

Eija Kalso ja Reina Roivainen

Kannabis epilepsian lisäläkkeenä – onko näyttöä?

Kannabidioli lisäläkkeenä vähentää epilepsia-kohtauksia varhaislapsuudessa alkavissa tietyissä harvinaisissa ja vaikeissa epilepsiaoireyhtymissä. Perustutkimuksessa tehdyt havainnot sekä yksittäisten potilaiden hyvät kokemukset muun muassa epilepsian hoidossa ovat nousseet hakukoneiden listauksessa korkealle (1,2). Suuren yleisen ja median kiinnostus kannabinoidien lääketieteelliseen käyttöön on voimakasta, vaikka näyttö tehosta ja turvallisuudesta vielä puuttuukin. Taustalla vaikuttaa myös vahvasti voittoa odottava kannabisteollisuus.

Uusia tehokkaita epilepsian lääkehoitoja ja myös eri epilepsiaoireyhtymien etiologian mukaisia hoitoja tarvitaan, koska vajaalla kolmasosalla epilepsiaa potevista sairaus jatkuu vaikeana asianmukaisesta läkehoidosta huolimatta (3). Käytössä olevat epilepsialääkkeet eivät sovi kaikille. Epilepsialääkkeillä on keskushermosto- ja muita haittavaikutuksia, jotka korostuvat suurilla annoksilla ja monilääkehoidossa (4).

Endokannabinoidit (esimerkiksi anandamidi ja 2-AG) osallistuvat monenlaisten keskushermoston toimintojen säätelyyn pääasiassa CB_1 -reseptorien välityksellä (5). Endokannabinoidit säätelevät hermosolujen ärtyvyyttä ja vaikuttavat epileptisten kohtausten syntyyn, voimistumiseen ja leviämiseen. Alustavien tutkimusten mukaan epilepsiapotilailla voi esiintyä häiriöitä endokannabinoidijärjestelmässä. Ohimolohkoepilepsiaan sairastuneiden potilaiden selkäydinnesteestä on muun muassa mitattu terveitä pienempiä anandamidipitoisuuksia (6). Prekliinisten tutkimusten tulokset ovat ol-

leet jossain määrin ristiriitaisia: CB_1 -reseptorin agonistit ovat joko lisänneet tai vähentäneet epileptisten kohtausten määrää tai eivät ole vaikuttaneet niihin (7).

Kannabidioli on Cannabis sativan runsain ei-päihdyttävä kannabinoidi. Se on osoitettu tehokkaaksi useissa prekliinisissä epilepsiamalleissa (8). Toisin kuin Cannabis sativan psykoaktiivinen kannabinoidi, Δ^9 -THC, kannabidioli on heikko CB_1 :n agonisti, ja sen vaikutukset välittyvät usean muun mekanismin kautta, esimerkiksi TRPV1 (kapsai-siini) ja $5-HT_{1A}$ (serotoniini) -reseptorien aktivaation sekä

Kannabidioli näyttää vähentävän epilepsia-kohtauksia ainakin tietyissä lapsuusiällä alkavissa vaikeahoitoisissa oireyhtymissä

adenosiinin takaisinoton eston välityksellä (8). Myös osa anandamidin vaikutuksista välittyy TRPV1:n kautta. Odotetun tehon ja psykoaktiivisten vaikutusten puuttumisen vuoksi kannabidioli on ollut epilepsialääkekehityksen pääkohde kannabinoidiryhmässä.

Miten tehokas kannabidioli on vaikeassa epilepsia-kohtauksissa? Tuoreessa systemoidussa katsauksessa (9) oli mukana kuusi satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta. Aikuispotilaiden hoitoresistentistä epilepsiasta oli tehty kolme pientä tutkimusta (12–15 potilasta/ryhmä), joten niistä ei voi tehdä vahvoja päätelmiä. Hyötyä näytti löytyvän tietyissä erityisen vaikeahoitoisissa varhaislapsuudessa alkavissa epilepsiaoireyhtymissä. Dravet'n oireyhtymä ja Lennox–Gastaut'n oireyhtymä luetaan epileptisiin ja kehityksellisiin enkefalopatioihin. Niiden osuus lapsuusiän epilepsioista on noin 5 % (10,11). Näissä vaikea epilepsia itsessään vaikuttaa myös kehityksen taantumiseen. Devinskyn (12) tutkimuksessa verrattiin kan-

nabidiolia (20 mg/kg/vrk) lumelääkkeeseen 120:llä hoitoresistenttiä Dravet'n oireyhtymää sairastavalla lapsella tai nuorella. Kolmen potilaan kohtaukset loppuivat täysin, lumeryhmässä ei kenelläkään. Kannabidiolia saaneista 43 %:lla kohtausten määrä puolittui, mutta lumeryhmässä vain 27 %:lla. Thiele ym. (13) vertasivat myös kannabidiolia (20 mg/kg/vrk) lumelääkkeeseen 171:llä hoitoresistenttiä Lennox–Gastaut'n oireyhtymää sairastavalla lapsella tai nuorella. Viisi potilasta 86:sta tuli kohtauksettomaksi, lumeryhmässä ei kukaan. Aktiivihoidoa saaneista 44 %:lla kohtausten määrä puolittui, lumeryhmässä 24 %:lla. GW Pharmaceuticalin tutkimuksessa (14) 225 Lennox–Gastaut'n oireyhtymää sairastaneella potilaalla kannabidioli 10 mg/kg/vrk puolitti kohtausten määrän 37 %:lla, 20 mg:n vuorokausiannos 42 %:lla. Lumeryhmässä 17 %:lla kohtausten määrä puolittui.

Kaikki kolme yllä mainittua tutkimusta kestivät 14 viikkoa. Tänä aikana yleisiä haittoja olivat muun muassa uneliaisuus (36 %), ripuli (31 %), uupumus (20 %), oksentelu (15 %) ja voimatomuus (13 %). Vuosia kestävä hoidon vaikutuksista ei ole tietoa. Tämä on erityisen oleellinen kysymys lasten ja nuorten hoidossa, koska endokannabinoidijärjestelmällä on tärkeä osuus aivojen kehityksessä. Toisaalta, myös epileptiset kohtaukset vaikuttavat aivojen kehitykseen.



EIJA KALSO, LKT, professori,
ylilääkäri,
Kipuklinikka, HYKS ja Helsingin
yliopisto



REINA ROIVAINEN, dosentti,
osastonylilääkäri,
Neurokeskus, HYKS

SIDONNAISUUDET

Eija Kalso: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pierre Fabre, Gruenenthal)

Reina Roivainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Eisai, UCB Pharma, Orion, Sandoz), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis)

Kannabidioliin liittyy huomattavia farmakokineettisiä ongelmia. Sen metabolia on monimuotoinen ja biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna alle 10 % (7). Se metaboloituu usean CYP-entsyymin (CYP3A4, CYP2C9 ja CYP2C19) välityksellä. Sillä on todennäköisesti aktiivisia metaboliitteja, ja sen eliminaation puoliintumisaika on 18–32 tuntia. Plasmapiitoisuudet vaihtelevat suuresti. Kannabidioli on voimakas edellä mainittujen CYP-entsyymien estäjä, ja sen tiedetään estävän muun muassa klobatsaamin, topiramaatin, tsonisamidin ja eslikarbatsepiinin metaboliaa (15).

Kannabidioli on vaikutusmekanismiltaan mielenkiintoinen mutta farmakokineettisesti vaikea lääke, joten parempia molekyyliä tarvitaan. Toisin kuin Δ^9 -THC, kannabidioli ei todennäköisesti aiheuta riippuvuutta, koska sillä ei tavallisesti ole päihdyttäviä vaikutuksia. Kannabidioli näyttää vähentävän epilepsiakohtauksia ainakin tietyissä lapsuusiällä alkavissa vaikeahoitoisissa oireyhtymissä. Tässä potilasryhmässä hyöty suhteessa haittoihin puoltaa hoidon kokeilua. Suuri osa erityisesti aikuisten vaikeahoitoisista epilepsioista on tyyppiltään paikallisalkuisia. Näissä epilepsiatyypeissä näyttö kannabidiolin tehosta on toistaiseksi heikkoa. Laadukkaita satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia tarvitaan. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015;373:1048–58.
2. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:783–6.
3. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:g254.
4. Perruca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11:792–802.
5. Laine P, Korpi E. Kannabis tulee kaapista. *Suom Lääkäril* 2012;67:417–21.
6. Romigi A, Bari M, Placidi F, ym. Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:768–72.
7. Hill AJ, Hill TDM, Whalley BJ. The development of cannabinoid based therapies for epilepsy. Kirjassa: Murillo-Rodríguez E, Onaivi ES, Darmani NA, ym. toim. Endocannabinoids: molecular, pharmacological, behavioral and clinical features. Sharjah, United Arab Emirates: Bentham Science 2013, s. 164–204.
8. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, ym. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55:791–802.
9. Stockings E, Zagic D, Campbell G, ym. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1–13.
10. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 2018;39:403–14.
11. Gataulina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017; 44:58–64.
12. Devinsky O, Cross JH, Laux L, ym. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–20.
13. Thiele E, Marsh ED, French JA, ym. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:1085–96.
14. GW pharmaceuticals announces second positive phase 3 pivotal trial for Epidiolex (cannabidiol) in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. GW Pharmaceuticals 26.9.2016. www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex.
15. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, ym. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017;70:313–8.