

MAIJA PIHLAJAMÄKI

FT, dosentti, neurologian erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

## LISDEKSAMFETAMIINI

Elvanse 30 mg, 50 mg ja 70 mg  
kova kapseli, Shire

Lisdeksamfetamiinia voi käyttää vähintään 6-vuotiaiden lasten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon yhtenä osana kattavaa hoito-ohjelmaa, jos vaste metyylifenidaattihoitoon on osoittautunut riittämättömäksi. Hoito pitää toteuttaa lasten ja nuorten käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

**A**ktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) keskeiset oireet ovat tarkkaamattomuus, yliaktiivisuus ja impulsiivisuus. Oireita esiintyy pitkäkestoisesti useissa eri tilanteissa, ja ne haittaavat lapsen jokapäiväisiä toimintoja ja normaalia kehitystä. Suomessa käytetty ICD-10-tautiluokitus edellyttää myös, että ADHD alkaa viimeistään 7 vuoden iässä.

ADHD on sairaudeksi luokiteltu neuropsykiatrinen häiriö, jonka kehittymiseen vaikuttavat sekä perinnölliset että ympäristötekijät. Mahdollisia alttiusgeenejä on löydetty muun muassa dopamiinin aineenvaihduntaa säätelevien geenien joukosta (esimerkiksi dopamiini-4-reseptorigeeni DRD4). Kvantamistutkimuksissa ADHD-potilaiden ja verrokkien välillä on havaittu aivojen harmaan ja valkean aineen rakenteellisia muutoksia, toiminnallisia muutoksia otsa- ja päälakilohkon, tyvitumakkeiden ja pikkuaivojen muodostamissa hermoverkoissa sekä neurokemiallisia muutoksia aivojen dopaminergisessä toiminnassa.

Lisdeksamfetamiini (Elvanse) kuuluu samaan keskushermostoa stimuloivien sympatomimeettien ryhmään kuin esimerkiksi metyylifenidaatti ja atomoksetiini. Amfetamiinin ja sen johdannaisien terapeuttista vaikutustapaa ADHD:ssä ei täysin tunneta, mutta niiden ajatellaan lisäävän dopamiinin ja noradrenaliinin vapautumista sekä estävän kyseisten välittäjäaineiden takaisinottoa hermosoluihin. Atomoksetiini ei ole amfetamiinijohdos, ja se vaikuttaa lähinnä noradrenaliinijärjestelmään.

Käypä hoito -suosituksen mukaan ADHD:n hoitoon kuuluvat aina potilas- ja omaisneuvonta sekä muut yksilölliset tukitoimet ja hoitomuodot, esimerkiksi koulujärjestelyt, erityisterapeuttien antama ohjaus ja kuntoutus sekä sosiaalitoimen tuki. Lääkehoitoa voidaan harkita, kun asianmukaiset diagnostiset kriteerit täyttyvät eikä kattavista psykososiaalisista toimista ole ollut riittävästi apua.

Lisdeksamfetamiini on tarkoitettu ADHD:n hoitoon osana edellä mainittua kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille lapsille, kun vaste aikaisempaan metyylifenidaattihoitoon on katsottu riittämättömäksi.

Aloitussannos on 30 mg ja enimmäisannos 70 mg kerran vuorokaudessa aamuisin, ennen kouluun menoa otettuna joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

## Farmakologia

Lisdeksamfetamiini on inaktiivinen aihiolääke, joka imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja hajoaa deksamfetamiiniksi.

Ruoka hidastaa lisdeksamfetamiinikapseleiden imeytymistä ja siten huippupitoisuuden ajankohtaa ( $T_{max}$ ), mutta se ei vaikuta kerta-annoksen jälkeen havaittuun huippupitoisuuteen eikä kokonaisaltistukseen.

ADHD:tä sairastavilla 6–12-vuotiailla lapsilla lisdeksamfetamiinidimesilaatin  $T_{max}$  oli noin 1 tunti ja lääkkeen vaikutuksista vastaavan deksamfetamiinin  $T_{max}$  noin 3,5 tuntia yhden tyhjään mahaan annetun 30 mg:n, 50 mg:n tai 70 mg:n annoksen jälkeen.

Pääosa lisdeksamfetamiinista erittyy virtsaan. Lisdeksamfetamiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin alle 1 tunti ja deksamfetamiinin 11 tuntia.

(Lis)deksamfetamiinin farmakokinetiikka on lineaarista annosvälillä 30–70 mg, ja sen katsotaan olevan samanlaista ADHD:tä sairastavilla lapsilla (6–12-vuotiailla) ja nuorilla (13–17-vuotiailla) sekä terveillä aikuisilla.

## Teho

Lisdeksamfetamiinin tehoa ja turvallisuutta on selvitetty yhdeksässä kontrolloidussa tutkimuksessa, joista kolme on tehty 6–12-vuotiailla lapsilla, yksi 13–17-vuotiailla nuorilla ja yksi 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Lisäksi neljä kontrolloitua tutkimusta on tehty ADHD-kriteerit täyttäneillä aikuisilla.

Eurooppalaisessa SPD489-325-avaintutkimuksessa lisdeksamfetamiini osoittautui tehokkaammaksi kuin lumelääke (**taulukko 1**). Tutkimus kesti 7 viikkoa, ja siinä arvioitiin 336 iältään 6–17-vuotiasta potilasta. ADHD:n

ydinoireiden mittarina käytettiin ADHD-RS-IV-arviointiasteikkoa. Kokonaispisteiden keskimääräinen vähennys lähtötilanteesta oli lisdeksamfetamiinia saaneilla potilailla 18,6 pistettä ( $p < 0,001$ ). Lisdeksamfetamiinia saaneista tutkittavista 75 % osoitti paranemisen merkkejä toiminnallisella Clinical Global Impression-Improvement-asteikolla (CGI-I) mitattuna. Myös lasten koulumenestys parani, kun tätä arvioitiin lasten terveyteen liittyvän elämänlaatumittarin (Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile – Child Edition, CHIP-CE:PRF) Achievement Domain -osiolla.

Samankaltaisia tuloksia on saatu myös Yhdysvalloissa tehdyistä lumekontrolloidusta tutkimuksista.

## Haittavaikutukset

Lisdeksamfetamiinihoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset ovat pääasiassa stimulanttien käyttöön yleisesti liittyviä haittavaikutuksia.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat vähentynyt ruokahalu, painonlasku, ylävatsakipu, suun kuivuminen, päänsärky sekä unettomuus. Yleisiä haittavaikutuksia ovat muun muassa takykardia ja verenpaineen nousu. Stimulantteja ei pidä käyttää potilaille, joilla on sydämen rakennepoikkeamia, sydänlihassairaus, vakavia rytmihäiriöitä tai muita vakavia kardiologisia ongelmia. Lisäksi haittavaikutuksina on kuvattu erityyppisiä psyykkisiä häiriöitä, joiden frekvenssi vaihtelee melko harvinaisesta yleiseen.

Suurempiin lisdeksamfetamiiniannoksiin liittyi tutkimuksissa suurempaa painonlaskua. Esimerkiksi 4 viikon kestoisessa tutkimuksessa 6–12-vuotiailla lapsilla painonlasku oli 0,4 kg, 0,9 kg ja 1,1 kg potilailla, jotka olivat vastaavasti saaneet 30 mg, 50 mg ja 70 mg lisdeksamfetamiinia. Lumelääkettä saaneiden lasten painon sijaan nousi samassa ajassa 0,5 kg. Jatkuva hoito voi hidastaa kasvunopeutta.

Elvanse-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 4.6.2013. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Suomenkielinen valmisteyhteenveto on Fimean verkkosivuilla osoitteessa [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

Kaikkiin stimulantteihin, mukaan lukien lisdeksamfetamiini, liittyy päihdekäytön, muun väärinkäytön ja riippuvuuden riski, joka on otettava tarkoin huomioon tätä lääkettä määrättäessä.

### Pohdinta

Myyntiluvallisista stimulanteista Suomessa on tällä hetkellä kaupan metyyliifenidaatti- ja atomoksetiinivalmisteita. Lisdeksamfetamiini tuo uuden hoitovaihtoehdon näiden valmisteiden ja erityisluvalla määrättävän deksamfetamiinin rinnalle.

Lisdeksamfetamiinia määrätään huumereseptillä. Hoito pitää toteuttaa lasten ja nuorten käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa, ja lääkehoidon aloitusta koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen tai nuoren oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste sekä lääkkeen päihde- ja väärinkäytön mahdollisuus on arvioitu tarkoin.

Kun lääkehoito kohdennetaan oikein ja toteutetaan osana yksilöllisesti räätälöityä ADHD:n hoitokokonaisuutta, se voi edesauttaa lapsen ja hänen lähipiirinsä tavallista arkipäivän pärjäämistä ja normaalia kehitystä. ■

### Kirjallisuutta

*ADHD (aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, lapset ja nuoret). Käypä hoito -suositus (päivitetty 8.10.2013). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).*

*Coghill D, ym. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23: 1208–18.*

*Juva K, ym., toim. Kliininen neuropsykiatria. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2011.*

**Taulukko 1.** SPD489-325-tutkimuksen tulokset päätetapahtuman<sup>1</sup> kohdalla.

	Lisdeksamfetamiini	Lume	Metyyliifenidaatti
<b>Muutos ADHD-RS-IV-pisteissä</b>			
Pienin neliösumma, keskiarvo	-24,3	-5,7	-18,7
p-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001
<b>Hoitovasteen saaneet</b>			
Vastetta osoittavat potilaat <sup>2</sup>	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
p-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001
<b>CGI-I-vastetta osoittaneet</b>			
Paranemista osoittavat potilaat <sup>3</sup>	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
p-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001
<b>Muutos CHIP-CE:PRF Achievement Domain -mittauksessa</b>			
Pienin neliösumma, keskiarvo	9,4	-1,1	6,4
p-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001

<sup>1</sup> Päätetapahtuma = viimeinen hoidon aikainen, lähtötasokäynnin jälkeinen annoksen optimointi- tai ylläpitovaiheen tutkimuskäynti, josta on käypä arvo

<sup>2</sup> Vaste määritetään ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden  $\geq 30$  %:n laskuksi lähtötilanteeseen verrattuna

<sup>3</sup> Paraneminen = "erittäin paljon parempi" tai "paljon parempi"