

Valtteri Valtanen

ENSIPSYKOOSIN LÄÄKEHOITO

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Valtteri Valtanen

ENSIPSYKOOSIN LÄÄKEHOITO

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2024

Vastuhenkilö: Jarmo Hietala

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 26 s.

Psykiatria

Huhtikuu 2024

Psykoosiin sairastuminen on potilaalle ja hänen läheisilleen monella tapaa kuormittava tapahtuma, joka vaatii yhteiskunnalta mahdollisimman varhaista hoitointerventiota. Psykoosi voi liittyä mielenterveyden häiriöihin, kuten skitsofreniaspektrin sairauksiin, mielialahäiriöihin, pähteiden käyttöön tai toisaalta moniin somaattisiin sairauksiin. Tämä työ käsittelee skitsofreniaryhmän psykoosien (ei-affektiiviset psykoosit) lääkehoitoa ensimmäisen psykoosijakson hoidossa. Kliinisessä käytössä on laaja valikoima psykoosilääkkeitä ja skitsofreniaan on yleisimpänä psykoosisairautena kehitetty tutkimustietoon pohjautuvia hoitoalgoritmeja, mutta niiden noudattaminen käytännön kliinisessä työssä voi olla hoitavalle lääkärille haastavaa useista syistä. Akuutit psykoosioireet saattavat vaikeuttaa hoitoon sitoutumista tai jopa vaarantaa potilaan tai muiden henkilöiden turvallisuuden, eikä hoitotilanne aina salli optimaalisen lääkehoidon vaatimaa laajaa diagnostista prosessia ja pitkäaikaisvaikutuksia ja ennusteen huomioivaa antipsykootin valintaa.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan ensipsykoosin lääkehoitoa ja osin myös siihen vaikuttavia tekijöitä, kuten lääkehoitoon yhdistettäviä psykososiaalisia hoitomuotoja. Tutkielmassa käsitellään ei-affektiivisista psykooseista erityisesti skitsofreniaa sekä hoitoprosessiin kuuluvaa diagnostiikkaa, hoitosuunnitelman tekoa ja käytettävissä olevia lääkevaihtoehtoja, niiden eroja ja lääkkeen määräämisessä huomioon otettavia tekijöitä. Lääkkeiden osalta kiinnitetään huomiota niiden historiaan, hyötyihin ja haittoihin sekä niihin liittyviin käyttösuosituksiin. Tutkielmassa on hyödynnetty suomalaisia ja kansainvälisiä oppikirjoja, hoitosuosituksia sekä kansainvälisiä lääketieteellisiä tietokantoja.

Suomessa ensipsykoosin lääkehoidoksi aloitetaan yleensä suun kautta annosteltava uusi antipsykootti, kuten risperidoni tai olantsapiini. Joskus käytetään myös depot-injektiovalmisteita, jotka voivat parantaa potilaan hoitoon sitoutumista. Kirjallisuudessa tunnetaan laajalti uusiin antipsykootteihin kuuluvan klotsapiinin psykoosin oireita lievittävä teho, joka on kaikkia muita antipsykootteja parempi etenkin hoitoresistentissä skitsofreniassa. Klotsapiinin käyttöä rajoittaa sen sivuvaikutusprofiili, etenkin verenkuvaa kohdistuvat vaikutukset. Lisäksi uni- ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien käyttö on yleistä hoidon alkuvaiheessa. Pitkäaikaista bentsodiatsepiinilääkitystä pyritään myös psykoosipotilailla välttämään. Lisätutkimusta tarvitaan hoitosuosistusten vastaisten käytäntöjen syistä ja uusien lääkeaineiden vaikutuksista hoitosuosituksiin.

Asiasanat: ensipsykoosi, antipsykootti, hoitosuositukset

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. PSYKOOSIT	2
2.1 Esiintyvyys	2
2.2 Diagnostiikka	2
2.3 Etiologia ja patogeneesi	3
2.4 Hoidon periaatteet	4
2.4.1. Lääkehoito	4
2.4.2 Psykososiaaliset hoidot	5
2.4.3 Neuromodulaatiohoidot	6
2.4.4. Oheishäiriöt	7
2.4.5 Hoitoon sitoutuminen	7
3. ANTIPSYKOOTIT	7
3.1 Perinteiset antipsykootit	7
3.2 Uudet antipsykootit	9
4. ENSIPSYKOOSIEN LÄÄKEHOITO	11
4.1 Ensipsykoosi	11
4.2 Ensilinjan antipsykootin valinta	12
4.3 Muut lääkkeet ensipsykoosin hoidossa	15
5. POHDINTA	16
LÄHTEET	19

1 JOHDANTO

Psykoosi on lääketieteen termi, jolla viitataan elimelliseen tai psyykkiseen häiriöön, jossa ihmisen kyky erottaa ympäristöstä tulevat aistimukset sisäsyntyisistä ärsykkeistä on häiriintynyt, ja näin ollen objektiivisen todellisuusarvion muodostaminen vaikeutuu.

Psykoosi on laaja-alainen käsite, joka sisältää useita erilaisia ilmenemismuotoja, etiologisia prosesseja ja luokitteluja kuten jako affektiivisiin ja ei-affektiivisiin psykooseihin. Yleisin psykoosisairaus Suomessa on skitsofrenia^{1,2}, ja suuri osa lääketutkimuksista on tehty skitsofreniaa sairastavilla potilailla. Tämä kirjallisuuskatsaus keskittyy ei-affektiivisiin psykooseihin ja skitsofreniaan.

Skitsofrenia on heterogeeninen mielenterveyden häiriö, jonka oireulottuvuuksia ovat positiiviset eli psykoottiset oireet kuten aistiharhat ja harhaluulot, negatiiviset oireet kuten tunneilmaisun latistuminen ja sosiaalinen vetäytyväisyys, affektiiviset oireet kuten masennus ja ahdistus sekä kognitiiviset puutosoireet esimerkiksi muistissa ja keskittymisessä. Skitsofrenian oireprofiili on kuitenkin kunkin potilaan kohdalla yksilöllinen^{1,3,4,5,6}.

Ei-affektiivista psykoosia edeltävät yleensä prodromaalioireiksi kutsutut esioireet vaihtelevat kestoltaan ja vakavuudeltaan, mutta skitsofrenian puhkeaminen on lähes aina potilaalle ja hänen lähipiirilleen merkittävä tapahtuma. Ensimmäistä kertaa psykoosin kokeva potilas tarvitsee aktiivista ja varhaista hoitointerventiota ja kokonaisvaltaista psykososiaalista tukea, jotta hänen toipumisensa mahdollistuu ja toimintakykynsä säilyy mahdollisimman hyvin. Hoitamattomana ensipsykoosi voi jatkua kuukausia tai äärimmäisillään jopa vuosia, keskimäärin 6–12 kuukautta¹, ja pitkään jatkuva hoitamaton psykoosi heikentää potilaan ennustetta^{1,3}. Varhainen diagnostiikka ja hoidon aloitus parantavat potilaan hoitovastetta ja hoitoon sitoutumista ensimmäisinä kuukausina ja vuosina, joiden merkitys on keskeisin potilaan pitkäaikaisen hyvinvoinnin kannalta¹.

Psykoosilääkkeiden farmakologiassa tapahtuu jatkuvasti kehitysaskelia ja uusia lääkkeitä tulee markkinoille ja kliiniseen käyttöön. Lääkkeet eroavat toisistaan monin tavoin, eikä lääkärille ole aina ilmeistä, miten potilasta olisi hyvä lääkittää tilanteessa, jossa lääkehoito olisi hyvä aloittaa mahdollisimman varhain haittavaikutuksia välttämällä ja potilaan hoitoon sitoutumista vaalien.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkoitukseni on tarkastella ensipsykoosin farmakologista hoitoa ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Tulen käsittelemään skitsofreniaa sairautena, sen

hoitoprosessiin kuuluvaa diagnostiikkaa sekä hoitosuunnitelman tekoa ja etenkin käytävissä olevia lääk vaihtoehtoja, niiden eroja ja lääkkeen määräämisessä huomioon otettavia tekijöitä.

2 PSYKOOSIT

2.1 Esiintyvyys, ilmaantuvuus ja kuolleisuus

Nykyisen epidemiologisen tiedon valossa skitsofrenian ilmaantuvuus on noin 15 uutta tapausta 100 000 henkeä kohden ja elinaikainen esiintyvyys on noin 8,6 jokaista väestön 1 000 henkeä kohden, joskin eri tutkimuksissa nämä luvut saattavat vaihdella paljonkin ^{3,7}. Skitsofreniaa sairastavia Suomen väestöstä on 0,5–1,5 %, ja skitsofrenian elinaikainen esiintyvyys on Suomessa suurinta Pohjois- ja Itä-Suomessa ¹.

Skitsofreniaa esiintyy miehillä useammin kuin naisilla (3:2), ja skitsofrenia puhkeaa keskimäärin aikaisemmin miehillä kuin naisilla. Skitsofrenia puhkeaa yleensä aikuisille, mutta vanhuusiässä skitsofrenian puhkeaminen on huomattavasti harvinaisempaa. Etnisten vähemmistöjen keskuudessa on havaittu suurempaa skitsofrenian ilmaantuvuutta kantaväestöön verrattuna ^{3,8}.

Skitsofreniapotilaan ennenaikaisen kuoleman riski on yli kaksinkertainen verrokkiväestöön nähden. Skitsofreniapotilaiden ennenaikaisen kuoleman riskiä selittää osin muuta väestöä suurempi itsemurhakuolleisuus, mutta toisaalta myös muuta väestöä suurempi kuolleisuus somaattisiin sairauksiin, jotka ovat skitsofreniapotilaiden pääasiallinen kuolinsyy ^{9,10}.

Psykoosilääkkeet voivat myös osaltaan aiheuttaa metabolisia muutoksia ja lisätä riskiä, mutta ennenaikaisen kuoleman riski on silti suurempi niillä skitsofreniapotilailla, jotka eivät käytä psykoosilääkkeitä. Tupakointi on skitsofreniapotilaiden merkittävin ylikuolleisuutta lisäävä tekijä ¹.

2.2 Diagnostiikka

Vuodesta 1996 Suomessa on käytetty skitsofrenian diagnosoinnissa ICD-10-tautiluokitusta, ja lähiaikoina ollaan siirtymässä ICD-11-tautiluokituksen. Lisäksi harvoin hyödynnetään kliinisessä käytössä yhdysvaltalaisista DSM-5-tautiluokitusta. ICD-10 ja DSM-5 eroavat toisistaan jonkin verran skitsofrenian diagnostisten kriteerien suhteen, mutta

kummankin tautiluokituksen diagnostiset kriteerit perustuvat potilaan toimintakykyyn, oireisiin ja niiden kestoon ¹.

Psykoosia epäiltäessä on erotusdiagnostiikkaan varattava riittävästi aikaa, ja ennen skitsofrenian diagnoosin varmistumista on sairaudesta syytä käyttää termiä psykoosi. Diagnoosi on aina kliininen ja lähtökohtaisesti psykiatrian erikoislääkärin asettama, ja sen tulisi perustua moniammatillisen työryhmän tutkimuksiin ja havaintoihin. Esioireiden, aktiivivaiheen oireiden ja jälkioireiden erottaminen toisistaan voi olla haastavaa, mutta diagnoosia varten potilaalla tulee olla esiintynyt akuutteja psykoottisia oireita vähintään yhden kuukauden ajan tai joskus lyhyemmän aikaa, mikäli hoito on aloitettu ennen tätä kuukauden aikarajaa ja hoidolla on saatu oireita lievittävä vaste. Diagnoosin varmistuttua suositellaan käytettäväksi termiä skitsofrenia ja varmistettavaksi potilaan ja omaisten riittävä psykoedukaatio ^{3,11}.

Skitsofrenian erotusdiagnostiikassa on huomioitava potilaan oirekuvan lisäksi potilaan ikä ja kehitysvaihe sekä mahdollinen komorbiditeetti sekä psyykkisten että somaattisten sairauksien suhteen. Potilaan kehityksellisen tason ja oppimisvaikeuksien arviointi tulee kyseeseen etenkin lasten ja nuorten psykoosisairauksien diagnostiikassa, ja vanhuusiällä puhjenneiden psykoosioireiden taustalla tulee epäillä somaattista selitystä. Myös äkillisissä, ilman ennakko-oireita alkaneissa ja psykoosin hoitoon huonosti reagoivissa psykooseissa on huomioitava somaattisen sairauden mahdollisuus ¹².

2.3 Etiologia ja patogeneesi

Skitsofrenian etiologinen stressi-alttiusmalli (myös stressi-haavoittuvuusmalli) kuvaa taudin puhkeamista geneettisen alttiuden ja ympäristön rasisetekijöiden vuorovaikutuksen tuloksena ^{3,13}. Mallin geneettistä osuutta tukee havainto siitä, että tärkein skitsofrenian riskitekijä on ensimmäisen asteen sukulaisella ilmenevä psykoosi. Skitsofreniaan tai muuhun psykoosiin sairastuneen lähisukulaisella on näin ollen noin 7–9-kertainen riski sairastua psykoosiin ¹. Lisäksi on tunnistettu jo yli 270 alttiusgeeniä, jotka yhdessä ympäristötekijöiden kanssa vaikuttavat taudin puhkeamiseen ja kliiniseen oirekuvaan ^{3,14}.

Stressi-alttiusmallin mahdollisia ympäristöstä tulevia stressitekijöitä tunnetaan monia. Ennen syntymää riskiin vaikuttavat ainakin odottavan äidin stressi, nälkiintyminen ja komplikaatiot raskaudessa ja synnytyksessä. Lapsuusiässä riskiä kohottavat

keskushermoston infektiot, psyykkiset traumat ja kaltoinkohtelu, ja myöhemmin myös psykososiaaliset tekijät kuten vähäosaisuus, syrjäytyneisyys, maahanmuutto sekä päihdeongelmat, etenkin kannabiksen käyttö ¹.

Skitsofreniapotilaiden aivoissa on kuvantamistutkimuksilla todettavissa paitsi rakenteellisia niin myös toiminnallisia muutoksia. Kolmanneksella skitsofreniaa sairastavista on havaittavissa neuroradiologisia löydöksiä, joiden kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen ¹⁵. Näitä poikkeavuuksia ovat etenkin magneettikuvauksella havaittava aivokudoksen tilavuuden pieneminen hippokampuksen ja manteliumakkeen alueilla, aivokammioiden laajeneminen ja otsa- ja ohimolohkojen kuorikerroksen harmaan aineen väheneminen ^{16,17}.

Skitsofrenian neuroradiologisiin poikkeavuuksiin on havaittu korreloivan heikkoihin farmakologisiin hoitovasteisiin ja huonoon ennusteeseen, joten skitsofreniapotilaiden magneettikuvaus nähdään perustelluksi ennusteen selvittämisen ja hoidon suunnittelun kannalta ^{18,19}. Muutokset eivät ole skitsofrenialle spesifejä, vaan niitä esiintyy myös muissa mielenterveyden häiriöissä. Toiminnan muutoksia on havaittu erityisesti samoilla aivoalueilla, missä on havaittu myös rakenteellisia muutoksia ¹.

Skitsofrenian kannalta keskeisenä pidetään aivojen dopamiinijärjestelmän säätelyhäiriötä, jossa lääkitsemättömillä skitsofreniapotilailla dopamiinia syntetisoidaan enemmän ja sitä myös erittyy herkemmin kuin verrokeilla ¹. Psykoosin lääkehoito perustuu edelleen pitkälti D₂-dopamiinireseptorien salpaukseen ⁵, mutta merkittävänä poikkeuksena on klotsapiini, jonka vaikutusmekanismi on suurelta osin tuntematon.

2.4 Hoidon periaatteet

Skitsofrenian hoitokokonaisuus rakennetaan kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti, mutta se on aina yhdistelmä lääkehoitoa ja psykososiaalisia hoitomuotoja ⁶. Optimaalisen lääkehoidon tukeminen tehokkaalla psykososiaalisella hoidolla johtaa parempiin hoitotuloksiin ²⁰. Lisäksi tietyissä tilanteissa voidaan hyödyntää neuromodulaatiohoitoja.

2.4.1 Lääkehoito

Psykoosien hoidossa lääkehoidolla on keskeinen merkitys. Kliinisessä käytössä on valikoima antipsykootteja, jotka lievittävät tehokkaasti akuutin psykoosin oireita.

Psykoosilääkitys on osoitettu toimivaksi etenkin positiivisten oireiden ja psykoosin relapsiriskin vähentämisessä. Näin ollen ne vähentävät merkittävästi uusia sairausjaksoja ja kokonaiskuolleisuutta ²¹. Psykoosien varhainen ja riittävä lääkehoito on perusteltua paitsi akuutin oirekuvan lievittämisellä, myös potilaan pitkäaikaisen hyvinvoinnin tukemisella, sillä hoidon aloittamisen pitkittyessä myös potilaan ennuste heikkenee ^{3,22,23}.

Lääkehoidon aloittamista ja sopivan antipsykootin valintaa ohjaa moni tekijä. Potilaan oirekokonaisuudella on merkitystä kokonaislääkityksen muodostamisessa, sillä esimerkiksi negatiivisten ja kognitiivisten oireiden hoidossa antipsykoottien teho on rajallisempi, ja hoitoon voi joutua liittämään esimerkiksi mielialaa tasaavia masennuslääkkeitä tai rauhoittavia lääkkeitä ¹. Antipsykootin valintaan voi vaikuttaa myös erot tehossa ja vaikuttavuudessa; monella lääkkeellä on toisiaan vastaava oireita lievittävä teho, mutta niiden vaikuttavuuteen eli konkreettisesti saavutettavaan hyötyyn vaikuttaa moni asia kuten haittavaikutukset ja annostelutapa ¹². Esimerkiksi injektiomuotoisilla depotvalmisteilla on havainnoivan tutkimuksen mukaan mahdollista saavuttaa parempi vaikuttavuus, kun lääkeaine menee varmemmin vaikutuskohtaansa ¹².

Myös lääkkeiden haittavaikutuksilla voi olla vaikutusta hoidon suunnitteluun ja hoitomyöntyvyyteen. Psykoosilääkkeiden elämänlaadun kannalta keskeisiä haittavaikutuksia ovat muun muassa metaboliset vaikutukset kuten painonnousu ja klotsapiinilääkitykseen liittyvät verenkuvaan muutokset. Yksilölliset erot lääkemetaoliassa voivat vaikuttaa merkittävästi lääkkeestä yksilötasolla aiheutuviin haittoihin ^{3,24,25,26}.

Antipsykoottien haittavaikutusten katsotaan liittyvän niiden reseptorivaikutuksiin. Niiden pääasiallinen vaikutusmekanismi, D₂-dopamiinireseptorien salpaus aiheuttaa myös ekstrapyramidaalioireita kuten parkinsonismia ja akatisiaa, ja muiden dopamiinireseptorien salpauksella on vaihtelevia vaikutuksia esimerkiksi kognitiivisiin oireisiin. 5HT-reseptoreja salpaavilla antipsykoteilla on dopamiinin vapautumisen lisäksi vaikutuksia muun muassa serotoniinin ja noradrenaliinin pitoisuuksiin, tiettyjen 5HT-reseptorien alatyypin salpauksella on painoa nostava ja rasvametaboliaa häiritsevä vaikutus. α -reseptorien salpaus voi aiheuttaa esimerkiksi huimausta ja muskariini- ja histamiinireseptorien salpaus vaikuttavat perinteisesti sedaatioon ⁶.

2.4.2 Psykososiaaliset hoidot

Skitsofreniaan tai muuhun psykoosisairauteen sairastuneen tarve psykososiaaliselle hoidolle ja kuntoutukselle vaihtelee potilaan oireiden, toimintakyvyn ja sosiaalisen tilanteen mukaan ^{3,27,28}. Keskeinen osa jokaisen psykoosiin sairastuneen potilaan psykososiaalista kuntoutusta on psykoedukaatio, jonka avulla psykoosiin sairastunut ja tämän lähipiiri saavat tukea muun muassa psykoosijaksojen ennakoivien oireiden tunnistamisessa ja niihin vaikuttavien stressitekijöiden hallinnassa ¹. Psykoedukaatio muihin hoitomuotoihin yhdistettynä vähentää psykoosijaksojen uusiutumista ja myös lisää potilaiden lääkehoitomyöntyvyyttä ¹.

Skitsofrenian hoidossa psykoterapialla on potilaan kuntouttamisessa oireita vähentävä ja ehkäisevä rooli. Kognitiivisen käyttäytymisterapian on havaittu vähentävän skitsofrenian positiivisia oireita, kun se sisältää uhkaavan psykoosirelapsin varhaisoireiden tunnistamisen opetusta ^{3,29}. Kansainvälisesti jokaiselle skitsofreniaan sairastuneelle suositellaan jossain vaiheessa sairautta psykooseihin fokusoitunutta kognitiivista käyttäytymisterapiaa ¹. Kognitiivisella käyttäytymisterapialla ei välttämättä pystytä kuitenkaan vaikuttamaan psykoosijaksojen uusiutumiseen ¹. Kognitiivisen käyttäytymisterapian teho negatiivisiin oireisiin on yleensä heikompaa kuin positiivisiin ^{3,30}. Kognitiivisen oireilun hoitoon käytetään enenevästi kognitiivisen kuntoutuksen keinoja kuten kognitiivista remediaatiota ja toipumisorientaation käsitettä, joka viittaa potilaan omien voimavarojen hyödyntämistä konkreettisiin pyrkimyksiin parantaa elämänlaatua ja yhteisöllisyyttä ³. Samaten ammatillisen kuntoutuksen menetelmien merkitys on kasvamassa nopeasti.

2.4.3 Neuromodulaatiohoidot

Skitsofrenian hoidossa on mahdollista hyödyntää neuromodulaatiohoitoja, mutta ne eivät yleensä ole ensisijainen hoitomuoto. Elektrokonvulsivisen hoidon eli sähköhoidon teho skitsofrenian hoidossa on lääkehoitoa heikompi, mutta siitä on lyhytaikaista hyötyä joidenkin oireiden, etenkin katatonian hoidossa ^{1,3,31}. Lisäksi sähköhoidosta voi olla hyötyä lääkeresistentin skitsofrenian hoidossa esimerkiksi klotsapiinihoidon yhteydessä, jolloin sen lisääminen hoitoon voi lisätä potilaan mahdollisuuksia toipumiseen ^{3,32}. Transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta voi olla hyötyä hoitoresistenttien hallusinaatio-oireiden hoidossa ¹.

2.4.4 Oheishäiriöt

Skitsofreniaan liittyy huomattavasti psyykkistä komorbiditeettia. Affektiivisten oireiden lisäksi suurella osalla potilaista on todettavissa oleva ahdistushäiriö tai masennus, ja potilaalla voi ilmetä myös persoonallisuushäiriöitä ja hoitoa haittaavaa aggressiivisuutta ³³. Merkittävä haaste skitsofrenian hoidossa ovat samanaikaisesti skitsofrenian kanssa esiintyvät erilaiset päihdeongelmat, jotka usein häiritsevät hoidon asianmukaista toteutumista ¹.

Oheishäiriöiden lääkehoidossa on huomioitava lääkeinteraktiot ja etenkin uusien antipsykoottien affektiivisia oireita lievittävät vaikutukset ³⁴, ja useamman lääkkeen yhtäaikainen käyttö on oltava perusteltua. Psykososiaalisilla hoitomenetelmillä on myös mahdollista vähentää oheislääkityksen käyttöä ³⁵.

2.4.5 Hoitoon sitoutuminen

Puutteellinen hoitoon sitoutuminen on merkittävä hoidon onnistumiseen vaikuttava tekijä jopa puolella skitsofreniapotilaista. Jopa noin puolet skitsofreniapotilaista lopettaa lääkehoidon kuukauden sisällä kotiutumisesta ²¹. Potilas saattaa esimerkiksi keskeyttää psykoosirelapsia ehkäisevän ylläpitolääkehoidon lääkkeen haittavaikutusten vuoksi tai hän saattaa olla lähtökohtaisesti sairaudentunnoton ja kiistää tarvitsevansa hoitoa. Psykoedukaatio, motivoiva keskustelu ja potilaan läheisten osallistaminen hoitoon esimerkiksi perheintervention keinoin ovat siis tärkeä osa potilaan sitouttamisessa riittävään hoitoon ^{1,36}. Näiden hoitomuotojen hyödyntäminen on yleensä mahdollista akuuttien psykoosioireiden väistyttyä hoidon aloituksen jälkeen ¹.

Hoitoon sitoutumattomuus heikentää skitsofreniapotilaan ennustetta ¹ ja kasvattaa merkittävästi itsemurhariskiä ³⁷, joka on koholla sairaalahoidon päätyttyä ³⁸.

3 ANTIPSYKOOTIT

3.1 Perinteiset antipsykootit

Antipsykoottien historia alkaa 1800-luvulta, jolloin fentiatsiini syntetisoitiin ensimmäistä kertaa. Fentiatsiinilla itsellään ei ollut keskushermostovaikutuksia, mutta siitä johdetulla prometatsiinilla todettiin olevan sedatiivinen vaikutus. Antihistamiinina käytetyllä

prometatsiinilla oli neuroleptinen eli aggressiivisuutta ja spontaania aktiivisuutta vähentävä vaikutus. Fentiatsiinista johdettiin myös klooripromatsiini, jonka antipsykoottiset vaikutukset havaittiin 1950-luvulla, mikä johti useiden muidenkin vastaavien psykoosilääkkeiden tuloon markkinoille. Tällä katsotaan olleen merkittävä vaikutus skitsofrenian avohoidon kehittymiseen ja potilaiden ennusteiden paranemiseen ⁵.

Fentiatsiinista on johdettu klooripromatsiinin lisäksi useita antipsykoottisia lääkkeitä, jotka jaetaan alifaattisiin, piperatsiinijohdoksiin ja piperidiinijohdoksiin. Klooripromatsiini lukeutuu näistä alifaattisiin johdoksiin, joiden vaikutuksia ovat epäspesifinen sedaatio ja vahva vaikutus autonomiseen hermostoon dopamiinireseptorien, α -adrenergisten reseptorien, muskariinireseptorien ja 5-HT-reseptorien salpauksen kautta. Näiden lääkkeiden kohdalla on huomattava niiden kipu- ja unilääkkeiden sekä esimerkiksi alkoholin vaikutusta lisäävä ominaisuus ⁵. Myös kliinisessä käytössä oleva levomepromatsiini kuuluu alifaattisiin fentiatsiinijohdoksiin ⁶. Perfenatsiini ja flufenatsiini, jotka kuuluvat piperatsiinijohdoksiin, eivät vaikuta olevan klooripromatsiinia tehokkaampia, mutta niillä ei myöskään ole sitä vastaavaa sedatoivaa tai autonomista vaikutusta. Fentiatsiinin piperidiinijohdoksilla, kuten tioridatsiinilla ja perisiatsiinilla, ei ole nykyään merkittävää kliinistä merkitystä ⁶. Muita fentiatsiinin johdoksia ovat esimerkiksi levomepromatsiini ja perisiatsiini ⁵.

Klooripromatsiinia muistuttaa myös tioksanteenijohdos klooriprotikseeni ja sen piperatsiinijohdokset tsuklopentiksoli ja flupentiksoli, joista kahdella jälkimmäisellä on voimakkaan antipsykoottisia ja pahoinvointia lievittäviä vaikutuksia, mutta myös haittoina esiintyviä ekstrapyramidaalioireita. Samankaltaisia vaikutuksia on myös butyrofenonijohdoksilla, joista merkittävin on tehokkaana antipsykoottina ja antiemeettinä tunnettu haloperidoli. Se salpaa etenkin D₂-dopamiinireseptoreja eikä niinkään vaikuta α - tai muskariinireseptoreihin. ekstrapyramidaalioireiden lisäksi haloperidolin tiedetään lisäävän prolaktiinin eritystä, mutta sillä ei ole juurikaan sedatiivisia tai autonomisia vaikutuksia ⁵.

Bentsamidijohdoksista antipsykoottina käytössä on sulpiridi, jolla on havaittu matalilla annoksilla antidepressiivistä vaikutusta. Sen sedatoivat ja autonomista hermostoa aktivoivat vaikutukset ovat pienet, mutta sen haittavaikutuksiin lukeutuvat painonnousu, ekstrapyramidaalioireet ja prolaktiinin erityksen nousu ⁵.

3.2 Uudet antipsykootit

Perinteisiä antipsykootteja on 1970-luvulta alkaen seurannut heterogeeninen ryhmä uusia, joskus epätyypillisiksi kutsuttuja psykoosilääkkeitä, joiden farmakologiset reseptorivaikutusprofiilit eroavat toisistaan monin tavoin. Uusien antipsykoottien kehityksessä on useita lähestymistapoja: selektiiviset dopamiinireseptorien alatyyppejä D₁, D₂, D₃ ja D₄ salpaavat aineet; osittaiset D₂-reseptorin agonistit; ei-dopaminergiset aineet kuten esimerkiksi serotonergiseen järjestelmään vaikuttavat aineet; ja eri reseptoryhdistelmiä salpaavat aineet kuten esimerkiksi D₂-reseptorin salpaus yhdessä D₁-, 5-HT-, α-adrenergisten tai muskariinireseptorien salpauksen kanssa ⁵. Uusia antipsykootteja yhdistää perinteisiä psykoosilääkkeitä pienempi riski tardiiville dyskinesialle ja ekstrapyramidaalioireille, mutta suurempi todennäköisyys metabolisille haittavaikutuksille ¹².

Uusien antipsykoottien malliesimerkki on dibentsodiatsepiinijohdos klotsapiini, joka mielletään laajan tutkimusnäytön pohjalta tehokkaimmaksi antipsykootiksi ja on ensisijainen lääke etenkin lääkeresistentin skitsofrenian hoidossa ^{1,3,5,6,12,36,39,40,41}. Noin 30 % hoitoresistenteistä skitsofreniatapauksista saavuttavat hyvän hoitovasteen kuuden viikon klotsapiinihoidon jälkeen, ja puolen vuoden hoidon jälkeen hyvän vasteen saavuttaa jopa 60–70 % potilaista ³⁶. Klotsapiinia käyttävillä skitsofreniapotilailla on lisäksi pienempi itsemurhariski kuin muilla antipsykootteja käyttävillä ^{36,42}. Klotsapiini aiheuttaa kuitenkin joillain potilaalla neutropeniaa ja klotsapiinia käyttävän potilaan riski sairastua agranulosytoosiin on noin 1:100 ^{5,12}. Tila voi olla hengenvaarallinen, minkä vuoksi klotsapiinia ei suositella ensilinjan antipsykootiksi. Muihin klotsapiinin haittavaikutuksiin lukeutuvat painonnousu, syljenerityksen lisääntyminen ja joskus myös verenpaineen lasku, mutta toisaalta se ei juurikaan aiheuta ekstrapyramidaalioireita, tardiivia dyskinesiaa tai prolaktiinin erityksen nousua ⁵. Vakavien haittavaikutusten vuoksi klotsapiinin käyttö vaatii tiivistä seurantaa etenkin hoidon alkuvaiheessa, mikä saattaa osaltaan parantaa hoitoon sitoutumista ja siten vaikuttaa parempiin hoitotuloksiin ³⁶.

Reseptoriprofiililtaan klotsapiinia muistuttava olantsapiini on laajan tutkimusnäytön perusteella tehokkaimpia käytössä olevia antipsykootteja ^{1,12} ja joissain tutkimuksissa sen on havaittu olevan riittävän suurilla annoksilla yhtä tehokas kuin klotsapiini. Olantsapiinilla ei ole klotsapiinin kaltaista agranulosytoosin riskiä, joten sitä on syytä kokeilla ennen klotsapiinin aloitusta skitsofreniapotilailla, joilla ei ole sen suhteen vasta-aiheita ¹². Klotsapiinin tavoin olantsapiini voi aiheuttaa painon nousua, ja lisäksi sillä on sedatoivaa

vaikutusta ja ajoittain esiintyviä antikolinergisia haittoja ja väliaikaista maksa-arvojen nousua aiheuttavaa vaikutusta⁶. Olantsapiini ei aiheuta merkittävästi motorisia haittoja tai prolaktiinin erityksen nousua^{3,5,12,43}.

Risperidoni on tutkimusnäytön valossa olantsapiinin ja klotsapiinin ohella tehokkaimpia antipsykootteja¹. Risperidonilla ei ole olantsapiinin kaltaista sedatiivista vaikutusta tai klotsapiinin agranulosytoosiriskiä, mutta sen tiedetään nostavan prolaktiinin eritystä ja tavallista hoitotasoa suuremmilla annoksilla ekstrapyramidaalioireita voi esiintyä⁶. Kliinisessä käytössä on myös risperidonin aktiivinen metaboliitti paliperidoni, jota Suomessa käytetään lähinnä depot-valmisteena⁵.

Muun muassa kaksisuuntaisen mielialahäiriön, unettomuuden ja ahdistuksen hoidossa käytetyllä ketiapiinilla on suurilla annoksilla myös antipsykoottisia vaikutuksia, mutta sillä ei ole merkittävää ensisijaista roolia ensipsykoosin tai hoitoresistentin skitsofrenian hoidossa.^{5,12} Sen haittavaikutuksina voi esiintyä metabolisia häiriöitä, ortostaattista hypotensiota, suun kuivumista ja sedaatiota, mutta olantsapiiniin ja klotsapiiniin verrattuna se aiheuttaa vähemmän painonnousua^{5,6}.

Aripipratsoli on uusi antipsykootti, jonka teho perustuu sekä osittaiseen D₂-reseptoriagonismiin että 5HT_{1A}- ja 5HT_{2A}-reseptoriagonismiin. Tästä syystä sen haittavaikutuksina ei yleensä esiinny painonnousua, muita metabolisia oireita tai prolaktiinin erityksen nousua. Sillä on monia perinteisiä psykoosilääkkeitä vähemmän ekstrapyramidaalisia oireita, mutta se voi aiheuttaa rauhattomuutta ja akatisiaa sekä joskus pahoinvointia, päänsärkyä ja unettomuutta^{5,6}. Aripipratsolin kaltainen reseptoriprofiili ja antipsykoottinen teho on brekspipratsolilla, joka saattaa lievittää myös kognitiivisia oireita, mutta toisaalta aiheuttaa painonnousua⁶. Uudemman psykoosilääkkeen karipratsiinin teho pohjautuu myös dopamiinireseptorien osittaisagonismiin, mutta aripipratsoliin ja brekspipratsoliin verrattuna se on enemmän D₃-reseptoriselektiivinen, mikä saattaa selittää karipratsiinilla havaitun kognitiivisia ja negatiivisia oireita lievittävän vaikutuksen. Sen haittavaikutusprofiilissa korostuvat akatisiaa ja ekstrapyramidaalioireet⁶.

Kliinisessä käytössä on myös D₂-salpauksen lisäksi serotoniinijärjestelmään vaikuttava tsiprasidoni, jolla on monia muita antipsykootteja vähemmän ekstrapyramidaalioireita aiheuttavaa ja painoa ja prolaktiinin eritystä nostavaa vaikutusta. Sillä voi olla antidepressiivistä tehoa, sillä se estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa.

Tsiprasidoni voi kuitenkin sedatoida ja pidentää QT-aikaa, mikä on huomioitava etenkin useita lääkkeitä käyttävien potilaiden kohdalla. QT-aikaa pidentävää vaikutusta voi olla myös sertindolilla, joka vaikuttaa limbiseen dopamiinijärjestelmään. Se voi lisäksi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota ja raajojen turvotusta, mutta sen motoriset, sedatiiviset ja prolaktiinin eritystä lisäävät vaikutukset ovat vähäisiä ^{5,6}.

Mianseriinijohdos ja mirtatsapiinin rakenneanalogi asenapiini on uudempi antipsykootti, jolla on D₂-reseptorisalpauksen lisäksi 5-HT-, α- ja H₁-reseptoreja salpaavaa vaikutusta. Suomessa sen käyttöindikaationa on tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikean tai vaikean maniavaiheen hoito, mutta esimerkiksi Yhdysvalloissa sitä käytetään myös skitsofrenian hoidossa ^{5,6}. Sillä on vähemmän prolaktiinin tuotantoa nostavaa ja metabolista vaikutusta, mutta sen käyttöä voi rajoittaa sublinguaalinen annostelu nieltävän tabletin sijaan ¹².

Lurasidoni kuuluu uusimpiin kliinisessä käytössä oleviin antipsykootteihin, joskin sen käyttö ei ole vielä kovin yleistä. Sen etuna on kognitiivisten oireiden ja ahdistuksen lievitys ja toisaalta kapea haittavaikutusprofiili, johon voivat kuulua pahoinvointi, sedaatio ja ekstrapyramidaalioireet ^{5,6,12}. Muita uusia ja kliinisessä käytössä harvemmin nähtyjä antipsykootteja ovat muun muassa erityisluvalla käytettävä sulpiridin johdos amisulpiridi, haloperidolia ja risperidonia muistuttava iloperidoni ja lähinnä inhalaationa akuutissa psykoosiin liittyvässä agitaatiossa käytettävä loksapiini ^{3,5,6,12}.

4 ENSIPSYKOOSIN LÄÄKEHOITO

4.1 Ensipsykoosi (Ei-affektiivinen psykoosi)

Skitsofreniassa ensipsykoosi akuuttina tilana poikkeaa tietyiltä osin psykoosirelapseista. Psykoosisairauden puhkeamista edeltävä riskivaihe voi kestää jopa vuosia ilman merkittäviä kliinisiä oireita, yleensä pidempään kuin psykoosin uudelleen puhkeamista edeltävät oireet. Ennen ensipsykoosia esiintyvät prodromaalioireetkaan eivät välttämättä johda potilaan hakeutumiseen terveydenhuollon piiriin. Jopa varsinaisten psykoosioireiden alettua hoitoon pääsy saattaa viivästyä erinäisistä syistä. Ilman olemassa olevaa psykoosisairauden diagnoosia voi potilaan oireita olla vaikea tunnistaa psykoosiksi, ja toisaalta psykoosisairauksinkin epäillessä on käytävä läpi laaja erotusdiagnostinen tutkimusprosessi ^{1,3,44}.

Psykoottisista oireista ensimmäistä kertaa kärsivän potilaan diagnostiikassa on poissuljettava neurologiset sairaudet kuten temporaalielepilepsia ja muistisairaudet, metaboliset sairaudet ja puutostilat, endokrinologiset sairaudet kuten Addisonin tauti, infektiot ja tietyt autoimmunisairaudet. Lisäksi jotkut lääkkeet, päihteet ja myrkytystilat voivat aiheuttaa psykoosioireita. Etenkin päihtyneen potilaan psykoottisia oireita hoidettaessa on kuitenkin huomattava, että merkittäväällä osalla päihdepsykoosipotilaista on myös skitsofreniaryhmän psykoosisairaus ja kyseessä voi olla pitkäaikaisempi psykoosisairaus ^{1,3,33}.

Edellä mainituitten syitten takia ensipsykoosista kärsivän potilaan varsinaiseen psykoosisairauteen kohdistuvan hoidon aloitus saattaa viivästyä, mikä ei ole toivottavaa, sillä hoidon aloituksen viivästyemisellä on havaittu yhteys heikentyneeseen hoitovasteeseen ja potilaan ennusteeseen ^{1,3,23,33}. Psykoosilääkkeitä käyttämättömillä potilailla on merkittävä riski psykoosioireiden uusiutumiseen ⁴⁵. Silloinkin, kun antipsykootin käyttöä suunnitellaan jostain syystä potilaalle vain väliaikaiseksi, on syytä jatkaa lääkehoitoa ainakin kolmen vuoden ajan optimaalisen hoitovasteen saavuttamiseksi ja psykoosirelapsiriskin vähentämiseksi ⁴⁶.

4.2 Ensilinjan antipsykootin valinta

Antipsykoottista lääkitystä ensimmäistä kertaa skitsofreeniseen psykoosiin sairastuneelle aloitettaessa on muistettava, että annostuksessa riittävät pienemmät annokset kuin psykoosirelapseissa. Annos on kuitenkin nostettava terapeuttiselle tasolle melko nopeasti jo muutamissa päivissä, joskin perinteisiä antipsykootteja käytettäessä tulisi annosnosto toteuttaa hitaammin 1–2 viikon aikana haittavaikutusten välttämiseksi, ja eritoten hoitoresistenteissä tapauksissa klotsapiinihoitoon edettyä annosnostojen tulee tapahtua hitaammin. Valinnan perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden välillä tulee muutenkin perustua potilaan oirekuvaan, sillä uudempien antipsykoottien vaikutus skitsofrenian negatiivisiin oireisiin on perinteisiä tehokkaampi, joskin heikompi kuin positiivisiin oireisiin ^{1,3,12,47,48}.

Tällä hetkellä kliinisessä käytössä olevat antipsykootit on laajoissa kontrolloiduissa tutkimuksissa todettu tehokkaiksi psykoottisten oireiden lievittämisessä ja turvallisiksi hoidon vaatimilla annostasoilla. Skitsofreniaa hoidettaessa on tällä hetkellä yleisesti käytettyjen antipsykoottien tehossa vain rajallisesti eroja. Vaikka laajasti tiedostetaan

klotsapiinin olevan tehokkain antipsykootti lääkeresistentin skitsofrenian hoidossa, joissakin tutkimuksissa on havaittu myös olantsapiinin olevan riittävän suurilla annoksilla lähellä klotsapiinin tehoa ¹².

Eri antipsykoottien annostusta on mahdollista vertailla klooripromatsiiniekvivalentteina ^{3,49}. Siinä missä uusiutuneita psykooseja suositellaan hoidettavan annoksilla, jotka vastaavat 300–600 milligrammaa (mg) klooripromatsiinia, voi ensipsykoosin hoidon aloittaa 100–300 mg vastaavalla annoksella. Tätä annosta vastaavat esimerkiksi 8–24 mg perinteistä antipsykoottia perfenatsiinia ja uudemmissa psykoosilääkkeistä 2-4 mg risperidonia, 7,5-15 mg aripipratsolia tai 7,5-15 mg olantsapiinia, joita Käypä hoito -suositus ehdottaa ensi- ja toissijaisiksi vaihtoehtoiksi ³. Annos on syytä ainakin puolittaa vanhuksilla ja neurologisista haittavaikutuksista helposti kärsivillä, ja toisaalta annosta voidaan joutua nostamaan päihdeongelmista kärsivillä potilailla, joiden positiiviset oireet ovat usein hoitoresistentimpiä ¹.

Parhaassa tapauksessa sopiva antipsykootti valitaan perusteellisten tutkimusten ja kokonaisarvion perusteella yhteistyössä potilaan ja omaisten kanssa, jolloin voidaan ottaa huomioon potilaan oirekokonaisuus, toimintakyky, sosiaalis-taloudellinen tilanne ja muut sairaudet. Aina tämä ei kuitenkaan ole mahdollista, ja lääkärin on joskus päätettävä hoitolinja puutteellisten tietojen perusteella. Tällöin lähtökohtaisesti ensilinjan lääkevalinnan suositellaan kohdistuvan uudempiin antipsykootteihin, joiden annosta on mahdollista titrata tarvittavalle tasolle perinteisiä lääkkeitä nopeammin ilman vastaavaa riskiä ekstrapyramidaalioireiden ilmaantumiselle ^{1,12}.

Potilaan kärsiessä akuutista psykoottisesta levottomuustilasta on antipsykootin ohella mahdollista käyttää loratsepaamia 2 mg suun kautta otettuna. Mikäli potilas ei ole yhteistyökykyinen tai vaaraksi itselleen tai muille, voidaan tietyissä tilanteissa annostella loratsepaami suoraan lihakseen 2–4 mg annoksena. Tällöin lihakseen annosteltavaksi antipsykootiksi suositellaan perinteisistä psykoosilääkkeistä 50–100 mg tsuklopentiksolia tai 2,5–5 mg haloperidolia ja uudemmissa antipsykootteista 10 mg olantsapiinia, 9,75 mg aripipratsolia tai 10 mg tsiprasidonia ¹.

Psykoosilääkkeiden positiivisia oireita lievittävä vaste alkaa yleensä ensimmäisen viikon sisään lääkkeen aloituksesta, muihin oireisiin vaste ilmenee pidemmällä aikavälillä. Tästä syystä yksittäistä antipsykoottia suositellaan käytettäväksi ainakin 2–3 viikkoa, jona aikana vastetta on hyvä seurata säännöllisesti ja systemaattisesti esimerkiksi BRPS:n tai

PANSS:n kaltaisilla standardisoiduilla oiremittareilla, joissa vaste määritellään usein 20–30 % alenemaksi oirepistemäärässä verrattuna oireiden alkuun ¹.

Lääkevastetta tulee seurata aktiivisesti hoitoresistenttien potilaiden tunnistamiseksi jo ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Psykoosilääkkeistä puhuttaessa lääkeresistenssillä tarkoitetaan sitä, kun potilas on kuuden viikon ajan käyttänyt kahta eri tavalla vaikuttavaa antipsykoottia ohjeistetusti riittävän suureksi titratulla annoksella ilman vastetta. 5–25 %:lla skitsofreniapotilaista havaitaan lääkeresistenssiä, miehillä naisia yleisemmin ^{3,50}.

Hoitoresistenssiä voivat aiheuttaa riittämätön annos tai hoitovasteen puute, voimakkaat sivuvaikutukset, puutteellinen diagnoosi, tai riittävä vaste muihin oireisiin negatiivisten oireiden ja sosiaalisten ongelmien silti jatkuessa. Tällöin hoitoresistenssin syy on tunnistettava mahdollisimman nopeasti ja muokattava lääkitystä tarpeen mukaan. Mikäli hoitomyöntyvyyden tai hoitosuunnitelman toteutuksessa on haasteita, tulee ongelmien syyt selvittää ja tarvittaessa harkita lääkeaineen plasmapitoisuuden mittaamista tai pitkäaikaista injektiohoitoa ¹.

Antipsykootin vaihtamisen tueksi on kehitetty hoitoalgoritmeja, jotka noudattavat pääasiallisesti tiettyjä periaatteita. Lääkitys suositellaan aloitettavaksi uudemmalla antipsykootilla, mikäli ei ole erityistä syytä välttää niiden käyttöä. Tämän jälkeen vastetta seurataan edellä mainituin tavoin, ja hyvän hoitovasteen saavuttaneen lääkkeen annos titrataan matalimmalle tehokkaalle tasolle hoidon edetessä ¹². Mikäli vaste ei kuitenkaan ole onnistuneesta hoitosuunnitelman toteutumisesta huolimatta, tulee 2–3 viikon seurannan jälkeen kokeilla toista uudempaa antipsykoottia ¹ tai toissijaisesti perinteistä antipsykoottia ¹². Jos vaste jää lääkkeen vaihdon ja toisen 2–3 viikon seuranta-ajan jälkeen riittämättömäksi, pidetään potilaan skitsofreniaa hoitoresistenttinä, jolloin suositellaan klotsapiinin aloitusta.

Mikäli klotsapiinista ei saada riittävää vastetta, voidaan lääkehoitoon yhdistää joskus jokin toinen antipsykootti, mielialan tasaaja tai muut hoitomuoto, kuten elektrokonvulsiivinen hoito ¹. Jos tälläkään ei saavuteta toivottua vastetta tai jos klotsapiinin käyttö joudutaan keskeyttämään muusta syystä, voidaan harkita muiden uudempien tai perinteisten antipsykoottien yhdistelmää tai muiden psyykenlääkkeiden, mm. mielialaa tasaavien lääkkeiden yhdistämistä hoitoon. Lähtökohtaisesti useamman psykoosilääkkeen yhtäaikaista käyttöä ei pääsääntöisesti suositella, sillä se tuo harvoin merkittävää etua potilaan hoitoon ja vaikeuttaa lääkehoidon seuraamista ⁵. Toisaalta, havainnoiva tutkimus

viittaa siihen, että joskus psykoosilääkeyhdistelmä voi tuoda merkittävä lisän vaikuttavuuteen mm. psykoosirelapsien estossa ¹². Joka tapauksessa useamman antipsykootin yhteiskäytön tulee perustua erikoissairaanhoidon arvioon, jossa on huomioitu käytettävien lääkkeiden farmakodynaamiset ja -kineettiset erot, reseptoriprofiilit ja yhteisvaikutukset ³. Merkittäviä riskejä psykoosilääkkeiden polyfarmasiassa ovat esimerkiksi EKG:n QT-ajan piteneminen ja sydänhaittatapahtumat ¹². Mikäli useamman antipsykootin käytöstä ei ole todistettavissa olevaa hyötyä, on näiden riskien vuoksi syytä palata monoterapiaan ¹². Hoidon edetessä on perusteltua suorittaa aivojen magneettikuvaus, sillä esimerkiksi lääkeshoidon teho voi olla heikompi potilailla, joiden aivojen harmaa aine on vähäisempää ⁵¹. Tällöin psykososiaalisten ja neurokognitiivisten hoitojen rooli korostuu hoitosuunnitelmassa, mikä voi vaikuttaa lääkeainevalintaan.

Joissain tapauksissa antipsykootteja voidaan annostella pitkävaikutteisina injektioina lihakseen annosteltavina depot-valmisteilla, joilla voidaan varmistaa lääkkeen tasainen plasmapitoisuus ja siten myös alentaa potilaan riskiä lopettaa lääkitys kesken hoidon ja sairastua psykoosirelapsiin ³⁶. Lääkehoidon noudattaminen ei tapahdu ohjeistetusti jopa puolella skitsofreniapotilaista ⁴¹, joten depot-lääke voi joskus tulla kyseeseen hoidon onnistumisen varmistamisessa. Depot-valmisteen käytössä on huomioitava, että antipsykootin vaikutus alkaa suun kautta otettavaa lääkitystä hitaammin ja myös annosmuutosten jälkeen on odotettava jopa viikkoja tai kuukausia, ennen kuin lääkkeen määrä plasmassa on toivotulla tasolla. Tästä syystä depot-lääkkeen aloitus tulee tapahtua riittävän matalalla annoksella, eikä niiden käyttö ole aina mahdollista vaikeimmissa akuuteissa psykooseissa ³⁶. Tällä hetkellä Suomessa kliinisessä käytössä on depot-valmisteita ainakin perinteisistä antipsykootteista haloperidolista ja tsuklopentiksolista ja uudemmissa psykoosilääkkeistä olantsapiinista, risperidonista, paliperidonista ja aripipratsolista ³. Yleinen trendi skitsofrenian hoidossa on pitkäaikaisinjektioiden käytön lisääntyminen juuri edellä mainituista syistä.

4.3 Muut lääkkeet ensipsykoosin hoidossa

Akuutista psykoosista kärsivällä potilailla voi esiintyä ahdistuneisuutta, masennusta, unettomuutta, pakko-oireita ja aggressiivisuutta. Osa näistä oireista voi lievittyä antipsykootteilla, mutta joskus niitä hoidetaan myös muiden lääkeryhmien valmisteilla.

Antidepressiivisten ja mielialaa tasaavien lääkkeiden käyttö skitsofreniapotilaiden hoidossa on yleistä, vaikka kliiniset ohjeistukset eivät sitä rutiininomaisesti suosittelle ⁵².

Skitsofreniapotilailla esiintyy usein negatiivisten oireiden ohella masennusta, jolla on todettu ennustetta heikentävää vaikutusta. Uudemmat antipsykootit voivat vähentää affektiivisia ja negatiivisia oireita, mutta usein hoitoon voidaan liittää myös esimerkiksi SSRI-lääke tai mirtatsapiini, jotka on todettu tehokkaaksi skitsofreniaan liittyvän masennuksen hoidossa ¹. Masennuslääkehoidon on havaittu myös parantavan antipsykoottien hoitovastetta negatiivisiin oireisiin ^{1,3,53,54}. On kuitenkin huomattava yhteisvaikutusten riski, kuten esimerkiksi erityislupavalmistete fluvoksamiinin vaikutus plasman klotsapiinipitoisuuden suurenemiseen ^{3,55}.

Psykoosiin liittyvän aggressiivisuuden, ahdistuneisuuden ja unettomuuteen hoitoon on mahdollista käyttää bentsodiatsepiineja, kuten aiemmin mainittua loratsepaamia, joka on myös suositeltava lääke katatonian hoidossa. Bentsodiatsepiinien käyttö on kuitenkin syytä rajata 1–2 viikkoon akuuttioireiden ajaksi käytettäväksi, sillä niiden pitkäaikaiseen käyttöön liittyy kohonnut riski väärinkäyttöön ja kuolemaan tässä potilasryhmässä ^{1,3,56}.

Mielialan vaihtelusta kärsivä skitsofreniapotilas voi hyötyä mielialaa tasoittavista lääkkeistä, kuten litiumista, lamotrigiinista, topiramaatista, oksakarbatsapiinista tai valproaatista ^{1,3,57}. Mielialan tasaajilla on vaikutusta etenkin klotsapiinia käyttävien potilaiden hoidossa, sillä lamotrigiinin, topiramaatin ja valproaatin on havaittu lisäävän klotsapiinin hoitovastetta ^{1,3,58,59} ja litiumia on käytetty hoitamaan klotsapiinista johtuvaa agranulosytoosia sen valkosolujen lukumäärää nostavan vaikutuksen vuoksi, mikä saattaa mahdollistaa klotsapiinihoidon jatkamisen ¹².

5 POHDINTA

Ensimmäistä kertaa psykoosiin sairastuneen potilaan hoidossa huolellinen diagnostiikka, potilaan sosioekonomisen tilanteen kartoitus, kattava esitietojen selvitys ja mahdollisuuksien mukaan potilaan oman mielipiteen kuunteleminen vaikuttavat merkittävästi sopivan antipsykootin valintaan. Potilasta tulee mahdollisuuksien mukaan informoida lääkevaikutuksista siinä vaiheessa, kun hän kykenee tietoa vastaanottamaan. Kliinisiä vaihtoehtoja lääkeaineiden ja annostelun suhteen on useita, ja parhaassa tapauksessa näitä vaihtoehtoja punnitaan riittävän kärsivällisesti ja uusimpaan

tutkimustietoon perustuen. Aina tämä ei kuitenkaan ole mahdollista, sillä skitsofrenian akuutti oirevaihe saattaa vaatia välitöntä lääkehoidon aloittamista ja hoitavalla lääkärillä ei välttämättä ole riittävää tietoa siitä, minkä antipsykootin käyttö olisi tietyn potilaan kohdalla optimaalista.

Tämänhetkisen käsityksen mukaan perinteisten antipsykoottien teho on pääosin samaa luokkaa kuin uusilla, mutta sivuvaikutusprofiilit ovat erilaisia. Klotsapiini on kiistatta kaikkein tehokkain antipsykoottinen lääkeaine, joskin sen laajempaa käyttöä rajoittavat sivuvaikutukset.¹² Näin ollen ensilinjan lääkehoidon valinnat ensipsykooseissa ja skitsofreniassa yleisestikin kohdistuvat usein uusiin antipsykootteihin, joiden osuus Suomessa otetuista psykoosilääkkeiden vuorokausiannoksista on yli 80 %⁶. Huolellisella annostuksella perinteisiäkin antipsykootteja on kuitenkin mahdollista käyttää niin, että niiden motorisia haittavaikutuksia voidaan välttää, eivätkä perinteiset antipsykootit tällöin ole merkittävästi huonompi vaihtoehto¹². Uusia antipsykootteja käytettäessä on myös tärkeää järjestää riittävän hyvä seuranta, joka pohjautuu kunkin käytetyn antipsykootin tunnettuihin haittavaikutuksiin⁶⁰.

Olantsapiinin useat annostelumuodot, lähes klotsapiiniin verrattavissa oleva teho ja sen vähemmän neutropeniaa aiheuttava haittavaikutusprofiili tekee siitä hyvän ensilinjan lääkkeen skitsofrenian puhjetessa, ja se onkin kliinisessä käytössä edelleen yleinen valinta. Sitä suositellaan kokeiltavaksi ennen klotsapiinin aloitusta, mikäli sen käyttö ei ole vasta-aiheista esimerkiksi metabolisista syistä¹². Uusista antipsykoteista myös risperidoni voi olla hyvä ensimmäinen tai toinen kokeiltu antipsykootti, tai vaihtoehtoisesti esimerkiksi aripipratsoli, mikäli olantsapiinin tai risperidonin haittavaikutusprofiilit koetaan potilaalle vaikeiksi tai jos potilaan oirekuvaa hallitsevat muut kuin positiiviset oireet. Mikäli potilaalle koetaan paremmaksi vaihtoehdoksi perinteinen antipsykootti, lienevät haloperidoli ja tsuklopentiksoli hyviä vaihtoehtoja ensilinjan lääkkeiksi. Näiden uusien ja perinteisten antipsykoottien etuna on myös mahdollisuus hyödyntää tarvittaessa depot-valmisteita.

Monet lääkeresistentit skitsofreniapotilaat voivat hyötyä jo olantsapiinista ja risperidonista, mutta mikäli näillä ei saavuteta riittävää vastetta, on hoitoalgoritmissa hyvä edetä klotsapiinihoitoon viipymättä sen ennustetta parantavan ja itsemurhariskiä pienentävän vaikutuksen takia⁶¹. Asianmukaisella seurannalla neutropeniariskiä voidaan seurata ja siihen reagoida ajoissa. Käytännön kliinisessä työssä klotsapiinihoitoon siirtyminen ei

kuitenkaan läheskään aina toteudu riittävän usein tai ajoissa kliinisistä suosituksista huolimatta ⁶².

Skitsofreniaryhmän sairauksien ensimmäisen psykoosijakson lääkehoito on Suomessa melko hyvällä tasolla, mutta hoitosuositusten noudattaminen on vielä osin puutteellista. Parantamisen varaa on ainakin seuraavilla alueilla: 1) tarve ripeämpään klotsapiinihoitoon siirtymiseen, jos muilla lääkkeillä ei saada riittävää tehoa, 2) pitkäaikaisinjektioiden käytön lisääminen sekä 3) bentsodiatsepiinien käytön optimointi. Lisäksi hoidon seuranta ei usein ole riittävällä tasolla, johtuen osin psykiatrian resurssipulasta. Lisätutkimusta tarvitaan näitä havaintoja selittävästä tekijöistä ja uusien kliiniseen käyttöön tulevien lääkitysten roolista vakiintuneiden antipsykoottien ohella.

Lähteet

1. Lönnqvist, Jouko et al. 2020: Psykiatria, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki.
2. Lääketieteen termit, Kustannus oy Duodecim, 2019
3. Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022.
4. Psykiatrian luokituskäsikirja: Suomalaisen tautiluokitus ICD-10:n psykiatriaan liittyvät diagnoosit, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, 2012
https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/90815/URN_ISBN_978-952-245-549-9.pdf
5. Koulu, Markku ja Mervaala, Eero 2018: Farmakologia ja toksikologia. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio.
6. Duodecim: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia
7. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76. doi: 10.1093/epirev/mxn001. Epub 2008 May 14. PMID: 18480098.
8. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, Murray RM, Jones PB. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2012;7(3):e31660. doi: 10.1371/journal.pone.0031660. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22457710; PMCID: PMC3310436.
9. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry.* 2013 Mar;170(3):324-33. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050599. PMID: 23318474.
10. Keinänen J, Mantere O, Markkula N, Partti K, Perälä J, Saarni SI, Härkänen T, Suvisaari J. Mortality in people with psychotic disorders in Finland: A population-based 13-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2018 Feb;192:113-118. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.048. Epub 2017 May 9. PMID: 28499768.
11. Duodecim: Skitsofrenian erotusdiagnostiikka eri ikäryhmissä, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 2019;135(20):1995-2003
12. Taylor, David et al. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 11th edition. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2012. Print.

13. Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, Keskitalo P, Pykäläinen L, Lahti I, Moring J, Naarala M, Sorri A, Seitamaa M, Läksy K, Kolassa J, Tienari P. Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: findings from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997 Mar;154(3):355-62. doi: 10.1176/ajp.154.3.355. PMID: 9054783.
14. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012 Jul 10;13(8):537-51. doi: 10.1038/nrg3240. PMID: 22777127; PMCID: PMC4110909.
15. Lubman DI, Velakoulis D, McGorry PD, Smith DJ, Brewer W, Stuart G, Desmond P, Tress B, Pantelis C. Incidental radiological findings on brain magnetic resonance imaging in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Nov;106(5):331-6. doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.02217.x. PMID: 12366466.
16. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020 Feb;30(1):73-83. doi: 10.1016/j.nic.2019.09.007. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31759574; PMCID: PMC7724147.
17. Kuo SS, Pogue-Geile MF. Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Mar;98:85-94. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.030. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30615934; PMCID: PMC6401304.
18. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, Rais M, Kahn RS. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):106-13. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.004. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17599810.
19. Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, Galderisi S, Glenthøj B, Leucht S, Meyer-Lindenberg A, Kahn R, Rujescu D, Sommer I, Winter I, McGuire P. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research. *Schizophr Bull*. 2015

- May;41(3):574-83. doi: 10.1093/schbul/sbv024. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25800248; PMCID: PMC4393706.
20. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH, Skogvoll E. Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Nov;114(5):328-36. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00799.x. PMID: 17022792.
21. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 2006 Jul 29;333(7561):224. doi: 10.1136/bmj.38881.382755.2F. Epub 2006 Jul 6. PMID: 16825203; PMCID: PMC1523484.
22. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Aug;205(2):88-94. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127753. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25252316.
23. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):975-83. doi: 10.1001/archpsyc.62.9.975. PMID: 16143729.
24. Alanen YO, Anttinen EE, Kokkola A, ym. Treatment and rehabilitation of schizophrenic psychoses. The Finnish treatment model. *Nord J Psychiatry* 1990;44(Suppl 22):1-65
25. Robinson DG, Schooler NR, Correll CU, John M, Kurian BT, Marcy P, Miller AL, Pipes R, Trivedi MH, Kane JM. Psychopharmacological Treatment in the RAISE-ETP Study: Outcomes of a Manual and Computer Decision Support System Based Intervention. *Am J Psychiatry*. 2018 Feb 1;175(2):169-179. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16080919. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28945118; PMCID: PMC5794655.

26. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 15;(10):CD009582. doi: 10.1002/14651858.CD009582.pub2. PMID: 24129841.
27. Barrowclough C, Tarrier N, Lewis S, Sellwood W, Mainwaring J, Quinn J, Hamlin C. Randomised controlled effectiveness trial of a needs-based psychosocial intervention service for carers of people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1999 Jun;174:505-11. doi: 10.1192/bjp.174.6.505. PMID: 10616628.
28. Rosenbaum B, Valbak K, Harder S, Knudsen P, Køster A, Lajer M, Lindhardt A, Winther G, Petersen L, Jørgensen P, Nordentoft M, Andreasen AH. Treatment of patients with first-episode psychosis: two-year outcome data from the Danish National Schizophrenia Project. *World Psychiatry*. 2006 Jun;5(2):100-3. PMID: 16946951; PMCID: PMC1525136
29. Morriss R, Vinjamuri I, Faizal MA, Bolton CA, McCarthy JP. Training to recognize the early signs of recurrence in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):255-6. doi: 10.1093/schbul/sbs191. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23325785; PMCID: PMC3576150.
30. Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, Nieman DH, Fett AK, Smit F, Staring AB, Meijer C, de Haan L. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. 2015 Feb;45(3):453-65. doi: 10.1017/S0033291714001147. Epub 2014 May 22. PMID: 24993642.
31. Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM, Keck PE. Somatic treatment of catatonia. *Int J Psychiatry Med*. 1995;25(4):345-69. doi: 10.2190/X0FF-VU7G-QQP7-L5V7. PMID: 8822386.
32. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, Kane JM, Sanghani S, Goldberg TE, John M, Mendelowitz A. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015 Jan;172(1):52-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13060787. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25157964.
33. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):383-402. doi:

- 10.1093/schbul/sbn135. Epub 2008 Nov 14. PMID: 19011234; PMCID: PMC2659306.
34. Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):383-92. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.3/areichenberg. PMID: 20954432; PMCID: PMC3181984.
35. Bodoano Sánchez I, Mata Agudo A, Guerrero-Jiménez M, Girela Serrano B, Álvarez Gil P, Carrillo de Albornoz Calahorro CM, Gutiérrez-Rojas L. Treatment of post-psychotic depression in first-episode psychosis. A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2023 Feb;77(2):109-117. doi: 10.1080/08039488.2022.2067225. Epub 2022 May 4. PMID: 35507756.
36. Morrison, Paul, David Taylor, and Philip McGuire. *The Maudsley Guidelines on Advanced Prescribing in Psychosis*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2020.
37. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(4 Suppl):81-90. doi: 10.1177/1359786810385490. PMID: 20923923; PMCID: PMC2951591.
38. Haglund A, Lysell H, Larsson H, Lichtenstein P, Runeson B. Suicide Immediately After Discharge From Psychiatric Inpatient Care: A Cohort Study of Nearly 2.9 Million Discharges. *J Clin Psychiatry*. 2019 Feb 12;80(2):18m12172. doi: 10.4088/JCP.18m12172. PMID: 30758922.
39. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001 Apr;158(4):518-26. doi: 10.1176/appi.ajp.158.4.518. PMID: 11282684.
40. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385-392. doi: 10.1192/bjp.bp.115.177261. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27388573.
41. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011 Jun;168(6):603-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10081224. Epub 2011 Mar 1. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2012 Feb;169(2):223. PMID: 21362741.

42. Haukka J, Tiihonen J, Härkänen T, Lönnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Jul;17(7):686-96. doi: 10.1002/pds.1579. Erratum in: *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Oct;20(10):1113. PMID: 18327869.
43. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015 Jun;14(2):119-36. doi: 10.1002/wps.20204. PMID: 26043321; PMCID: PMC4471960.
44. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353-70. doi: 10.1093/schbul/22.2.353. PMID: 8782291.
45. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C, Austin SF, Albert N, Secher RG, Thorup AA, Mors O, Nordentoft M. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2017 Apr;182:42-48. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.030. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28277310.
46. Hui CLM, Lam BST, Lee EHM, Chan SKW, Chang WC, Suen YN, Chen EYH. Perspective on medication decisions following remission from first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2020 Nov;225:82-89. doi: 10.1016/j.schres.2020.02.007. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32115314.
47. Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* 2006 Dec;88(1-3):5-25. doi: 10.1016/j.schres.2006.07.002. Epub 2006 Aug 23. PMID: 16930948.
48. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3. Epub 2013 Jun 27. Erratum in: *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):940. PMID: 23810019.,

49. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-4. doi: 10.1093/schbul/sbv167. PMID: 27460622; PMCID: PMC4960429.
50. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, Kulhanek F, Liberman RP, Malm U, Midha KK. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1990;16(4):551-61. doi: 10.1093/schbul/16.4.551. PMID: 1981813.
51. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001 Mar 15;49(6):487-99. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01067-8. PMID: 11257234.
52. Puranen A, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Use of antidepressants and mood stabilizers in persons with first-episode schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 May;76(5):711-718. doi: 10.1007/s00228-020-02830-2. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31940085.
53. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2010 Sep;197(3):174-9. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067710. Erratum in: *Br J Psychiatry.* 2011 Feb;198:159. PMID: 20807960.
54. Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, Wadhwa A, Grudnikoff E, Seidman AJ, Tsoy-Podosenin M, Poyurovsky M, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018 Mar;137(3):187-205. doi: 10.1111/acps.12854. PMID: 29431197.
55. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996 Mar;6(1):69-71. doi: 10.1016/0924-977x(95)00069-2. PMID: 8866941.
56. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 May;69(5):476-83. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1532. PMID: 22566579.
57. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice

- Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56. PMID: 15000267.
58. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009 Apr;109(1-3):10-4. doi: 10.1016/j.schres.2009.01.002. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19186030.
59. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry*. 2017 May;78(5):e498-e505. doi: 10.4088/JCP.16r10782. PMID: 28355041.
60. Ray WA et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360 :225– 235.
61. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, Heslin M, Reininghaus UA, Donoghue K, Lomas B, Charalambides M, Onyejiaka A, Fearon P, Jones P, Doody G, Morgan C, Dazzan P, Murray RM. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med*. 2017 Aug;47(11):1981-1989. doi: 10.1017/S0033291717000435. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28395674.
62. Vera I, Rezende L, Molina V, Sanz-Fuentenebro J. Clozapine as treatment of first choice in first psychotic episodes. What do we know? *Actas Esp Psiquiatr*. 2012 Sep-Oct;40(5):281-9. Epub 2012 Sep 1. PMID: 23076611.