

# Psykoosilääkkeiden käyttö on pitkäkestoista Alzheimerin tautia sairastavilla

## → Maija Liehu

proviisori  
Farmasian laitos  
Itä-Suomen yliopisto  
majjaliehu95@gmail.com

## → Miia Tiihonen\*

FaT, dosentti, yliopistotutkija  
Farmasian laitos, Geriatrien  
hoidon tutkimuskeskus GERHO  
Itä-Suomen yliopisto  
miia.tiihonen@uef.fi

## → Heidi Taipale

FaT, dosentti  
Farmasian laitos, Geriatrien  
hoidon tutkimuskeskus GERHO  
Itä-Suomen yliopisto  
Oikeuspsykiatrian yksikkö,  
Niuvanniemen sairaala  
Itä-Suomen yliopisto  
Kliinisen neurotieteen osasto  
Karoliininen instituutti, Tukholma  
heidi.taipale@uef.fi

## → Antti Tanskanen

FL  
Oikeuspsykiatrian yksikkö,  
Niuvanniemen sairaala  
Itä-Suomen yliopisto  
Kliinisen neurotieteen osasto  
Karoliininen instituutti, Tukholma  
antti.tanskanen@ki.se

## → Jari Tiihonen

LT, professori  
Oikeuspsykiatrian yksikkö,  
Niuvanniemen sairaala  
Itä-Suomen yliopisto  
Kliinisen neurotieteen osasto  
Karoliininen instituutti, Tukholma  
jari.tiihonen@ki.se

## → Anna-Maija Tolppanen

FT, apulaisprofessori  
Farmasian laitos, Geriatrien  
hoidon tutkimuskeskus GERHO  
Itä-Suomen yliopisto  
anna-maija.tolppanen@uef.fi

## → Sirpa Hartikainen

LT, professori  
Farmasian laitos, Geriatrien  
hoidon tutkimuskeskus GERHO  
Itä-Suomen yliopisto  
sirpa.hartikainen@uef.fi

## → Marjaana Koponen

FaT, tutkijatohtori  
Farmasian laitos, Geriatrien  
hoidon tutkimuskeskus GERHO  
Itä-Suomen yliopisto  
marjaana.koponen@uef.fi

\*Kirjeenvaihto

## TIIVISTELMÄ

**Johdanto:** Tavoitteemme oli selvittää psykoosilääkkeiden käyttöä, käytön kestoja sekä käytössä tapahtuneita muutoksia vuonna 2006 tai 2011 Alzheimerin taudin diagnoosin saaneilla.

**Aineisto ja menetelmät:** Tutkimus hyödyntää valtakunnallista MEDALZ-kohorttitutkimuksen rekisteriaineistoa, joka kattaa laitoshoidon ulkopuolella asuneet henkilöt, joilla diagnosoitiin Alzheimerin tauti Suomessa vuosina 2005–2011 (n=70 718). Tutkimuksessa vertailimme vuonna 2006 (n=2 058) ja vuonna 2011 (n=2 853) diagnosoituja henkilöitä, jotka aloittivat psykoosilääkkeen käytön seuranta-ajalla. Aineiston lääkeosto- ja sairastiedot perustuvat kansallisiin rekistereihin.

**Tulokset:** Minkä tahansa psykoosilääkkeen yhtäjaksoinen mediaanikäyttöaika vuonna 2006 diagnosoiduilla oli 1,6 vuotta (p=0,050). Psykoosilääkkeen käytön ketiapiinilla aloittaneista 52,3 prosenttia vuonna 2006 ja 36,7 prosenttia vuonna 2011 diagnosoiduista käytti sitä edelleen neljän vuoden kuluttua. Vastaavat osuudet risperidonin käytölle olivat 27,4 prosenttia vuonna 2006 ja 21,9 prosenttia vuonna 2011 diagnosoiduilla.

**Johtopäätökset:** Alzheimerin tautia sairastavilla psykoosilääkkeiden käyttö on edelleen pitkäkestoista, vaikka käytön kesto on hieman lyhentynyt verrattaessa vuosina 2006 ja 2011 diagnoosin saaneita. Hoitosuosituksen mukaan käytön tulisi olla lyhytaikaista ja käytön tarpeen arviointi tulisi tehdä säännöllisesti.

**Avainsanat:** Alzheimerin tauti, psykoosilääkkeet, rekisterit, epidemiologia

## JOHDANTO

Alzheimerin tautiin liittyvät keskeisenä käytösoireet, joista kärsii jopa 90 prosenttia muistisairaista jossain vaiheessa sairautta (Lyketsos ym. 2002, Steinberg ym. 2008). Käytösoireet heikentävät potilaiden elämänlaatua, aiheuttavat huolta omaisille sekä lisäävät sairaalakäyntejä ja pitkäaikaishoidon tarvetta (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006). Muistisairauksien Käypä hoito -suositus (2017) painottaa käytösoireiden hoidossa oireiden syyn selvittämistä, lääkkeettömiä hoitokeinoja sekä lääkehoidon muistisairauden lääkkeitä. Psykoosilääkkeiden käyttö tulisi rajata vain vaikeimpien oireiden lyhytkestoiseen hoitoon.

Suomalaistutkimusten mukaan psykoosilääkkeiden käyttö muistisairaiden hoidossa alkaa yleistyä jo ennen Alzheimerin taudin diagnoosia (Koponen ym. 2015, Orsel ym. 2018). Vastaava käytön yleistymisen on havaittu myös Yhdistyneissä kuningaskunnissa (Martinez ym. 2013). Neljä vuotta diagnoosin jälkeen suomalaisista laitoshoidon ulkopuolella asuvista Alzheimerin tautia sairastavista potilaista 24 prosenttia käytti psykoosilääkkeitä, kun taas Alzheimerin tautia sairastamattomasta verrokkiväestöstä vain 4 prosenttia käytti psykoosilääkkeitä (Orsel ym. 2018). Samankaltaisesti myös muiden eurooppalaisten tutkimusten mukaan muistisairaat käyttävät 5–7 kertaa todennäköisemmin psykoosilääkkeitä kuin tautia sairastamattomat (Martinez ym. 2013, Schulze ym. 2013a, Gallini ym. 2014, Wastesson ym. 2015, Nørsgaard ym. 2016). Psykoosilääkkeiden käytön yleisyys on Suomessa pysynyt ennallaan vuosina 2005–2011 (Juhola ym. 2019). Sekä vuonna 2005 että 2011 diagnosoituista Alzheimerin tautia sairastavista henkilöistä joka neljäs käytti psykoosilääkettä kahden vuoden sisällä diagnoosista. Vastaavasti muualla Euroopassa sekä Yhdysvalloissa psykoosilääkkeiden käytön vuosiprevalenssiksi muistisairailta henkilöillä on raportoitu noin 18–26 prosenttia (Frachi ym. 2012, Rattinger ym. 2013, Schulze ym. 2013a, Boucherie ym. 2017). Joissain tutkimuksissa muistisairaiden psykoosilääkkeiden käytön prevalenssin on raportoitu jonkin verran laskeneen, esimerkiksi Yhdistyneissä kuningaskunnissa (Sultana ym. 2016a, Donegan ym. 2017), Alankomaissa (Sultana ym. 2016b), Tanskassa (Nørsgaard ym. 2016) ja Ranskassa (Gallini ym. 2014). Sen sijaan Italiassa psykoosilääkkeiden käyttö on lisääntynyt (Sultana ym. 2016a), ja toisaalta Saksassa käytön yleisyys on pysynyt Suomen tapaan ennallaan (Schulze ym. 2013b).

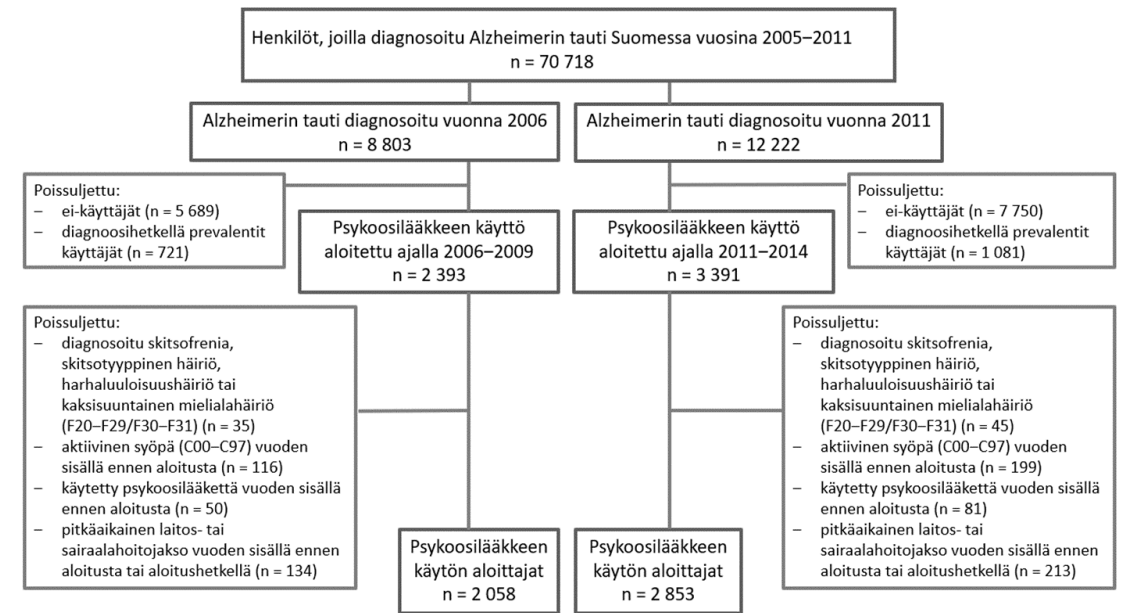
Psykoosilääkkeiden käytön kesto on tutkittu

maailmalla vaihtelevin tuloksin, ja erilaiset menetelmät vaikeuttavat tulosten vertailua (Guthrie ym. 2010, Puyat ym. 2012, Kim ym. 2015, Booker ym. 2016, Mast ym. 2016, Nørsgaard ym. 2016, Schmedt ym. 2016, Boucherie ym. 2017). Aiemman suomalaisen tutkimuksen mukaan vuonna 2005 Alzheimerin taudin diagnoosin saaneista psykoosilääkkeiden käytön aloittaneista 57 prosenttia jatkoi käyttöä vähintään vuoden ajan (Koponen ym. 2015). Tulos ei ole linjassa Käypä hoito -suosituksen kanssa, jonka mukaan lääkityksen voi usein lopettaa 4–5 kuukauden käytön jälkeen etenkin lieväoireisilla potilailla (Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus 2017). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää psykoosilääkkeiden käyttöä, käytön kestoja sekä käytössä tapahtuneita muutoksia vuonna 2006 ja 2011 Alzheimerin taudin diagnoosin saaneilla Suomessa.

## AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämä tutkimus on osa valtakunnallista MEDALZ (Medication use and Alzheimer's disease) -kohorttitutkimusta, joka kattaa laitoshoidon ulkopuolella asuneet suomalaiset henkilöt, joilla on diagnosoitu Alzheimerin tauti vuosina 2005–2011 (n=70 718; Tolppanen ym. 2016). Kohorttiin on poimittu Kansaneläkelaitoksen (Kela) rekisteristä henkilöt, joille on myönnetty rajoitettu peruskorvausoikeus Alzheimerin taudin lääkehoitoihin (Tolppanen ym. 2016). Tätä tutkimusta varten valittiin MEDALZ-kohortista kaikki vuonna 2006 ja 2011 Alzheimerin taudin diagnoosin saaneet henkilöt (**Kuva 1**). Tutkimuksesta suljettiin pois skitsofreniaa ja sen kaltaisia häiriöitä (F20–F29), kaksisuuntaista mielialahäiriötä (F31) ja aktiivista syöpää (C00–C97) sairastaneet, laitoshoidossa olleet sekä psykoosilääkkeitä diagnoosihetkellä tai vuoden sisällä ennen seurannan alkua käyttäneet henkilöt, jotka eivät aloittaneet psykoosilääkkeiden käyttöä tutkimusajan loppuun (31.12.2009 tai 31.12.2014) mennessä (**Liite 1**). Lopullisen tutkimusotoksen muodosti 2 058 vuonna 2006 ja 2 853 vuonna 2011 diagnosoitua henkilöä, joille aloitettiin psykoosilääke seuranta-ajalla.

Aineisto sisältää reseptilääkeostot (1995–2015) ja erityiskorvausoikeutettujen henkilöiden määrät (1972–2015) Kelan rekistereistä, tiedot sairaalahoitojaksoista Terveystietokeskuksen Hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO; 1972–2015) sekä kuolemaan johtaneet syyt Tilastokeskuksen kuolinsyyrekisteristä (2005–2015; Tolppanen ym. 2016). Psykoosilääkkeiden (ATC N05A, pl. N05AN01 litium ja N05AB04 proklooriperatsiini; WHO Colla-



Kuva 1. Vuokaavio tutkimuksen otoksen muodostamisesta MEDALZ-aineistosta.

borating Centre for Drug Statistics Methodology) käyttö tunnistettiin Kelan reseptitiedoston avulla. Reseptitiedoston psykoosilääkeostot mallinnettiin käyttöjaksoiksi From Prescriptions to Drug Use Periods (PRE2DUP) -menetelmällä, joka huomioi yksilöllisen vaihtelun ostoissa sekä laitoshoidot, jolloin henkilö ei ole käyttänyt kotiin ostettuja lääkkeitä (Tanskanen ym. 2015). Reseptitiedosto ei sisältänyt sairaalahoidossa ja julkisissa hoitolaitoksissa käytettyjä lääkkeitä. Myös muiden tarkasteltujen lääkkeiden käyttö tunnistettiin Kelan reseptitiedostosta. Lisäksi muut sairaudet tunnistettiin HILMO-rekisterin, Kelan erityiskorvausrekisterin sekä reseptitiedoston avulla (**Liite 1**).

Analyysissa tarkasteltiin psykoosilääkkeiden käytön aloittaneita henkilöitä erillisinä ryhminä Alzheimerin taudin diagnoosivuoden (2006 tai 2011) mukaan jaoteltuna. Ryhmien taustamuuttujat, kuten ikä- ja sukupuolijakauma, muut sairaudet ja käytössä olleet lääkkeet, selvitettiin ristiintaulukoimalla ja  $\chi^2$ -testillä. Coxin regressioanalyysillä selvitettiin taustamuuttujien ja diagnoosivuoden yhteyttä psykoosilääkkeiden käytön lopettamiseen ja tulokset raportoitiin vakioimattomina ja vakioituna vaarasuhteina (Hazard ratio, HR; 95 % luottamusväli, LV) käytön lo-

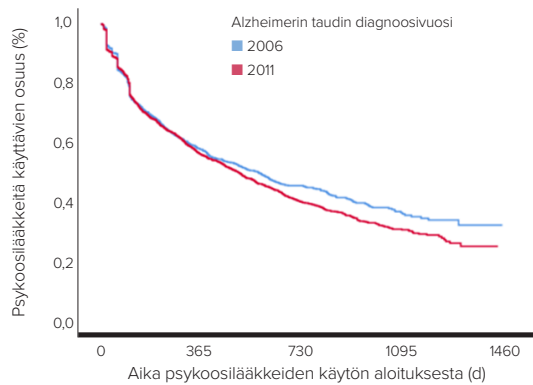
pettamisen riskille. Seuranta päättyi psykoosilääkkeiden käytön lopetukseen tai sensuroitumiseen muista syistä (kuolema, tutkimuksen seuranta-ajan päätyminen 31.12.2009/31.12.2014 tai pitkäaikainen  $\geq 90$  päivää kestävä laitos- tai sairaalahoitojakso). Kaplan-Meierin analyysillä selvitettiin mediaaniaika psykoosilääkkeiden käytön lopettamiseen molemmissa ryhmissä. Analyysit suoritettiin SPSS-tilasto-ohjelmalla (IBM, versio 25).

Rekisterien ylläpitäjiltä on saatu asianmukaiset luvat tutkimuksen suorittamiseen. Tutkimus ei vaatinut tutkimuseettisen toimikunnan lupaa, sillä tutkittavat henkilöt on pseudonymisoitu.

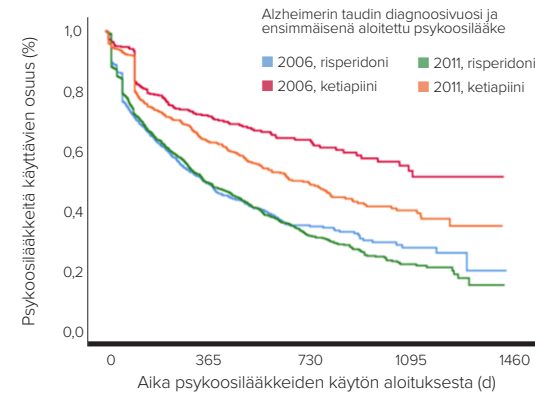
## TULOKSET

Alzheimerin taudin diagnoosin vuonna 2011 saaneet henkilöt (79,9  $\pm$  7,3 vuotta) olivat keskimäärin hieman vanhempia kuin vuonna 2006 diagnoosin saaneet (78,7  $\pm$  6,9 vuotta;  $p=0,022$ ) (**Taulukko 1**). Lisäksi vuonna 2011 diagnosoitut sairastivat hieman useammin sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksia ja diabetesta kuin vuonna 2006 diagnosoitut. Vuonna 2011 diagnosoituista henkilöistä suurempi osa käytti memantiinia (45,0 % vs. 28,1 %), mutta pienempi osa antikoliiniesteraasin estäjiä (61,6 % vs. 66,2 %) ja bent-

Kuva 2A.



Kuva 2B.



Kuva 2. Kaplan-Meier-kuvaajat psykoosilääkkeiden käytön lopettamisesta A) eri vuosina Alzheimerin taudin diagnoosin saaneilla sekä B) ketiapiinia tai risperidonia käyttäneillä henkilöillä.

sodiatsepiinejä ja niiden kaltaisia lääkkeitä (31,9 % vs. 39,9%) verrattuna vuonna 2006 diagnosoituihin.

Vuonna 2011 diagnoosin saaneilla oli suurempi todennäköisyys lopettaa psykoosilääkkeiden käyttö kuin vuonna 2006 diagnosoituilla maksimissaan neljän vuoden seuranta-aikana (vakioitu HR 1,09; 95 % LV 1,00–1,19,  $p=0,052$ ). Minkä tahansa psykoosilääkkeen yhtäjaksoinen mediaanikäyttöaika oli vuonna 2011 diagnoosin saaneilla 501 (95 % LV 454–548) päivää ja 2006 diagnoosin saaneilla 573 (95 % LV 481–665) päivää ( $p=0,050$ ). Puolen vuoden kuluttua aloituksesta psykoosilääkettä käytti 68,4 prosenttia vuonna 2011 ja 69,4 prosenttia vuonna 2006 diagnosoitujen ryhmästä (Kuva 2A, Liite 2). Vuoden kuluttua aloituksesta psykoosilääkettä edelleen käyttävien osuus oli 56,6 prosenttia vuonna 2011 ja 58,3 prosenttia vuonna 2006 diagnosoitujen ryhmässä.

Sekä vuonna 2011 että 2006 diagnoosin saaneilla psykoosilääkkeen käyttö aloitettiin yleisimmin risperidonilla, ketiapiini oli toiseksi yleisin vaihtoehto (Taulukko 1). Ketapiinilla käytön aloittaneiden osuus oli suurempi vuonna 2011 (33,6 %) kuin vuonna 2006 (26,8 %) diagnosoitujen ryhmässä ( $p<0,001$ ). Ketapiinia käyttäneet lopettivat psykoosilääkkeiden käytön harvemmin kuin risperidonilla aloittaneet molemmissa tarkastelluissa ryhmissä (vuonna 2011 vakioitu HR 0,66; 95 % LV 0,59–0,75 ja vuonna 2006 vakioitu HR 0,49; 95 % LV 0,41–0,59) (Taulukko 2). Ketapiinia käytettiin myös selvästi pidem-

pään verrattuna risperidoniin molemmissa ryhmissä (Kuva 2B). Neljän vuoden kuluttua ketiapiinin aloitaneista edelleen lääkettä käytti 36,7 prosenttia vuonna 2011 ja 52,3 prosenttia vuonna 2006 diagnosoituista (Kuva 2B, Liite 2). Vastaavat osuudet risperidonilla käytön aloittaneista olivat 21,9 prosenttia vuonna 2011 ja 27,4 prosenttia vuonna 2006 diagnosoituilla.

Vuonna 2006 Alzheimerin taudin diagnoosin saaneista naiset lopettivat psykoosilääkkeiden käytön harvemmin kuin miehet (HR 0,82; 95 % LV 0,71–0,94), mutta vastaavaa tilastollista merkitsevyyttä ei havaittu vuonna 2011 diagnoosin saaneilla (Taulukko 2). Erityisvastuualueiden (erva) välillä oli eroja psykoosilääkkeiden käytön lopettamisessa molemmissa ryhmissä (Taulukko 1). Vuonna 2006 diagnoosin saaneilla Helsingin seudun yliopistollisen keskussairaalan (HYKS) erva-alueella psykoosilääkkeiden käyttö loppui todennäköisemmin kuin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) erva-alueella (HR 0,66; 95 % LV 0,54–0,80). Vastaavasti vuonna 2011 diagnoosin saaneista kaikilla muilla erva-alueilla (TYKS, TAYS, KYS, OYS) oli pienempi todennäköisyys lopettaa käyttö kuin HYKSin erva-alueella. Lääkkeistä antikoliiniesteraasin estäjien käyttö oli yhteydessä pienempään todennäköisyyteen lopettaa psykoosilääkkeiden käyttö vuonna 2006 diagnosoitujen ryhmässä (H; 0,82; 95 % LV 0,69–0,98), mutta ei vuonna 2011 diagnosoituilla (HR 0,99; 95 % LV 0,87–1,12).

Taulukko 1. Vuonna 2006 tai 2011 Alzheimerin taudin diagnoosin saaneiden psykoosilääkkeiden käytön aloittajien kuvailu.

Muuttuja	Alzheimerin taudin diagnoosivuosi		p-arvo
	2006 (n = 2 058) n (%)	2011 (n = 2 853) n (%)	
<b>Nainen</b>	1 401 (68,1)	1 920 (67,3)	0,565
<b>Erityisvastuualue<sup>1</sup></b>			0,004
HYKS	496 (24,1)	821 (28,8)	
TYKS	284 (13,8)	343 (12,0)	
TAYS	492 (23,9)	659 (23,1)	
KYS	463 (22,5)	632 (22,2)	
OYS	323 (15,7)	396 (13,9)	
<b>Ikä Alzheimerin taudin diagnoosihetkellä</b>			<0,001
<65	73 (3,5)	91 (3,2)	
65–74	402 (19,5)	511 (17,9)	
75–84	1 197 (58,2)	1 492 (52,3)	
≥85	386 (18,8)	759 (26,6)	
<b>Ikä psykoosilääkkeen aloitushetkellä</b>			<0,001
<65	50 (2,4)	70 (2,5)	
65–74	315 (15,3)	392 (13,7)	
75–84	1 139 (55,3)	1 365 (47,8)	
≥85	554 (26,9)	1 026 (36,0)	
<b>Aika Alzheimerin taudin diagnoosista psykoosilääkkeen käytön aloitukseen</b>			0,274
<6 kk	545 (26,5)	743 (26,0)	
6–12 kk	283 (13,8)	443 (15,5)	
12–24 kk	544 (26,4)	739 (25,9)	
24–36 kk	481 (23,4)	619 (21,7)	
>36 kk	205 (10,0)	309 (10,8)	
Mediaani (kvartiiliväli) (kk)	16,3 (5,6–27,8)	16,0 (5,7–28,1)	
<b>Muut sairaudet</b>			
Sydän- ja verenkiertoelimistön sairaudet <sup>2</sup>	1 268 (61,6)	1 855 (65,0)	0,014
Aiempi aivohalvaus	218 (10,6)	348 (12,2)	0,082
Diabetes	286 (13,9)	558 (19,6)	<0,001
Astma/Keuhkoastma	211 (10,3)	321 (11,3)	0,267
Nivelreuma	91 (4,4)	146 (5,1)	0,262
Aiempi masennus	63 (3,1)	82 (2,9)	0,702
Aiempi keuhkokuume	65 (3,2)	120 (4,2)	0,057
Aiempi lonkkamurtuma	134 (6,5)	208 (7,3)	0,290
Päihteiden väärinkäyttö	76 (3,7)	97 (3,4)	0,583
<b>Psykoosilääkettä aikaisemmin käyttäneet<sup>3</sup></b>	149 (7,2)	189 (6,6)	0,401
<b>Ensimmäisenä aloitettu psykoosilääke</b>			
Risperidoni	1 269 (61,7)	1 719 (60,3)	0,318
Ketiapiini	551 (26,8)	958 (33,6)	<0,001
Haloperidoli	97 (4,7)	80 (2,8)	<0,001
Olantsapiini	30 (1,5)	42 (1,5)	0,967
Melperoni	47 (2,3)	1 (0,0)	<0,001
Perfenatsiini	25 (1,2)	17 (0,6)	0,020
Muut	39 (1,9)	36 (1,3)	0,044
<b>Muiden lääkkeiden käyttö 6 kk ennen psykoosilääkkeen aloitusta</b>			
Masennuslääkkeet	686 (33,3)	950 (33,3)	0,979
Epilepsialääkkeet	124 (6,0)	200 (7,0)	0,170
Bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet	821 (39,9)	909 (31,9)	<0,001
Antikoliiniesteraasin estäjät	1362 (66,2)	1757 (61,6)	0,001
Memantiini	578 (28,1)	1 284 (45,0)	<0,001
Systemiset bakteerilääkkeet	564 (27,4)	798 (28,0)	0,662

<sup>1</sup> Kahdella vuonna 2011 diagnosoituilla henkilöillä oli puuttuva tieto. HYKS= Helsingin seudun yliopistollinen keskussairaala; TYKS= Turun yliopistollinen keskussairaala; TAYS= Tampereen yliopistollinen sairaala; KYS= Kuopion yliopistollinen sairaala; OYS= Oulun yliopistollinen sairaala

<sup>2</sup> verenpainetauti, sepelvaltimotauti, krooninen sydämen vajaatoiminta tai eteisvärinä

<sup>3</sup> aiempi psykoosilääkkeiden käyttöhistoria poimittu alkaen 1995 ja päättyen 1 vuosi ennen seurannan alkua eli 1 vuosi ennen psykoosilääkkeen aloitusta

**Taulukko 2. Taustatekijöiden vaikutus psykoosilääkkeiden käytön lopettamiseen.**

Muuttuja	Alzheimerin taudin diagnoosivuosi			
	2006 (n = 2 058)		2011 (n = 2 853)	
	Vakioimaton vaara- suhde (95 %:n luottamusväli)	Vakioitu <sup>1</sup> vaara- suhde (95 %:n luottamusväli)	Vakioimaton vaara- suhde (95 %:n luottamusväli)	Vakioitu <sup>1</sup> vaara- suhde (95 %:n luottamusväli)
<b>Sukupuoli</b>				
Mies	1,00	1,00	1,00	1,00
Nainen	0,83 (0,72–0,95)	0,82 (0,71–0,94)	0,96 (0,86–1,08)	0,92 (0,82–1,04)
<b>Erityisvastuualue</b>				
HYKS	1,00	1,00	1,00	1,00
TYKS	0,75 (0,60–0,93)	0,81 (0,65–1,01)	0,78 (0,65–0,93)	0,80 (0,67–0,95)
TAYS	0,82 (0,68–0,98)	0,86 (0,72–1,04)	0,78 (0,67–0,90)	0,79 (0,68–0,91)
KYS	0,63 (0,52–0,77)	0,66 (0,54–0,80)	0,79 (0,68–0,91)	0,80 (0,69–0,93)
OYS	0,96 (0,79–1,17)	0,95 (0,78–1,16)	0,83 (0,70–0,98)	0,79 (0,67–0,94)
<b>Ikä psykoosilääkkeen aloitushetkellä</b>				
<65	1,00	1,00	1,00	1,00
65–74	0,84 (0,55–1,29)	0,86 (0,56–1,33)	0,81 (0,57–1,15)	0,84 (0,59–1,19)
75–84	1,02 (0,68–1,52)	1,05 (0,70–1,58)	0,95 (0,69–1,33)	0,97 (0,69–1,36)
≥85	0,92 (0,61–1,40)	0,97 (0,63–1,48)	1,06 (0,76–1,49)	1,06 (0,75–1,49)
<b>Muut sairaudet<sup>2</sup></b>				
Sydän- ja verenkiertoelämien sairaudet <sup>3</sup>	0,99 (0,87–1,13)	0,99 (0,86–1,13)	1,06 (0,95–1,18)	1,06 (0,95–1,19)
Aiempi aivohalvaus	1,01 (0,82–1,25)	1,03 (0,83–1,28)	1,05 (0,90–1,22)	1,03 (0,88–1,21)
Diabetes	1,09 (0,90–1,31)	1,04 (0,86–1,26)	0,98 (0,86–1,12)	0,95 (0,83–1,09)
Aiempi keuhkokuume	1,20 (0,83–1,73)	1,21 (0,83–1,76)	1,31 (1,03–1,67)	1,22 (0,95–1,56)
Aiempi lonkkamurtuma	1,10 (0,85–1,42)	1,14 (0,88–1,47)	1,08 (0,89–1,31)	1,01 (0,83–1,24)
<b>Psykoosilääkettä aikaisemmin käyttäneet<sup>4</sup></b>	1,12 (0,88–1,43)	1,24 (0,97–1,58)	1,11 (0,90–1,35)	1,08 (0,88–1,33)
Ensimmäisenä aloitettu psykoosilääke				
Risperidoni	1,00	1,00	1,00	1,00
Ketiapiini	0,49 (0,42–0,59)	0,49 (0,41–0,59)	0,66 (0,58–0,74)	0,66 (0,59–0,75)
Muut	0,97 (0,80–1,17)	0,95 (0,78–1,16)	0,94 (0,76–1,17)	0,96 (0,77–1,19)
<b>Muiden lääkkeiden käyttö 6 kk ennen psykoosilääkkeen aloitusta<sup>5</sup></b>				
Masennuslääkkeet	0,90 (0,78–1,04)	0,95 (0,82–1,10)	0,92 (0,83–1,03)	0,94 (0,84–1,06)
Epilepsialääkkeet	1,01 (0,77–1,34)	1,04 (0,79–1,37)	1,17 (0,96–1,43)	1,15 (0,94–1,41)
Bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet	0,90 (0,79–1,03)	0,90 (0,78–1,03)	0,89 (0,80–0,99)	0,90 (0,81–1,02)
Antikoliiniesteraasin estäjät	0,95 (0,83–1,09)	0,82 (0,69–0,98)	0,99 (0,89–1,10)	0,99 (0,87–1,12)
Memantiini	0,99 (0,85–1,15)	0,93 (0,78–1,10)	0,94 (0,84–1,04)	0,89 (0,79–1,01)
Systemiset bakteerilääkkeet	0,91 (0,79–1,06)	0,92 (0,79–1,08)	1,11 (0,99–1,25)	1,08 (0,96–1,22)

<sup>1</sup> Vakioitu henkilön sukupuolella, erityisvastuualueella, psykoosilääkkeen aloitushetken iällä, ajalla Alzheimerin taudin diagnoosista psykoosilääkkeen käytön aloitukseen, sydän- ja verenkiertosairauksilla, aiemmin sairastetulla aivohalvauksella, keuhkokuumeella ja lonkkamurtumalla, diabeteksella, ensimmäisenä aloitetulla psykoosilääkkeellä sekä muilla käytössä olevilla lääkkeillä (masennuslääkkeet, epilepsialääkkeet, bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet, antikoliiniesteraasin estäjät, memantiini, systemiset bakteerilääkkeet)

<sup>2</sup> vertailuryhmänä mainittua sairautta sairastamattomat (HR=1,00)

<sup>3</sup> verenpainetauti, sepelvaltimotauti, krooninen sydämen vajaatoiminta tai eteisvärinä

<sup>4</sup> käyttöhistoria alkaen 1995 ja päättyen 1 vuosi ennen seurannan alkua; vertailuryhmänä psykoosilääkkeitä aiemmin käyttämättömät (HR=1,00)

<sup>5</sup> vertailuryhmänä mainittua lääkettä käyttämättömät (HR=1,00)

## POHDINTA

Vaikka psykoosilääkkeiden käytön kesto Alzheimerin tautia sairastavilla on tutkimuksemme perusteella lyhentynyt, on käyttö edelleen pitkäkestoista verrattuna Muistisairauksien Käypä hoito -suositukseen (2017). Psykoosilääkkeiden mediaanikäyttöaika vuonna 2006 diagnosoiduilla oli 1,6 vuotta ja 2011 diagnosoiduilla 1,4 vuotta. Sekä vuonna 2006 että 2011 diagnoosin saaneista yli puolet käytti edelleen psykoosilääkettä vuoden kuluttua aloituksesta. Tuloksemme psykoosilääkkeiden käytön pitkistä kestoista ei ole linjassa Käypä hoito -suosituksen kanssa, jonka mukaan psykoosilääkkeiden käyttö tulee rajata vain vaikeimpien psykoottisten oireiden ja levottomuutena tai aggressiivisuutena ilmenevien käytösoireiden lyhytkestoiseen hoitoon (Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus 2017). Käypä hoito -suosituksen mukaan psykoosilääkityksen tarve on arvioitava toistuvasti 3–6 kuukauden välein ja etenkin lievaoireisilla potilailla lääkityksen voi usein lopettaa 4–5 kuukauden käytön jälkeen. Risperidonin osalta myyntiluvan haltija ohjeistaa, että lääkettä käytetään yhtäjaksoisesti korkeintaan kuuden viikon ajan. Muilla psykoosilääkkeillä kuin risperidonilla ja haloperidolilla ei ole virallista käyttöaihetta käytösoireiden hoidossa Suomessa (Fimea 2019). Muistisairailta psykoosilääkkeiden käytön haasteena on niihin liittyvät vakavat haittatapahtumat, kuten aivoverenkiertohäiriöt (Mittal ym. 2015, Tampi ym. 2016, Dennis ym. 2018), keuhkokuume (Nosè ym. 2016, Pratt ym. 2016), kaatumiset ja niistä aiheutuvat vammat (Hartikainen ym. 2007, Pratt ym. 2016, Dennis ym. 2018, Seppälä ym. 2018) sekä kohonnut kuoleman riski (Tampi ym. 2016, Koponen ym. 2017a, Ralph ym. 2018, Schwertner ym. 2019). MEDALZ-aineistossa on havaittu lonkkamurtuman ja kuoleman riskin säilyvän koholla myös yli vuoden jatkuvassa psykoosilääkkeen käytössä (Koponen ym. 2017a, Koponen ym. 2017b).

Risperidoni oli molemmissa ryhmissä käytetyin psykoosilääke, mutta ketiapiinin käyttäjien osuus oli suurempi vuonna 2011 vuonna 2006 diagnoositujen ryhmään verrattuna. Molemmissa ryhmissä ketiapiinia käytettiin selvästi pidempään kuin risperidonia. Ketapiinin käyttö unettomuuden hoidossa on yleistä iäkkäillä (Carton ym. 2015), mikä saattaa osaltaan selittää sen pidempään jatkuvaa käyttöä. Toisaalta epätyypillisten psykoosilääkkeiden tehoa ja turvallisuutta selvittäneen meta-analyysin mukaan risperidonilla oli tehoa Alzheimerin taudin käytösoireisiin, kun taas ketiapiinin osalta näyttö tehosta puuttui (Maher ym. 2011).

Erva-alueista HYKSin alueella psykoosilääkkeiden käyttö loppui muita erva-alueita todennäköisemmin vuonna 2011 diagnoosin saaneilla, mikä kuvastaa alueellisia eroja hoitokäytännöissä. Suomessa on myös aiemmin havaittu alueellisia eroja Alzheimerin tautia sairastavien sairaalapäivien määrissä, lääkekustannuksissa ja erityiskorvausoikeuden saaneiden osuuksissa sekä dementiaalääkkeiden käytössä (Taipale ym. 2016). Näyttää siltä, että ainakaan vielä vuonna 2011 ei ollut saatu yhdenmukaistettua muistisairaiden henkilöiden hoitokäytäntöjä ja psykoosilääkehoitoa, vaikka ensimmäinen Käypä hoito -suositus muistisairauksista oli käytössä jo vuonna 2006 (Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus 2017). Jatkossa on syytä selvittää, esiintyykö alueellisia eroja Alzheimerin taudin hoitokäytännöissä vuoden 2011 jälkeen, ja tutkia mahdollisten erojen syitä.

Kansainvälisten psykoosilääkkeiden käytön kestoä käsittelevien tutkimusten tulosten vertaaminen tämän tutkimuksen tuloksiin on hankalaa erilaisten tutkimusotosten ja menetelmien takia. Kolmessa aiemmassa tutkimuksessa raportoitiin psykoosilääkkeiden käytön kestoä erikseen kotona asuville muistisairaille (Kim ym. 2015, Booker ym. 2016, Boucherie ym. 2017) ja lopuissa otoksessa oli mukana vaihteleva osuus vanhainkodissa asuvia muistisairaita (Booker ym. 2016, Mast ym. 2016, Nørgaard ym. 2016, Schmedt ym. 2016). Tällä voi olla vaikutusta psykoosilääkkeiden käytön kestoön, sillä Booker ym. (2016) havaitsivat, että vanhainkodissa asuminen oli yhteydessä pidempään psykoosilääkkeiden käytön kestoön. Saksalaisessa tutkimuksessa (Booker ym. 2016) kotona asuvista 55 prosenttia jatkoi psykoosilääkkeiden käyttöä vähintään kaksi vuotta. Tämä osuus on suurempi kuin meidän tutkimuksemme, sillä suomalaisista vuonna 2011 diagnosoiduista 40,9 prosenttia jatkoi käyttöä vähintään kaksi vuotta ja vuonna 2006 diagnosoiduista 45,8 prosenttia. Tässä tutkimuksessa kaksi kolmasosaa (68,4 % vuonna 2011 ja 69,4 % vuonna 2006 diagnosoiduista) jatkoi psykoosilääkkeiden käyttöä vähintään puoli vuotta. Samankaltaisia tuloksia puoli vuotta käyttöä jatkaneiden osuudesta raportoitiin saksalaisessa tutkimuksessa 76 prosenttia (Booker ym. 2016), skotlantilaisessa 72 prosenttia (Guthrie ym. 2010) ja kanadalaisessa tutkimuksessa 63 prosenttia (Puyat ym. 2012). Puolestaan toisen kanadalaisen tutkimuksen mukaan (Mast ym. 2016) 24 prosenttia lopetti psykoosilääkkeiden käytön ensimmäisen puolen vuoden aikana. Lyhyempiä käytön kestoja on raportoitu tanskalaisessa (Nørgaard ym. 2016), ranskalaisessa (Boucherie ym. 2017), yh-

dysvaltalaisessa (Kim ym. 2015) ja toisessa saksalaisessa (Schmedt ym. 2016) tutkimuksessa. Tanskalaisessa ja ranskalaisessa tutkimuksessa psykoosilääkettä käyttäneistä muistisairaista noin 27 prosenttia jatkoi lääkkeen käyttöä yhtäjaksoisesti yli kolmen kuukauden ajan (Nørgaard ym. 2016, Boucherie ym. 2017). Vastaavasti Yhdysvalloissa 36 prosenttia muistisairauksia sairastaneista uusista käyttäjistä jatkoi saman psykoosilääkkeen käyttöä vähintään kolme kuukautta (Kim ym. 2015). Ranskalaisessa tutkimuksessa osuus kasvoi noin 46 prosenttiin herkkyyssanalyysissä, jossa potilaiden sairaalassa viettämä aika laskettiin altistuksen alaiseksi (Boucherie ym. 2017). Käytön keston määrittelyyn käytetyillä menetelmillä on siis suuri vaikutus tuloksiin. Lyhyimmät kestot saatiin tutkimuksissa, joissa oli tiukimmat määritelmät käytön jatkuvuudelle (Nørgaard ym. 2016, Boucherie ym. 2017, Kim ym. 2015, Schmedt ym. 2016). Esimerkiksi ranskalaisessa (Boucherie ym. 2017) ja yhdysvaltalaisessa (Kim ym. 2015) tutkimuksessa käytön kesto voi olla aliarvioitu, sillä näissä käytettiin tiukkaa määritelmää, jonka mukaan yli seitsemän päivän tauko käytössä määriteltiin lopetuksiksi. Schmedt ym. (2016) käyttivät oletusannosta yksi määritelty vuorokausiannos (defined daily dose) vuorokaudessa ja lisäsivät 150 prosenttia joustoa keston laskemiseen. He saivat tuloksen, jonka mukaan käytön mediaanikesto muistisairailta on 16 päivää. Psykoosilääkkeitä käytetään kuitenkin iäkkäillä ja muistisairailta huomattavasti määriteltyä vuorokausiannosta pienemmillä annoksilla (Rikala ym. 2013, Taipale ym. 2014). Väärä oletusannos johti hyvin erilaiseen tulokseen verrattuna toiseen saksalaiseen tutkimukseen, jossa kestot laskettiin psykiatrien määräämistä resepteistä ja lopetuksiksi määriteltiin 180 päivän tauko (Booker ym. 2016).

Psykoosilääkkeiden pitkäaikaista ja epätarkoitukseenmukaista käyttöä on pyritty estämään erilaisin interventioin. Tuoreessa meta-analyysissä havaittiin, että hoitokodeissa erityisesti pitkäkestoiset ja hoitokulttuurin muutokseen tähdänneet sekä lääkäreiden aktiivista osallistamista sisältäneet interventiot vähensivät merkittävästi psykoosilääkkeiden käyttöä muistisairailta (Birkenhäger-Gillesse ym. 2019). Suomessa MielenMuutos-tutkimus- ja kehittämishankkeen osana toteutettu käytösoirehanke muistisairaiden hyvinvoinnin parantamiseksi pitkäaikaishoidossa sisälsi monipuolisesti ohjausta, tukea ja koulutusta henkilökunnalle, asukkaiden kokonaislääkityksen arviointia sekä moniammatillista yhteistyötä asiakkaan käytösoireiden taustatekijöiden selvittämiseksi

ja yksilöllisen hoitosuunnitelman laatimiseksi (Eloniemi-Sulkava ja Savikko 2011). Hankkeen seurauksena asukkaiden elämänlaatu koheni ja kaikkien psyykenlääkkeiden käyttö vähentyi interventoryhmässä. Tutkimuksemme tulosten perusteella psykoosilääkkeiden käytön kesto tulisi rajoittaa myös avo- ja kotihoitossa, mutta interventiotutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty näissä toimintaympäristöissä. Mielestämme myös avo- ja kotihoitossa koko hoitoketjun kaikki terveydenhuollon ammattilaiset tarvitsevat tietoa ja koulutusta käytösoireiden taustatekijöistä, lääkkeettömistä hoidoista sekä psyykenlääkkeiden tehosta ja haitoista. Yksilöllinen hoitosuunnitelma seuranta huomiodien tulisi tehdä myös kaikille kotona asuville, jotta psykoosilääkkeiden käyttö ei tarpeettomasti pitkittyisi.

Tutkimuksen vahvuutena on kansallisesti kattava aineisto Alzheimerin tautia sairastaneista henkilöistä. Aineiston heikkoutena on se, että Kelan reseptitiedosto ei sisällä tietoa sairaaloissa ja julkisissa hoitolaitoksissa käytetyistä lääkkeistä. Näin ollen tutkimuksen tuloksia voi yleistää parhaiten laitoshoidon ulkopuolella asuvien Alzheimerin tautia sairastavien psykoosilääkkeiden käyttöön. Tämän aineiston heikkous on myös se, ettei se sisällä tietoa käytösoireiden vaikeusasteesta tai siitä, onko käytön tarvetta arviointi säännöllisesti. Tässä tutkimuksessa emme arvioineet, ovatko psykoosilääkkeiden annokset muuttuneet vuosien aikana. Tämä olisi mielenkiintoinen jatkotutkimuksen aihe. Tutkimuksemme tulosten mukaan psykoosilääkkeiden käytön kesto tulisi rajoittaa myös avo- ja kotihoitossa.

## JOHTOPÄÄTÖKSET

Alzheimerin tautia sairastavilla psykoosilääkkeiden käyttö on edelleen pitkäkestoista, vaikka käytön kesto on hieman lyhentynyt verrattaessa vuosina 2006 ja 2011 diagnoosin saaneita. Hoitusuositusten mukaan käytön tulisi olla lyhytaikaista ja käytön tarpeen arviointi tulisi tehdä säännöllisesti.

## SUMMARY

### Long-term use of antipsychotics is frequent among persons with Alzheimer's disease

#### → Maija Liehu

majalieu95@gmail.com  
MSc (Pharm)  
School of Pharmacy  
University of Eastern Finland

#### → Miia Tiihonen\*

PhD (Pharm), adjunct professor  
School of Pharmacy  
Kuopio Research Centre of Geriatric Care  
University of Eastern Finland  
miia.tiihonen@uef.fi

#### → Heidi Taipale

PhD (Pharm), adjunct professor  
School of Pharmacy  
Kuopio Research Centre of Geriatric Care  
University of Eastern Finland,  
Department of Clinical Neuroscience  
Karolinska Institutet  
Department of Forensic Psychiatry,  
Niuvanniemi Hospital  
University of Eastern Finland  
heidi.taipale@uef.fi

#### → Antti Tanskanen

Lic.Phil  
Department of Clinical Neuroscience  
Karolinska Institutet  
Department of Forensic Psychiatry,  
Niuvanniemi Hospital  
University of Eastern Finland  
antti.tanskanen@ki.se

#### → Jari Tiihonen

MD, PhD, professor  
Department of Clinical Neuroscience  
Karolinska Institutet  
Department of Forensic Psychiatry,  
Niuvanniemi Hospital  
University of Eastern Finland  
jari.tiihonen@ki.se

#### → Anna-Maija Tolppanen

PhD, professor  
School of Pharmacy  
Kuopio Research Centre of Geriatric Care  
University of Eastern Finland  
anna-maija.tolppanen@uef.fi

#### → Sirpa Hartikainen

MD, PhD, professor  
School of Pharmacy  
Kuopio Research Centre of Geriatric Care  
University of Eastern Finland  
sirpa.hartikainen@uef.fi

#### → Marjaana Koponen

PhD (Pharm), postdoctoral researcher  
School of Pharmacy  
Kuopio Research Centre of Geriatric Care  
University of Eastern Finland  
marjaana.koponen@uef.fi

\*Correspondence

**Introduction:** We investigated whether the duration of antipsychotic use has been changed between patients diagnosed with Alzheimer's disease (AD) in 2006 and 2011.

**Material and methods:** This research is a part of a large nationwide register-based MEDALZ cohort study including all community-dwelling residents of Finland who received a clinically verified diagnosis of AD between 2005 and 2011 (n=70 718). In this study, we compared antipsychotic users diagnosed with AD in 2006 (n=2 058) and 2011 (n=2 853). The data of patients' drug purchases and diagnoses are based on national registers.

**Results:** The median duration of use of any antipsychotic medication was 1.6 years among patients diagnosed in 2006 and 1.4 years among those diagnosed in 2011 (p=0.050). Among those who initiated the use with quetiapine, 52.3 % of users diagnosed in 2006 and 36.7 % of those diagnosed in 2011 were still using quetiapine after four years. Respectively, 27.4 % of users diagnosed in 2006 and 21.9 % diagnosed in 2011 were still using risperidone after four years from the initiation.

**Conclusions:** Long-term use of antipsychotics is still frequent among patients with AD, although the duration of use has slightly shortened when comparing patients diagnosed in 2006 and 2011. According to care guidelines, antipsychotic use should be short-term and the need for continuing antipsychotic use should be assessed regularly.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Antipsychotics, Registries, Pharmacoepidemiology

## SIDONNAISUUDET

Maija Liehu, Miia Tiihonen, Sirpa Hartikainen, Anna-Maija Tolppanen, Marjaana Koponen:

Ei sidonnaisuuksia.

Heidi Taipale, Antti Tanskanen:

Palkkio laitokselle (Eli Lilly, Janssen-Cilag).

Jari Tiihonen: Konsultointipalkkiot (EMA, Fimea), apurahat laitokselle (Eli Lilly, Janssen-Cilag, Sigrid Juséliuksen säätiö, Stanley Foundation), luento-palkkiot (Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka).

## KIRJALLISUUS

Birkenhäger-Gillesse E, Kollen B, Achterberg W, Boersma F, Jongman L, Zuidema S: Effects of psychosocial interventions for behavioral and psychological symptoms in dementia on the prescription of psychotropic drugs: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Am Med Dir Assoc* 19: 276.e1–9, 2018

Booker A, Jacob L, Bohlken J, Rapp MA, Kostev K. Persistence with antipsychotics in dementia patients in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 54: 835-840, 2016

Boucherie Q, Gentile G, Chalançon C ym: Long-term use of antipsychotics in community-dwelling dementia patients: prevalence and profile accounting for unobservable time bias because of hospitalization. *Int Clin Psychopharmacol* 32: 13-19, 2017

Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M ym: Off-Label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: A systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des* 21: 3280–3897, 2015

Dennis M, Shine L, John A ym: Risk of adverse outcomes for older people with dementia prescribed antipsychotic medication: A population-based e-cohort study. *Neurol Ther* 7:169, 2018

Donegan K, Fox N, Black N, Livingston G, Banerjee S, Burns A. Trends in diagnosis and treatment for people with dementia in the UK from 2005 to 2015: a longitudinal retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2:e149-156, 2017

Eloniemi-Sulkava U, Savikko N: MielenMuutos pitkäaikaishoidossa – Käyttösoireiden hoidosta muistisairaana ihmisen hyvinvoinnin kokonaisvaltaiseen tukemiseen. *MielenMuutos -tutkimus- ja kehittämishanke, Vanhustyön keskusliitto, Tutkimusraportti 3*, 2011

Fimea. Lääkehaku (päivitetty 25.11.2019). Saatavilla Internetissä: [https://www.fimea.fi/laakehaut\\_ja\\_luettelot/laakehaku](https://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laakehaku)

Franchi C, Tettamanti M, Marengoni A ym: Changes in trend of antipsychotics prescription in patients treated with cholinesterase inhibitors after warnings from Italian Medicines Agency. Results from the EPIFARM-Elderly project. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:569-577, 2012

Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol* 24: 95-104, 2014

Guthrie B, Clark SA, McCowan C. The burden of psychotropic drug prescribing in people with dementia: a population database study. *Age Ageing* 39: 637-642, 2010

Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K ym: Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:1172–1181, 2007

Juhola L, Taipale H, Koponen M ym: Alzheimer-potilaat ja psykenlääkkeiden käyttö 2005–2011. *Suom Lääkäril* 10: 29–34, 2019

Kim HM, Chiang C, Weintraub D, Schneider LS, Kales H. Treatment changes among older patients with dementia treated with antipsychotics. *Int J Geriatr Psychiatry* 30: 1238-1249, 2015

Koponen M, Taipale H, Lavikainen P ym: Risk of mortality associated with antipsychotic monotherapy and polypharmacy among community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 56:107–118, 2017a

Koponen M, Taipale H, Lavikainen P ym: Antipsychotic use and the risk of hip fracture among community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 78: e257–263, 2017b

Koponen M, Taipale H, Tanskanen A ym: Long-term use of antipsychotics among community-dwelling persons with Alzheimer's disease: A nationwide register-based study. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:1706–1713, 2015

Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S: Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288:1475–1483, 2002

Maher AR, Maglione M, Bagley S ym: Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306:1359–1369, 2011

Martinez C, Jones RW, Rietbrock S: Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antidementia drugs in the community in the UK: a cohort study. *BMJ Open* 3:e002080, 2013

Mast G, Fernandes K, Tadrous M, Martins D, Herrmann N, Gomes T: Persistence of antipsychotic treatment in elderly dementia patients: a retrospective, population-based cohort study. *Drugs Real World Outcomes* 3: 175-182, 2016

Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR: Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 26:10–28, 2011

Muistisairaudet (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 (viitattu 29.5.2019). Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Hansen HV, Waldemar G: Time trends in antipsychotic drug use in patients with dementia: a nationwide study. *J Alzheimers Dis* 49: 211-220, 2016

Nosè M, Recla E, Trifirò G, Barbui C: Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24:812–820, 2015

Orsel K, Taipale H, Tolppanen AM ym: Psychotropic drugs use and psychotropic polypharmacy among persons with Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 28:1260–1269, 2018

Pratt N, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P: Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis an Australian health care claims database. *Drug Saf* 34: 567–575, 2011.

Puyat JH, Law MR, Wong ST, Sutherland JM, Morgan SG: The essential and potentially inappropriate use of antipsychotics across income groups: an analysis of linked administrative data. *Can J Psychiatry* 57: 488-495, 2012

Ralph SJ, Espinet AJ: Increased all-cause mortality by antipsychotic drugs: updated review and meta-analysis in dementia and general mental health care. *J Alzheimers Dis Rep* 2: 1–26, 2018

Rattinger GB, Burcu M, Dutcher SK ym: Pharmacotherapeutic management of dementia across settings of care. *J Am Geriatr Soc* 61(5): 723-733, 2013

Rikala M, Hartikainen S, Saastamoinen LK, Korhonen MJ: Measuring psychotropic drug exposures in register-based studies – validity of a dosage assumption of one unit per day in older Finns. *Int J Methods Psychiatr Res*, 22: 155-165, 2013

Schmedt N, Jobski K, Kollhorst B ym: Treatment patterns and characteristics of older antipsychotic users in Germany. *Int Clin Psychopharmacol* 31(3):159-169, 2016

Schulze J, Glaeske G, van den Bussche H ym: Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched non-demented controls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22: 1308-1316, 2013a

Schulze J, van den Bussche H, Glaeske G, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Hoffmann F: Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: nothing has changed but the years and the substances. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 1034-1042, 2013b

Schwertner E, Secnik J, Garcia-Ptacek S: Antipsychotic treatment associated with increased mortality risk in patients with dementia: a registry-based observational cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 20:323–329, 2019

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of patients with dementia. A national clinical guideline. SIGN Guideline 86 2006. Saatavilla Internetissä: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

Seppala L, Wermelink A, de Vries M ym: Fall-risk-increasing drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 19:371.e11–17, 2018

Steinberg M, Shao H, Zandi P ym: Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 23: 170–177, 2008

Sultana J, Fontana A, Giorgianni F ym: The effect of safety warnings on antipsychotic drug prescribing in elderly persons with dementia in the United Kingdom and Italy: a population-based study. *CNS Drugs* 30(11):1097-1109, 2016a

Sultana J, Leal I, de Ridder M, Sturkenboom M, Trifirò G: Antipsychotic use in dementia patients in a general practice setting: a Dutch population-based study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 25(4): 403-406, 2016b

Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S: Antipsychotic doses among community-dwelling persons with Alzheimer's disease in Finland. *J Clin Psychopharmacol* 34: 435-440, 2014

Taipale H, Tolppanen AM, Purhonen M ym: Alueelliset erot sairaalapäivissä ja lääkekustannuksissa Alzheimerin tautia sairastavilla ja verrokeilla. *Suom Lääkäril* 22: 1613–1619, 2016

Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S: Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis* 7:229–245, 2016

Tanskanen A, Taipale H, Koponen M ym: From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP). *BMC Med Inform Decis Mak* 15:21, 2015

Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M ym: Cohort profile: the Finnish Medication and Alzheimer's disease (MEDALZ) study. *BMJ Open* 6:e012100, 2016

Wastesson JW, Ringbäck Weitoft G, Johnell K: Educational disparities in antipsychotic drug use among older people with and without dementia in Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 132: 20-28, 2015

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2019 (päivitetty 13.12.2018). Saatavilla Internetissä: [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index)

**Liite 1. Tutkimuksen taustatekijöiden ja poissulkukriteerien määritelmät. Seurannan alku on ajanhetki, jolloin henkilö aloitti käyttämään psykoosilääkettä Alzheimerin taudin diagnoosin jälkeen.**

Taustatekijä	Määritelmä	Ajanjakso	Tietolähde	Taustatekijä	Määritelmä	Ajanjakso	Tietolähde
Sydän- ja verenkierrosairaudet	Verenpainetauti (diagnosoitu ICD-10 -koodilla I10–I15 tai erityiskorvausoikeusnumero 205), sepelvaltimotauti (diagnosoitu ICD-10 -koodilla I20–I25 tai NOMESCO-koodilla FNA/FNC/FNE/FNG00/FNG10/FN1AT/FN1BT/FN1YT tai erityiskorvausoikeusnumero 206/213/280), krooninen sydämen vajaatoiminta (diagnosoitu ICD-10 -koodilla I42–I43/I50/I11.0 tai erityiskorvausoikeusnumero 201) tai eteisvärinä (diagnosoitu ICD-10 -koodilla I48)	verenpainetauti, sepelvaltimotauti tai krooninen sydämen vajaatoiminta: diagnoosi saatu aikavälillä 1996–seurannan alku tai erityiskorvausoikeus saatu aikavälillä 1972–seurannan alku	Hoitoilmoitusrekisteri (HILMO), Kansaneläkelaitoksen (Kela) erityiskorvausrekisteri	Aiempi keuhkokuume	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla J100/J110/J12–J16/J18/J690	diagnoosi saatu yhden vuoden sisällä ennen seurannan alkua	HILMO
				Aiempi lonkkamurtuma	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla S72.0/S72.1/S72.2, ICD-9 -koodilla 820 tai ICD-8 -koodilla 82000/82010/82090/82001/82011/82091	diagnoosi saatu aikavälillä 1972–seurannan alku	HILMO
				Päihteiden väärinkäyttö	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla K86.0/F10–F19/K70, ICD-9 -koodilla 291/292/2940A/2948X/303/304/305/5770D–F/5771C/5771D/5710A/5711A/5712A/5713X tai ICD-8 -koodilla 291/303/304/57700–57708 (tulosityykoodi 33/71/72/73/74/75) tai lääkehoito päihderiippuvuuteen (ATC-koodit N07BB tai N07BC)	diagnoosi saatu aikavälillä 1972–seurannan alku tai ainakin yksi lääkeosto aikavälillä 1995–seurannan alku	HILMO, Kelan reseptitiedosto
Aiempi aivohalvaus	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla I60–I64/I69, ICD-9 -koodilla 430–432/4330A/4331A/4339A/4349A/4340A/4341A/4360 tai ICD-8 -koodilla 430–434	diagnoosi saatu aikavälillä 1972–seurannan alku	HILMO				
Diabetes	Diabeteslääkitys (ATC -koodi A10) tai erityiskorvausoikeusnumero 103	ainakin yksi lääkeosto aikavälillä 1995–seurannan alku tai erityiskorvausoikeus saatu aikavälillä 1972–seurannan alku	Kelan reseptitiedosto, Kelan erityiskorvausrekisteri	Psykoosilääkkeen aikaisempi käyttö	Psykoosilääkkeiden (ATC-koodi N05A, pois lukien litium N05AN01 ja proklooriperatsiini N05AB04) käyttöhistoria	ainakin yksi lääkeosto aikavälillä 1995–yksi vuosi ennen seurannan alkua	Kelan reseptitiedosto
Astma/keuhkohtaumatauti	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla J44–J46 tai erityiskorvausoikeusnumero 203	diagnoosi saatu aikavälillä 1996–seurannan alku tai erityiskorvausoikeus saatu aikavälillä 1972–seurannan alku	HILMO, Kelan erityiskorvausrekisteri	Muiden lääkkeiden käyttö		ainakin yksi lääkeosto kuuden kuukauden sisällä ennen seurannan alkua	Kelan reseptitiedosto
				Masennuslääkkeet	ATC-koodi N06A		
Nivelreuma	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla M05/M06/M45 tai erityiskorvausoikeusnumero 202	diagnoosi saatu aikavälillä 1996–seurannan alku tai erityiskorvausoikeus saatu aikavälillä 1972–seurannan alku	HILMO, Kelan erityiskorvausrekisteri	Epilepsialääkkeet	ATC-koodi N03A		
				Bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet	ATC-koodit N05BA, N05CD tai N05CF		
				Antikoliiniesteraasin estäjät	ATC-koodi N06DA		
Aiempi masennus	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla F32–F34/F38–F39, ICD-9 -koodilla 2961/2968/3004/3011 tai ICD-8 -koodilla 2960/3004/3011	diagnoosi saatu aikavälillä 1972–5 vuotta ennen Alzheimerin taudin diagnoosia	HILMO	Memantiini	ATC-koodi N06DX01		
				Systeemiset bakteerilääkkeet	ATC-koodi J01		



Taustatekijä	Määritelmä	Ajanjakso	Tietolähde
<b>Poissulkukriteerit</b>			
Skitsofrenia, skitsotyyppinen häiriö, harhaluuloisuushäiriö tai kaksisuuntainen mielialahäiriö	Diagnosoitu ICD-10 -koodilla F20–F29/F30–F31, ICD-9 -koodilla 295/2962/2963/2964/2967/297/298/3010/3012 tai ICD-8 -koodilla 295/297/298/2961/2962/2963/2968, 2969/2999/3010/3012	diagnoosi saatu aikavälillä 1972–5 vuotta ennen Alzheimerin taudin diagnoosia	HILMO
Aktiivinen syöpä	Syöpälääkitys ATC-koodilla L01 (pois lukien L01BA01 käyttävät, joilla erityiskorvausoikeus nivelreuman hoitoon) / L02/L03AA/L03AB01/L03AB04/L03AB05/L03AC/L03AX (pois lukien L03AX13) /L04AA10/L04AA34/L04AA18/ L04AX02/L04AX03 (pois lukien henkilöt, joilla erityiskorvausoikeus nivelreuman hoitoon) tai diagnosoitu ICD-10 -koodilla C00–C97 tai NOMESCO-koodilla AAG50/AX, HA0/PJO/QA0/QB0/QC0/QD0/QW0/QX0/WA/WB/WC/WD/WE/WFO/WFO/ZX0	ainakin yksi lääkeosto vuoden sisällä ennen seurannan alkua tai diagnoosi saatu vuoden sisällä ennen seurannan alkua	Kelan reseptitiedosto
Psykoosilääkkeiden käyttö			Kelan reseptitiedosto
Ei-käyttäjät	Psykoosilääkkeiden (ATC-koodi N05A, pois lukien litium N05AN01 ja proklooriperatsiini N05AB04) käyttöä ei aloitettu tutkimusajalla	ei lääkeostoja tutkimuksen seuranta-ajan päättymiseen (31.12.2009 tai 31.12.2014) mennessä	
Diagnoosihetkellä prevalentit käyttäjät	Psykoosilääke (ATC-koodi N05A, pois lukien litium N05AN01 ja proklooriperatsiini N05AB04) käytössä Alzheimerin taudin diagnoosihetkellä	Alzheimerin taudin diagnoosipäivä	
Käytetty psykoosilääkettä vuoden sisällä ennen seurannan alkua	Psykoosilääke (ATC-koodi N05A, pois lukien litium N05AN01 ja proklooriperatsiini N05AB04) käytössä vuoden sisällä ennen seurannan alkua	ainakin yksi lääkeosto vuoden sisällä ennen seurannan alkua	
Pitkäaikainen laitostai sairaalahoitojakso	Yhtäjaksoisesti ≥ 90 vuorokautta sairaala- tai laitoshoidossa	yhden vuoden sisällä ennen seurannan alkua tai seurannan alkaessa	Kelan pitkäaikaishoitopäätökset, HILMO

**Liite 2. Psykoosilääkettä edelleen käyttävien henkilöiden osuus yhden, kahden, kolmen ja neljän vuoden kuluttua lääkkeen käytön aloituksesta Alzheimerin taudin diagnoosivuoden ja käytetyn psykoosilääkkeen mukaan jaoteltuna.**

	Edelleen psykoosilääkettä käyttävien osuus ajanhetkellä käytön aloituksesta (%)				
	puoli vuotta	1 vuosi	2 vuotta	3 vuotta	4 vuotta
<b>Minkä tahansa psykoosilääkkeen yhtäjaksoinen käyttö</b>					
2006 diagnosoidut	69,4	57,8	45,7	36,5	32,4
2011 diagnosoidut	68,4	56,2	40,2	30,8	25,2
<b>Risperidonin yhtäjaksoinen käyttö</b>					
2006 diagnosoidut	64,6	51,0	37,4	30,2	22,8
2011 diagnosoidut	65,4	51,3	34,2	24,9	18,1
<b>Ketiapiinin yhtäjaksoinen käyttö</b>					
2006 diagnosoidut	79,5	72,9	65,0	55,0	53,1
2011 diagnosoidut	74,5	64,7	51,1	42,2	37,2