

Itsetuhoisuuden yleisyys depressiossa ja masennuslääkkeiden, mielialantasaajien ja sähköhoidon vaikutus itsetuhoisuuteen

Henri Savander

Lääketieteen kandidaatti

Psykiatrian osasto

Helsinki 8.5.2025 Tutkielma

henri.savander@helsinki.fi

Ohjaaja: Erkki Isometsä

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Tiivistelmä

Itsemurha on inhimillinen tragedia ja masennuksen vaarallisin komplikaatio. Vuosittain maailmassa itsemurhan tekee yli 800 000 ihmistä. Suomessa vuonna 2023 itsemurhan teki 752 henkilöä.

Itsemurhaa edeltää usein itsemurhan ajattelu ja itsemurhayritykset, muttei aina. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tutkittiin masennuksen yleisten hoitomuotojen, masennuslääkkeiden, mielialantasaajien ja aivojen sähköhoidon vaikutusta itsemurhan ajatteluun, itsemurhayrityksiin ja itsemurhiin depressiivisistä häiriöistä kärsivillä potilailla satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Lisäksi tutkittiin itsemurhan ajattelun, itsemurhayritysten ja itsemurhan yleisyyttä depressiivisissä häiriöissä.

Vaikeasta masennustilasta kärsivistä potilaista 40-50% ajattelee elämänsä aikana itsemurhaa. Noin joka neljäs tai joka kolmas on yrittänyt itsemurhaa. Itsemurhan yleisyys vaikeassa masennustilassa on noin 534,3 per 100 000 henkilövuotta. Pitkäaikainen riski kuolla itsemurhaan vaikeasta masennuksesta kärsivillä sairaalassa hoidetuilla potilailla on 2-8%.

Masennuslääkkeet vaikuttavat vähentävän itsemurhan ajattelua ja serotoniinin kautta vaikuttavat saattavat olla tehokkaampia kuin lääkkeet, joiden vaikutusmekanismi on jokin muu. Serotonergiset lääkeaineet saattavat lisätä itsemurhan ajattelua, muttei välttämättä itsemurhayrityksen tai itsemurhan riskiä. Ketamiinista saattaa olla tehoa itsemurhan ajatteluun avohoidon potilailla. Sairaalapotilailla tehoa ei välttämättä ole tai se on vähäisempää ja lyhytkestoisempää. Litiumin ja ECT:n teho on tämän katsauksen perusteella korkeintaan viitteellinen.

Satunnaistettuja interventiotutkimuksia, joissa tutkitaan depressiopotilaita ja joissa päätemuuttujana on itsetuhoisuuden eri muodot, on vähän. Suurin osa masennuslääkkeistä on tutkimatta. Mielialantasaajista vain litiumista löytyi tutkimuksia. Itsemurhan ajattelun määritelmä oli tutkimuksissa hyvin heterogeeninen.

MeSH avainsanat: suicide prevalence, depressive disorders, suicide, antidepressants, electroconvulsive therapy, lithium

Sisällys

Tiivistelmä.....	3
Johdanto	6
Depression määritelmä.....	6
Itsetuhoisuuden määritelmä	7
Interventiot.....	8
Metodit.....	9
Systemaattinen tiedonhaku	9
Harmaa kirjallisuus	11
Tulosten koostaminen	11
Tulokset.....	12
Itsetuhoisuuden yleisyys depressiossa	12
Itsemurhan ajattelu.....	12
Itsemurhayritykset.....	13
Itsemurha.....	14
Antidepressanttien vaikutus	15
SSRI	15
SSRI-hoidon aikana ilmaantuva itsetuhoisuus	20
SNRI.....	23
Ketamiini.....	23
Muut antidepressantit	29
Mielialantasääjät.....	32
Litium	32
Antiepileptit.....	34
ECT	35
Pohdinta.....	37
Hoidon aikana ilmaantuva itsetuhoisuus ja itsetuhoisuuden heterogeenisyys	37
Tehokkaat antidepressantit.....	38
Ketamiini tehoaa paremmin avohoidon potilaisiin	39
Litium ja ECT	42
Lähdeluettelo	44

Johdanto

Itsemurha on inhimillinen tragedia. Vuosittain maailmassa itsemurhan tekee yli 800 000 ihmistä (1). Suomessa vuonna 2023 itsemurhan teki 752 henkilöä (2). Yhtä itsemurhakuolemaa kohti tapahtuu väestötasolla kymmeniä yrityksiä, amerikkalaisen tilaston mukaan yli 30 (3). Itsemurhan tekoa ajattelee vuosittain 2% kaikista ihmisistä (4) ja elämän aikana itsemurhaa ajattelee noin 9% (5).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää itsemurhan ajattelun, itsemurhayritysten ja itsemurhien (vastedes *itsetuhoisuuden*) yleisyyttä depressiivisessä häiriössä.

Itsemurhaan kuolleiden joukossa vaikea masennustila on yleisimpiä psykiatrisia sairauksia, ellei yleisin (6-9). Depression vaikeusasteen syveneminen on osoitettu aiheuttavan itsetuhoisuuden lisääntymistä sekä prospektiivisissa (10) että kohorttitutkimuksissa (11). Antidepressantit ja sähköhoito ovat tehokkaita depression hoitomuotoja. Tämä kirjallisuuskatsaus tarkastelee antidepressanttien ja sähköhoidon vaikutusta itsetuhoisuuteen unipolaarissa depressiivisessä häiriössä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on osoitettu litiumin teho itsemurhien estossa (12), (13). Litiumin luonnollisesti korkeampi pitoisuus juomavedessä saattaa johtaa alueellisesti matalampaan itsemurhakuolleisuuteen (14). Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan mielialantasaajien, kuten litiumin, vaikutusta itsetuhoisuuteen unipolaarissa depressiivisessä häiriössä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Tämä kirjallisuuskatsaus hyödyntää systemaattisen tiedonhaun menetelmiä pyrkiessään kuvaamaan ilmiötä.

Depression määritelmä

Depression määritelmä Suomessa käytetyn ja WHO:n ylläpitämän ICD-10:n (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) tautiluokitusjärjestelmän mukaan oireyhtymä, jossa "henkilö kärsii mielialan laskusta sekä tarmon ja toimeliaisuuden puutteesta. Kyky nauttia asioista ja tuntee niihin mielenkiintoa on heikentynyt. Pienikin ponnistus johtaa uupumukseen." ICD-10:n aikakriteeri on oireilu kahden viikon ajalta ja oireilialta vähintään neljä oiretta kymmenestä.

DSM-V on (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition) käytössä muiden muassa Amerikan yhdysvalloissa ja määrittelee vakavan masennustilan oireyhtymänä,

jossa henkilöllä on kahden viikon aikana viisi tai useampi oire yhdeksästä ja yhden oireista on oltava masentunut mieliala tai anhedonia. Vakava masennustila on englanniksi *major depression*.

Depression vaikeusastetta kvantifioidaan eri menetelmin, joista tutkimuksissa eniten käytettiin Hamiltonin asteikkoa (vastedes HDRS) (15) ja Montgomery-Åsbergin depressioasteikkoa (vastedes MADRS) (16), jotka molemmat ovat kliinikon arvioita potilaasta psykiatrisen haastattelun aikana. Muita keinoja depression vaikeusasteen kvantifioimiseksi ovat potilaan itse täyttämät mittarit, kuten PHQ-9, BDI ja Quick Inventory of Depressive Symptomatology and self report (vastedes QIDS-SR) (17).

Itsetuhoisuuden määritelmä

Itsemurha on kuolema, joka on johtanut henkilön omasta tietoisesti aloitetusta ja toteutetusta teosta, jonka hän on tiennyt johtavan tai ainakin uskonut voivan johtaa kuolemaan.

Itsemurhaa edeltää usein, muttei missään nimessä aina, itsemurhayritys tai itsemurhan ajattelu. Itsemurhayritys on tarkoituksellinen mutta epäonnistunut yritys kuolla. Itsemurhan ajattelun määritelmä on kirjavampi, kuvastaen ilmiön monimuotoisuutta. Useat depressiota, toivottomuutta ja itsetuhoisuutta mittaavat sturkturoidut ja puolisturkturoidut psykometriset mittarit arvioivat itsetuhoista ajattelua yleensä moniportaisena. Esimerkkinä on usein kirjallisuudessa käytetty MADRS-asteikon kohta 10, jonka eri portaita kuvaamaan on lisätty kliinikolle apufraaseja: ”Elämään kyllästynyt. Vain ohimeneviä itsemurha-ajatuksia”, ”Parempi olisi kuolla. Itsemurha-ajatukset ovat yleisiä ja itsemurha on ajateltavissa oleva ratkaisu, mutta selkeitä suunnitelmia tai aikeita ei ole.” ja ”Selvästi harkittuja aikeita tehdä itsemurha tilaisuuden tullen.”. Itsemurha-ajatukset ovat kirjallisuudessa useimmiten määrällistetty.

10. Itsemurha-ajatukset

Tarkoittaa elämään kyllästymistä, luonnollisen kuoleman toivomuksia, itsemurha-ajatuksia sekä itsemurhavalmisteluja. Mahdolliset itsemurhayritykset eivät sinänsä vaikuta arviointiin.

- (0 p) Nauttii elämästään. Tavanomainen elämänhalu.
- (1 p)
- (2 p) Elämään kyllästynyt. Vain ohimeneviä itsemurha-ajatuksia.
- (3 p)
- (4 p) Parempi olisi kuolla. Itsemurha-ajatukset ovat yleisiä ja itsemurha on ajateltavissa oleva ratkaisu, mutta selkeitä suunnitelmia tai aikeita ei ole.
- (5 p)
- (6 p) Selvästi harkittuja aikeita tehdä itsemurha tilaisuuden tullen. Aktiivisia itsemurhavalmisteluja.

Kuva 1. MADRS-asteikon kohta 10, suomennettu.

Kirjallisuudessa on tavattu käyttää kirjavia menetelmiä itsetuhoisuuden määrittämiseksi. Beckin Scale for Suicidal Intent (vastedes BSSI tai SSI) (18), Columbia-Suicide Severity Rating Scale (vastedes C-SSRS) ja Concise Health Risk Tracking-Self Report (vastedes CHRT-SR) ovat kaikki itsetuhoisuuden mittaamiseen kehitettyjä (puoli)strukturoituja asteikkoja. Muita tapoja on ollut käyttää jonkin muun depressiota tai mielenterveyttä mittaavan asteikon alaosaa, joka käsittelee itsetuhoisuutta. Tällaisia ovat esimerkiksi MADRS:n kohta 10, HDRS:n kohta 3 ja QIDS-SR:n kohta 12.

C-SSRS on validi itsetuhoisuuden mittari (19), tosin saattaa soveltua parhaiten itsemurhan ajattelun arviointiin eikä itsemurhayritysvaaran tai itsemurhavaaran arviointiin (brown). CHRT-SR on myös todettu olevan validi mittari (20).

Kirjallisuus tunnistaa myös itsetuhoisen käytöksen, jolla ei ole välitöntä kuolemaan johtavaa tarkoitusta. Tällainen itsetuhoisuuden muoto on rajattu tämän kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelle.

Itsetuhoisen käyttäytymisen yhteys itsemurhaan kuolemiseen ei ole suora (21). Tarkastelen tässä kirjallisuuskatsauksessa niitä erillään, mikäli ne tutkimuksissa on toisistaan erotettu.

Interventiot

Depression hoito koostuu biologisista hoidoista, eli lääkkeistä ja neuromodulaatiohoidoista, sekä psykologisista hoidoista. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää masennuslääkkeiden vaikuttavuutta depressiivisissä häiriöissä potilaiden itsetuhoisuuteen, siis itsemurhan ajatteluun, yrityksiin ja kuolemiin.

Masennuksen lääkehoito jaetaan primaareihin antidepressantteihin ja augmentaatioihin muilla lääkityksillä, kuten mielialantasaajilla ja antipsykooteilla, joilla on todettu myös antidepressanttista vaikutusta. Tarkastelen tässä kirjallisuuskatsauksessa vain antidepressantteja ja mielialantasaajia.

Neuromodulaatiohoitoja, joista on todettu antidepressanttista vaikutusta, ovat aivojen sähköhoito, transkraniaalinen magneettistimulaatio ja aivojen tasavirtasähköstimulaatio. Tarkastelen tässä kirjallisuuskatsauksessa aivojen sähköhoitoa (engl. *electroconvulsive therapy, ECT*. Vastedes ECT).

Metodit

Systemaattinen tiedonhaku

Kirjallisuuskatsaus toteutettiin käyttäen systemaattista tiedonhaun menetelmää. Kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltava populaatio ovat aikuiset, jotka kärsivät primaaristi vaikeasta masennustilasta (DSM:n kriteerein) tai vaikea-asteisesta masennuksesta (ICD:n kriteerein).

Itsetuhoisuuden yleisyyttä depressiivisessä häiriöissä on arvioitu kirjallisuudessa rekisteritutkimuksien ja seurantatutkimuksien avulla. Katsauksessa tehtiin tietokantahaku rekisteri- ja seurantatutkimuksia varten. Tietokantahakujen tutkimuskysymys oli: Miten yleistä on itsemurhan suunnittelu, itsemurhan yritys ja itsemurhakuolema depressiossa?

Rekisteritutkimuksien ja seurantatutkimuksien yhteenvetoja etsittiin tekemällä PubMed-tietokantaan haku (suicide) AND (depressive disorder). Hakutuloksista suodatettiin pois kaikki, joista ei ollut saatavilla abstraktia tai kokotekstiä ja ne, jotka eivät olleet meta-analyysejä tai systemaattisia katsauksia. Meta-analyysien ja systemaattisten katsausten katsottiin riittävän tämän kirjallisuuskatsauksen tarkkuuteen. Aikarajaus oli kaikki tutkimusartikkelit, jotka oli julkaistu ennen tiedonhaun aloittamista, eli 22.2.2025.

Ensi haun jälkeen artikkeleista poissuljetaan otsikon ja abstraktin perusteella ne populaatiot, joita ei tässä tutkimuksessa tarkastella. Nämä populaatiot olivat lapset, nuoret alle 18-vuotiaat tai vanhukset, jotka määriteltiin iältään yli 65-vuotiaiksi, skitsofreenikot, neuropsykiatriset oireyhtymät, persoonallisuushäiriöt, bipolaarihäiriöt ja post partum depressio sekä syöpäpotilaiden depressio ja itsetuhoisuus.

Meta-analyysien ja systemaattisten katsauksien joukosta valitaan uusimmat ja jätetään pois vanhemmat julkaisut, joiden data on ollut käsittelyssä myöhemmissä julkaisuissa.

Interventioiden vaikuttavuutta riskiin ajatella itsemurhaa, yrittää sitä tai kuolla itsemurhaan arvioitiin tekemällä systemaattinen tietokantahaku PubMed-tietokantaan. Tutkittavat interventiot jaettiin sähköhoitoon, antidepressantteihin, mielialantasaajiin ja antipsykootteihin.

ECT:tä käsitteleviä satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia etsittiin tekemällä PubMed-tietokantaan haku MeSH-hakusanoilla (electroconvulsive therapy) AND (depressive

disorder). Kyseiset hakusanat valikoituivat, sillä niillä oli suurin määrä osumia tietokannassa. Hakutuloksista suodatettiin pois kaikki, joissa ei ollut saatavilla abstraktia tai kokotekstiä ja ne, jotka eivät olleet satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Aikarajaus oli kaikki tutkimusartikkelit, jotka oli julkaistu ennen tiedonhaun aloittamista, eli 22.2.2025.

Ensi haun jälkeen artikkeleista poissuljettiin otsikon ja abstraktin perusteella ne populaatiot, joita ei tässä tutkimuksessa tarkastella. Nämä populaatiot olivat lapset, nuoret alle 18-vuotiaat tai vanhukset, jotka määriteltiin iältään yli 65-vuotiaiksi, skitsofreenikot, neuropsykiatriset oireyhtymät, persoonallisuushäiriöt, bipolaarihäiriöt ja post partum depressio sekä syöpäpotilaiden depressio ja itsetuhoisuus.

Artikkeleista poissuljettiin myös ne, jotka eivät tarkastelleet ECT:n vaikutusta itsetuhoisuuteen depressivisissä häiriöissä.

Antidepressantteihin kuuluvat SSRI-lääkkeet essitalopraami, sertraliini, fluoksetiini ja paroksetiini, SNRI-lääkkeet, ketamiini, vortiooksetiini, mirtatsapiini, bupropioni, agomelatiini, tratsodoni, moklobemidi ja trisykliset antidepressantit. Mielialantasaajiin kuuluvat litium, lamotrigiini, valproaatti ja karbamatsepiini. Jokaisesta edellä mainitusta lääkkeestä tehtiin erillinen tietokantahaku MeSH-hakusanoilla (*lääkeaineen nimi*) AND (suicide). Lisäksi tehtiin yhteinen haku kahdelle lääkeaineryhmälle, hakusanoin (SSRI) AND (suicide) ja (SNRI) AND (suicide).

Hakutuloksista suodatettiin pois kaikki, joissa ei ollut saatavilla abstraktia tai kokotekstiä ja ne, jotka eivät olleet satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Aikarajaus oli kaikki tutkimusartikkelit, jotka oli julkaistu ennen tiedonhaun aloittamista, eli 22.2.2025. Ensi haun jälkeen artikkeleista poissuljettiin otsikon ja abstraktin perusteella ne populaatiot, joita ei tässä tutkimuksessa tarkastella. Nämä populaatiot olivat lapset, nuoret alle 18-vuotiaat tai vanhukset, jotka määriteltiin iältään yli 65-vuotiaiksi, skitsofreenikot, neuropsykiatriset oireyhtymät, persoonallisuushäiriöt, bipolaarihäiriöt ja post partum depressio sekä syöpäpotilaiden depressio ja itsetuhoisuus, mitä ei katsottu mielekkääksi yhdistää depressiivisten häiriöiden kanssa.

Artikkeleista poissuljettiin myös ne, jotka eivät tarkastelleet antidepressanttien vaikutusta itsetuhoisuuteen depressivisissä häiriöissä.

Harmaa kirjallisuus

Harmaata kirjallisuutta, eli virallisia tilastoja ja indeksoimattomia julkaisuja hyödynnetään johdantokappaleessa ja itsemurhan yleisyyden arvioinnissa.

Tulosten koostaminen

Meta-analyysien ja systemaattisten katsauksien joukosta valitaan lukemisen perusteella uusimmat ja jätetään pois vanhemmat julkaisut, joiden data on ollut käsittelyssä myöhemmissä julkaisuissa. Jäljelle jääneistä pyrittiin koostamaan luettava ja ymmärrettävä kokonaiskuva itsemurhien ajattelun, itsemurhayritysten ja itsemurhien yleisyydestä depressiossa.

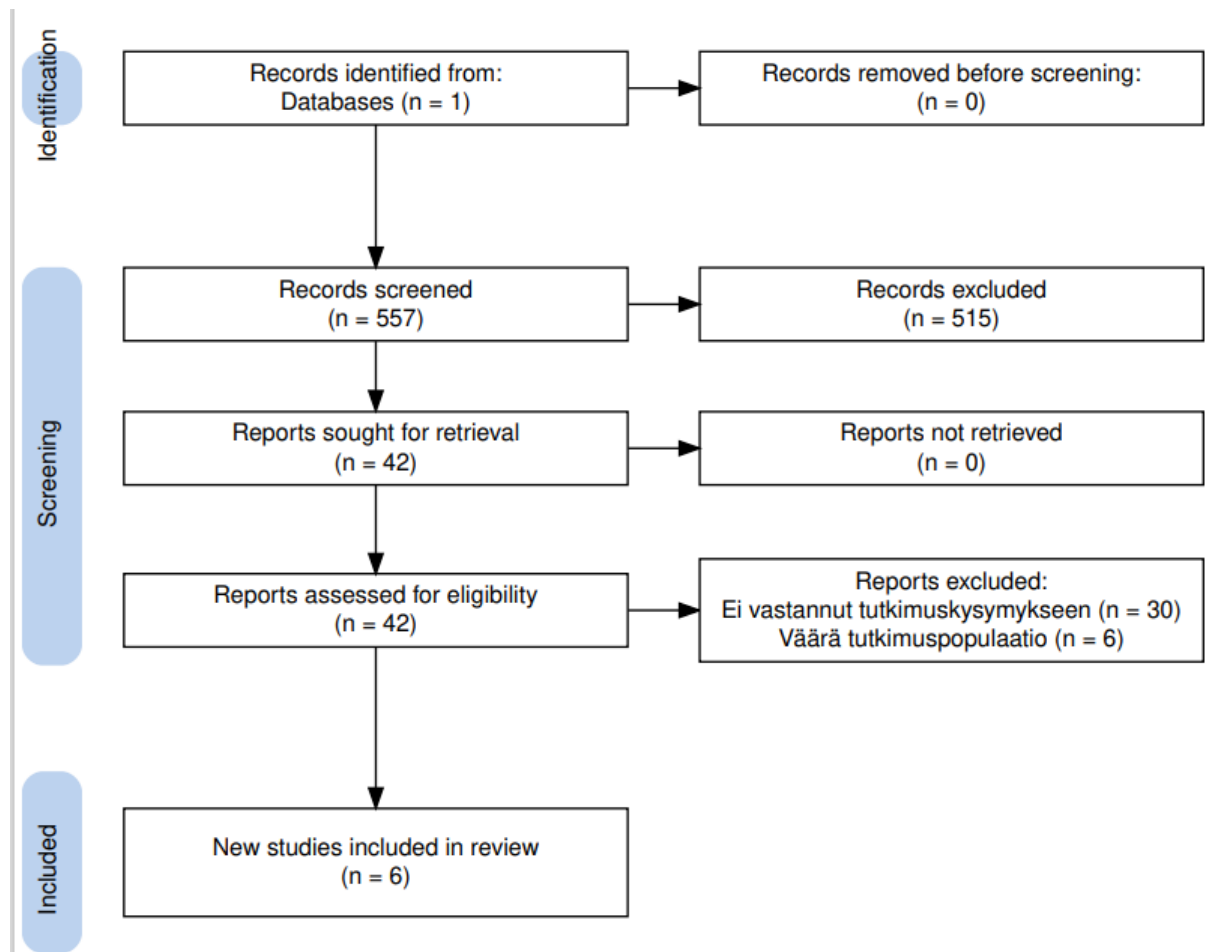
Tietokantahaku esitetään PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses, (22)) mukaisen vuokaavuon avulla. Vuokaavio luotiin (23) mallin mukaan.

Tutkimukset esitellään ensin yksitellen, paitsi jos useampi artikkeli koski samaa tutkimusta, ne esitellään yhdessä. Esittelyissä pyritään keskittymään tutkimuksen metodiikkaan sekä esittämään lyhyesti tärkeimmät löydökset. Lisähuomiota kiinnitetään myös potilasvalintaan ja itsetuhoisuuden määritelmään sekä siihen, olivatko tutkijat erotelleet itsetuhoisuuden eri muodot, jotka tässä katsauksessa määriteltiin olevan itsemurhan ajattelu, itsemurhayritys ja itsemurha.

Tulokset

Itsetuhoisuuden yleisyys depressiossa

Tietokantahaku tuotti 557 potentiaalista meta-analyysiä, joista 42 hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan analyysiin. Tarkemman analyysin jälkeen katsaukseen valittiin 6 meta-analyysiä.



Kaavio 1. Yleisyyttä koskevien meta-analyysien tietokantahaku.

Itsemurhan ajattelu

Dong M. ym. (24) tutkivat meta-analyysissä itsemurhan ajattelun, itsemurhayritysten ja itsemurhakuolemien prevalenssia vaikeasta masennustilasta kärsivien potilaiden keskuudessa kiinalaisissa aineistoissa. 33 tutkimusta ja 17 480 potilasta käsittävä meta-analyysi hyväksyi depression määritelmän DSM:n, ICD:n ja kiinan oman mielenterveyden luokittelun mukaan. Itsemurhan ajattelun kokonaisprevalenssi elämän aikana depressiossa oli 53,1% (95% CI 42,2-

63,4%). Yhden kuukauden aikana itsemurhaa oli ajatellut 27,7% (95% CI: 15,4-44,5%) potilaista.

Cai H. ym. (25) tutkivat meta-analyysissä itsemurhan ajattelun ja itsemurhasuunnitelmien prevalenssia seurantatutkimuksissa, jotka käsittelivät vaikeaa masennustilaa (DSM-kriteerein). Analyysiin sisältyi 46 tutkimusta ja yhteensä 53 598 potilasta. Itsemurhan ajattelun kokonaisprevalenssi aineistossa oli 37,7% (95% CI: 32,3–43,4%). Pisteprevalenssi oli 50,7% (95% CI: 24,9–76,1%) ja elinaikainen prevalenssi oli 40,3% (95 % CI: 28,5–53,3%). Kuluneen kuukauden aikana 55,6% (95% CI: 41,0–69,2%) vaikeasta masennustilasta kärsivistä potilaista oli ajatellut itsemurhaa.

Itsemurhaa vaikuttaisi ajattelevan elämän aikana hieman alle puolet kaikista vaikeasta masennustilasta kärsivistä potilaista. Kuluneen kuukauden aikana itsemurhaa on ajatellut 27,7 – 55,6% vaikeasta masennustilasta kärsivistä potilaista.

Itsemurhayritykset

Dong M. ym. (24) kiinalaisia tutkinut meta-analyysi totesi itsemurhan yritysten elämänaikaiseksi prevalenssiksi depressiopotilailla 23,7% (95% CI: 19,9-28,0%). Edellisen kuukauden aikana itsemurhaa oli yrittänyt, viiden tutkimuksen mukaan, 20,3% (95% CI: 12,1-32,2%). Itsemurhan yrityksen prevalenssi sairaalajakson aikana, kahden tutkimuksen mukaan, oli 17,3% (95% CI: 12,4-23,7%) ja itsemurhaa oli depression diagnoosin jälkeen yrittänyt, kahden tutkimuksen mukaan, 42,1% (95% CI: 26,1-60,0%). Tutkijat arvioivat korkeiden prevalenssilukujen sairaalajakson aikana tapahtuneiden ja diagnoosin saamisen jälkeen johtuvan vähäisestä määrästä tutkimuksia. Sairaalapotilaiden elinaikainen prevalenssi itsemurhan yrittämiselle oli 32,3% (95% CI: 25,5-39,9%) ja avohoidon potilaiden vastaava 15,8% (95% CI: 11,5-21,2%).

Dong M. ym. (26) meta-analyysissä tutkittiin itsemurhayritysten prevalenssia potilailla, jotka kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM tai ICD olivat molemmat käytössä). Kaiken kaikkiaan 65 tutkimusta analysoitiin ja meta-analyysissä oli yhteensä 27 340 ihmistä. Valitut tutkimukset olivat kohorttitutkimuksia tai poikkileikkaustutkimuksia, joista voidaan muodostaa prevalenssilukuja. Elinaikainen itsemurhan yrityksen prevalenssi vaikeassa masennuksessa oli 31% (95% CI: 27-34%). Yhden vuoden prevalenssi oli 8% (95% CI: 3-14%) ja yhden kuukauden prevalenssi oli 24% (95% CI: 15-34%).

Cai H. ym. meta-analyysin mukaan vaikeasta masennustilasta kärsivien vetosuhde yrittää itsemurhaa kärsimättömiin verrattuna oli edellisen vuoden aikana 7,34 (95% CI = 2,14-25,16, $p = 0.002$) ja elinaikana 3,45 (95% CI = 1,58-7,52, $p = 0.002$).

Meta-analyysien perusteella vaikuttaa siltä, että vaikeasta masennustilasta kärsivistä potilaista noin joka neljäs tai joka kolmas on yrittänyt itsemurhaa. Todennäköisyys yrittää itsemurhaa edellisen vuoden aikana muihin verrattuna noin seitsenkertainen.

Itsemurha

Isometsä E.:n (27) systemaattisessa katsauksessa tutkittiin muiden asioiden ohella itsemurhan yleisyyttä masentuneilla sairaalapotilailla Pohjoismaissa. Tutkimukset olivat pääosin prospektiivisiä kohorttitutkimuksia. Kaikissa paitsi yhdessä tutkimuksessa seuranta-aika oli vuosia. Sairaalassa hoidetuista unipolaarista masennuksesta kärsivistä potilaista 2-8% kuoli pitkän aikavälin seurannassa itsemurhaan. Riski oli korkeimmillaan juuri sairaalasta kotiutumisen jälkeen.

Fu X.-L. ym. (28) tutkimuksessa tutkittiin itsemurhan yleisyyttä vakavissa mielenterveyden häiriöissä, jotka tutkijat määrittelivät koskemaan vaikeaa masennustilaa, kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja skitsofreniaa. Heidän meta-analyysinsä koostui 41:stä seurantatutkimuksesta, joista 4 käsitteli vaikeaa masennustilaa. Itsemurhan yleisyys vaihteli 180,3:sta per 100 000 henkilövuotta (95% CI 116.2–256.2) Pohjois-Amerikassa 1282,1:een (95% CI 32.5–6937.3) Aasiassa. Kokonaisuutena yleisyys vaikeassa masennustilassa oli 534.3 per 100 000 henkilövuotta (95% CI 30.4–1448.7).

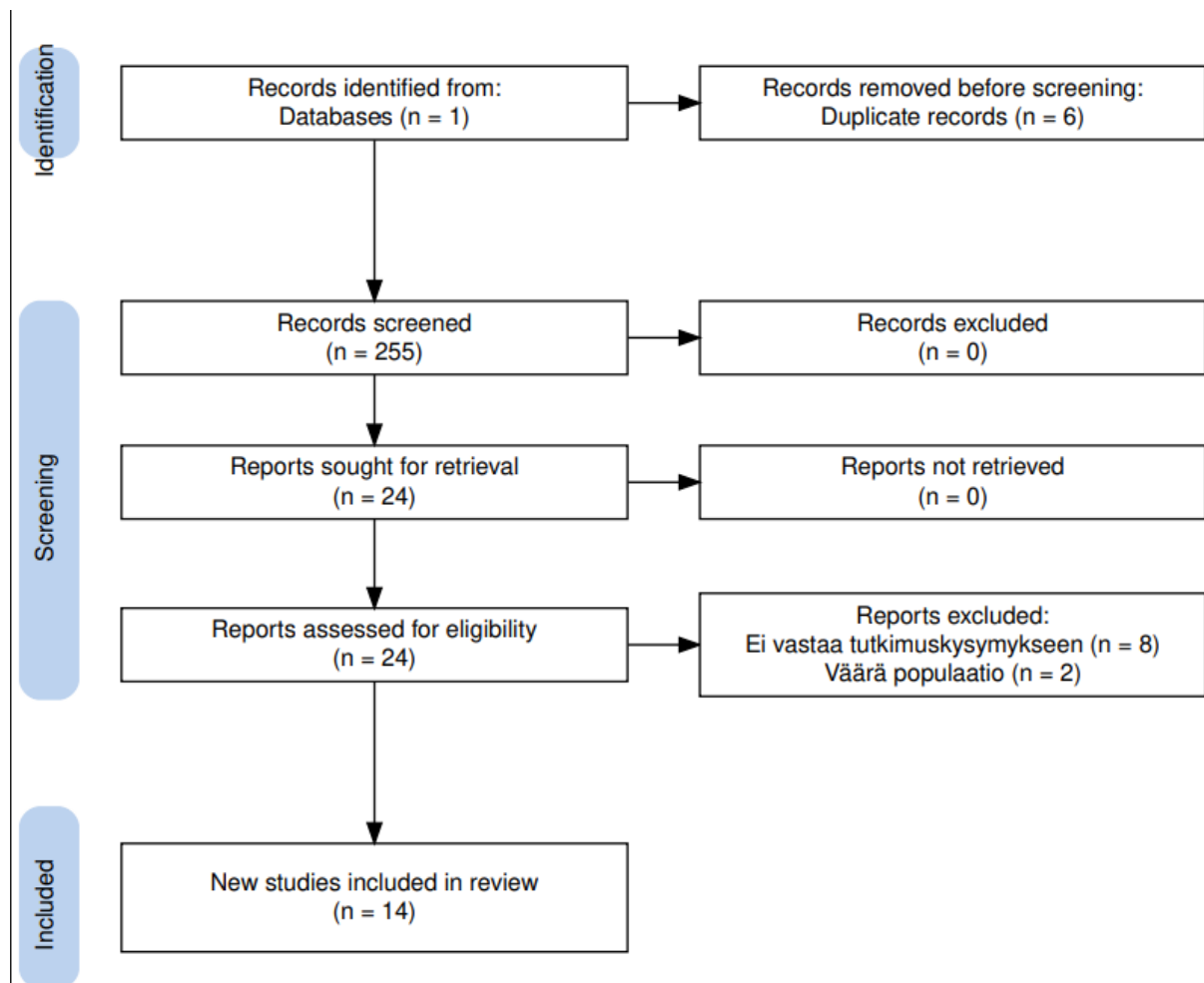
Cai H. ym. (25) tutkimuksessa ei löytynyt tilastollisesti merkittävää eroa itsemurhakuoleman prevalenssissa vaikeasta masennustilasta kärsivien ja kärsimättömien välillä. Tässä tutkimuksessa kärsimättömät eivät kuitenkaan olleet varmistetusti terveitä, vaan heillä oli monimuotoisia psykiatrisia oireyhtymiä.

Vaikeasta masennustilasta kärsivien potilaiden riski kuolla itsemurhaan on huomattavasti kohonnut muuhun väestöön verrattuna.

Antidepressanttien vaikutus

SSRI

Tietokantahaku tuotti SSRI-ryhmän antidepressanttien osalta 255 potentiaalista satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista 30 hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan analyysiin. Duplikaattien poiston jälkeen tarkempaan analyysiin valittiin 24 tutkimusartikkelia. 24:stä artikkelista 8 ei vastannut tutkimuskysymykseen ja kahdessa oli väärä tutkittava populaatio. Lopullisen analyysin jälkeen katsaukseen valittiin 14 tutkimusta.



Kaavio 2. SSRI-lääkkeiden vaikutusta itsetuhoisuuteen koskeva tietokantahaku.

Möller H.-J. ym. (29) tutkivat, voiko suisidaalisuutta vähentää tehokkaammin serotonergisellä lääkityksellä tavalliseen antidepressanttilääkkeeseen verrattuna. Tutkivat vertasivat SSRI-lääke paroksetiinin ja trisyklisen antidepressantti amitriptyliinin vaikutusta suisidaalisuuteen.

Potilaat (N=223) olivat sairaalapotilaita, kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-III-kriteerein) ja heillä oli Hamiltonin asteikolla mitattuna 18 pistettä tai enemmän. Interventio, kolmen päivän lääkkeettömän ”wash-out”-jakson jälkeen, oli 30 mg paroksetiinia. Kontrollina oli 150 mg amitriptyliiniä. Potilaille ei sallittu muuta psyykenlääkehoitoa yöllistä tematsepaamia lukuunottamatta. Kliininen vastearvio HAMD-asteikolla tehtiin viikoilla 1, 2, 4 ja 6. Päämuuttuja oli Hamiltonin asteikon suisidaalisuutta mittaava kohta 3, jonka perusteella arvioitiin keskimääräinen itsemurhan ajattelu koko tutkimuksen ajan, itsemurhan ajattelun ilmaantuminen, itsemurha-ajatusten paheneminen tai väheneminen. Muita päätemuuttujia olivat Hamiltonin asteikon muut kohdat ja itsetuhoiset teot.

Paroksetiinia sai 84 ja amitriptyliiniä 76 potilasta. Molemmissa ryhmissä itsemurhan ajattelun yleisyys väheni ilman merkitsevää eroa. Merkitsevää eroa ryhmien välillä ei ollut minkään päätemuuttujan kohdalla. Molemmissa ryhmissä itsemurhan ajattelu parani noin kahdella kolmesta tutkittavasta, paheni noin 5%:lla ja uutta itsemurhan ajattelua ilmeni yhdellä paroksetiinia saaneella tutkittavalla.

Bech P. ym. (30) tutkivat sitalopraamin ja essitalopraamin annos-vaste-suhdetta, sisällyttäen tutkimukseensa päätemuuttujana itsemurhan ajattelun, määriteltynä MADRS- ja HAMD-asteikkojen sitä mittaavana kohtana. Potilaat (N=485) kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-IV-kriteerein) ja heillä oli MADRS-10:ssä vähintään 22 pistettä ja HAMD-asteikon kohdasta 1 vähintään 2 pistettä. Tutkimuksesta poissuljettiin ”aktiivisesti itsemurhaa ajattelevat”, määriteltynä pistemääränä 5 tai 6 MADRS-asteikon itsemurha-ajatus-kohdassa. Interventio oli 10 mg essitalopraamia (N=118), 20 mg essitalopraamia (N=123), 40 mg sitalopraamia (N=125). Kontrolliryhmä (N=119) sai placeboa.

Itsemurhan ajattelu, määriteltynä erikseen MADRS-asteikon kohdalla 10 ja HAMD-asteikon kohdalla 3, väheni merkittävästi 6 ja 10 viikon jälkeen sekä 10 mg että 20 mg essitalopraamia saaneiden ryhmissä. 40 mg sitalopraamia saaneiden ryhmässä ajattelu väheni merkittävästi vasta viikolla 8, ja tällöinkin efektikoko oli huomattavasti pienempi verrattuna essitalopraamia saaneiden efektikokoon, 0,26 vrt. 0,44 ja 0,55 (10 mg- ja 20 mg-ryhmät). Potilaille, joilla masennus oli määritelty vaikeaksi jo lähtötilanteessa (MADRS-pisteet 30 tai yli), oli efektikoko essitalopraamiryhmissä vielä suurempi ja sitalopraamista oli merkittävä hyöty jo viikolla 6. Tutkimuksen lopettaneiden osuus ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävä (6,7%-10,4%).

Tutkimus oli essitalopraamia (Lexapro/Cipralex) myyvän lääketieteellisuuden yrityksen, Lundbeckin, rahoittama ja toinen pääkirjoittajista oli Lundbeckin työntekijä.

Mulder R. ym. (31) tutkivat, miten itsetuhoisen käyttäytyminen muuttui kuuden kuukauden antidepressanttihoidon aikana. Potilaat (N=195) olivat selekoimattomia vaikeasta masennustilasta (DSM-III-R-kriteerein määriteltynä) kärsiviä avohoidon potilaita. Selekoimattomuus tässä tarkoitti, että itsetuhoisuus, päihdehäiriö tai epävaka persoonallisuushäiriö masennustilan ohella eivät olleet poissulkukriteerejä. Tutkijat perustelivat valintaansa seuraavasti: Aiemmissä tutkimuksissa oli raportoitu antidepressantin aloitukseen liittyvää kohonnutta itsemurhan ajattelua. Tutkijat hypotetisoivat, että tämä johtuu osittain tiukasta potilasvalinnasta, joten omassa tutkimuksessaan he päättivät ottaa yleisesti poissuljetut populaatiot mukaan.

Potilaiden rekrytointi tapahtui psykiatrisen hoidon yhteydessä. Poissulkukriteerit olivat raskaus tai imettäminen, vakava somaattinen sairaus, vaikea ja aktiivinen alkoholismi tai huumeriippuvuus, mania, skitsofrenia ja skitsoaffektiivinen häiriö.

Interventio oli fluoksetiini tai nortriptyliini. Lääkitys vaihdettiin toiseen tutkittavaan lääkkeeseen, jos vastetta ei ollut ja tutkittavalle tarjottiin molempien kombinaatiota, jos vastetta ei vaihdostakaan tullut. Jos kombinaatiohoito ei tuottanut vastetta, klinikko oli vapaa vaihtamaan parhaaseen katsomaansa lääkitykseen. Kontrolliryhmää ei eettisistä syistä ollut. Potilaita seurattiin kuuden kuukauden ajan.

Itsemurhan ajattelu määriteltiin ryhmän omalla neliportaisella asteikolla: ei lainkaan, ajoittain (itsemurha-ajatuksia, mutta vähemmän kuin 14 päivän ajan), kohtalainen (>14 päivän ajan, vähintään kerran päivässä) ja useimmiten (>14 päivän ajan jatkuvasti). Lisäksi tutkijat käyttivät MADRS-asteikon itsemurha-ajattelua mittaavaa kohtaa, jossa pisteitä kolme tai enemmän tarkoitti tutkijoille merkittäviä itsetuhoisia ajatuksia.

Niiden osuus, joilla oli MADRS-itsemurhapisteitä kolme tai enemmän, putosi lähes 50% alle 5% seurannan aikana. 66% niistä, joilla oli pisteitä kolme tai enemmän lähtötilanteessa, eivät ylänneet missään mittausvaiheessa kolmeen pisteeseen.

Niistä, joilla pisteitä oli alle kolme, 22% sai pisteitä jossain hoidon vaiheessa kolme tai enemmän. Hoidettavat jakautuivat neljään eri ryhmään. Niihin, joilla pisteitä oli <3 ennen ja jälkeen intervention (40%), niihin, joilla pisteitä oli kolme tai enemmän lähtötilanteessa, muttei kertaakaan hoidon aikana (32%), niihin, joilla pisteitä oli <3 lähtötilanteessa, mutta saivat ainakin kerran hoidon aikana kolme pistettä tai enemmän (11%) ja niihin, joilla pisteitä oli lähtötilanteessa ja intervention loputtua kolme tai enemmän.

Tutkimuksen aikana 20 tutkittavaa yritti itsemurhaa ja yksi kuoli itsemurhaan.

Zisook S. ym. (32) tutkivat CO-MED-tutkimuksen (33) datasta, miten avohoidon potilailla (N=665), joilla oli todettu nonpsykoottinen vaikea masennustila (DSM-IV-TR-kriteerein), itsetuhoisuus kehittyi antidepressanttihoidon aikana. Potilaat olivat hoidossa yhdeksässä psykiatrisessa avohoitoyksikössä ja kuudessa perustason yksikössä. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan essitalopraamia ja placeboa, essitalopraamia ja bupropionia sekä mirtatsapiinia ja venlafaksiinia. Päämuuttuja oli Concise Health Risk Tracking Self-Report (vasatedes CHRT-SR), potilaiden itsearviointilomake, joka mittaa itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Seuranta-aika oli 4, 12 ja 28 viikkoa.

Kaikista ryhmistä niillä, joilla suisidaalisuutta oli lähtötilanteessa, remission suisidaalisuuden suhteen (CHRT-SR mitattuna) saavutti 79% viikolla 4, 83% viikolla 12 ja 86% viikolla 28. Tehokkain yhdistelmä oli bupropioni ja essitalopraami, viikolla 12. Hoidon aikana ilmaantuvan suisidaalisuuden aste ei vaihdellut ryhmien välillä, 2,5% viikolla 4, 1,3% viikolla 12 ja 1,7% viikolla 28. Neljä tutkittavaa yritti itsemurhaa, kaikki venlafaksiini-mirtatsapiini-ryhmässä.

CO-MED-tutkimuksesta tehtiin useita muita raportteja. Friedman E. ym. (10) tutkivat, vaikuttiko depression vaikeusaste lähtötasolla antidepressanttien tehoon. Sung S.C. ym. (34) tutkivat, vaikuttaako vaikean masennustilan varhainen alkua antidepressanttien tehoon. Heidän analyysissään ei vaikuttanut ja riski remissioon oli sama depression varhaisesta alusta huolimatta. Varhainen alkua tosin ennusti vaikeampaa suisidaalisuutta.

Grunebaum M. ym. (35) tutkivat, miten paroksetiin, SSRI-lääkkeen, vaikutus vertautuu bupropionin vaikutukseen itsetuhoisuuteen sellaisissa potilaissa, joilla on kohonnut itsetuhoisuus. Potilaat (N=36 paroksetiini-ryhmässä ja N=38 bupropioniryhmässä) kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM IV-kriteerein) ja kohonnut itsetuhoisuus määriteltiin aiempaan itsemurhayrityksenä tai itsemurhan ajatteluna tutkimushetkellä, joka määriteltiin HDRS-asteikon kohdan 3 pisteinä kaksi tai enemmän. Päämuuttuja oli itsetuhoisuus käyttäytyminen ja itsemurhan ajattelu. Itsetuhoista käyttäytymistä arvioitiin Columbia Suicide History kaavakkeella ja itsemurhan ajattelua arvioitiin BSSI:llä. Seuranta-aika oli 8 viikkoa.

Alustavien tuloksien perusteella paroksetiinia saaneilla potilailla itsemurhan ajattelu oli vähäisempää kuin bupropionia saaneiden, kun itsemurhan ajattelu lähtötasolla otetaan huomioon. Paroksetiinia saaneilla, joilla oli korkeampi itsemurhan ajattelun lähtötaso, itsemurhan ajattelu väheni enemmän kuin bupropionia saaneilla, kun lähtötaso otetaan huomioon.

Hoidon aikana ilmenevää itsemurhan ajattelua ilmeni myös. Potilailla, joilla itsemurhan ajattelu oli voimakkainta, todennäköisyys, että itsemurhan ajattelu paheni viidellä tai useammalla pisteellä BSSI-asteikolla oli korkeampi kuin paroksetiinilla ($p=0,06$).

Tutkijat esittävätkin alustavien tulosten perusteella, että serotonergiset masennuslääkkeet, eli lääkkeet, jotka vaikuttavat serotoniinin vaikutusta lisäävästi, vaikuttaisivat tehokkaammin itsemurhan ajatteluun potilaalla, jos hänellä on enemmän itsetuhoisuutta.

Madsen T. ym. (36) tutkivat GENDEP-tutkimuksen (metodiikka esitellään myöhemmin) dataa selvittääkseen, miten itsemurhan ajattelu kehittyi masennuslääkehoidon aikana.

Tutkijat tunnistivat itsemurhan ajattelun kehitymisessä viisi eri kategoriaa, johon potilaat saattoi jakaa. Jatkuvasti korkea (yleisyys 9,8%), eli masennuslääkkeellä ei ollut merkittävästi alentavaa vaikutusta. Jatkuvasti matala (53,7%), eli itsemurhan ajattelua ei ollut ennen hoitoa eikä sen aikana. Nopean vasteen saaneet (26,5%), eli ne, joilla itsemurhan ajattelua oli paljon lähtötilanteessa, mutta joilla se laski hoidon alettua nopeasti. Fluktuoiva (5,2%), eli ne, joilla itsemurhan ajattelu ylitti merkittävän ajattelun rajan hoidon aikana useaan otteeseen. Hitaasti vastaavat ja sitten relapoivat (4,8%), eli ne, joilla vaste tulee hitaasti ja itsemurhan ajattelu palaa myöhemmin takaisin.

Dunlop B. ym. (37) tutkivat depression jäänneoireita kognitiivisen terapian ja masennuslääkehoidon jälkeen PReDICT-tutkimuksessa. Potilaat ($N=315$), kärsivät vaikeasta masennustilasta, satunnaisestiin saamaan joko kognitiivista terapiaa tai masennuslääkehoitoa. Potilaat eivät olleet saaneet mitään hoitoa aiemmin. 12 viikon hoidon jälkeen potilaat tutkittiin ja heidän oireensa pisteytettiin MADRS-asteikolla. Erillinen analyysi tehtiin niistä, jotka vastasivat hoitoon, ja niistä, jotka eivät vastanneet hoitoon.

Masennuslääkeinterventio oli essitalopraami tai duloksetiini. Kognitiivinen psykoterapia toteutettiin 16 kerran interventiona, jokainen kerta kesti yhden tunnin. Vaste depression määriteltiin 50% tai enemmän HRDS-17-pisteiden laskun viikolla 12. Jos pisteet vähenivät <50%, oli tutkittava vasteeton.

250 tutkittavaa suorittivat tutkimuksen loppuun ja 65 lopetti kesken. Hoidosta vasteen saaneiden joukossa ($N=166$) ei ollut merkittäviä eroja oireissa. Vasteettomien ryhmässä masennuslääkehoito johti merkittävästi vähäisempään itsemurhan ajatteluun kuin kognitiivista psykoterapiaa saaneiden ryhmässä. Ero itsemurha-ajatuksien esiintyvyydessä oli 0% lääkettä saaneiden ryhmässä (0/54) verrattuna 26,7% (8/30).

SSRI-hoidon aikana ilmaantuva itsetuhoisuus

Vuonna 1990 Teicher M. ym. (38) raportoivat *American Journal of Psychiatry*ssä kuuden potilaan tapauskertomussarjassa fluoksetiinihoidon aikana ilmenevästä uudesta ja voimakkaasta itsemurhan ajattelusta. Löydös ei heti johtanut löydösten puutteesta johtaen toimenpiteisiin. 2006 FDA:n tutkijat tekivät meta-analyysin (39), jonka mukaan SSRI-lääkkeet lisäävät riskiä sekä itsetuhoiseen ajatteluun ja käyttäytymiseen. Tulosten tultua julki FDA pyysi jokaisesta lääkkeestä tehdyn tutkimusdatan julkaisua ja analyysiä. Analyysin pohjalta todettiin, että SSRI-lääkkeet saattavat lisätä lyhytaikaisesti itsemurhan ajattelua ikävuoteen 24 asti.

Tietokantahakuun sisältyi tämän ilmiön vuoksi useita tutkimuksia, jotka pyrkivät selvittämään, mitkä tekijät ennustavat hoidon aikana ilmaantuvaan itsetuhoisuutta (*Treatment emergent suicidal ideation, TESI*), hoidon aikana pahenevaa itsetuhoisuutta (*Treatment worsening suicidal ideation TWOSI*) ja kuinka yleistä se onkaan. Nämä tutkimukset esitetään erillään muista antidepressanttihoitoon liittyvistä tutkimuksista, sillä ne käsittävät oman aihealueensa.

Perroud N. ym. (40) tutkivat GENDEP (genome-based therapeutic drugs for depression) - tutkimuksessaan, mitkä tekijät ennustavat itsemurhan ajattelun ilmaantumista ja pahenemista hoidon aikana. GENDEP oli osin satunnaistettu ja sokkouttamaton tutkimus, jossa 811 eurooppalaista aikuispotilasta, jotka kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-IV-kriteerein), saivat joko essitalopraamia tai nortriptyliiniä kahdentoista viikon ajan. Itsemurhan ajattelu määriteltiin Hamiltonin asteikon kolmannen kysymyksen, Beckin depressioasteikon (BDI) yhdeksännen kysymyksen ja MADRS-asteikon kymmenennen kysymyksen perusteella.

Tutkimuksen aikana kaksi tutkittavaa, joilla oli merkittävä itsetuhoisuus lähtötasossa, joutui itsetuhoisuuden vuoksi sairaalaan. Yksi tutkittava, jolla ei ollut itsetuhoisuutta lähtötasolla, kuoli itsemurhaan. Molemmilla lääkkeillä hoidettuna itsetuhoisuus laski merkittävästi hoidon aikana, tosin itsetuhoisuuden lasku ei ollut merkittävä, jos otettiin lähtötaso huomioon.

32% tutkittavista itsetuhoisuus kohosi jossain vaiheessa tutkimuksen aikana. Korkeimmillaan kohoaminen oli tutkimuksen viidennellä viikolla. Sukupuoli, lääkkeen annos tai lääke ei assosioitunut itsetuhoisuuden kohoamiseen. Sen sijaan sukupuolen ja lääkkeen yhdistelmä assosioitui itsetuhoisuuden kohoamiseen, nimittäin nortriptyliiniä saaneilla

miehillä 35%:lla ilmeni itsetuhoisuuden nousua (vetosuhte = 3.51, 95% luottamusväli, confidence interval (CI) 1,92 – 6,39) verrattuna essitalopraamin 24%:iin.

Hoidon aikana ilmenevää uutta itsetuhoisuutta jossain tutkimuksen vaiheessa ilmeni 17%:lla, korkeimmillaan 5:llä viikolla. TESI:a ennusti masennuksen vaikeusaste (vetosuhte = 2,92; 95% CI 1,92 – 4,46), masennuksen varhainen alku (vetosuhte = 0,16; 95% CI 0,04 – 0,64), korkeampi lukumäärä masennusjaksoja (vetosuhte = 9,7; 95% CI 1,23 – 76,2), työttömyys (vetosuhte = 6,84, 95% CI 2 - 23,3) ja naimisissa oleminen (vetosuhte = 4,66; 95% CI 1,32 – 16,42). Sukupuolen ja lääkkeen yhteys oli myös TESI:ssa merkittävä, miessukupuoli ja nortriptyliini (vetosuhte = 9,83; 95% CI 1,72 – 56,27), verrattuna miehiin, jotka saivat essitalopraamia.

TWOSI ilmeni 42% tutkittavista jossain vaiheessa. Korkeimmillaan TWOSI oli kuudennella viikolla. TWOSIa ennusti masennuksen vaikeusaste (vetosuhte = 3,28; 95% CI 2,49 – 4,32) aiemmat itsemurhayritykset (vetosuhte = 2,02; 95% CI 1,15 – 3,45) ja eläkkeellä olo (vetosuhte = 3,25; 95% CI 1,33 – 7,92). TWOSIa, kuten itsetuhoisuutta ja TESIa ennusti miessukupuolen ja nortriptyliinin yhdistelmä essitalopraamia saaneisiin miehiin verrattuna (vetosuhte = 2,47; 95% CI 1,34 – 4,56).

Johtopäätös tutkimuksesta on, että TESI ja TWOSI vaikuttavat liittyvän depression vaikeusasteeseen ja huonoon lääkehoidon vasteeseen.

GENDEP-tutkimuksen data poiki useita julkaisuja. (41) esitti, että polymorfismit BDNF:ssä olivat merkittävässä yhteydessä itsemurhan ajatteluun. Toinen merkittävä yhteys oli BDNF:n ja NTRK2:n välillä. Miehisä, jotka saivat nortriptyliiniä, oli lisäksi yhteys alfa-2a-adrenergisen reseptorigeenin ja suisidaalisuuden välillä. Tutkijat esittävät, että BDNF olisi osatekijänä suisidaalisuuden nousuun antidepressanttihoidon aikana.

(42) työryhmä arvioi aiempien itsemurhayritysten ja antidepressanttien vasteen yhteyttä. Lähtötilanteessa aiemmin itsemurhaa yrittäneillä oli vaikea-asteisempi depressio MADRS-asteikolla, varhaisempi depression alku, useampia masennusjaksoja, korkeammat ”harm avoidance scores” ja matalampi sosioekonominen asema. Intervention aikana aiempi itsemurhayritys ei kuitenkaan vaikuttanut antidepressanttien vasteeseen.

Rucci P. ym. (43) tutkivat satunnaistetussa asetelmassa, miten yleistä on hoidon aikana ilmaantuva itsemurhan ajattelu verrattaessa SSRI-lääkehoitoa ja interpersonaalista psykoterapiaa (IPT). Avohoidon potilaita (N=231) rekrytoitiin Pittsburghissa ja Pisassa viiden vuoden aikana. Potilaat kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-IV-kriteerein) ja heidän

HRSD-pisteensä olivat 15 tai enemmän. Heidät satunnaistettiin saamaan essitalopraamia tai IPT:a. Tutkimuksesta poissuljettiin sellainen itsetuhoisen ajattelu ja depressio, joka vaati sairaalahoitoa. Seuranta toteutettiin viikoilla 6, 12 ja 20. Jos remissiota yhdellä hoidolla ei saavutettu, potilaat saivat molempia hoitoja. Potilaille sallittiin loratsepaamia unettomuuteen.

Hoidon aikana ilmaantuvaa itsemurhan ajattelua (ESI) mitattiin HRDS-asteikon kysymyksellä 3 ja QIDS-asteikon kohdalla 12. ESI määriteltiin molempien asteikkojen pistemäärällä kaksi tai enemmän, millä tahansa seurannan ajankohtana, sellaisella tutkittavalla, jolla lähtötilanteessa pisteitä ei ollut.

Lähtötilanteessa 79,4%:lla ei ollut itsemurha-ajatuksia. 13,8%:lla tutkittavista havaittiin itsemurhan ajattelua uutena hoidon aikana jollain seurannan ajankohtana. IPT-ryhmässä ESI havaittiin 18,8%:lla ja SSRI-ryhmässä 8,8%:lla. ESI ilmeni aiemmin IPT-ryhmässä kuin SSRI-ryhmässä. 11,7 %:lla (7/60), joilla oli itsemurha-ajatuksia lähtötilanteessa, ajatukset pahenivat.

Vanderburg D. ym. (44) tutkivat lääketeollisuuden tutkimuksia sertraliinista selvittääkseen, millaisen itsetuhoisuuden nousun riskin sertraliini aiheuttaa. 126 tutkimuksen data yhdistettiin. 19 923 tutkittavan joukossa oli 99 itsetuhoisuuteen liittyvää tapahtumaa. 10 917 sertraliinia saaneen tutkittavan joukossa oli 4 itsemurhakuolemaa ja 9 006 placeboa saaneen joukossa 3. Ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Vanderburg ym. totesivat, ettei sertraliini heidän tutkimuksessaan lisännyt itsetuhoisuutta.

Coughlin C. ym. (45) tutkivat STAR*D-tutkimuksen ensimmäisen faasin dataa selvittääkseen, miten yleistä ja missä hoidon vaiheessa potilailla ilmenee hoidon aikana itsemurhan ajattelua. Potilaat (N=3577) kärsivät kaikki vaikeasta masennustilasta (DSM-IV-kriteerein), olivat ilmoittaneet STAR*D-tutkimuksen aikana jonkin haittavaikutuksen ja olivat kaikki saaneet sitalopraamia. Jokaisella potilaalla oli rekryointivaiheessa HDRS-pisteitä vähintään 13. Itsemurhan ajattelua mitattiin QIDS-SR-asteikon kohdalla 12. Tutkimus oli sokkouttamaton ja kontrolloimaton. Seuranta-aika oli 8-14 viikkoa.

Hoidon aikana ilmeni itsemurhan ajattelua 4,23%, niillä tutkittavilla, joilla itsemurhan ajattelua ei lähtövaiheessa ollut (N=1 323). 8,5%:lla niistä, joilla oli lähtövaiheessa itsemurhan ajattelua (N=2 306) lähtövaiheen itsemurhan ajattelu paheni. Uusi itsemurhan ajattelu oli korkeimmillaan viikolla 2, ja kaikilla ryhmillä riski itsemurhan ajattelun uudelle ilmenemiselle tai vanhalle pahenemiselle laski matalalle hoidon loppua kohden. Tutkijoiden analyysin mukaan

itsemurhan ajattelun ilmeneminen tai paheneminen on kohtalaisen epätavallista hoidon kestätyä 6-9 viikkoa.

Hoidon aikana vaikuttaa uutta itsetuhoisuutta ilmenevän 4,23 – 17% masennuslääkettä saaneista. Uuden itsetuhoisuuden ilmeneminen saattaa olla yleisempää trisyklisiä antidepressantteja saaneilla SSRI-lääkkeitä saaneisiin verrattuna. Interpersonaalinen psykoterapia saattaa aiheuttaa enemmän uutta itsetuhoisuutta kuin SSRI-lääke. Sertraliinilla ei vaikuta olevan itsemurhayritystä tai itsemurhaa lisäävää vaikutusta.

SNRI

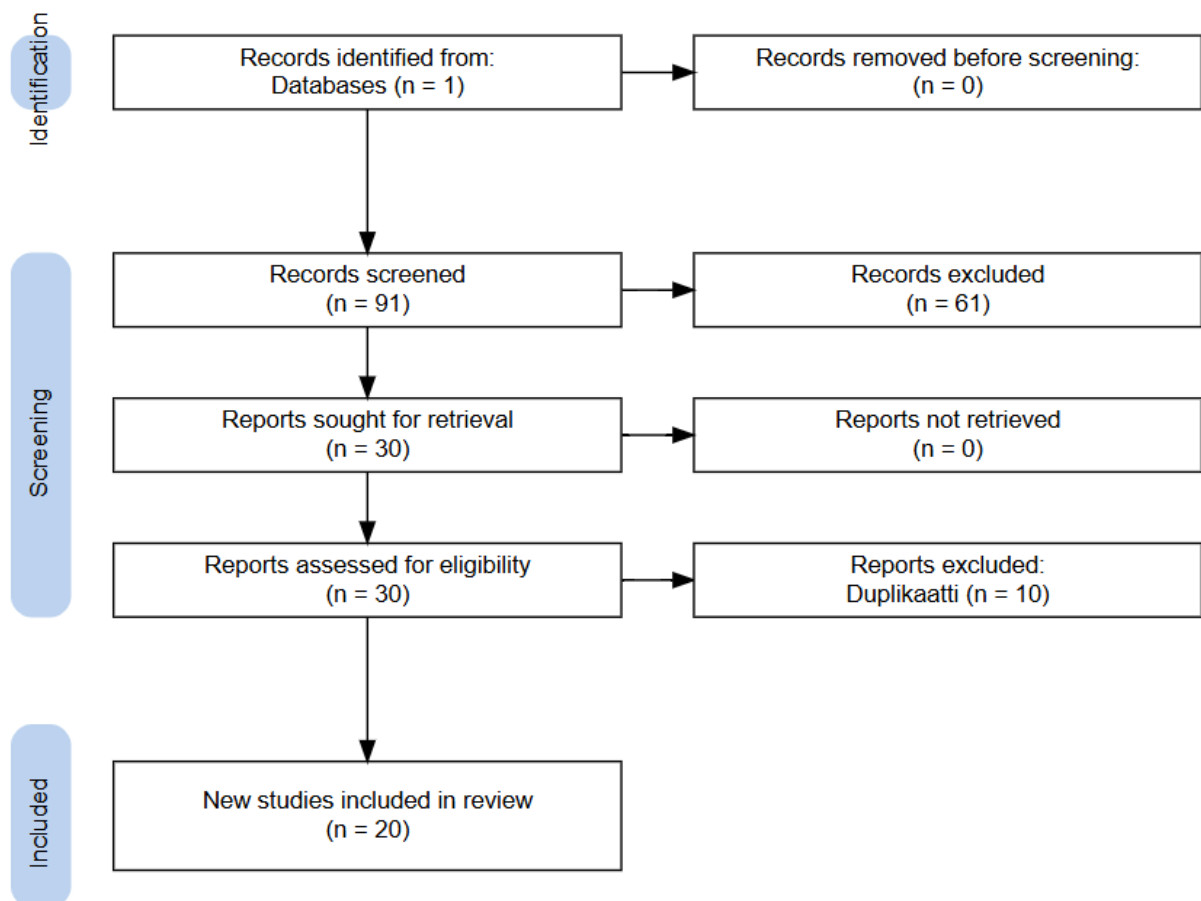
Tietokantahaun perusteella löytyi 59 potentiaalista satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista 8 hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan analyysiin. Tarkemmassa analyysissä poissuljettiin tutkimukset edellisten kriteerien mukaan ja arvioitiin niiden kykyä vastata tutkimuskysymykseen. Lopulliseen katsaukseen ei valittu yhtäkään tutkimusta. Osa tutkimuksista on esitelty aiemmin, kuten CO-MED-tutkimusta koskevat tutkimukset, ja osa myöhemmin, kuten Mahableshwarkar A. ym. tutkimus, jossa SNRI-lääke duloksetiini oli kontrollina pääinterventiolla vortiooksetiinille.

Tutkimusta, jossa tutkittiin SNRI-lääkettä primaarina interventiona itsetuhoisuuteen depressiivisissä häiriöissä, ei ollut.

Ketamiini

Tietokantahaun perusteella löytyi 91 potentiaalista satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista 43 hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan analyysiin.

Tarkemmassa analyysissä poissuljettiin tutkimukset edellisten kriteerien mukaan ja arvioitiin niiden kykyä vastata tutkimuskysymykseen. Lopulliseen analyysiin valittiin 20 julkaisua.



Kaavio 3. Ketamiinin vaikutusta koskevien tutkimusten tietokantahaku.

Hu Y.-D. ym. (46) tutkivat avohoidon depressiopotilailla (DSM-kriteerit, vaikea masennustila), miten kertainfuusio ketamiinia (0,5 mg/kg) vaikuttaa depression. Kontrollina oli keittosuolainfuusio ja jokaiselle potilaalle annosteltiin lisäksi essitalopraamia 10mg/vuorokaudessa alkaen infuusiopäivästä. Päämuuttuja oli depression remissio, määriteltynä MADRS-pisteiden laskussa >50%, mutta suisidaalisuutta arvioitiin myös QIDS-SR:n suisidaalisuusosuudella. Seuranta-aika oli 1, 2, 24 ja 72 tuntia ja edelleen 7, 14, 21 ja 28 vuorokautta. Potilailla ei ollut muuta lääkehoitoa käytössä ja edellinen lääkitys oli lopetettu wash-out jakson jälkeen.

Ketamiiniryhmässä (N=13) suisidaalisuus oli merkittävästi vähäisempää kuin placeboryhmässä (N=14) seurannassa 72 tuntiin asti, muttei sen jälkeen enää.

Grunebaum M. ym. (47) tutkivat ketamiini-infusion vaikutusta merkittävään itsemurha-ajatteluun, määriteltynä 4 tai enemmän pisteitä SSI:ssä. Potilaat (N=80) kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-kriteerein) ja heidät satunnaistettiin saamaan infuusio ketamiinia tai midatsolaamia. Päämuuttuja, SSI-pisteet 24 tuntia infusion jälkeen, oli merkittävästi

vähentynyt ketamiiniryhmässä midatsolaamiryhmään verrattuna. Pisteet laskivat 4,96 pistettä enemmän ketamiiniryhmässä kuin midatsolaamiryhmässä ja hoitoon vastanneiden (SSI-pisteiden lasku >50%) osuus oli 55% ja 30%.

Canuso C. ym. (48) totesivat omassa tutkimuksessaan, että 84 mg esketamiinia intranasalisesti annosteltuna vähensi itsemurha-ajatuksia vain 4 tuntia lääkkeenannon jälkeen, ei 24 tuntia tai 25 päivää annostelun jälkeen. Kliinikon tekemä itsemurhariskin arvio ei ollut merkittävästi erilainen missään aikapisteessä. Placebona tutkimuksessa käytettiin karvaan makuiseksi muutettua vettä. Potilaat olivat aikuisia, kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-IV-TR-kriteerein) ja rekrytoitiin päivystyspoliklinikalla tai psykiatrisessa sairaalahoidossa. Kaikilla potilailla oli käytössä depressiolääke normaalin hoidon mukaan.

Ionescu D. ym. (49) tutkivat satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, miten vaikeasta masennustilasta kärsivät lääkehoitoa käyttävät avohoitopotilaat (N=26), joilla oli kroonisia itsemurha-ajatuksia reagoivat toistettuun ketamiini-infuusioon (kuusi infuusiota kolmen viikon aikana, annos 0,5 mg/kg). Placebona oli keittosuolainfuusio. Jokainen potilaista oli määritelty lääkehoidolle resistentiksi (3 tai useampi epäonnistunut hoito). Krooninen itsemurhan ajattelu määriteltiin C-SSRS-pisteiden määränä yksi tai enemmän kolmen kuukauden aikana tai pidempään ja Hamiltonin depressioasteikolla itsemurhaosuuden pistemäärä kaksi tai enemmän. Tulosten välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä.

Phillips J. ym. (50) tutkivat toistetun ketamiini-infuusion (kolme infuusiota viikossa kahden viikon ajan) vaikutusta itsemurhan ajatteluun lääkeresistenteillä (kaksi tai useampi epäonnistunut lääkekokeilu) avohoitopotilailla (N=37), joilla oli vaikea masennustila (DSM-IV-kriteerein). Itsemurhan ajattelu määriteltiin MADRS-asteikon kohdan 10 pisteinä kaksi tai enemmän. Merkittävä itsemurhan ajattelu määriteltiin pistemääräksi neljä tai enemmän. Lisäksi arvioitiin QIDS-SR-asteikon kohta 12. Seuranta-aika oli 2 ja 24 tuntia ja 7 vuorokautta. Placebona tutkimuksessa oli midatsolaami. Tutkimusasetelmassa oli kaksi vaihetta, ensin yksittäisen infuusion vaikutus ja sitten toistettujen infuusioiden vaikutus.

Yksittäinen infuusio johti merkittävästi alentuneeseen itsemurhan ajatteluun. Vaikutus oli merkittävä jo 2 tuntia infuusion jälkeen, mutta suurin ero placeboon nähtiin seitsemän vuorokauden kuluttua. Toistetuissa infuusioissa ei kontrollia enää ollut, mutta potilaiden itsemurhan ajattelu laski silti, riippumatta antidepressiivisestä tehosta.

Lääketeollisuuden tukemassa ASPIRE-I-tutkimuksessa tutkittiin depressiopotilaita (DSM-V-kriteerein), joilla oli aktiivisia itsemurha-ajatuksia ja joiden katsottiin tarvitsevan sairaalahoitoa. (51) on Faasin 3 tutkimus. Interventiona oli esketamiini intranasalisesti kahdesti viikossa neljän viikon ajan muun sairaalahoidon rinnalla. Vaste itsemurha-ajatuksiin oli muutos CGI-SS-r:n asteikolla. Seuranta-aika intervention jälkeen oli yhdeksän viikkoa. Intervention jälkeen molemmissa ryhmissä itsemurha-ajatukset laskivat huomattavasti, mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. Populaatiossa oli naisenenmistö (62%), etnisesti valkoinen (67,4%) ja aasialainen (25%), 60% oli aiemmin yrittänyt itsemurhaa ja 28% edellisen kuukauden aikana.

ASPIRE-II-tutkimuksessa oli sama asetelma. Potilaita oli N=230, jotka satunnaistettiin saamaan intranasalisesti joko esketamiinia tai placeboa. ASPIRE-II-tutkimukseen ei todennut tilastollisesti merkitsevää eroa itsetuhoisuudessa CGI-SS-R:llä määriteltynä millään ajanjaksolla interventioryhmän ja placebon välillä. Populaatiossa oli hieman eroa, valkoisia oli 78% ja “muuta” etnisyyksiä 13%, mustia 6,6% ja aasialaisia 1,3%. Itsetuhoisuudeltaan populaatiot olivat samankaltaiset.

Canuso C. ym. (52) yhdistivät ASPIRE-I- ja -II-tutkimukset post-hoc analyysiä varten. Tämäkään analyysi ei löytänyt tilastollista merkitsevyyttä aktiivisen intranasalisen esketamiinin ja placebon välillä itsemurha-ajatusten vähenemiseen.

Kheirabadi D. ym. (50) tutkimus on esitelty edellä, ECT-osiossa. Siinä verrattiin toisiinsa 0,5 mg/kg ketamiinia intramuskulaarisesti, 1,0 mg/kg ketamiinia peroraalisesti ja 6-9 kerran ECT-hoitosarjaa itsemurha-ajatusten (BSSI määriteltynä) vähentämisessä. Ryhmien välillä ei ollut tilastollista merkitsevyyttä, mutta tutkijat arvioivat ketamiinin olevan ehkä hieman antisuisidaalisempi.

Feeney A. ym. (48) tutkivat ketamiinin kertainfuusion vaikutusta itsemurhan ajatteluun (MADRS itsemurhaosiosta kaksi tai enemmän pisteitä) lääkeresistenteillä (kaksi tai useampi lääkekokeilu, joissa oireet paranivat <50%) avohoidon depressiopotilailla (DSM-IV-TR-kriteerein). Potilaille sallittiin muu lääkehoito. Seuranta-aika oli 30 vuorokautta. Ketamiiniryhmässä (N=40) kerta-annos oli 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg tai 1,0 mg/kg. Placeboryhmässä (N=16) annosteltiin midatsolaamia.

Molemmilla ryhmillä oli merkittävä väheneminen itsemurha-ajatuksissa, korkeimmillaan seuranta päivänä 3, mutta ryhmien välillä merkitsevä ero oli vasta 30 vuorokautta infuusion jälkeen, jolloin midatsolaamiryhmä oli palannut perustasolle.

Mainitsemisen arvoista on, että ne, joilla oli merkittävää itsemurha-ajattelua ennen infuusiota ja saivat hyvän vasteen infuusion jälkeen, eivät saaneet merkittävää hyötyä ketamiinista midatsolaamiin verrattuna.

Abbar M. ym. (53) satunnaistivat 156 aikuispotilasta saamaan joko placeboa (N=83, keittosuolaa) tai ketamiinia (N=73, annoksella 0,5 mg/kg) kahtena 40 minuutin infuusiona 24 tunnin välein. Potilaat olivat vapaaehtoisessa sairaalahoitossa ja heillä oli diagnosoitu joko unipolaari depressio, bipolaari depressio tai muu psykiatrinen häiriö (ICD-10-kriteerein), kaikki analysoitiin erillisinä ryhminä. Psykoottiset häiriöt ja päihdehäiriöt olivat poissuljettu. Tutkimus tehtiin seitsemässä ranskalaisessa opetussairaalassa. Itsemurha-ajatukset määriteltiin BSSI:n avulla (sisäänottokriteeri >3 pistettä, mediaani ennen infuusiota 22 pistettä). Seuranta-aika oli 6 viikkoa. Päämuuttuja oli itsemurha-ajatusten remissio, kun seuranta on kulunut kolme vuorokautta, määriteltynä BSSI-pisteinä kolme tai vähemmän.

Kolmantena päivänä 63% ketamiiniryhmästä ja 32% keittosuolaryhmästä oli remissiossa itsemurha-ajatusten suhteen. Haittasuhde oli 3,9. Eroa ei ollut, vaikka sukupuoli ja merkittävien itsemurha-ajatusten olemassaolo otettiin huomioon. Remissio saatiin aikaan nopeasti, 44% oli remissiossa ketamiiniryhmässä kaksi tuntia ensimmäisen infuusion jälkeen placeboryhmän 7%:in verrattuna. Ketamiiniryhmässä remissioita oli vielä 6 viikkoa infuusion jälkeen enemmän, mutta ero ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. Kun potilasryhmiä tarkasteltiin diagnooseittain, huomattiin, että bipolaarista depressiota sairastavat potilaat saivat parhaan vasteen, "muut häiriöt"-ryhmän potilaat eivät aivan päässeet tilastolliseen merkitsevyyteen ja unipolaaria depressiota sairastavilla potilailla ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Unipolaarin depression ryhmässä placebon vaikutus oli suurempi kuin muissa ja ketamiinin vaikutus oli vähäisempi kuin muissa.

Jollant F. ym. (54) tutkivat Abbar M. ym. edellä kuvatun KETIS-tutkimuksen (53) dataa post hoc. Monimuuttuja-analyysissä itsemurha-ajatusten remissiota ennustivat matala potilaan oma arvio itsemurha-ajattelun tasosta, bipolaarihäiriö ja korkeampi fyysinen kipu. Mikään kliininen muuttuja ei ennustanut remissiota viikolla 6. Remissio ensimmäisenä päivänä yhden infuusion

jälkeen ennusti merkittävästi remissiota tulevaisuudessa. Toisen infuusion hyödyllisyys ei ole ilmeinen.

Ahmed G. ym. (55) tutkivat ketamiini-infuusion vaikutusta depression ja itsemurhan ajatteluun. Tutkimuksessa tutkittiin myös, miten persoonatekijät ja muut psykiatriset komorbiditeetit vaikuttavat vasteeseen. Persoonallisuutta tutkittiin SIFFM:llä, depressionia HDRS:llä, itsemurha-ajatuksia SPS:llä ja kaikki potilaat täyttivät SCL 90:n. Potilaat (N=36) olivat aikuisia sairaalapotilaita, joilla oli todettu lääkereistentti (kaksi tai useampi epäonnistunut lääkekokeilu kestoltaan >4 viikkoa) vaikea masennustila (DSM-kriteerein). Jokaisen potilaan lääkehoidon oli oltava tasainen kolmen kuukauden ajan ennen interventiota. Heidät sokkoutettiin ja satunnaistettiin saamaan ketamiini-infuusio (0,5 mg/kg) tai placebo (keittosuola). Infuusioiden annettiin kahdesti ja infuusioiden välissä oli viikko.

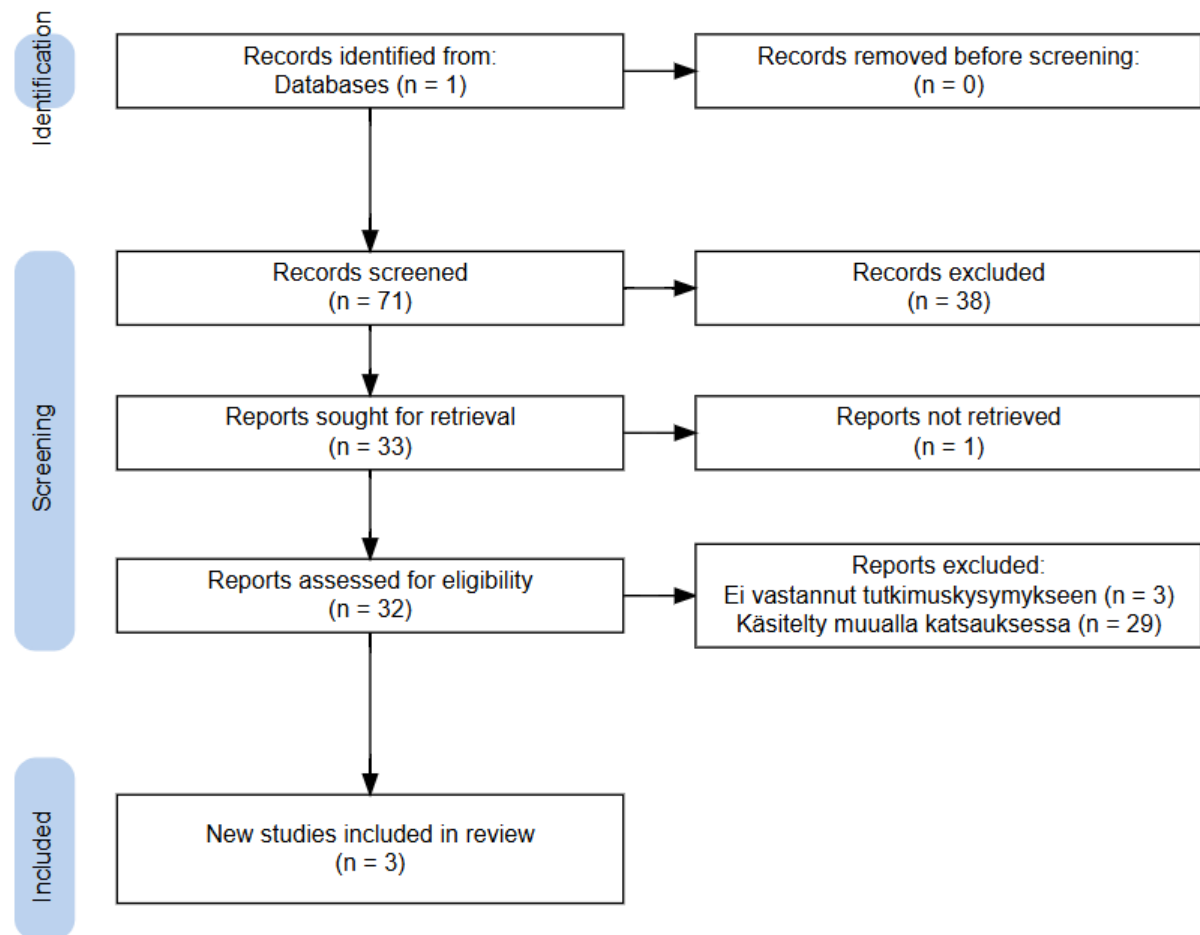
Ketamiiniryhmässä sekä depression oireet, että itsemurhan ajattelu olivat merkittävästi vähäisempiä kuin placeboryhmässä. Monimuuttuja-analyysissä todettiin, että oireiden paraneminen assosioitui ainoastaan ketamiiniin. Tutkimuksessa tutkituilla muilla psykiatrisilla komorbiditeeteilla ei ollut vaikutusta ketamiinin vasteeseen.

Zolghadriha A. ym. (56) tutkivat ketamiini-infuusion vaikutusta depression oireisiin (MADRS) ja itsemurha-ajatuksiin (BSSI). Potilaat (N=64) olivat avohoidon potilaita, iältään 25-60 ja kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-V-kriteerein). Satunnaistamisen jälkeen potilaat saivat ketamiinia (0,5 mg/kg) tai placeboa kerta-annoksen. Seuranta-aika oli kaksi kuukautta ja BSSI ja MADRS tehtiin aikapisteissä 1, 2 ja 4 tuntia ja 1, 3, 7, 28 ja 56 vuorokautta. Itsemurha-ajatukset laskivat merkittävästi seurannan loputtua (BSSI-pisteet 6,74 -> 0,42).

Muut antidepressantit

Tietokantahaun perusteella löytyi 71 potentiaalista satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista 33 hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan analyysiin.

Tarkemmassa analyysissä poissuljettiin tutkimukset edellisten kriteerien mukaan ja arvioitiin niiden kykyä vastata tutkimuskysymykseen. Lopulliseen katsaukseen valittiin 3 satunnaistettua tutkimusta.



Kaavio 4. Muiden antidepressanttien vaikutusta itsetuhoisuuteen koskeva tietokantahaku.

Muut kliinisessä käytössä olevat antidepressantit (SSRI-, SNRI-lääkkeiden ja ketamiinin lisäksi) ovat vortioksetiini, mirtatsapiini, bupropioni, agomelatiini, mianseriini, tratsodoni, moklobemidi ja trisykliset antidepressantit klomipramiini, nortriptyliini, amitriptyliini, doksepiini ja imipramiini.

Katsauksen tähän kappaleeseen valittiin sellaiset tutkimukset, joita ei esitelty muualla tässä katsauksessa. Monen lääkeaineen (bupropioni, mianseriini, trisykliset antidepressantit) kohdalla tietokantahaku tuotti vain tutkimuksia, jotka katsottiin sopivan paremmin katsauksen muuhun kohtaan. Moklobemidin kohdalla löytyi yksi lupaava artikkeli, mutta sen kokotekstiä

ei onnistuttu löytämään. Agomelatiinin ja tratsodonin kohdalla tietokantahaku ei tuottanut yhtäkään tutkimusta.

Vortiooksetiini

Alam M. ym. (57) tutkivat vortiooksetiinin turvallisuutta itsetuhoisuuden suhteen. Avohoidon potilailla (N=834) ei 8 viikon tutkimuksen jälkeisenä 52:n viikon seuranta-aikana ilmennyt tilastollisesti merkittävää itsetuhoisuutta, mitattuna C-SSRS:llä. Vortiooksetiinin ei havaittu vähentävän itsetuhoisuutta.

Mahableshwarkar A. ym. (58) tutkivat vortiooksetiinin tehoa, tutkien samalla vaikutusta useammassa tutkimuksessa itsetuhoisuuteen C-SSRS-asteikolla mitattuna. Näissä tutkimuksissa todettiin, että vortiooksetiiniin ei liity hoidon aikana ilmaantuvaa itsetuhoisuutta.

2015 tutkimuksessa oli 614 potilasta, jokaisella vaikea masennustila. Interventoryhmiä oli neljä, vortiooksetiinia 15 mg/vrk, vortiooksetiinia 20 mg/vrk, duloksetiinia 60 mg/vrk ja placebo. Seuranta-aika oli 8 viikkoa. Tutkijat vertasivat C-SSRS-asteikon pisteitä ryhmien välillä, eikä vortiooksetiinilla ollut merkittävää eroa placeboon, toisin sanoen vortiooksetiini ei lisännyt tai vähentänyt itsemurhan ajatuksia tai itsemurhayrityksiä.

Mirtatsapiini

Kasper S. ym. (59) tutkivat, miten viidessatoista mirtatsapiinin tehokkuutta tutkivassa tutkimuksessa itsetuhoisuus muuttui lyhyellä aikavälillä. Tutkimukset olivat kaikki placebokontrolloituja, satunnaistettuja ja kaksoissokkoutettuja. Tutkimusten data kerättiin yhteen ja analysoitiin kokonaisuutena. Itsetuhoisuuden Kasper S. ym. määrittivät Hamiltonin asteikon itsetuhoisuutta arvioivan kohdan mukaan. Potilaat määriteltiin korkean itsetuhoisuuden luokkaan, jos heillä oli HDRS-asteikon kohdassa kolme pistettä tai enemmän.

Potilaat (N=1 827) kärsivät vaikeasta masennustilasta (DSM-kriteerein), saivat mirtatsapiinia (N=1 132) tai placeboa (N=695). Korkea itsetuhoisuus lähtötilanteessa oli 3,1%:lla mirtatsapiinia saaneista ja 6,3% placeboryhmässä. Viikottaisessa seurannassa mirtatsapiinia saaneilla itsetuhoisuus oli merkittävästi vähäisempää kuin placeboa saaneilla, mitattuna sinä osuutena, jolla on HDRS-asteikon itsetuhoisuuden pisteitä kolme tai enemmän. Vetosuhde riskille oli 0,38 (95% CI 0,21-0,66). Loppuvaiheessa, 6 viikkoa intervention alkamisen jälkeen, vetosuhde merkittävälle itsetuhoisuudelle mirtatsapiiniryhmässä oli 0,45 (0,22-0,92) placeboryhmään verrattuna.

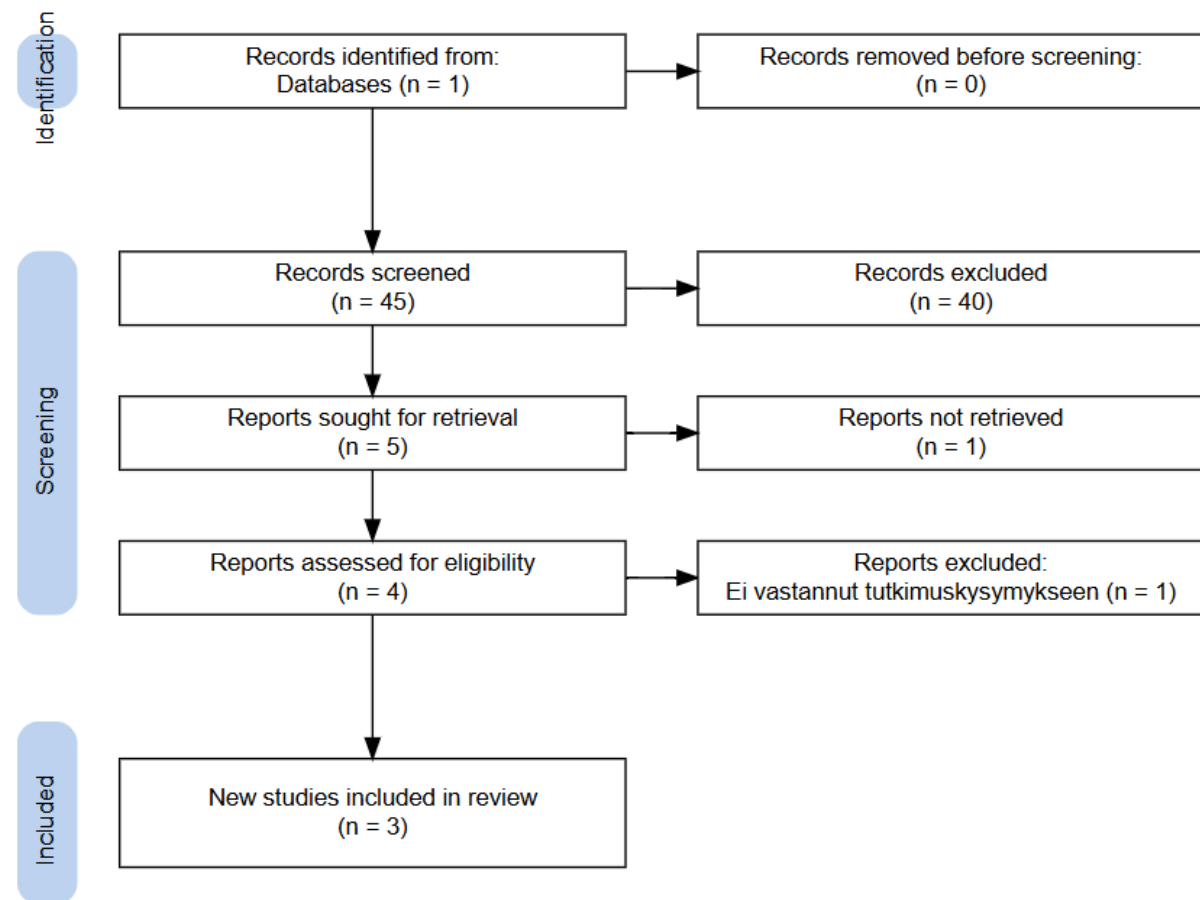
Niitä potilaita, joilla oli korkea itsetuhoisuus lähtötilanteessa, oli koko seurannan ajan ryhmätasolla pienempi osuus korkean itsetuhoisuuden tasolla, mutta ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävä. Tutkijoiden mukaan vaikuttaisi siltä, että jatkuvaan itsetuhoisuuteen ei mirtatsapiinista ole apua.

Mielialantasaajat

Litium

Tietokantahaun perusteella löytyi 45 potentiaalista satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista 5 hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan analyysiin.

Tarkemmassa analyysissä poissuljettiin tutkimukset edellisten kriteerien mukaan ja arvioitiin niiden kykyä vastata tutkimuskysymyksen. Lopulliseen analyysiin valittiin 3 satunnaistettua tutkimusta.



Kaavio 5. Litiumin vaikutusta itsetuhoisuuteen koskeva tietokantahaku

Lauterbach E. ym. (60) tutkivat, miten litiumin lisääminen hoitoon vaikuttaa suisidaaliseen käytökseen vuoden seurannan aikana. Potilaat (N=167) olivat kaikki yrittäneet itsemurhaa kolme kuukautta ennen interventiota. Tutkimuksesta poissuljettiin ne potilaat, joilla oli litiumin pitkäaikaiselle hoidolle ”selvä indikaatio” ja ne, jotka eivät somaattisista syistä litiumia voineet käyttää. Depressiodiagnoosit oli tehty DSM-IV:n mukaan ja itsemurhan ajattelu määriteltiin ja kvantifioitiin SSI:llä. Korkea itsetuhoisuus ei ollut poissulkukriteeri. Dataa kerättiin kuukausien 1, 2, 3, 6, 8, 12, 13 ja 14 kohdilla. Litium titrattiin seerumin pitoisuutta seuraten ja

sopivan tason katsottiin olevan 0,6-0,8 mmol/l. Potilaat saivat hakeutua hoitoihin psykiatrisen tarpeen mukaan eikä muuta hoitoa standardoitu. Voimakkaan itsetuhoisuuden ilmetessä potilaat ohjattiin klinikon arvioon ja mahdolliseen sairaalahoitoon, mutta litiuminterventioon ei puututtu.

Seuranta-aikana tapahtui 17 päätetapahtumaa (itsemurha tai itsemurhan yritys), joista 7 litiumryhmässä ja 10 placeboryhmässä. Kaikki itsemurhat (kolme) tapahtuivat placeboryhmässä. Tutkijoiden analyysin perusteella ero tehtyjen itsemurhien välillä oli merkittävä. Itsemurhaa yrittäneiden SSI-arvoilla ei ollut tilastollista eroa placebon ja litiumin välillä.

Tutkimuksessa oli merkittävä heikkous, nimittäin lähes 60% tutkittavista jättäytyi pois tutkimuksesta tai oli muuten tavoittamattomissa 12 kuukauden jälkeen.

Girlanda ym. (61) tutkivat, miten litiumin lisääminen tavanomaiseen hoitoon vaikuttaa tarkoitukselliseen itsensä vahingoittamiseen hoitoresistenteillä depressiopotilailla. Tutkijat suunnittelivat ja julkaisivat protokollan (13) toimimaan noin kahdellasadalla tutkittavalla, mutta onnistuivat rekrytoimaan vain 56. Italialaiset potilaat (N=56), olivat epäonnistuneet kahdessa tai useammassa lääkekokeilussa ja heillä oli ollut ennen rekrytointitietä kahdentoista kuukauden aikana itsensä vahingoittamisespodi. Heillä oli kaikilla vaikean masennustilan diagnoosi (DSM-IV-kriteerein) ja he olivat sekä avohoitopotilaita että sairaalassa rekrytointitietkellä. Tutkimuksessa oli mukana 50-60 eri psykiatrista hoitoa tarjoavaa tahoa ympäri Italiaa. Tutkimuksesta rajattiin pois kaikki DSM-IV:n Axis I-diagnoosit ja ne, joilla oli ollut aiempi litiumhoito.

Litiumin annos titrattiin seerumin pitoisuuteen 0,4-1,0 mmol/l. Päätetapahtumina oli itsemurha, tavanomaisin määritelmän tai DSH (*deliberate self harm*, tarkoituksellinen itsensä vahingoittaminen), joka määriteltiin itsensä myrkyttämisenä tai ruumiillisena vahingoittamisena tausta-ajatuksesta huolimatta. Seuranta-aika oli 12 kuukautta.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa päätetapahtumien suhteen.

Katz I. ym. (62) tutkivat, miten litiumin lisääminen muuhun lääkitykseen, eli ns ”augmentaatio”, vähentää itsemurhaan liittyviä päätetapahtumia, kuten yrityksiä, sairaalahoitojaksoja ja kuolemia. Potilaat (N=519) olivat Yhdysvaltain asevoimien veteraaneja, joilla oli todettu joko kaksisuuntainen mielialahäiriö tai vaikea masennustila (DSM-IV-TR-kriteerein). Potilaiksi valikoitiin sellaisia veteraaneja, joilla oli vastikään ollut psykiatrisen sairaalajakso tai itsetuhoista käyttäytymistä. Tutkimuksesta poissuljettiin ne, joilla oli

elämänaikaisia itsemurhayrityksiä kuusi tai enemmän. Litiumin annostelu aloitettiin annoksella 600 mg vuorokaudessa ja annos titrattiin seerumin pitoisuuteen 0,6-0,8 mmol/l. Kontrolliryhmän interventio oli selluloosatabletti. Itsetuhoiset ajatukset määriteltiin C-SSRS-asteikolla.

Potilaista 85% oli vaikea masennustila ja 15% kaksisuuntainen mielialahäiriö, minkä vuoksi tämä tutkimus on olennaista esitellä tässä kirjallisuuskatsauksessa. Keskimääräinen seuranta-aika oli hieman alle vuoden, 313 päivää litiumryhmälle ja 320 placeboryhmälle. 255 litiumryhmän tutkittavasta 65:llä oli päätetapahtuma seuranta-aikana ja placeboryhmän 264:ä 62:lla oli päätetapahtuma. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa.

Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa C-SSRS-pisteiden muutoksessa. Merkittävällä osalla potilaista oli päihdehäiriö.

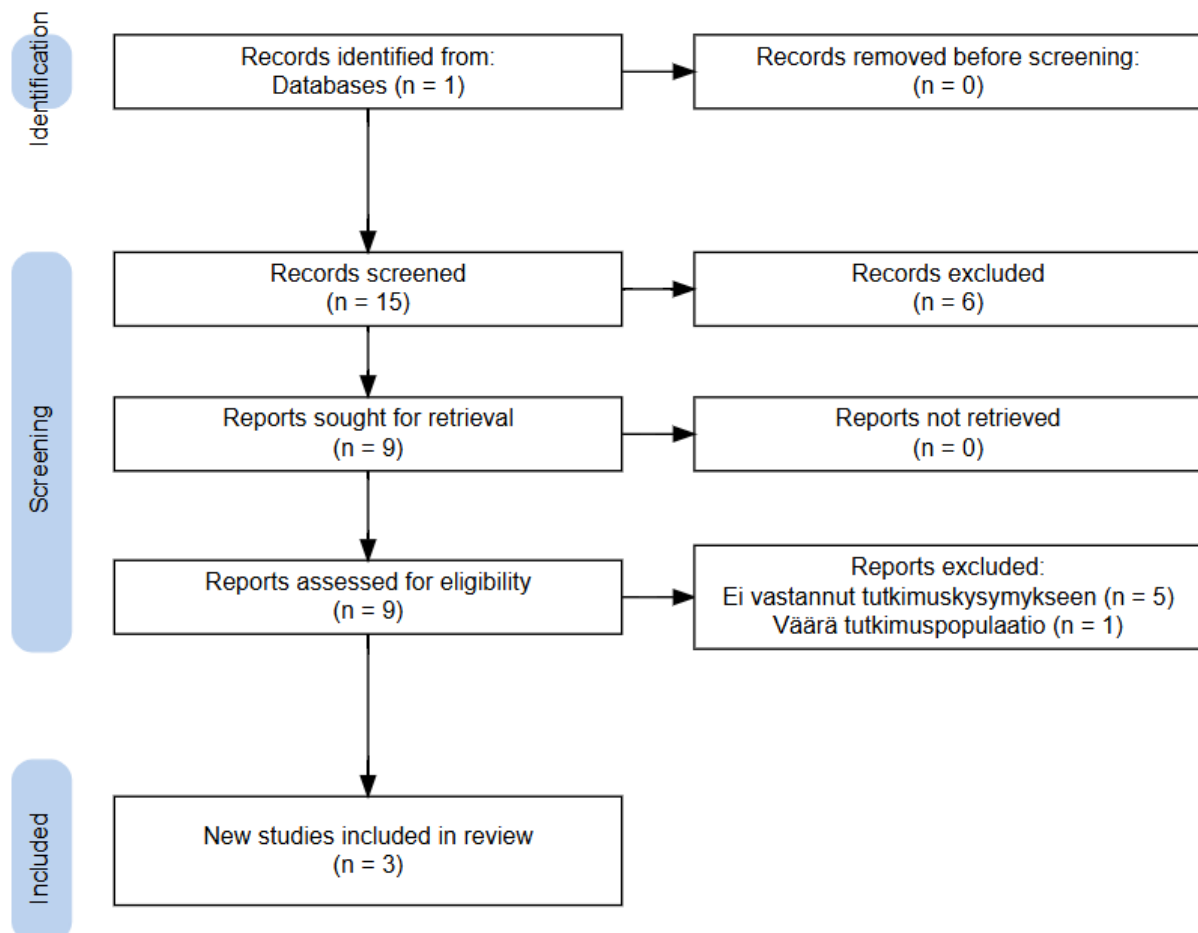
Antiepileptit

Muista mielialantasaajista on litiumin lisäksi unipolaarin depression hoidossa vähän näyttöä (63). Lamotrigiinin, valproaatin ja karbamatsepiinin tietokantahauissa löytyi 26 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista yksikään ei abstraktin perusteella vastannut tutkimuskysymykseen.

ECT

Tietokantahaun perusteella löytyi 15 potentiaalista satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, joista 9 hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella tarkempaan analyysiin.

Tarkemmassa analyysissä poissuljettiin tutkimukset edellisten kriteerien mukaan ja arvioitiin niiden kykyä vastata tutkimuskysymykseen. Lopulliseen analyysiin valittiin 3 satunnaistettua tutkimusta.



Kaavio 5. ECT:n vaikutusta itsetuhoisuuteen koskeva tietokantahaku.

Keshtkar M ym. (64) vertasivat ECT:n ja rTMS:n tehoa depression hoidossa ja itsetuhoisuuden vähentämisessä. Depressioepisodi oli käynnissäoleva ja määritelty vaikeaksi masennustilaksi DSM-IV:n mukaan. Itsetuhoisuus määriteltiin BDI:n ja HDRS-kyselyn itsetuhoisuutta koskevien pisteiden perusteella (*“suicidal subscale”*). Potilaat olivat iranilaisia (N=75) ja jokainen potilas oli käynyt läpi kaksi epäonnistunutta lääkekokeilua. ECT-hoito annettiin bitemporaalisisena (BT) ja 10 kerran sarjana kolmesti viikossa. rTMS annettiin päivittäin 10 vuorokauden ajan, hoidon kesto oli 10 minuuttia ja kohde DLPFC. Potilaat arvioitiin edellä mainituilla strukturoiduilla tavoilla ennen ja jälkeen hoidon.

Molemmat interventiot vähensivät itsetuhoisuutta, mutta ECT enemmän kuin rTMS. Keskimääräiset HRDS:n itsetuhokohdan pisteet olivat ennen interventiota 2,3 ja intervention jälkeen 0,3. BDI:n vastaavat pisteet olivat 1,4 ennen ja 0,5 intervention jälkeen.

Kheirabadi D ym. (50) vertasivat ketamiinia annettuna suun kautta ja lihakseen annettuna ECT:n antidepressiiviseen ja antisuisidaaliseen tehoon. Depressio oli määritelty DSM-V:n mukaan. Itsetuhoisuus oli määritelty ja arvioitiin päätemuuttujana BSSI:llä. Potilaat olivat Iranilaisia (N=45, 15 per ryhmä). ECT-ryhmä sai hoitoa 6-9 kertaa kolmen viikon aikana. Ketamiiniryhmät saivat ketamiinia kehon painoon suhteutettuna lihakseen 0,5 mg/kg tai perorallisesti 1 mg/kg. Placebo-ryhmää ei eettisistä syistä ollut. Seuranta-aika oli hoidon alettua aikapisteillä 24 tuntia, 1., 2. ja 3. viikko, sekä hoidon jälkeen yksi viikko ja yksi kuukausi.

Kaikki hoidot vähensivät merkittävästi itsetuhoisuutta, eikä itsetuhoisuus palannut kuukauden seurannan jälkeen perustasolleen.

Brus O. ym. (65) tutkivat ylläpito-ECT:n ja lääkehoidon yhdistelmän eroa pelkkään lääkehoitoon potilailla, joilla on ollut ECT-hoitojakso. 56 Ruotsalaista potilasta, jotka olivat saaneet ECT-hoitoa sairaalassa, satunnaistettiin saamaan vuoden ajan ylläpito-ECT-hoitoa lääkehoidon rinnalla tai pelkkää lääkehoitoa. Potilaita seurattiin kymmenen vuoden ajan. Seurannan päätemuuttujat olivat sairaalaan joutuminen, itsemurha tai sen yritys tai seuranta-ajan päättyminen. Depressio oli määritelty ICD-10 mukaisin kriteerein. Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa.

Pohdinta

Hoidon aikana ilmaantuva itsetuhoisuus ja itsetuhoisuuden heterogeenisyys

Itsetuhoisuus, määriteltynä itsemurhan ajatteluna, saattaa lisääntyä masennuslääkehoidon aikana. Aineiston tutkimuksissa vertailtiin SSRI-lääkkeitä muihin hoitoihin, ja niissä todettiin SSRI-lääkkeiden kyllä aiheuttavan itsemurhan ajattelun lisääntymistä, mutta vähemmän kuin vertailussa ollut interventio (interpersonaalinen terapia tai trisyklinen antidepressantti).

Itsemurhan ajattelu on kuitenkin erotettava itsemurhan yrittämisestä tai itsemurhasta. Aineistossa löytyi myös useita tutkimuksia, joissa tutkittiin itsemurhayrityksen tai itsemurhan riskiä jonkin lääkehoidon aikana. Vanderburgin tutkimus sertraliinista (44) ja Alamin (57) ja Mahableshwarkarin (58) tutkimukset vortioksetiinista vaikuttavat viittaavan siihen, että ainakaan näiden lääkkeiden käyttö ei lisäisi itsemurhan riskiä.

Itsemurhan ajattelun lisääntyminen vaikuttaisi painottuvan hoidon alkuun ja väistyvän hoidon aikana. Näin totesi ainakin Coughlin (45). Perroud ym. tutkimuksessa GENDEP-aineiston pohjalta uusi itsetuhoisuus oli korkeimmillaan viidennellä viikolla.

Itsetuhoisuuden kulku vaikuttaa olevan heterogeeninen potilaiden välillä. Osalla potilaista itsetuhoisuus vaikuttaa olevan kroonista ja reagoivan heikommin lääkehoitoon, osalla taas itsetuhoisuus reagoi lääkehoitoon.

Madsen T. tutkimuksessa (36) itsetuhoisuutta jaoteltiin viiteen eri lailla käyttäytyvään ryhmään. Data oli peräisin GENDEP-tutkimuksesta. Näistä 9,8%:lla itsetuhoisuus oli jatkuvaa, eikä lääkehoidosta ollut vastetta 12 seurantaviikon aikana. Noin puolella tutkittavista itsetuhoisuuden taso pysyi matalana alusta loppuun ja noin joka neljäs tutkittava sai lääkehoidosta vasteen nopeasti.

Samankaltaisia tuloksia voidaan tulkita Kasper S. ym. tutkimuksesta (59). Tutkijat totesivat, että vaikka mirtatsapiinista oli hyvä teho itsetuhoisuuteen (OR 0,38), ei siitä ollut tilastollista etua jatkuvaan, krooniseen itsetuhoisuuteen.

Tulevaisuudessa on mielenkiintoista nähdä, miten löydökset itsetuhoisuuden kulusta ja hoitovasteen heterogeenisyydestä replikoituvat muissa tutkimusasetelmissä. Kliinistä työtä ajatellen tärkeää olisi myös kyetä tunnistamaan ne, joilla itsetuhoisuus on koholla jatkuvasti ja mahdollisesti kohdentaa heihin tehokkaampaa hoitoa.

Mainittakoon vielä, että Madsenin ja Kasperin tutkimuksissa itsetuhoisuudella tarkoitettiin itsemurhan ajattelua. Kliinistä työtä varten tärkeää olisi myös tunnistaa, millainen

on eri itsetuhoisuuden ryhmien vaara tehdä itsemurhayritys tai itsemurha, jotta hoitoa voidaan kohdentaa mielekkäämmin.

Tehokkaat antidepressantit

Tutkimuksia rajoitti kontrollin puute eettisistä syistä. Verrattaessa jonkin intervention vaikutusta itsetuhoisuuteen on oltava varma, että placeboa saavassa ryhmässä ei tapahdu ylimääräisiä kuolemia. Tutkijat lähestyivät ongelmaa eri tavoin. Joko tutkimuksesta rajattiin rekryointivaiheessa pois “aktiivisesti itsemurhaa ajattelevat”, kuten Bech ym. (30), joiden hoitamatta jättäminen olisi epäeettistä. Toinen vaihtoehto on jättää placebo pois ja vertailtavat ryhmät ovat molemmat aiemmin tehokkaiksi osoitettuja hoitoja.

Kaikki tutkitut antidepressantit ovat todettu tehokkaiksi depression hoidossa. Antidepressanttien välillä on eroja, mutta osa lääkkeitä vaikuttaa olevan tehokkaita myös itsetuhoisuuden vähentämisessä. Bech ym. tutkimuksen mukaan sekä essitalopraami, että sitalopraami vähentävät tehokkaasti itsetuhoista ajattelua placeboon verrattuna populaatiossa, josta korkea itsetuhoisuus on suljettu pois.

SSRI-lääke oli Grunebaum ym. tutkimuksessa bupropionia tehokkaampi. CO-MED-tutkimuksessa bupropionin lisääminen SSRI-monoterapiaan ei lisännyt tehoa itsetuhoisuuteen.

Myös SSRI-ryhmän lääkkeiden välillä saattaa olla eroja. Bech ym. tutkimuksessa essitalopraamilla saavutettiin vastetta nopeammin kuin sitalopraamilla ja vasteen efektikoko oli hieman suurempi. Tämä tutkimus oli tosin essitalopraamia valmistavan lääkeyrityksen rahoittama, joten taloudellinen vinouma on mahdollinen.

Dunlop ym. tutkimuksessa verrattiin SSRI- ja SNRI-hoitoa kognitiiviseen lyhytterapiaan. Jos hoidosta sai vasteen, ei ryhmien välillä ollut eroja, mutta jos hoidosta ei saanut vastetta, oli masennuslääkkeellä silti tehoa itsetuhoisuuteen ja tämä teho oli parempi kuin kognitiivisella lyhytterapialla.

Tutkimuksia oli vähän, mutta niiden metodiikka oli laadukasta. Merkittävien ja aukottomien johtopäätösten vetäminen ei kuitenkaan vähäisen datan vuoksi ole mahdollista. Tämän aineiston perusteella voi katsoa, että serotonergisistä lääkkeitä, kuten trisyklisistä, SSRI- ja SNRI-ryhmän lääkkeitä vaikuttaisi olevan enemmän apua itsetuhoisuuden vähentämisessä kuin niistä lääkkeitä, jotka eivät ole serotonergisiä. Tätä tukevat CO-MED-tutkimuksen ja

Grunebaum ym. tulokset ja viitteellisesti myös Möller ym. ja Mulder ym. tulokset. Toisaalta vortiooksetiinista, jolla on suuriin annoksiin painottuen serotonergistä vaikutusta, ei ollut Alam ym. tutkimuksessa eikä Mahableshwarkar ym. tutkimuksessa vaikutusta itsetuhoisuuteen.

Yksittäisistä lääkkeistä, tämän aineiston perusteella, bupropionista ja vortiooksetiinista saattaa olla vähemmän hyötyä kuin serotonergisestä lääkkeestä itsetuhoisuuden vähentämisessä.

Ketamiini tehoaa paremmin avohoidon potilaisiin

Aineiston perusteella ketamiini saattaa olla tehokas vähentämään itsetuhoisuutta lyhytaikaisesti potilailla, joiden itsetuhoisuus on lievempää. Ketamiinin tehossa itsetuhoisuuteen vaikuttaa näiden tutkimusten perusteella olevan ero sairaalapotilaiden ja avohoidon potilaiden välillä. Ketamiinin teho sairaalapotilaissa vaikuttaa olevan huonompi. Kerätyistä tutkimuksista sairaalapotilata käsitteivät Abbar M. ym., ASPIRE-I ja -II, Ahmed G. ym., Canuso C. ym. (48) ja Grunebaum M. ym. (47). Abbar M. ym., ASPIRE-I ja -II eivät löytäneet tilastollisesti merkitsevää tehoa ketamiinin ja kontrollin välillä. Muut löysivät tehoa, mutta Canuson tutkimuksissa teho hävisi nopeasti intervention jälkeen, Ahmedin tutkimuksessa oli varsin lyhyt kahden viikon seuranta-aika ja pienehkö 36 potilaan otoskoko. Grunebaumin tutkimuksessa potilaat olivat kyllä sairaalassa, mutta vapaaehtoisessa hoidossa (sisäänottokriteeri). Sen sijaan Abbar ym. ja molemmat ASPIRE-tutkimukset olivat laadukkaita ja varsin laajoja.

Avohoidon potilaita käsitteivät tutkimukset Zolghadriaha ym., Feeney ym., Phillips ym. ja Hu ym. Näistä tutkimuksista tehoa itsetuhoisuuteen löysivät kaikki, ja ainoastaan Hu ym. tutkimuksessa teho hävisi nopeasti, tässä tapauksessa 72:n tunnin jälkeen. Avohoidon potilailla siis tehoa löytyi useammassa tutkimuksessa ja kolmessa neljästä teho säilyi kuukausien ajan.

Sairaalaolosuhteissa potilailla voisi yleisesti ottaen olettaa itsetuhoisuuden olevan korkeampi, tai ainakin oirekuvan olevan vaikeampi. Unipolaarissa, ei-psykoottisessa depressiossa voimakas ja merkittävä itsetuhoisuus on tärkeimpiä sairaalahoidon indikaatioita. Näin ollen voisi varovaisesti päätellä, että ketamiinin teho voimakkaan ja vaikean itsetuhoisuuden hoidossa on vähäisempi kuin lievän itsetuhoisuuden hoidossa.

Ketamiinin antisuisidaalinen vaikutus tuli nopeasti ja vaikuttaa tutkimusten perusteella kestävästi pidempään potilailla, joiden itsetuhoisuus on matala-asteisempaa. Sairaalapotilailla teho on epäselvempi ja jos sitä on, se vaikuttaisi olevan lyhytkestoinen.

Aineistossa oli useita metodologisesti laadukkaita tutkimuksia. Monissa tutkimuksissa käytettiin ansiokkaasti mielekkäitä placeboja. Koska ketamiini on jokseenkin päihdyttävä aine, eli tutkimushenkilöt huomaavat, kun he saavat ketamiinia, ketamiinitutkimuksissa oli varsin yleistä käyttää midatsolaamia ns. positiivisena kontrollina potilaiden sokkouttamisen varmistamiseksi.

Aineistossa korostui muutamia heikkouksia. Seuranta-ajat ovat varsin lyhyitä. Tämä voi olla sopivaakin, jos tutkitaan vaikutusta lyhyellä aikavälillä, mutta kliinisessä työssä merkittävää olisi tietää myös vaikutus itsetuhoisuuteen pitkällä aikavälillä.

Ketamiinitutkimuksissa korostui eräs mahdollista vinoumaa aiheuttava tekijä, nimittäin taloudellinen intressi. Tällä hetkellä markkinoilla on patenttisuojattu esketamiiniannostelija, jota myy lääketeollisuuskonglomeraatti Johnson&Johnson, joka edelleen omistaa lääketeollisuusyhtiö Janssenin. Useat tutkimukset oli tehty kokonaan Janssenin tutkimuslaitoksissa ja useita sen lisäksi oli tuettu rahallisesti Janssenin säätiöstä.

Ketamiinitutkimuksissa korostui myös heterogeeninen annosteluprotokolla. Osa tutkijoista tyytyi suonensisäiseen kerta-annosteluun, osa antoi pidempiä sarjoja. Myös ketamiinin annos vaihteli tutkimuksissa, kuitenkin niin, että annos pysyi subanesteettisellä tasolla.

Teorioita ketamiinin vaikuttavuudesta itsetuhoisuuden vähentämisessä on useita. Vande Voort J. ym. (66) esittävät, että unen laadun paraneminen saattaa olla osatekijänä. Heidän tutkimuksessaan sekä uni- että bipolaaridepressiopotilaat saivat illalla kertainfuusion ketamiinia (0,5 mg/kg) ja heidän untaan seurattiin EEG:llä yön yli. Antisuisidaalinen vaikutus korostui niissä, joiden yöllinen hereilläolo oli vähäisempää. Positiivista kontrollia tutkimuksessa ei ollut.

Hochschild A. ym. (67) tutkivat ketamiinin vaikutusmekanismia itsemurha-ajatteluun. Tässä post-hoc analyysissä todettiin, että ketamiini oli midatsolaamia parempi vähentämään erityisesti depression mielialaoireita, eli koettua alavireisyyttä ja masentuneisuutta. Sen sijaan somaattisiin depression oireisiin ei ketamiinilla ollut vaikutusta. Tutkijat teoretisoivat, että

ketamiinin vaikutus akuutissa itsetuhoisuudessa liittyy sen mielialaa kohentavaan vaikutukseen.

Ketamiinin teho sairaalapotilaiden itsetuhoisuuteen ei ole selvää. Aineiston metodologisesti laadukkaissa ja suuren otoskoon tutkimuksissa tehoa ei löytynyt. Pienemmissä tutkimuksissa tehoa taas löytyi, toisaalta osassa tutkimuksista on taloudellisen vinouman mahdollisuus. Sen sijaan avohoidon potilaat saattavat tämän aineiston perusteella hyötyä ketamiinista enemmän ja pitkäkestoisemmin.

Litium ja ECT

Kolmesta tutkimuksesta ainoastaan Lauterbach ym. löysivät litiumista tilastollisesti merkitsevää tehoa placeboon verrattuna, ja tämä vaikutus ainoastaan vähensi heidän otoksessaan riskiä kuolla itsemurhaan. Tehoa itsemurhan yrityksiä vastaan ei litiumista todettu, kuten ei myöskään itsemurhan ajattelua vastaan.

Lauterbach ei arvioinut itsemurha-ajatusten kehittymistä lainkaan tai muutosta lainkaan, vain ja ainoastaan itsemurhan yritystä tai kuolemaa siihen. Lisäksi heillä jäi useamman potilaan data saamatta.

Girlandan ym. tutkimuksessa tilastollista eroa ei löytynyt, mutta toisaalta tutkijat eivät saavuttaneet riittävää protokollan mukaista otoskoko, joten mahdollisuudet tilastolliselle merkitsevyydelle olivat alkujaankin hyvin pienet. On harmittavaa, että tutkimus epäonnistui, sillä sen metodiikka oli perusteellisin Katzin tai Lauterbachin tutkimuksiin verrattuna. Yhtä kaikki, laadukasta dataa kuitenkin kertyi ja se tulee käyttöön varmasti tulevaisuuden meta-analyseissä.

Tutkijat esittivät lopuksi syitä epäonnistumiselle. Vaikka rahoitus tutkimukseen oli saatu, ei sitä onnistuttu allokoimaan riittävän nopeasti tutkimukseen osallistuville keskuksille, eivätkä nämä sitten voineet rekrytoida potilaita. Monissa keskuksissa oli myös vajetta tutkimushenkilökunnasta. Lisäksi monet klinikot osoittautuivat aversiivisiksi määräämään litiumia potilaille, joilla oli ollut itsensävahingoittamisepisodi. Klinikot pelkäsivät, että potilaat saattaisivat käyttää litiumia itsensä vahingoittamiseen, vaikka tutkimukselle oli eettinen lupa ja litiumin antisuisidaalisesta tehosta on näyttöä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä.

Katzin ym. tutkimus on onnistunein näistä kolmesta. Otokoko oli merkittävä ja tulos oli selvä. Toisaalta Katz ym. ei erotellut unipolaaria ja bipolaaria depressiota toisistaan, joten tulosten yleistäminen unipolaarin depressioon tämän tutkimuksen perusteella on mahdotonta.

Tutkijat pohtivat myös, että tutkimusprotokollaan kuulunut tiheämpi seuranta saattoi vaikuttaa potilaiden vähäisempään itsetuhoisuuteen. He vertasivat tutkimuspopulaatiota keskimääräisiin veteraanipotilaisiin, ja huomasivat, että tutkimuspopulaatiossa itsemurhien ja itsemurhien yritysten (eli päätetapahtumien) osuus oli korkeampi verrattuna keskimääräiseen tasoon. Lisäksi itsemurhein yritysten ja keskeytettyjen itsemurhayritysten määrä oli korkeampi ja yleisin päätetapahtuma oli sairaalaan joutuminen, viitaten lisääntyneeseen seurantaan.

Katzin tutkimuksen heikkous tutkijoiden itsensä mukaan oli heikko adherenssi, minkä vuoksi vain puolella tutkimushenkilöistä oli seerumin litiumpitoisuus 0,5 mmol/l tai enemmän.

Koska litiumin suositeltu pitoisuus seerumissa ylläpito-hoidon aikana on katsottu olevan 0,6-0,8 mmol/l, on tämä varsin merkittävä heikkous. Tiukimmin arvioituna voisi sanoa, että puolella interventiopopulaatiosta interventio epäonnistui.

Näyttöä litiumin antisuisidaalisesta vaikutuksesta unipolaarissa depressiossa on vähän ja sekin vähäinen näyttö on vaikeasti tulkittavissa kliiniseen työhön. Näiden tutkimusten perusteella voisi hyvin varovaisesti arvioida, ettei litiumin antisuisidaalinen teho unipolaarissa depressiossa välttämättä ole yhtä merkittävä kuin kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä. Toisaalta, tutkimusten heikkoudet huomioon ottaen, on silti edelleen mahdollista, että litiumilla on hyvinkin merkittävä antisuisidaalinen vaikutus muissakin affektiivisissä häiriöissä kuin kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä.

Tietohaun perusteella löytyneissä ECT-tutkimuksissa oli lukuisia heikkouksia. Keshtkar ym. (64) tutkimuksessa potilaita tai arvioijaa ei ollut sokkoutettu, otoskoko on korkeintaan kohtalainen, seuranta-aikaa ei ollut (arviot tehtiin heti hoitojen jälkeen). Julkaisusta ei käy ilmi, tutkittiinko vain sairaalapotilailta vai sekä sairaala- että avohoitopotilaita. Julkaisua voi pitää viitteellisenä tietona siitä, että ECT, paremmin kuin rTMS vähentää itsetuhoisuutta sokkouttamattomassa Iranilaisessa aikuispopulaatiossa.

Kheirabad ym. tutkimuksen heikkoudet olivat pieni otoskoko, sokkouttamisen puute, kontrollin puute, eikä erottelua sairaalan ja avohoidon välillä. ECT:stä löydettiin tässäkin tutkimuksessa tehoa, mutta teho oli samankaltainen verrattuna ketamiinin tehoon. Ketamiinin teho saattoi olla jopa hieman parempi kuin ECT:n.

Brus ym. (65) tutkimuksen heikkoudet olivat pieni otoskoko ja lääkehoidon kontrolloimattomuus. Sen ehdoton vahvuus oli pitkä seuranta-aika. Brus ym. tutkimus ei löytänyt tehoa ylläpito-ECT:stä lääkehoidon lisänä.

Pelkän ECT:n vaikutus jää nyt tämän tietohaun perusteella epäselväksi. Lienee hyvin mahdollista, että ECT:stä on jonkinlaista tehoa itsetuhoisuuden vähentämisessä, mutta sen magnitudi ja teho placeboon verrattuna jää nyt tämän kirjallisuuskatsauksen puitteissa pimentoon.

Lähdeluettelo

1. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
2. . Tilastokeskus.
3. Han B, Kott PS, Hughes A, McKeon R, Blanco C, Compton WM. Estimating the rates of deaths by suicide among adults who attempt suicide in the United States. *J Psychiatr Res*. 2016;77:125-33.
4. Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, et al. Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1617-28.
5. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry*. 2008;192(2):98-105.
6. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):844-50.
7. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7).
8. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373(9672):1372-81.
9. Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(3):395-405.
10. Friedman ES, Davis LL, Zisook S, Wisniewski SR, Trivedi MH, Fava M, et al. Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: results from the CO-MED trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(3):183-99.
11. Brådvik L, Mattisson C, Bogren M, Nettelbladt P. Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997--severity and gender. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(3):185-91.
12. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1805-19.
13. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f3646.
14. Memon A, Rogers I, Fitzsimmons S, Carter B, Strawbridge R, Hidalgo-Mazzei D, et al. Association between naturally occurring lithium in drinking water and suicide rates: systematic review and meta-analysis of ecological studies. *Br J Psychiatry*. 2020;217(6):667-78.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
16. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
17. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, Carmody TJ, Biggs MM, Suppes T, et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med*. 2004;34(1):73-82.
18. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*. 1979;47(2):343-52.

19. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1266-77.
20. De La Garza N, Rush AJ, Killian MO, Grannemann BD, Carmody TJ, Trivedi MH. The Concise Health Risk Tracking Self-Report (CHRT-SR) assessment of suicidality in depressed outpatients: A psychometric evaluation. *Depress Anxiety*. 2019;36(4):313-20.
21. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;133c(1):13-24.
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
23. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*. 2022;18(2):e1230.
24. Dong M, Wang SB, Li Y, Xu DD, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicidal behaviors in patients with major depressive disorder in China: A comprehensive meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;225:32-9.
25. Cai H, Jin Y, Liu S, Zhang Q, Zhang L, Cheung T, et al. Prevalence of suicidal ideation and planning in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of observation studies. *J Affect Disord*. 2021;293:148-58.
26. Dong M, Zeng LN, Lu L, Li XH, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med*. 2019;49(10):1691-704.
27. Isometsä ET. Suicides in Mood Disorders in Psychiatric Settings in Nordic National Register-Based Studies. *Front Psychiatry*. 2020;11:721.
28. Fu XL, Qian Y, Jin XH, Yu HR, Wu H, Du L, et al. Suicide rates among people with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2023;53(2):351-61.
29. Möller HJ, Steinmeyer EM. Are serotonergic reuptake inhibitors more potent in reducing suicidality? An empirical study on paroxetine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994;4(1):55-9.
30. Bech P, Tanghøj P, Cialdella P, Andersen HF, Pedersen AG. Escitalopram dose-response revisited: an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of escitalopram compared to citalopram and placebo in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(3):283-90.
31. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CM, Luty SE. Antidepressant treatment is associated with a reduction in suicidal ideation and suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(2):116-22.
32. Zisook S, Lesser IM, Lebowitz B, Rush AJ, Kallenberg G, Wisniewski SR, et al. Effect of antidepressant medication treatment on suicidal ideation and behavior in a randomized trial: an exploratory report from the Combining Medications to Enhance Depression Outcomes Study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(10):1322-32.
33. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):689-701.
34. Sung SC, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Zisook S, Kurian B, Warden D, et al. Does early-onset chronic or recurrent major depression impact outcomes with antidepressant medications? A CO-MED trial report. *Psychol Med*. 2013;43(5):945-60.

35. Grunebaum MF, Ellis SP, Duan N, Burke AK, Oquendo MA, John Mann J. Pilot randomized clinical trial of an SSRI vs bupropion: effects on suicidal behavior, ideation, and mood in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):697-706.
36. Madsen T, Buttenschøn HN, Uher R, Behrendt-Møller I, Perroud N, Maier W, et al. Trajectories of Suicidal Ideation During 12 Weeks of Escitalopram or Nortriptyline Antidepressant Treatment Among 811 Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4).
37. Dunlop BW, Polychroniou PE, Rakofsky JJ, Nemeroff CB, Craighead WE, Mayberg HS. Suicidal ideation and other persisting symptoms after CBT or antidepressant medication treatment for major depressive disorder. *Psychol Med*. 2019;49(11):1869-78.
38. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 1990;147(2):207-10.
39. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(3):332-9.
40. Perroud N, Uher R, Marusic A, Rietschel M, Mors O, Henigsberg N, et al. Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med*. 2009;7:60.
41. Perroud N, Aitchison KJ, Uher R, Smith R, Huezo-Diaz P, Marusic A, et al. Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(12):2517-28.
42. Perroud N, Uher R, Hauser J, Rietschel M, Henigsberg N, Placentino A, et al. History of suicide attempts among patients with depression in the GENDEP project. *J Affect Disord*. 2010;123(1-3):131-7.
43. Rucci P, Frank E, Scocco P, Calugi S, Miniati M, Fagiolini A, et al. Treatment-emergent suicidal ideation during 4 months of acute management of unipolar major depression with SSRI pharmacotherapy or interpersonal psychotherapy in a randomized clinical trial. *Depress Anxiety*. 2011;28(4):303-9.
44. Vanderburg DG, Batzar E, Fogel I, Kremer CM. A pooled analysis of suicidality in double-blind, placebo-controlled studies of sertraline in adults. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(5):674-83.
45. Coughlin CG, Jakubovski E, Bloch MH. Time Course and Predictors of Suicidal Ideation During Citalopram Treatment in the STAR*D Trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10):e1262-e9.
46. Hu YD, Xiang YT, Fang JX, Zu S, Sha S, Shi H, et al. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychol Med*. 2016;46(3):623-35.
47. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(4):327-35.
48. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):620-30.
49. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;243:516-24.
50. Kheirabadi D, Kheirabadi GR, Mirlohi Z, Tarrahi MJ, Norbaksh A. Comparison of Rapid Antidepressant and Antisuicidal Effects of Intramuscular Ketamine, Oral Ketamine, and Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depressive Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(6):588-93.

51. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3).
52. Canuso CM, Ionescu DF, Li X, Qiu X, Lane R, Turkoz I, et al. Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(5):516-24.
53. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca P-M, Samalin L, Demaricourt P, et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022:e067194.
54. Jollant F, Demattei C, Fabbro P, Abbar M. Clinical predictive factors and trajectories of suicidal remission over 6 weeks following intravenous ketamine for suicidal ideation. *J Affect Disord*. 2024;347:1-7.
55. Ahmed GK, Elserogy YM, Elfadl GMA, Ghada Abdelsalam K, Ali MA. Antidepressant and anti-suicidal effects of ketamine in treatment-resistant depression associated with psychiatric and personality comorbidities: A double-blind randomized trial. *J Affect Disord*. 2023;325:127-34.
56. Zolghadriha A, Anjomshoaa A, Jamshidi MR, Taherkhani F. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):341.
57. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(1):36-44.
58. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(12):2061-70.
59. Kasper S, Montgomery SA, Möller HJ, van Oers HJ, Jan Schutte A, Vrijland P, et al. Longitudinal analysis of the suicidal behaviour risk in short-term placebo-controlled studies of mirtazapine in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(1):36-44.
60. Lauterbach E, Felber W, Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Bronisch T, Meyer T, et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(6):469-79.
61. Girlanda F, Cipriani A, Agrimi E, Appino MG, Barichello A, Beneduce R, et al. Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial. *BMC Res Notes*. 2014;7:731.
62. Katz IR, Rogers MP, Lew R, Thwin SS, Doros G, Ahearn E, et al. Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(1):24-32.
63. Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S, Carter B, Marwood L, Taylor RW, et al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2023;37(3):268-78.
64. Keshtkar M, Ghanizadeh A, Firoozabadi A. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for the treatment of major depressive disorder, a randomized controlled clinical trial. *J ect*. 2011;27(4):310-4.

65. Brus O, Cao Y, Carlborg A, Engström I, von Knorring L, Nordenskjöld A. Long-Term Effect of Maintenance Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression-Data From a Small Randomized Controlled Trial. *J ect.* 2024;40(3):169-72.
66. Vande Voort JL, Ballard ED, Luckenbaugh DA, Bernert RA, Richards EM, Niciu MJ, et al. Antisuicidal Response Following Ketamine Infusion Is Associated With Decreased Nighttime Wakefulness in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(8):1068-74.
67. Hochschild A, Keilp JG, Madden SP, Burke AK, Mann JJ, Grunebaum MF. Ketamine vs midazolam: Mood improvement reduces suicidal ideation in depression. *J Affect Disord.* 2022;300:10-6.