

HANNU KOPONEN
professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja
HYKS, psykiatrian toimiala

MERJA VIKKI
dosentti, kliininen opettaja
Tampereen yliopisto, lääketieteen
ja biotieteiden tiedekunta

ESA LEINONEN
professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen
ja biotieteiden tiedekunta
TAYS, Toimialue 5 (psykiatria)

KIRJALLISUUTTA

- 1 Markkula N, Suvisaari J. Masennushäiriöiden esiintyvyys, riskitekijät ja ennuste. *Duodecim* 2017;133:275–82.
- 2 Koponen H, Lappalainen J, Leinonen E. Miten masennuslääke valitaan. *Suom Lääkäril* 2015;42:2755–9.

Masennuslääkityksen lopettamisvaiheen ongelmat

- Masennuslääkkeitä käytetään tavallisimmin 6–12 kuukauden jaksoissa. Lääkityksen lopettamisvaiheen oireita esiintyy 10–20 %:lla potilaista.
- Potilaat saattavat myös keskeyttää masennuslääkehoidon oma-aloitteisesti ja saada tällöin oireita.
- Lopettamisoireiden kehittymistä voidaan estää pienentämällä masennuslääkkeen annosta portaittain.
- Oireet väistyvät useimmiten 1–3 viikossa itseksensä, mutta vaikeimpia oireita voidaan hoitaa aloittamalla masennuslääkehoito uudelleen.

Masennustilojen vuosittainen esiintyvyys aikuisväestössä on väestötutkimuksissa ollut maailmanlaajuisesti noin 5 % ja se saattaa olla lievässä kasvussa. Masennus on tavallisempaa naisilla sekä myöhemmässä keski-ikässä ja joissain erityisryhmissä, kuten naimattomilla henkilöillä. Masennus heikentää elämänlaatua ja

joitka ovat käyttäneet masennuslääkitystä pidempään kuin 1–2 kuukautta (5). Lopetusvaiheen oireita on kuvattu ilmenneen kaikkien masennuslääkkeiden yhteydessä, mutta niiden esiintyvyys vaihtelee merkittävästi valmistetai. Eniten ongelmia on raportoitu klomipramiinin, paroksetiinin ja venlafaksiinin käyttäjillä; suurimmat luvut ovat 21–100 % klomipramiinin käyttäjistä (6). Uudempia masennuslääkkeitä käytettäessä lopetusvaiheen oireita on vähemmän, ja joissain tutkimuksissa niitä ei esimerkiksi agomelatiinihoidon lopettamisen yhteydessä ole esiintynyt ollenkaan (7,8).

Lopetusvaiheen oireiden esiintyvyydessä ei ole eroa miesten ja naisten välillä, eikä oireiden esiintymisellä ole yhteyttä lääkkeen käyttöaiheeseen (9,10). Iäkkäät, hyvin nuoret ja sellaiset potilaat, joilla masennuslääkepitoisuus on suuri, voivat olla alttiimpia. Lisäksi lääkehoidon alussa herkemmin haittaoireita saavilla potilailla lopetusvaiheen oireita saattaa esiintyä enemmän (11). Masennuslääkehoidon lopetusvaiheen oireiden on myös esitetty liittyvän lääkemetaabolian geneettisiin eroihin, temperamenttitekijöihin ja lääkkeen farmakologisiin ominaisuuksiin, erityisesti koska oireita voi esiintyä vähemmän käytettäessä lääkkeitä, joiden puoliintumisaika on pitempi, kuten fluoksetiinia ja vortiooksetiinia (12). Lääkkeen puoliintumisaika voikin olla hoidon lopettamisnopeutta merkittävämpi tekijä lopetusvaiheen oireiden kehittämisessä.

Lopetusvaiheen oireet kehittyvät nopeasti, tavallisimmin 1–7 vuorokauden kuluessa masennuslääkehoidon lopettamisesta tai lääkeannoksen oleellisesta pienentämisestä (5). Tavallisin lopetusvaiheen oire on huimaus, mutta unettomuus, pahoinvointi, tuntohäiriöt ja sähköisku-

Lääkkeen puoliintumisaika voi olla hoidon lopettamisnopeutta merkittävämpi tekijä.

päivittäistä toimintakykyä, ja siihen liittyy myös merkittävä kroonistumisen ja kuolleisuuden riski (1).

Masennustilojen hoitomuodot, sekä vuorovaikutuskeskeiset että lääkehoidot, ovat kehittyneet viime vuosikymmeninä. 1990- ja 2000-luvulla käyttöön tulleet masennuslääkkeet ovat aiempia trisyklisiä masennuslääkkeitä helpokäyttöisempiä ja paremmin siedettyjä, ja niiden käyttöaiheet ovat laajentuneet mm. kipuun ja ahdistuneisuushäiriöihin (2). Tämä on näkynyt myös masennuslääkkeiden käytön yleisyydessä: se on lisääntynyt vuosien 2000 ja 2011 välillä 25–64-vuotiailla 6 %:sta 10 %:iin ja 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla 10 %:sta 12 %:iin (3). Masennuslääkkeitä käytetään tavallisimmin 6–12 kuukauden jaksoissa. Hoitoon liittyvät haittaoireet voivat merkittävästi vaikuttaa hoitomyöntyvyyteen ja lääkehoidon toteutumiseen (4).

Masennuslääkehoidon lopetusvaihe

Masennuslääkehoidon lopetusvaiheen ongelmia katsotaan esiintyvän 10–20 %:lla potilaista,

- 3 Markkula N, Suvisaari J, Saarni SIl ym. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in eleven-year follow-up – Results from the Finnish Health 2011 Survey. *J Affect Disord* 2015;173:73–80.
- 4 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. *Depressio. Käypä hoito -suositus* 6.7.2016. www.kaypahoito.fi
- 5 Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006;74:449–56.
- 6 Shelton RC. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67 suppl 4:3–7.

VERTAISARVIOITU 

- 7 Montgomery S, Kennedy S, Burrows G, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:271–80.
- 8 Stein DJ, Ahokas A, de Bodinant C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:561–6.
- 9 Black K ym. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Psychiatr Neurosci* 2000;25:255–61.
- 10 Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84:72–81.
- 11 Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998;12:305–13.
- 12 Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5:357–68.
- 13 Leinonen E. Masennuslääkkeiden vieroitusoireet. *Duodecim* 2002;118:21–4.
- 14 Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized trial. *Biol Psychiatry* 1988;44:77–87.
- 15 Warden D, Trivedi MH, Carmody T ym. Adherence to antidepressant combinations and monotherapy for major depressive disorder: A CO-MED report of measurement-based care. *J Psychiatr Pract* 2014;20:118–32.
- 16 Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approach. *Lancet Psychiatry* 2017;4:409–18. [http://dx.doi.org/10.2016/S2215-0366\(17\)30015-9](http://dx.doi.org/10.2016/S2215-0366(17)30015-9)
- 17 Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013;4:45. doi: 10.3389/phar.2013.00045
- 18 Shelton RC. Steps following attainment of depression: Discontinuation of antidepressant therapy. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:168–74.

TAULUKKO 1.

Tavallisimmat SSRI-ryhmän lääkkeiden ja trisyklisten masennuslääkkeiden käytön lopetusvaiheen oireet (18).

- SOMAATTISET**
huimaus, hikoilu, väsyneisyys, päänsärky, flunssaoireet
- RUOANSULATUSKANAVAN OIREET**
pahoinvointi, vatsakipu, anoreksia, oksentelu
- UNIHÄIRIÖT**
unettomuus, painajaisunet, unien lisääntyminen
- MIELIALAOIREET**
masennus, ahdistuneisuus, ärtyneisyys, agitaatio, ituisuus
- NEUROLOGISET OIREET**
tasapainovaikeudet, ataksia, parkinsonismi
- SENSORISET**
tuntohäiriöt, sähköiskutunteukset

tunteukset ovat myös tavallisia (taulukko 1) (9,13). Lopetusvaiheen oireiden selvittelyyn on kehitetty arviointiasteikko (Discontinuation Emergent Symptoms and Signs, DESS) (14).

Masennukseen liittyy usein hoitomyöntyvyysoongelmia, ja ensimmäisten 12 viikon aikana runsaat 40 % potilaista jättää lääkeannoksia väliin tai lopettaa lääkkeen käytön kokonaan. Lisäksi lähes 13 % pienentää masennuslääkkeen annosta omatoimisesti (15). Myös näillä potilailla voi esiintyä lopetusvaiheen oireita, ja siksi masennuslääkkeen käytön säännöllisyys ja annostelu on hyvä selvittää, mikäli hoidon aikana ilmaantuu äkillisesti kehittyviä haittaoireita.

Lopetusvaiheen oireet ovat tavallisimmin hankalimmillaan 2–5 vuorokauden kuluttua masennuslääkehoidon lopettamisesta. Oireet kestävät tavallisimmin 1–3 viikkoa, ja vaikka pidempiäkin oireistoja on kuvattu, yli viikon kestoisia oireita on potilaista vähemmistöllä (5).

Lopetusvaiheen oireet voivat muistuttaa masennuksen uusiutumisen oireita ja ilmetä masennuksen ja ahdistuneisuuden lisääntymisenä ja erilaisina somaattisina oireina ja jopa itsemurhavaaran lisääntymisenä. Erotusdiagnoosikassa merkittävää kuitenkin on, että masennuksen uusiutumisen oireet alkavat kehittyä yleensä vasta myöhemmin, 1–2 viikon kuluttua lääkityksen lopettamisesta ja ne lisääntyvät ajan

kuluessa (10), kun taas lopetusvaiheen oireet lievittyvät ja väistyvät lopulta kokonaan.

Lopetusvaiheen oireiden patofysiologia

Useimpien masennuslääkkeiden hoidollinen vaikutus perustuu mielialaa säätelevien monoamiinien, kuten serotoniinin, noradrenaliinin ja dopamiinin, takaisinoton estoon (esim. SSRI-lääkkeet) tai näitä välittäjäaineita metaboloivan entsyymin estoon (MAO:n estäjät kuten moklobemidi). Masennuslääkkeillä on myös useita muita hermovälittäjäaineiden sitoutumiskohtiin kohdistuvia vaikutuksia. Esimerkkejä tällaisista vaikutuksista ovat histamiini 1-, muskariini 1- ja serotoniinireseptorien 2A ja 2C salpaus sekä alfa₂-adrenergisten reseptorien salpaus. Masennuslääkkeillä on myös korjaavaa vaikutusta hermoston plastisuuteen, neurotrofisiin tekijöihin sekä depression kehittymisen kannalta keskeisiin psykologisiin prosesseihin, kuten negatiivisen ajattelun vähenemiseen (16).

Lopetusvaiheen oireiston kehittämisessä keskeisenä on pidetty masennuslääkkeen serotoniinin kuljetusproteiiniin kohdistuvaa estovaiikutusta, jolloin lääkkeen käytön loppuessa serotoniinin määrä pienenee. Serotoniinin takaisinoton estäjien käytön lopettaminen voi siten johtaa tilapäiseen serotoniinivajeeseen, joka ilmenee tavallisimmin huimauksena, tuntohäiriönä ja sähköiskutunteuksina (5). Trisyklisillä masennuslääkkeillä antikolinerginen vaikutus voi olla myös merkittävä, ja tämän ryhmän lääkkeiden käytön lopettamista voi seurata ns. kolinerginen rebound-vaikutus, jolloin potilaalla voi lisääntyneen ahdistuneisuuden ja masennuksen lisäksi esiintyä ripulia, hikoilua, virtsaamispakkoa sekä neurologisia haittaoireita. Erot masennuslääkkeiden reseptorivaikutuksissa ja puoliintumisajassa selittävät eroja oireiden ilmaantumisnopeudessa ja ilmeneemismuodoissa (17).

Lopetusvaiheen oireiden hoito

Masennuslääkehoidon lopetusvaiheen oireiden tunnistaminen on tärkeää tarpeettomien laboratorio- ja kuvantamistutkimusten välttämiseksi. Annosta muutettaessa ja lääkityksen lopettamista suunniteltaessa potilaalle on tärkeää kertoa näiden oireiden mahdollisuudesta, koska jos ne tulevat yllätyksenä, ne voivat vaikuttaa oleellisesti hoitomyöntyvyyteen ja potilaan haluuteen käyttää masennuslääkehoitoa tule-

SIDONNAISUUDET

Hannu Koponen: Luentopalkkiot (Lundbeck, Mediuutiset, Professio), Käypä hoito -työryhmät, tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim). Merja Viikki: (laitokselle)

Konsultointipalkkiot (Lilly), asiantuntijalausunto (Lundbeck), luontopalkkiot (GSK, Lilly, Lundbeck, Orion Pharma, Servier), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Lilly), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Leiras Takeda, Lundbeck, Sunovion), lääketutkimukset (Eisai, Lundbeck, Minerva Neurosciences, Servier).

Esa Leinonen: Konsultointipalkkiot (Servier), asiantuntijalausunto (Pfizer), luontopalkkiot (Lundbeck), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Otsuka).

TAULUKKO 2.

Masennuslääkehoidon lopettaminen.

- Varmista, ettei potilaalla ole masennusoireita ja masennuksen jäännösoireita; silloin uusiutumiseriski on pienin.
- Lopeta lääkitys hitaasti annosta pienentäen päivien (annoksen pienennys 5–7 päivän välein) tai kuukausien (trisykliset masennuslääkkeet) aikana lääkeaineen, annoksen, käyttöajan ja farmakologisten ominaisuuksien mukaan (mm. puoliintumisaika ja mahdolliset aktiiviset metaboliitit).
- Jarruta annoksen pienentämisen nopeutta, jos oireita ilmaantuu.
- Seuraa erityisen tarkasti paroksetiinin ja venlafaksiinin käytön lopettamista, sillä niiden puoliintumisaika on lyhyt.
- Kerro potilaalle lopetusoireiden mahdollisuudesta etukäteen.
- Jos oireet ovat lieviä, seuranta ja potilaan informoiminen oireiden luonteesta ja taustasta riittävät.

vaisuudessa. Masennuksen hyvä hoitotulos ja jäännösoireettomuus vähentävät masennuksen uusiutumiseriskiä ja myös erotusdiagnostisia ongelmia. Masennuslääkehoidon asteittainen lopettaminen vähentää lopetusvaiheen oireiden esiintymisen todennäköisyyttä, mutta ei poista niiden kehittymisen mahdollisuutta kokonaan (taulukko 2) (10).

Jos oireet ovat lieviä, potilaan informointi ja seuranta riittävät ja masennuslääkkeen käytön aloittaminen uudelleen lopettaa hankalimmat oireet 1–3 vrk:ssa. Lopetusvaiheen oireet kuitenkin palaavat jopa 75 %:lla, kun lääkehoitoa

pyritään uudelleen lopettamaan, ja siksi uusi lopetus tulee tehdä aiempaa hitaammin. Mikäli masennuslääkehoito joudutaan aloittamaan uudelleen, voidaan käyttää myös pidempivaikeudesta masennuslääkettä, kuten fluoksetiinia, jolla lopetus voi onnistua helpommin. On myös esitetty, että lääkehoito tulisi aloittaa uudelleen vasta, jos oireet kestävät yli kolme viikkoa, jolloin todennäköisesti kyseessä on relapsi (18).

Oireenmukaisena lääkityksenä voidaan vaikeimmissa tapauksissa tilapäisesti käyttää ahdistuneisuuteen ja dyskinesioihin bentsodiatsepiineja (esim. oksatsepaami 15–30 mg × 2–3), akatisiaan propranololia (10–40 mg × 3) ja dystonioihin, parkinsonismiin ja suolisto-oireisiin antikolinergeja (biperideeni 2 mg × 2–3) (18). Tarvetta lisälääkkeille esiintyy kuitenkin harvoin ja käyttötarvekin on lyhyt, 1–3 viikkoa.

Lopuksi

Masennuslääkityksen lopetusvaiheen oireet eivät ole merkki psykologisesta lääkeriippuvuudesta, vaan ne liittyvät lääkkeiden vaikutusmekanismiin ja todennäköisimmin hermoverkkojen uudelleensäätymiseen lääkehoidon loputtua. Vaikkakin oireet ovat tavallisimmin lieviä ja väistyvät lopulta kokonaan, lääkehoito on syytä lopettaa asteittain 2–4 viikon aikana muun muassa tulevien hoitomyöntyvyysongelmien välttämiseksi. Potilaalla aiempien hoitojen yhteydessä esiintyneet lopetusvaiheen ongelmat tulee ottaa huomioon lääkevalinnassa ja välttää sellaisia masennuslääkkeitä, joiden puoliintumisaika on lyhyt, kuten paroksetiinia ja venlafaksinia. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Antidepressant discontinuation syndrome

HANNU KOPONEN

Professor of Old Age Psychiatry
University of Helsinki and Helsinki
University Hospital, Psychiatry
E-mail: Hannu.j.koponen@hus.fi

MERJA VIIKKI
ESA LEINONEN

Antidepressant discontinuation syndrome

Discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs may occur in 10–20 per cent of patients treated with antidepressants for more than 1–2 months. The symptoms develop in 1–7 days and the most common symptoms are dizziness, sedation, headache and nausea. In most cases the symptoms disappear within a couple of days although in the most severe cases restarting the antidepressant may be needed. The syndrome may be avoided by using stepwise reduction of the antidepressant within 1–4 weeks or for up to two months.