. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101112>

- Morris, S. B. (2008). Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational Research Methods, 11*(2), 364–386. <https://doi.org/10.1177/1094428106291059>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews, 5*(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Ng, A. D., & Dickman, A. (2025). Buprenorphine: An old dog with new tricks. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care, 19*(1), 59–64. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000743>
- Nobile, B., Lutz, P. E., Olie, E., Courtet, P. (2020). The role of opiates in social pain and suicidal behavior. Behavioral neurobiology of suicide and self harm. *Current Topics in Behavioral Neurosciences, 46*, 197–210. https://doi.org/10.1007/7854_2020_167
- Nock, M. K., Borges, G., Bromet, E. J., Alonso, J., Angermeyer, M., Beautrais, A., Bruffaerts, R., Chiu, W. T., de Girolamo, G., Gluzman, S., de Graaf, R., Gureje, O., Haro, J. M., Huang, Y., Karam, E., Kessler, R. C., Lepine, J. P., Levinson, D., Medina-Mora, M. E..., Williams, D. (2008). Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *The British Journal of Psychiatry, 192*(2), 98–105. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040113>
- Olié, E., Guillaume, S., Jaussent, I., Courtet, P., & Jollant, F. (2010). Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *Journal of Affective Disorders, 120*(1–3), 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.03.013>
- Padmanathan, P., Forbes, H., Redaniel, M. T., Gunnell, D., Lewer, D., Moran, P., Watson, B., Degenhardt, L., & Hickman, M. (2022). Self-harm and suicide during and after opioid

- agonist treatment among primary care patients in England: a cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 9(2), 151–159. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00392-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00392-8)
- Pathak, S., Vince, B., Kelsh, D., Shram, M. J., Setnik, B., Lu, H., Nangia, N., Stanford, A. D., & Ehrlich, E. (2019). Abuse potential of buprenorphine/samidorphan combination compared to buprenorphine and placebo: A phase 1 randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology*, 59(2), 206–217. <https://doi.org/10.1002/jcph.1280>
- Peng, J., Sarkar, S., & Chang, S. L. (2012). Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR. *Drug and Alcohol Dependence*, 124(3), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.01.013>
- Posner, K. (2007). Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). *American Psychiatric Association*. <https://doi.org/10.1037/t52667-000>
- Pergolizzi, J. V., Jr, & Raffa, R. B. (2019). Safety and efficacy of the unique opioid buprenorphine for the treatment of chronic pain. *Journal of Pain Research*, 12, 3299–3317. <https://doi.org/10.2147/JPR.S231948>
- Rajabpour, M., Mirmohammadkhani, M., & Paknazar, F. (2023). Depression and suicidal ideation among patients receiving opioid maintenance treatments considering cognitive flexibility. *Iranian Journal of Psychiatry*, 18(3), 285–293. <https://doi.org/10.18502/ijps.v18i3.13005>
- Riblet, N. B., Matsunaga, S., Shiner, B., Schnurr, P. P., Watts, B. V. (2023). Are suicide risk scales sensitive to change? A scoping review. *Journal of Psychiatric Research*, 161, 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.03.007>
- Riblet, N. B., Young-Xu, Y., Shiner, B., Schnurr, P. P., Watts, B. V. (2023). The efficacy and safety of buprenorphine for the treatment of depression: A systematic review and

- meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 161, 393–401.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.03.037>
- Rizk, M. M., Herzog, S., Dugad, S., & Rizk, R. G. (2021). Suicide risk and addiction: The impact of alcohol and opioid use disorders. *Current Addiction Reports*, 8(2), 194–207.
<https://doi.org/10.1007/s40429-021-00361-z>
- Rudd, M. D. (1989). The prevalence of suicidal ideation among college students. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 19, 173–183
- Samways D. S. K. (2024). Clarifying intrinsic efficacy, partial agonism, and full agonism: the case of buprenorphine. *British Journal of Anaesthesia*, 132(2), 431–432.
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.10.041>
- Santo, T., Jr, Clark, B., Hickman, M., Grebely, J., Campbell, G., Sordo, L., Chen, A., Tran, L. T., Bharat, C., Padmanathan, P., Cousins, G., Dupouy, J., Kelty, E., Muga, R., Nosyk, B., Min, J., Pavarin, R., Farrell, M., & Degenhardt, L. (2021). Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 979–993. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0976>
- Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N., & Gold, M. (2016). A review of ketamine abuse and diversion. *Depression and Anxiety*, 33(8), 718–727.
<https://doi.org/10.1002/da.22536>
- Schmidt, M. E., Kezic, I., Popova, V., Zhang, Z., Binneman, B., & Van der Hart, M. (2024). Efficacy and safety of aticaprant, a kappa receptor antagonist, adjunctive to oral SSRI/SNRI antidepressant in major depressive disorder: Results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 49(8), 1437–1447. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01862-x>

- Shneidman E. S. (1993). Suicide as psychache. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *181*(3), 145–147. <https://doi.org/10.1097/00005053-199303000-00001>
- Shulman, M., Wai, J. M., & Nunes, E. V. (2019). Buprenorphine treatment for opioid use disorder: An overview. *CNS Drugs*, *33*(6), 567–580. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00637-z>
- Tenore, P. L. (2008). Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. *Journal of Addictive Diseases*, *27*(3), 49–65. <https://doi.org/10.1080/10550880802122646>
- Thase, M. E., Stanford, A. D., Memisoglu, A., Martin, W., Claxton, A., Bodkin, J. A., Trivedi, M. H., Fava, M., Yu, M., & Pathak, S. (2019). Results from a long-term open-label extension study of adjunctive buprenorphine/samidorphan combination in patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *44*(13), 2268–2276. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0451-3>
- Tilastokeskus. (2025). Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkojulkaisu]. <https://stat.fi/tilasto/ksyyt>
- Troister, T., & Holden, R. R. (2012). A two-year prospective study of psychache and its relationship to suicidality among high-risk undergraduates. *Journal of Clinical Psychology*, *68*(9), 1019–1027. <https://doi.org/10.1002/jclp.21869>
- Uher, R., Payne, J. L., Pavlova, B., & Perlis, R. H. (2013). Major depressive disorder in DSM-5: Implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depression and Anxiety*, *31*(6), 459–471. <https://doi.org/10.1002/da.22217>
- Van Orden, K. A., Witte, T. K., Cukrowicz, K. C., Braithwaite, S. R., Selby, E. A., & Joiner, T. E., Jr (2010). The interpersonal theory of suicide. *Psychological Review*, *117*(2), 575–600. <https://doi.org/10.1037/a0018697>

- Vekhova, K. A., Namiot, E. D., Jonsson, J., & Schiöth, H. B. (2025). Ketamine and esketamine in clinical trials: FDA-approved and emerging indications, trial trends with putative mechanistic explanations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *117*(2), 374–386. <https://doi.org/10.1002/cpt.3478>
- Verrocchio, M. C., Carrozzino, D., Marchetti, D., Andreasson, K., Fulcheri, M., & Bech, P. (2016). Mental pain and suicide: A systematic review of the literature. *Frontiers in Psychiatry*, *7*, Article 108. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00108>
- Wang, T., Yang, L., Yang, L., Liu, B.-P., & Jia, C.X. (2024). The relationship between psychological pain and suicidality in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *346*, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.160>
- Watts, B. V., Gottlieb, D. J., Riblet, N. B., Gui, J., & Shiner, B. (2022). Association of medication treatment for opioid use disorder with suicide mortality. *The American Journal of Psychiatry*, *179*(4), 298–304. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21070700>
- Webster, L., Gudin, J., Raffa, R. B., Kuchera, J., Rauck, R., Fudin, J., Adler, J., & Mallick-Searle, T. (2020). Understanding buprenorphine for use in chronic pain: Expert opinion. *Pain Medicine*, *21*(4), 714–723. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz356>
- White, L. D., Hodge, A., Vlok, R., Hurtado, G., Eastern, K., & Melhuish, T. M. (2018). Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*, *120*(4), 668–678. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.086>

World Health Organization. (2021) Suicide worldwide in 2019: Global health estimates.

Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643> (viitattu 7.4.2025).

*Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., Lotan, A., Rigbi, A., & Panksepp, J. (2016). Ultra-low-dose buprenorphine as a time-limited treatment for severe suicidal ideation: A randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(5), 491–498. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040535>

*Zajecka, J. M., Stanford, A. D., Memisoglu, A., Martin, W. F., & Pathak, S. (2019). Buprenorphine/samidorphan combination for the adjunctive treatment of major depressive disorder: results of a phase III clinical trial (FORWARD-3). *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*, 795–808. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199245>

Liite

Käytetyt hakulausekkeet

PsycInfo-asiasanat:

(DE "Nonsuicidal Self-Injury" OR DE "Head Banging" OR DE "Self-Inflicted Wounds" OR DE "Self-Poisoning" DE "Suicidality" OR DE "Suicidal Behavior" OR DE "Attempted Suicide" OR DE "Suicidal Ideation" OR DE "Suicide")

AND

(DE "Buprenorphine" OR buprenorphine/samidorphan OR buprenorphine-samidorphan OR ALKS-5461 OR Subutex OR Sublocade OR Belbuca OR Brixadi)

PubMed-asiasanat:

("Buprenorphine"[Mesh])

AND

("Suicide"[Mesh])

Clinicaltrials.org hakulause:

(buprenorphine OR Subutex OR Sublocade OR Belbuca OR Brixadi) AND (depression OR depressive OR MDD OR TRD OR suicid* OR "self-harm*" OR "self-injur*" OR "self-destructive behavior" OR "self-destruc*" OR "self-mutil*" OR "NSSI" OR "non-suicidal self injury" OR "parasuicid*" OR "attempted suicid*" OR "deliberate self-harm*")