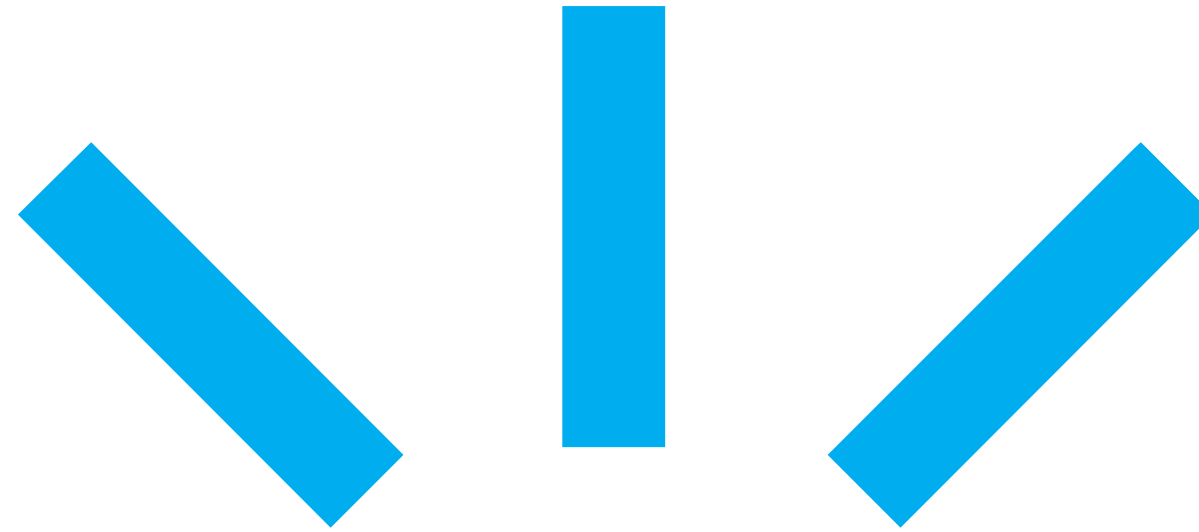




Psykoosilääkkeiden off label käyttö

25.11.2021

Erika Jääskeläinen, Akatemiattutkija, dosentti, psykiatrian erikoislääkäri

erika.jaaskelainen@oulu.fi

Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto;

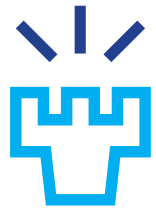
Psykiatria klinikka, OYS; Oulun Psykiatriakeskus



Sisältö



- Mitä on off label -käyttö?
- Psykoosilääkkeiden käyttömäärän muutoksia
- Psykoosilääkkeiden off label käytön teho ja haitat
- Mitä huomioida jatkossa yleislääkärin työssä, psykoosilääkkeiden off label määräämiseen, potilaan ohjeistukseen, seurantaan liittyen?



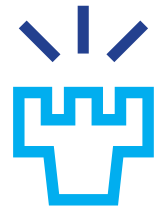
Psykoosilääkkeiden off label käyttö



- Lääkkeen off label käyttö =
lääkkeen määräämistä
muuhun kuin
valmisteyhteenvedossa
mainittuun käyttötarkoitukseen,
muulla annoksella kuin
valmisteyhteenvedossa, tai
muulle ikäryhmälle kuin
valmisteyhteenvedossa.

Psykoosilääkkeiden virallisia indikaatioita Suomessa psykoosien ja bipolaarihäiriön lisäksi:

Ketiapiini	Unipolaarinen masennus	Lisälääkkeenä vaikeaa masennusta sairastaville potilaille, jotka saaneet osittaisen vasteen masennuslääkityksestä monoterapiana
Risperidoni	Käytöshäiriöt	Lapsilla käytöshäiriöihin liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikaiseen (korkeintaan 6 viikkoa) oireenmukaiseen hoitoon älyllisesti jälkeenjääneillä ja kehitysvammaisilla yli 5-vuotiailla
	Alzheimerin taudin dementia	Ikääntyneillä pitkäkestoisten aggressioiden hoito, korkeintaan 6vk ajan
Klooripromatsiini	Vaikeat käytöshäiriöt	
	Nikottelu, Oksentelu	Lyhytaikaisena hoitona
Levomepromatsiini	Kipu	Vaikeiden kiputilojen hoito yksinään tai yhdessä sopivien kipulääkkeiden kanssa
Perfenatsiini	Vaikeat pahoinvointi- ja oksennustilat	
Proklooriperatsiini	Migreeni, huimaus, Ménièreen oireyhtymä, pahoinvointi, oksentelu ja psykosomaattiset häiriöt.	



Psykoosilääkkeiden käyttö on lisääntynyt

V. 2019 psykoosilääkkeitä käytti n. 200 000 suomalaista.

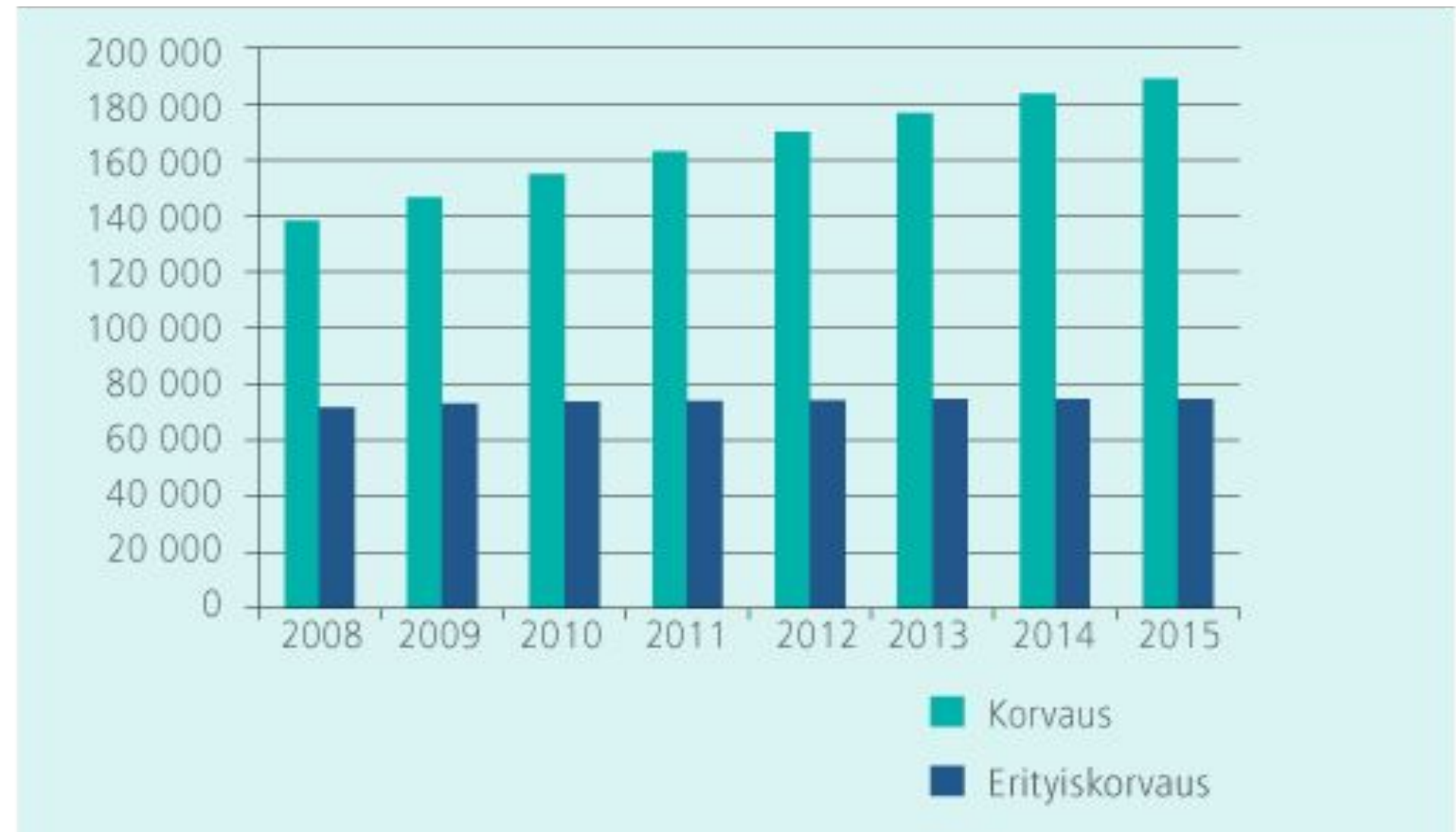
Heistä n 65% ei ollut erityiskorvattavuutta (suurin osa off label käyttöä).

Lähde: Kelasto -tietokanta, Kelan nettisivuilla

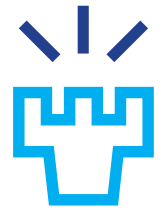
Psykoosilääkkeiden off label käyttö on lisääntynyt viime vuosikymmeninä.

Yleisin off label lääke on ketiapiini, jota määrätään unettomuuteen, ahdistuneisuuteen, myös perusterveydenhuollossa.

Kuvio 4. Psykoosilääkkeistä sairausvakuutuskorvausta ja erityiskorvausta saaneiden määrä tilastotietokanta Kelaston perusteella v. 2008–2015.



Kalliokoski A, Voipio T, Ruokoniemi P.
Psykyklääkkeiden käyttö on muuttunut
2000-luvulla. SIC! Lääketietoa Fimeasta, 2/2016.



Psykoosilääkkeiden käyttö on lisääntynyt

Terveyskeskuslääkärit:

- V.2015
 - 43,5 ketiapiinireseptiä/lääkäri ja
 - 27,4 risperidonireseptiä
- V. 2019
 - 64,4 ketiapiinireseptiä ja
 - 35,5 risperidonireseptiä

	Vuosi 2008	Vuosi 2019
Psykoosilääkkeiden käyttäjät (reseptiostot)	138 155 hlö	202 528 hlö
Ilman erityiskorvattavuutta ostaneiden osuus	48%	65%
Ketiapiinin käyttäjät	46 852 hlö	112 820 hlö
Ilman erityiskorvattavuutta olevien osuus	62%	79%

Psykiatrit:

- V. 2015
 - 80,4 ketiapiinireseptiä/lääkäri ja
 - 43,2 klotsapiinireseptiä
- V. 2019
 - 79,3 ketiapiinireseptiä ja
 - 44,8 klotsapiinireseptiä

Lähde: Kelasto -tietokanta, Kelan nettisivuilla



Psykoosilääkkeiden määräämiskäytännöt Suomessa



Kyselytutkimus Suomessa (Pentinlehto ym. arvioitavana ja Rautio ym. painossa)

- 216 lääkäriä vastasi (pth, tth, esh)
- Suurin osa oli määrännyt off-label psykoosilääkkeitä
- Yleisimmin unettomuuteen ja ahdistuneisuuteen
- Yleisimmin ketiapiinia, (12,5mg-50mg (-100mg))
- 68% koki että enemmän hyötyä kuin haittaa lääkkeestä
- Yleisimpiä haittoja mm. väsymys ja painonnousu
- Metabolia-arvoja seurasi 44% psykiatreista ja 16% muista lääkäreistä

Vastauksissa nostettiin esiin lääkkeettömien hoitojen puute, se että bentsoja haluttiin välttää, se että potilaille on kokeiltu jo monia muita lääkkeitä.



Psykoosilääkkeiden off label käytön teho

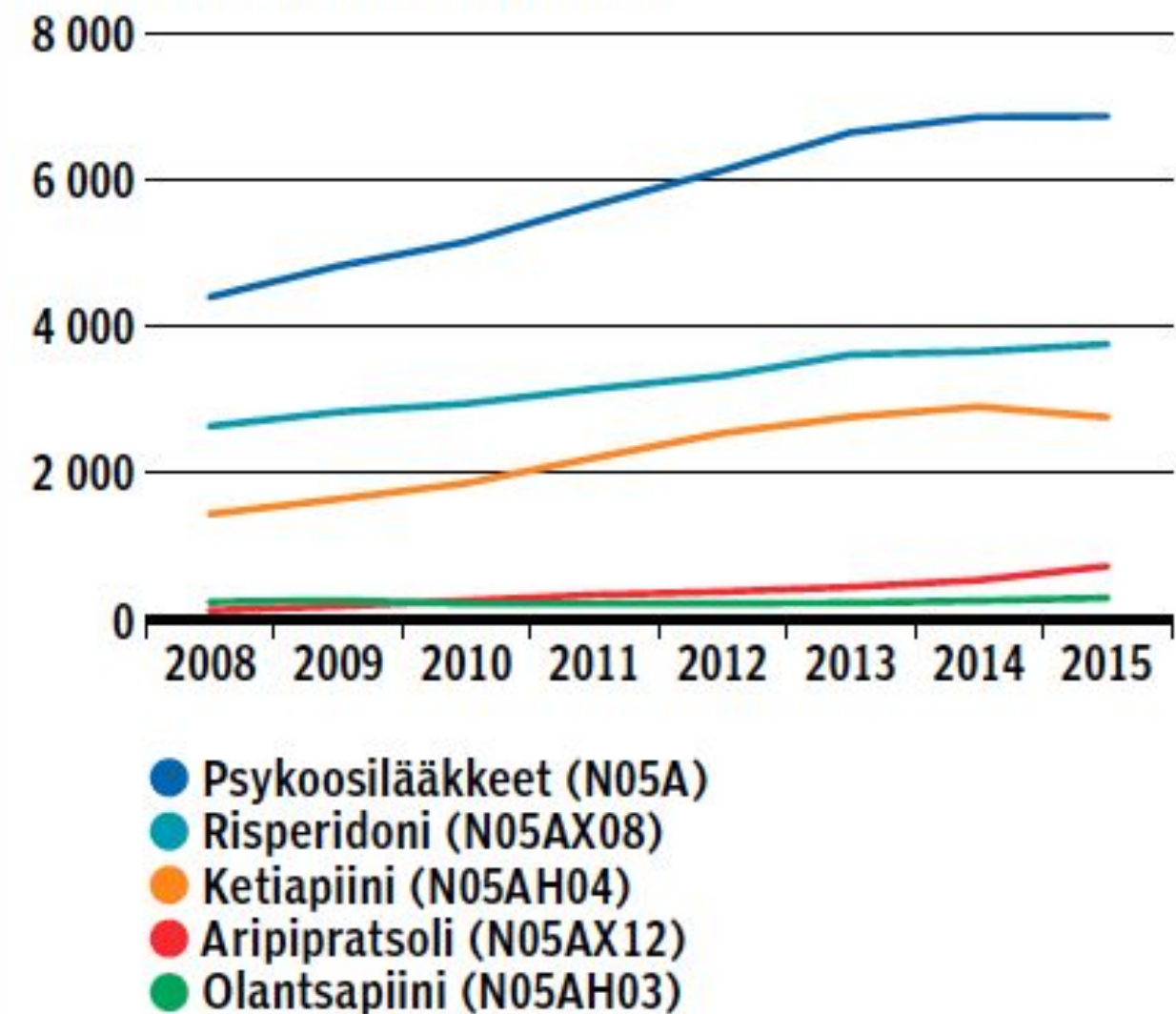
– Lapset ja nuoret

- Psykoosilääkkeistä virallinen käyttöaihe alle 18-vuotiaiden hoitoon: aripipratsolilla, perisiatsiinilla, risperidonilla ja tsiprasidonilla. Uusimpana myös lurasidonilla virallinen käyttöaihe ≥ 13 v.
- Psykoosit ja kaksisuuntainen mielialahäiriö indikaatioina.
- Hoito-ohjeiden mukaan voidaan hoitaa myös TIC-oireita, Touretten oireyhtymää, erilaisia mielialahäiriöitä ja kehityshäiriöihin liittyvää aggressiivisuutta.
- Haittavaikutukset voivat lapsilla ja nuorilla olla voimakkaampia kuin aikuisilla.
- Masennuksen hoidossa antipsykootteja ei ole juurikaan tutkittu lapsilla ja nuorilla.
- V. 2015 n. 11 % psykoosilääkkeitä käyttäneistä alaikäisistä sai lääkkeestään erityiskorvausta

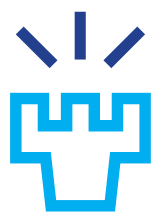
KUVIO 1.

Kaikista psykoosilääkkeistä (N05A) ja yleisimmin käytetyistä psykoosilääkkeistä korvausta saaneet 1-17-vuotiaat vuosina 2008-2015.

Korvauksien saajien lukumäärä



Saastamoinen LK, et al.
Lasten ja nuorten
psykoosilääkkeiden käyttö
kasvussa. Lääkärilehti,
9/2017 vsk 72 s. 575 - 579.



Psykoosilääkkeiden off label käytön teho – tieteellinen näyttö aikuisväestössä

Maglione ym. 2011
Zhou ym. 2019.

++: moderate or high evidence of efficacy
+ : low or very low evidence of efficacy

<u>Ahdistuneisuushäiriöt</u>	
GAD	Ketiapiini ++
Pakko-oireinen häiriö (SSRI:n lisänä)	Risperidoni ++ Aripipratsoli ++ Olantsapiini + Ketiapiini +
PTSD	Risperidoni++ Ketiapiini +
Sosiaalisten tilanteiden pelko	Olantsapiini +
<u>Masennus</u>	
Masennustila – SSIRN/SNRIn lisälääkkeenä.	Aripipratsoli, ketiapiini, risperidoni ++ Olantsapiini ja ziprasidoni +
Masennustila -monoterapiana	Ketiapiini ++
<u>Epävakaa persoonallisuus</u>	Aripipratsoli + Ketiapiini +
<u>Primäärinen unettomuus</u>	Ei juurikaan tutkimuksia tai ei näyttöä
<u>Päihdehäiriöt</u>	Ei näyttöä.
<u>Syömishäiriöt</u>	Ei näyttöä.



Ahdistuneisuushäiriöiden Käypähoito:

- Mainitsee psykoosilääkkeistä vain ketiapiinin, josta Käypähoidon mukaan A –tason näyttö GADin lyhytaikaisessa hoidossa.

Traumaperäisten häiriöiden Käypähoito:

- Risperidoni, aripipratsoli, ketiapiini, olantsapiini saattaa lievittää PTSD:n oireita.

Psykoosilääkkeiden off label käytön teho – ahdistuneisuus



- Ketapiini –monoterapiana
 - 3 RCT:tä, 2248 potilasta (Maneeton ym. 2016)
- Tutkimusnäyttöä vain lyhytaikaisesta hoidosta (joitain kuukausia)
- Hyötyä: GAD oireisiin, masennukseen, unettomuuteen
- Teho näkyy vasta riittävän pitkän hoidoin myötä (jopa 12 vk) ?
- Annossuosituksena 50-150mg (-300mg), huomiota tulee kiinnittää haittoihin (painonnousu, sedaatio kardiometabolisten sairauksien riskitekijöiden (verenpaine, glukoosi- ja rasva-arvot, paino) seuranta
- Olantsapiini mahdollisesti tehokas lisähoitona masennuslääkkeiden rinnalla hoitoresistentissä GADissa.

Psykoosilääkkeet - GAD

Haataja 2017

Maneeton ym. 2016

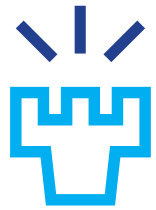
Ahdistuneisuushäiriöiden Käypähoito



- Paras hyöty-haittasuhde tutkimuksissa annoksella 150mg/pv
- NNTH (number needed to harm) pieneni annoskoon mukaan 12 (50mg/pv), 9 (150mg/pv) ja 7 (300mg/pv), uneliaisuutta raportoineiden määrä lisääntyi annoksen kasvaessa.
- Ahdistuneisuushäiriötä sairastavat sietivät ketiapiinia huonommin kuin esim. Bipolaarimasennusta sairastavat.

Ketiapiini - GAD

Haataja I. Syventävien opintojen tutkielma.
Oulun yliopisto. 2017
Gao K ym. 2011
Kreys T-JM & Phan SV 2015



Vain yksi RCT sekä yksi open label tutkimus julkaistu ketiapiinista primäärin unettomuuden hoidossa:

- RCT, n=13
 - tutkimuksen kesto 2 viikkoa,
 - Ketapiiniannos 25mg x1
 - merkittäviä eroja ketiapiiniryhmän ja placeboryhmän välillä ei ollut
- Open label tutkimus, n=18
 - Ketapiini 25-50-75mg
 - unta mittaavat parametrit (unen kesto, unen tehokkuus) paranivat ketiapiiniryhmässä 2 vk seurannassa, tulos säilyi kuuden viikon seurannan kohdalla

Tutkimuksia ja näyttöä sekundaarisen unettomuuden hoidossa enemmän (Aleksi Alastalo, syväritutkielma: <http://jultika.oulu.fi/files/nbnfioulu-201906192571.pdf>)

Tassniyom K, et al. *Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial*. J Med Assoc Thai. 2010 Jun;93(6):729-34

Wiegand MH, et al. *Quetiapine in primary insomnia: a pilot study*. Psychopharmacology 196(2): 337-338

Psykoosilääkkeet -unettomuus



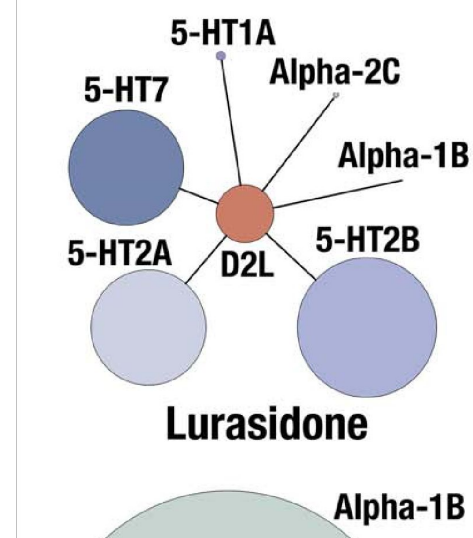
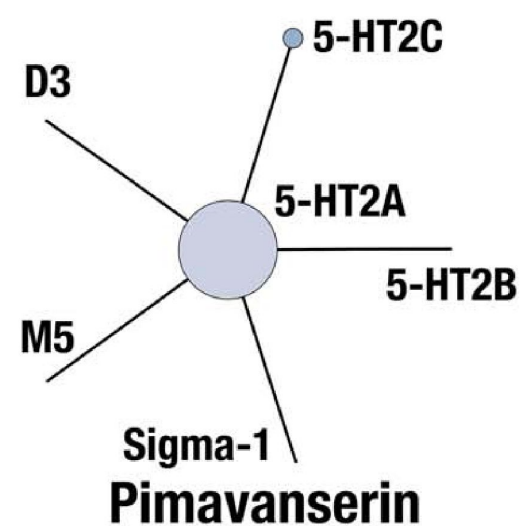
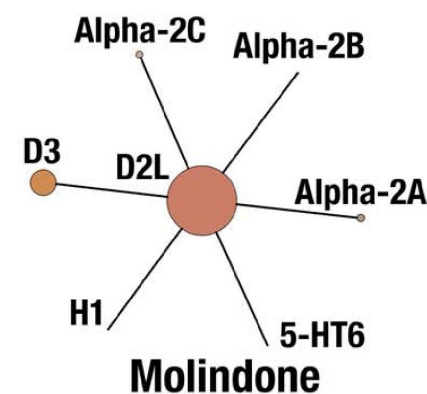
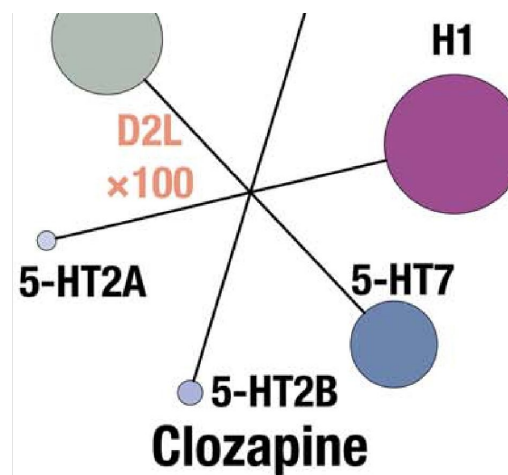
Aikuiset - Unettomuus

- ”Psykoosilääkkeet tulevat kyseeseen vain erityistapauksissa.
- Psykoosilääkkeistä unettomuuden hoidossa on hyvin vähän näyttöön perustuvan lääketieteen kriteerit täyttäviä tutkimuksia.
- Unettomuuden hoidossa eniten käytetty psykoosilääke on ketiapiini. Siitä on jonkin verran tutkimusnäyttöä.
- Psykoosilääkkeiden vaikutusta pitkäaikaisen unettomuuden hoidossa ei ole tutkittu. Ei voida mahdollisten haittavaikutusten takia varauksetta suositella pitkäaikaiseen unettomuuden hoitoon.
- Ketapiinilla saattaa olla tehoa primaarisen unettomuuden lyhytkestoisessa hoidossa C, masennuksen yhteydessä esiintyvässä unettomuudessa C, ja se saattaa olla tehokas myös ikääntyneiden masennuspotilaiden unettomuudessa C.
- Psykoosilääkkeiden käyttö tulee ikääntyneillä rajoittaa vain erityistapauksiin.”

Käypä hoito, Unettomuus

Psykoosilääkkeiden off label käytön haittoja

- Painonnousu
- Väsymys, uneliaisuus
- Hyperglykemia, diabetes, rasva-arvojen nousu
- Suun kuivuminen
- Sydänoireet
- EP –oireet
- Vanhuksilla vakavammat haitat, esim. Kaatumiset, Kuolleisuus, jne.





Psykoosilääkkeiden off label käytön haitat vanhuksilla

Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG ym. (2011). Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review 43.

Jalava SE, Pohjanoksa-Mäntylä M, Puustinen J, Airaksinen M, Dimitrow MS. Psykoosilääkkeiden käyttö iäkkäillä: järjestelmällinen katsaus. Suom Lääkäril 2018;73:1743–8.

- Vanhuksista 3-14% kotona-asuvista ja 40% laitoshoidossa olevista käyttää psykoosilääkettä Suomessa
- Ahdistuneisuuden käypä hoito suositus suosittelee välttämään psykoosilääkkeitä off label vanhusten hoidossa
- kuolleisuus, NNH=87
- aivohaveri (risperidonille, NNH 53)
- ep -oireet (olantsapiinille NNH=10)
- Voisiko koulutus vähentää tarpeetonta psykoosilääkekäyttöä ja haittoja?

Entä pieniannoksisen ketiapiinin haitat?

- Haittoja voi tulla jo pienilläkin annoksilla:
 - Noin 100mg annos ketiapiinia (Carr ym. 2016, Williams ym. 2010):
 - nosti painoa tilastollisesti merkitsevästi 6kk ja 12 kk seurannassa
 - 2 v käytössä mm.: tilastollisesti merkitsevä painonnousu, RR, BMI, rasva-arvot, sokeri
- Kliinisessä työssä potilaat raportoivat pienilläkin annoksilla päiväväsymystä, zombiemaista oloa ja osalla paino nousee.
- Ketapiinilla osuutta myrkytyksissä? (Mainio A et al. 2020)



Carr CN, Lopchuk S, Beckman ME. *Evaluation of the use of low-dose quetiapine and the risk of metabolic consequences: A retrospective review.* Ment Health Clin 2016;6(6):308-13
Mainio A, Kuusisto L, Hakko H, Riipinen P. *Antipsychotics as a method of suicide: population based follow-up study of suicide in Northern Finland.* Nord J Psychiatry. 2020 Nov 20:1-5.
Williams SG, Alinejad NA, Williams JA, Cruess DF. *Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine.* Pharmacotherapy 2010;30(10):1011-5



APSY- Oulu tutkimus, <https://www.oulu.fi/ltk/apsyoulu>

Tavoitteena selvittää ketiapiinin vaikutuksia terveydentilaan:

- Miten terveydentila (psykkiset oireet, kognitiiviset kyvyt, metabolia-arvot, tulehdusmarkkerit) muuttuu ketiapiinin off label aloittavilla potilailla?

APSY Oulu pilotti 2019-2021:

- N=9-10, seuranta 1 vuoden ajan
- Kaikilla ketiapiini, 12,5-50mg, annos ei noussut seurannassa, osa päätyi käyttämään n 3 iltana viikossa
- Osa joutui lopettamaan pian aloituksen jälkeen haittojen vuoksi (mm. väsymys, sydänoireet)
- Unettomuusoireet lievittyivät
- Kokivat sekä hyötyä että haittaa, osa itse oli toivonut nimenomaan ketiapiinia hoidoksi (aiempi hyvä kokemus)
- 6/10 tutkittavasta käytti psykoosilääkettä 3-6 kk seurannassa, 4/9 vielä 1 vuoden kohdalla
- Metabolia-arvoissa ei eroja 1 vuoden kohdalla niillä jotka käyttivät vs. eivät käyttäneet enää ketiapiinia



Ylitalo ym. käsikirjoitus

APSY Oulu pilotti 2019-2021:

Suurin osa tutkittavista (8/10) koki hyötyä ketiapiinista lääkehoidon ensimmäisten kuukausien aikana:

- unettomuusja ahdistuneisuus lievittyi

Kaikilla jonkinlaisia haittoja:

- päänsärky, väsymys, pökkerö olo

”on ollut hyvä lääke, vihdoinkin joku lääke joka on sopiva, nukun paremmin, päiväaikainen jaksaminen on parempaa”

”pyysin lääkärää aloittamaan lääkkeen, koska olen sitä käyttänyt aiemminkin ja se auttoi niin hyvin”

Ylitalo ym. käsikirjoitus





Kliiniset näkökulmat - psykoosilääkkeiden off label käyttö



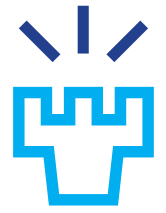


Kliiniset näkökulmat

Miksi

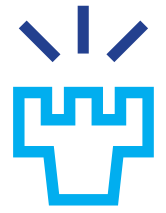
**psykoosilääkkeiden
off label käyttö on
yleistynyt?**

- Havaittu teho monissa häiriöissä.
- Perusterveydenhuoltoon levinnyt käytäntö psykiatreilta.
- Kliinisessä työssä havaitut hyödyt kannustaneet käyttämään. Entä haitat?
- Usein moniongelmaisia potilaita?
- Silloin kun hoitohistoriaa jo on, kun muut hoidot eivät auta.
- Hyötyjen, haittojen puntarointi
- Psykiatriin konsultaatio?



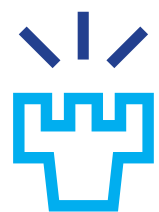
Kliiniset näkökulmat - mitä huomioida potilastyössä?

- Huoleellinen potilasvalinta
- Riittävä potilaan tutkiminen, psykiatrinen ja somaattinen
- Potilaan informoiminen (off label käyttö, oletettavat hyödyt ja haitat)
- Lääkkeen käytön ohjeistus, lääkkeen käytön pituuden ohjeistus
- Tehon/Psyykkisen voinnin seuranta
- Haittojen, somatiikan seuranta
- ☐ yleensäkin seuranta
- Entä lääkkeen lopetus?



Kliiniset näkökulmat - mitä huomioida potilastyössä?

- Erityisesti lapsilla ja nuorilla ja vanhuksilla:
 - erityisen huolellinen arvio,
 - haittojen/riskien arvio,
 - seurannan suunnittelu, sopiminen ja toteutus,
 - käytön pitäminen mahdollisimman lyhyenä



Ehdotus somatiikan seurannaksi myös psykoosilääkkeiden off label käytössä

	Aloituksessa	1kk kuluttua	2kk kuluttua	3kk kuluttua	6 kk välein	Vuosittain
Paino	X	X	X	X	X	X
Vyötärön ympärys	X	X	X	X	X	X
RR ja syke	X	X		X		X
Paastosokeri	X			X	X	X
Lipidit (kol, LDL, HDL, trigly)	X			X		X
EKG	X			X		X
ALAT	X			X		X
PVK	X			X		X

Painon seurannan suoritus Skitsofrenia -käypähoidossa viikoittain ensimmäisten 6 vk ajan.

Miksi seuranta kuten psykooseissa?

1. Somaatiikan, metabolian muutoksia liittyy jo perussairauteen unettomuuteen, ahdistuneisuuteen, masennukseen
2. Potilasturvallisuusnäkökulma: Kun on viitteitä siitä, että pienehköillä annoksillakin metaboliahaittaa voi tulla, ja kun miniannoksia ei ole tutkittu
3. Antaa mahdollisuuden hoitovasteenkin systemaattiseen seurantaan



Alle 13v. seuranta

TAULUKKO. Risperidonin ja tsiprasidonin viralliset käyttöaiheet alle 13-vuotiailla Duodecimin Lääketietokannan mukaan ja suositus lasten ja nuorten psykoosilääkehoidon seurannasta (7).

Lääkeaine	Virallinen käyttöaihe	Psykoosilääkehoidon seuranta
Risperidoni	Käytöshäiriöihin liittyvien pitkäkestoisten aggressioiden lyhytaikainen (korkeintaan kuusi viikkoa) oireenmukainen hoito älyllisesti jälkeenjääneillä ja kehitysvammaisilla yli viisivuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on vahvistettu DSM IV -kriteerien mukainen diagnoosi ja joilla esiintyy merkittävää aggressiivisuutta sekä muuta tuhoavaa käyttäytymistä, joka edellyttää lääkehoitoa. Lääkehoidon tulee olla osa laajempaa psykososiaalista ja kasvatuksellista hoito-ohjelmaa. Suositellaan, että tällaisten käytöshäiriöiden hoitoon risperidonia määräävät vain lastenneurologit, lastenpsykiatrit, nuorisopsykiatrit tai lasten ja nuorten käytöshäiriöihin hyvin perehtyneet lääkärit.	Aloitusvaiheessa: Kasvu, painoindeksi Verenpaine, syke EKG S-prolaktiini TVK, fP-Gluk, S-Na, S-K, S-Alat, fP-Kol, fP-Kol-HDL, fP-Kol-LDL, fP-Trigly Seurannassa: Hoidon alussa paino viikoittain. Mikäli ensimmäisten kuukausien aikana ei muutoksia, seuranta kolmen kuukauden välein. Kuukausi aloituksesta EKG, S-Alat
Tsiprasidoni	Aikuisten ja 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikeiden maanisten tai sekamuotoisten sairausjaksojen hoito. Painoon perustuvaa enimmäisannosta ei saa ylittää, koska turvallisuusprofiilia suuremmalla annoksella ei ole varmistettu ja tsiprasidoniin liittyy annoksesta riippuva QT-ajan piteneminen.	Kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen vuosittain laboratoriokokeet kuten aloitusvaiheessa.

Kakko ja Pihlakoski 2019
Duodecim, Pääkirjoitus:
Miten hoidat turvallisesti?
Lasten psykoosilääkkeiden
käyttö lisääntyy, mutta
lääkehoidon seuranta ei
pysy perässä



Johtopäätökset



- Psykoosilääkkeiden off label käyttö on lisääntynyt
- Lisätutkimukset ovat tarpeen, erityisesti pitkäaikaisvaikutuksista sekä pienellä annoksella käytön vaikutuksista
- On tarve tiedolle ja ohjeistuksille
- Somatiikan ja haittojen seuranta tulee kohentaa myös off label käytössä
- Muita kuin lääkkeellisiä hoitoja tulisi olla tarjolla nykyistä enemmän



Kiitos!

***Kysymyksiä?
Kommentteja?***

***Voit myös laittaa viestiä:
erika.jaaskelainen@oulu.fi***



Viitteitä

- Coventry PA, Meader N, Melton H, Temple M, Dale H, Wright K, Cloitre M, Karatzias T, Bisson J, Roberts NP, Brown JVE, Barbui C, Churchill R, Lovell K, McMillan D, Gilbody S. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. PLoS Med. 2020 Aug 19;17(8):e1003262.
- Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ ym. (2011). Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. The Journal of Clinical Psychiatry 72(8): 1063–1071.
- Haataja I. Psykoosilääkkeiden hyödyt ja haitat ahdistuneisuushäiriöissä. Syventävien opintojen tutkielma. Oulun yliopisto. 2017: <http://jultika.oulu.fi/Record/nbnfioulu-201802271267>
- Kreys T-JM & Phan SV (2015). A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. Pharmacotherapy 35: 2.
- Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG ym. (2011). Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review 43.
- Williams T, McCaul M, Schwarzer G, Cipriani A, Stein DJ, Ipser J. Pharmacological treatments for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Acta Neuropsychiatr. 2020 Aug;32(4):169-176.
- Zhou DD, Zhou XX, Lv Z, Chen XR, Wang W, Wang GM, Liu C, Li DQ, Kuang L. Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. J Psychiatr Res. 2019 Apr;111:51-58.