

Kannabiszszármazékok használatának gyakorisága gyulladásgátló bélbetegségben

Xantus Gábor dr.¹ ■ Gyarmathy V. Anna dr.^{2, 3}

¹Cardiff University, Cardiff, Egyesült Királyság

²EpiConsult Biomedical Consulting and Medical Communication Agency, Dover, DE, Amerikai Egyesült Államok

³Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Amerikai Egyesült Államok

Gyulladásgátló bélbetegségben (IBD) a fájdalomérzés komplex szomatikus és pszichés jelenség. Ez utóbbi komponens pontosabb megértése segíthet a megfelelő kezelési stratégia megállapításában. A szorongásos hangulati zavarok és egyes maladaptív viselkedési minták (dohányzás és alkoholfogyasztás) előfordulási gyakorisága jól dokumentált IBD-ben, a kannabiszhasználat hatása ugyanakkor kevésbé ismert. A szerzők szisztematikus áttekintést végeztek annak megértéséhez, hogy vajon magasabb-e a marihuánahasználat gyakorisága felnőtt IBD-s betegek között egészséges kontrollpopulációhoz viszonyítva, és ha igen, akkor melyek a szerhasználat legfontosabb jellemzői. A kutatási periódust szándékosan az elmúlt 7 évre korlátoztuk, ugyanis 2013-tól jelentős változások álltak be a kannabinoidok jogi és orvosi megítélésében az USA-ban. Öt elsődleges és több másodlagos adatbázisban kutattunk előre meghatározott kulcsszavak segítségével 2013 óta teljes szöveggel megjelent, angol nyelvű felnőtt IBD-s populációt vizsgáló epidemiológiai tanulmányok vonatkozásában. 143 rekord közül 7 cikk felelt meg a beválogatási kritériumoknak. Eredményeink szerint a kannabiszhasználat gyakorisága IBD-ben szenvedő felnőtt betegek körében valószínűleg magasabb, mint a kontrollpopulációban: a „valaha, bármikor” használók aránya 54–70% között változott (szemben a 46–60% gyakorisággal a kontrollcsoportban), míg az „aktív használók” esetén a gyakoriság 6,8–25% között változott (vs. a kontrollcsoportban tapasztalt 8,6–14%-kal). A prevalenciaadatok széles variabilitása arra utal, hogy a beválogatott epidemiológiai tanulmányok valószínűleg vagy nem voltak megfelelően tervezve, vagy jelentős heterogenitással bírtak. A pszichés tényezők ellentmondásos mintája azt sugallja, hogy a kannabinoidok egyes esetekben ronthatták, más esetben valószínűleg javították bizonyos prominens tünetek megélését. Javasoljuk ezért, hogy a valós prevalencia megállapítása érdekében a keresztmetszeti vizsgálatok mellé ismételt pszichometriai vizsgálatokon alapuló vizsgálatok is bekerüljenek a további kutatásba. *Orv Hetil.* 2021; 162(12): 443–448.

Kulcsszavak: kannabinoidok, orvosi kannabisz, prevalencia, IBD, gyulladásgátló bélbetegségek

Cannabis use among patients with inflammatory bowel disease

Pain perception in inflammatory bowel disease (IBD) is beyond a purely somatic process. In-depth understanding of psychological elements might enable more effective management in this patient group. Anxiety disorders and certain maladaptive coping strategies like smoking and alcohol consumption are well-documented in IBD, unlike the scarcely researched cannabis use. The authors designed a systematic review, to investigate if the prevalence of cannabis use is higher in IBD than in unselected controls. The research window was intentionally set to cover for the past 7 years, as in 2013 major legislative changes took place in the cannabis decriminalisation process in the United States. 5 primary and several secondary databases were researched with a pre-formulated algorithm registered at PROSPERO for full text epidemiological studies published in English language involving adult IBD patients. Out of 143 records, 7 articles met the in/exclusion criteria. Our results suggest that cannabis use among adult patients with IBD is likely to be higher than in the unselected control population. The proportion of “ever” users varied from 54% to 70% (vs. 46–60% in the control group); and for ‘active users’, the prevalence ranged between 6.8% to 25% (vs. 8.6–14% in the control group). The wide variability in prevalence data suggests that the selected epidemiological studies were either inappropriately designed or were too heterogeneous (or both). The contradictory pattern of psychological factors suggests that cannabinoids might improve or worsen IBD depending on case by case basis. We therefore opine that in addition to cross-sectional papers, studies based on repeated psychometric analysis are needed to establish the real prevalence and inform cannabinoid prescription and holistic management in inflammatory bowel disease.

Keywords: cannabinoids, medical cannabis, prevalence, IBD, inflammatory bowel disease

Xantus G, Gyarmathy VA. [Cannabis use among patients with inflammatory bowel disease]. *Orv Hetil.* 2021; 162(12): 443–448.

(Beérkezett: 2020. augusztus 4.; elfogadva: 2020. augusztus 24.)

Rövidítések

AIDS = (acquired immunodeficiency syndrome) szerzett immunhiányos tünetegyüttes; AMD = (anxiety mood disorders) szorongásos hangulati rendellenességek; CBD = (cannabidiol) kannabidiol; EU = Európai Unió; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladós bélbetegség; MeSH = (medical subject heading) orvostudományi tárgyszógyűjtemény; NAHNES = (National Health and Nutrition Examination Survey) Országos Egészségügyi és Táplálkozási Vizsgálat; OR = (odds ratio) esélyhányados; SIBDQ = (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) Rövid Gyulladós Bélbetegség Kérdőív; THC = (tetrahydrocannabinol) tetrahidrokannabinol; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

Megfigyelésen alapuló vizsgálatok tanúsága szerint a gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedők gyakran számolnak be súlyos fájdalomról klinikai és akár endoszkópos remisszió ellenére is. Ezek a tapasztalati tények hívták fel a figyelmet az esetleges nem szomatikus jellemzők fontosságára, majd vezettek a betegség biopszichoszociális modelljének megalkotásához [1].

Egyes pszichés tényezők, mint például a szorongásos hangulati rendellenességek (anxiety mood disorders – AMD) és az IBD kapcsolatának már viszonylag kiterjedt irodalma van [2, 3], ugyanakkor a maladaptív viselkedési minták szerepe kevésbé ismert ebben a betegcsoportban. A legfrissebb kutatási eredmények arra utalnak, hogy a felnőtt IBD-s betegek által jelentett állapotromlás szoros összefüggésben áll az alkohol- és kábítószer-használattal, míg a dohányzás egyes esetekben javíthatja a tüneteket [4].

A dohányzásnak és az alkoholfogyasztásnak az IBD-re gyakorolt hatásáról számos kutatási eredmény áll rendelkezésre, a kannabiszhasználat hatásáról ezzel szemben kevés cikk készült. Annak ellenére, hogy a marihuána számos országban – köztük hazánkban is – kábítószernek minősül, valamint hogy orvosi alkalmazása gyerekcipőben jár [5], a kannabinoidokkal történő öngyógyítás egyre nagyobb népszerűségnek örvend az IBD-s betegek körében [6]. A kannabisz egy bizonyos THC-száranyagtartalom felett (az USA-ban 0,3%, az EU-ban 0,2%, Svájcban 1%) marihuána, ez alatt kendernek számít. A kannabinoidokkal kapcsolatos kutatás (és részben a felírás is) leginkább a rekreációs célú és nagyrészt önbevallás útján kapott adatokon alapul.

A kannabinoidok bélbetegségekre gyakorolt klinikai hatását az állatkísérletek és a kis léptékű humán klinikai vizsgálatok igazolták [7, 8]. A kedvező eredményeket azonban randomizált, placebokontrollált tanulmányok nem tudták teljes mértékben reprodukálni. Ez a jelenség nem újdonság az orvosi kutatásban; általában vagy valós hatástalanságot, vagy rendszerszintű hibát jelent (alacsony esetszám, rosszul feltett klinikai kérdés vagy rosszul megválogatott populáció stb.) [9]. A bizonytalanságot tovább fokozza, hogy nemcsak a klinikai, de az

epidemiológiai tanulmányok adatai is meglehetősen el-
lentmondásosak, ezért a felíró orvos feltérképezetlen
vizeken evez ún. 'off-label' alkalmazás esetén.

A kutatás célja

Jelen összefoglalónkban a kannabinoidok klinikai hatékonyságára vonatkozó kérdésekre nem kívánunk választ adni, kizárólag a prevalencia és az IBD-ben szenvedő betegek kannabiszhasználatának jellemzőit kutatjuk, tisztán epidemiológiai cikkek beavogatásával. A prevalencia, valamint a felhasználói szokások alapos vizsgálata kulcsfontosságú tényező lehet a kannabinoidok szerepének tisztázásához az IBD amúgy is rendkívül komplex kezelési mátrixában.

Kutatási stratégia

Előre meghatározott, MeSH-kompatibilis kulcsszavak és kifejezések segítségével („kannabisz” VAGY „marihuána”, VAGY „kannabinoidok” ÉS „prevalencia” vagy „incidencia” ÉS „gyulladós bélbetegség” vagy „fekélyes vastagbélgyulladás” vagy „Crohn-betegség”) végeztünk kutatást öt elsődleges (Embase, Web of Science, PubMed, CINAHL és Cochrane Library) és több másodlagos (Scholar Google, referencialisták és kongresszusi absztraktok) adatbázisban, a 2013 és 2020 között angol nyelven, teljes szöveggel megjelent, 18 év feletti felnőtt populációt vizsgáló epidemiológiai vizsgálatok tekintetében. A kutatási periódust szándékosan az elmúlt 7 évre korlátoztuk, ugyanis 2013-tól jelentős változások álltak be a kannabinoidok jogi és orvosi megítélésében (2012 decemberében tíz amerikai állam ratifikálta a kannabinoidok orvosi felhasználását lehetővé tevő törvényt) [10]. Életkori határként a 18 éves kort állapítottuk meg, tekintettel a kannabiszszármazékok komplex jogi hátterére, a Gillick- és/vagy Fraser-kritériumokat nem éreztük helyénvalónak [11]. Kizártuk a kutatásból az esettanulmányokat/sorozatokat, szerkesztői gondolatokat, leveleket azok alacsony evidenciaszintje miatt. Kizártuk továbbá azokat a cikkeket is, amelyek terminális betegségekben szenvedő IBD-s betegek kannabiszhasználatát vizsgálták (senyvesztő betegségek, AIDS stb.), tekintettel ezen betegek sajátos pszichológiai szükségleteire (confounding factor), illetve az ebből következő alacsony alkalmazhatóságra/általánosíthatóságra.

Tekintettel a kannabinoidok kettős hatására (szomatikus gyulladáscsökkentő és pszichés anxiolyticus, euforizáló), kizártuk a vizsgálatból a klinikai vizsgálatokat, mert gondolataink szerint a célzott terápiás eredményekre vonatkozó kérdések torzíthatják a pusztán epidemiológiai eredményeket. Korábbi cikkek ugyanis azt mutatják, hogy a gyulladáscsökkentő hatás fokozódhat, vagy épp ellenkezőleg, csökkenhet egyes, a kannabiszhasználattal kapcsolatos pszichés tényezők együttállása miatt. Az etikai jóváhagyás nélküli vizsgálatok természetesen nem kerültek bele az elemzésbe.

A beválogatott cikkek narratív összefoglalása

Az új dekriminalizált érában *Allegretti és mtsai* [12] vizsgálták először a marihuána használatának gyakoriságát IBD-s betegek körében 2013-ban. A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy meghatározza a kannabiszhasználat legfőbb jellemzőit, és értékelje, hogy a betegek visszajelzése alapján mennyire hatékony a marihuána és a hasis a tünetek enyhítésére. A tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy a felnőtt IBD-s betegek körében kannabiszt „valaha, bármikor” használók prevalenciája 51,4%-os, míg a jelenleg is aktívan használók aránya 12,3% (szemben az USA felnőtt lakossága körében becsült 10%-kal). Érdekes, hogy sem korábban, sem azóta nem igazolta egy dolgozat sem ezt a jelentősen magasabb arányt (4 : 1) a „valaha, bármikor” használók számában az aktív használókhoz képest. Az irodalomban ennek ellenkezője az általános, a jelenleg aktívan használók aránya rendre magasabb a „valaha, bármikor” használókénál. *Allegretti és mtsai* arra engednek következtetni, hogy legvalószínűbben azok az IBD-s betegek használtak marihuána-származékokat, akiknek a legjellemzőbb panaszja a hasi fájdalom volt (OR: 3,5 [1,24–9,82]). Szignifikáns összefüggést nem sikerült igazolni olyan egyéb, a fájdalomérzésnél objektívebb paraméterek esetében, mint például a SIBDQ- (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) pontszám (OR: 0,98 [0,94–1,02]). *Allegretti és mtsai* eredményei azt is mutatták, hogy az IBD-ben szenvedő betegek legalább egyharmada fontolóra venné a kannabisz kipróbálását, ha az legális lenne.

Egy évvel később *Storr és mtsai* [13] Kanadában végeztek prospektív, kvalitatív kérdőíves felmérést IBD-s járó betegek között, azt kutatva, hogy a kannabisz (bármilyen úton történő) használata befolyásolja-e az IBD klinikai kimenetelét (a műtéti kezelés arányának és a kórházi ápolási napok számának tekintetében). Kanadában az egészségügyi célból használt marihuánát 2001-ben legalizálták. A cikk eredményei azt mutatták, hogy a hosszú távú kannabiszhasználat, a dohányzás és a diagnózis felállítása óta eltelt idő fordított arányban áll a klinikai kimenetellel. Ugyanakkor az IBD-ben szenvedő betegek többsége tapasztalta a marihuána használatával a tünetek enyhülését és a fájdalom csökkenését. A kanadai kutatók szerint ezek az eredmények fontosak lehetnek a súlyos IBD-s betegek alternatív kezelési módszereinek mérlegelésekor.

Weiss és Freidenberg [14] 2015-ben egy nagy amerikai nemzeti adatbázis (NAHNES) rekordjait elemezte a kannabiszhasználat prevalenciájának kutatására. Önbevalláson alapuló, több mint kétmillió mintát feleltettek meg demográfiai jellemzők alapján egy hasonló méretű kontrollcsoportnak. Eredményeik szerint a „valaha, bármikor” használók aránya az IBD-s populációban magasabb volt, mint a kontrollcsoportban (67% vs. 60%). Adataik szerint a férfinem, a 40 év feletti életkor a marihuána használat független prediktora IBD esetén. A ku-

tatók kiemelték, hogy a kannabiszhasználat azonban nagyobb műtéti kockázattal és gyakoribb hospitalizálással társult a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. Ajánlásuk szerint a kannabiszkezelésben részesülő betegeket alaposan tájékoztatni kell a lehetséges káros hatásokról, amíg további klinikai vizsgálatok ki nem értékelik pontosabban ennek a kezelési módnak a hatékonyságát és biztonságosságát.

Két évvel később *Phatak és mtsai* [15] végeztek keresztmetszeti felmérést 18–25 év közötti IBD-s járó betegek között. A vizsgált (nagyon kicsi) populációban a „valaha, bármikor” kannabiszhasználat szignifikánsan magasabb volt (70%), mint az azonos korú kontrollpopulációban (46%) [16]. A tanulmány a SIBDQ-pontszámok összehasonlítását követően nem igazolt jelentős különbséget a kannabiszt használók és a kannabiszt nem használók között a pszichés tényezők tekintetében. Ez a vizsgálat volt az első, amely kétséget kizáróan kimutatta, hogy a betegek többsége nem tájékoztatja kezelőorvosát a szerhasználatról, annak dacára, hogy marihuána használatával javultak a tüneteik. Ennek az információnak a hiányában növekedhet a mellékhatások és/vagy a sikertelen kezelések aránya.

Ugyanebben az évben *Kerlin és mtsai* [17] a marihuána használat mintáit kutatták egy validált, önbevalláson alapuló, nagy nemzeti IBD-adatbázis (IBD Partners) elemzésével [18]. A kutatók a jelenleg aktív kannabinoidhasználók prevalenciáját 6,8%-ban állapították meg, ami meglehetősen alacsony, és ellentmond a korábbi kutatási eredményeknek. Az IBD Partners számos, a betegek önbevallásán alapuló vizsgálati módszert fejlesztett ki, és validálta azokat. A mentális egészségi állapotot vizsgáló módszereikkel azt találták, hogy a marihuánát használó IBD-s betegek között szignifikánsan magasabb a szorongásos és depressziós tünetek előfordulása, alacsonyabb a társadalmi elégedettségük és a SIBDQ-pontszámuk a kannabinoidokat nem használókhoz viszonyítva ($p < 0,0001$). A kutatók a marihuána használatot a nem kielégítő tünetkontroll fennállásával magyarázták.

Hansen és mtsai 2019-ben felnőtt kanadai IBD-s járó betegeknél vizsgálták a kannabiszhasználat gyakoriságát és a használói szokásokat [19]. A vizsgálat 25%-os „valaha, bármikor” prevalenciát állapított meg, szemben a nem válogatott felnőtt populációban tapasztalt 14,4%-os aránnyal. Ez magasabb, mint a Storr és mtsai által 3 évvel korábban tapasztalt 17%-os prevalencia. A cikk logisztikus regressziós módszerrel vetette össze az egészségügyi és a rekreációs célú kannabiszhasználat jellemzőit [20]. Eredményeik azt sugallják, hogy az egészségügyi célú marihuána használat nagyobb valószínűséggel társul maladaptív viselkedési mintákkal, mint a rekreációs célú. A kanadai vizsgálatok elsőként bizonyították, hogy az egészségügyi kannabiszt fogyasztók (a rekreációs használókkal szemben) hajlamosabbak kannabiszabúzusra és egyéb, szerhasználattal társuló pszichiátriai tünetekre is. Ez a tanulmány volt az első, amely a kannabiszszármazékok felírása előtt javasolta, hogy a gastroenterológusok

nak érdemes meggyőződnie bizonyos mentálhigiénés problémák fennállásáról, a veszélyeztetett személyek felismeréséről és azok megfelelő multimodális kezeléséről. Hansen és mtsai ezen ajánlása azóta további cikkekben is hangsúlyozásra került [21].

Benson és mtsai a kannabiszhasználat gyakoriságát és főbb jellemzőit vizsgálták ausztrál IBD-s betegek körében [22]. A tanulmány kérdőíves módszerrel 25,3%-os prevalenciát állapított meg (18,1% jelenlegi és 7,2% „valaha, bármikor” használat). A vizsgálat azt is kimutatta, hogy a kannabiszhasználó IBD-s betegek nagyobb valószínűséggel kerülnek kórházba, és kevésbé tartják be a gyógyszerelési és szakorvosi előírásokat. A kannabiszhasználók körében magasabb volt a hasi fájdalom megélése, a stressz, az alvási panaszok és a szorongásos tünetek aránya a nem használókhoz viszonyítva. Érdekes módon ugyanakkor nem voltak szignifikáns különbségek a betegség progresszióját leíró, kevésbé szubjektív mutatók tekintetében, mint például a módosított Crohn's Disease Activity Index (56,80 [\pm 34,12] vs. 59,46 [\pm 33,7], $p = 0,42$) vagy a módosított Mayo-pontszám tekintetében (3,4 [\pm 2,30] vs. 3,19 [\pm 2,33] $p = 0,57$). Más, angolszász területről származó cikkekhez hasonlóan ennek a vizsgálatnak az eredményei is azt mutatták, hogy a felnőtt IBD-s betegek körében a kannabiszhasználat önálló prediktorai a férfinem, az alacsonyabb végzettségi szint és a dohányzás az anamnézisben. Váratlan eredmény volt, hogy Ausztráliában a kannabiszhasználat alacsonyabb volt az ulceratív colitisben szenvedők körében, mint a Crohn-betegek között. Ezen tények birtokában nehezen értelmezhető ugyanakkor, hogy a kannabiszkezelésben részesülő ulceratív colitises betegek jobb életminőséget jelentettek, mint a kannabiszt nem használók.

Eredmények

7 tanulmány közel több mint 2 000 000 IBD-s beteg adatainak elemzésével vizsgálta a kannabiszhasználat gyakoriságát és jellemzőit az elmúlt hét évben. A közölt prevalenciaadatok nagyon széles variációt mutattak: a „valaha, bármikor” használók aránya 54–70% (szemben a 46–60% gyakorisággal a kontrollcsoportban), míg az „aktív használók” esetén a gyakoriság 6,8–25% között változott. Ez a széles variáció pontatlan statisztikai számításra vagy nem megfelelő stratifikációra utal (misconstruction bias).

A felnőtt IBD-s betegeknek az elemzett cikkekben leírt kannabiszhasználati mintája arra enged következtetni, hogy a társadalmi-gazdasági státusz, a végzettségi szint, a férfinem, a kaukázusi rassz, a szorongásos és/vagy depressziós tünetek jelenléte, valamint az életkor a kannabiszhasználat független prediktorai. Egy amerikai vizsgálat adatai azt mutatták, hogy az egészségügyi célú marihuánahasználat nagyobb valószínűséggel járhat együtt kannabiszasszociált pszichiátriai kórképek magasabb gyakoriságával, mint a rekreációs célú használat.

2 vizsgálat egybevégezően azt mutatta, hogy a kannabiszhasználók jellemzően nem osztják meg szerhasználati szokásaikat a kezelőorvosukkal.

A jelen szisztematikus áttekintés korlátai

Jelen áttekintésünk csak meglehetősen egyoldalúan tudta feldolgozni a témát, nincsenek ugyanis epidemiológiai adatok Európából, Dél-Amerikából, Afrikából, Ázsiából és a Közel-Keletről. Ennek oka valószínűleg kettős, feltehetően egyrészt a marihuána jogi szabályozása, másrészt az angol nyelvi korlátozás miatt. Az egyoldalú adatfeldolgozás miatt következtetéseink alkalmazhatósága/általánosíthatósága (external validity) valószínűleg limitált.

A végső analízisbe bevont cikkek száma is viszonylag kevés. Tekintettel a téma bonyolult jogi és etikai sajátosságaira, elképzelhető, hogy több informális adatbázis kellett volna görcső alá vennünk, ugyanakkor úgy éreztük, hogy ezzel csökkentettük volna az eredmények tudományos pontosságát.

Az általunk talált prevalenciaadatok széles variabilitást mutattak, amiben az is közrejátszhatott, hogy a kutatás során az IBD-t kollektív kifejezésként kezeltük, az egyes hisztopatológiai entitásokat (Crohn-betegség, ulceratív colitis, 'indeterminate' colitis) nem elemeztük egyenként. Tekintettel a beválogatott cikkek alacsony számára, az alsóportit analízistől eltekintettünk.

Tovább csökkenthetik szintézisünk értékét az elemzett tanulmányok metodikai hibái is. A járóbeteg-populáción végzett felmérések az elégtelen statisztikai „power” miatt nagyobb valószínűséggel hozhattak fals negatív eredményt, ugyanakkor a rendszerszintű hibák (bias) miatt a fals pozitív eredmények sem zárhatók ki. 2 tanulmány validálatlan módszereket használt, amelyek sajnos megkérdőjelezhetik eredményeik hitelességét. 1 dolgozat eredményeit torzíthatja az ún. „Hawthorne-hatás” (és/vagy az úgynevezett „introduction bias”), ugyanis a betegek a kérdőívet a felülvizsgálat előtt vagy után, a klinika területén, a kezelésben részt vevő nővér jelenlétében töltötték ki. További korlátja az elemzett cikkeknek, hogy a pszichés tényezők felmérésére jellemzően a SIBDQ-pontszámot alkalmazták, amely azonban alkalmatlan a kellő mélységű mentálhigiénés elemzésre [23]. 1 vizsgálat korcsoportja meglehetősen szűk volt (18–25 év), ezért eredményei nagy valószínűséggel nem alkalmazhatók biztonsággal a felnőtt populációra, annál is inkább, mivel az életkor a vizsgálatok jelentős részében a kannabiszhasználat önálló prediktoraként szerepelt.

Megbeszélés

Összefoglalónk széles variabilitású kannabiszprevalenciát talált a felnőtt IBD-s betegek körében. A variabilitás okai lehetnek egyrészt az elemzés fent részletezett korlátai, másrészt a téma sajátos kihívásai is. A kannabiszkutatás ugyanis nem említhető egy lapon a hagyományos gyógyszerkutatással. Elsősorban azért, mert farmakológiailag a

kannabisz gyűjtőfogalom: több mint 200 ismert alkaloid együttes hatásáról beszélünk a marihuána használat során (entourage effect). A legismertebb és legalaposabban kutatott hatóanyagok a tetrahidrokannabinol (THC) és a kannabidiol (CBD), de jelenleg intenzív kutatások folynak más, még pontosabban nem feltérképezett hatású alkaloidokkal kapcsolatban. A kereskedelmi forgalomban (legális és illegális forrásból beszerzett) található kannabisznövény tartalmára, összetevőjére azonban egyetlen, általunk elemzett cikk sem tért ki, így azok hatása jelentősen különböző lehetett.

A beszerezhetőség sajátosságait tovább bonyolítják a vizsgálatokban szinte teljesen figyelmen kívül hagyott korcsoportos, kulturális, geográfiai (urbánus vs. rurális) stb. jellemzők, nem beszélve a bevitel módjában nemrégiben tapasztalt jelentős változásokra (a hagyományos „joint”-okat felváltani látszanak egyéb, diszkrétebb és koncentráltabb hatást eredményező beviteli formák, mint például a „vaping” vagy „dabbing”) [24].

További rendszerszintű hibaforrást jelenthet mind az IBD-vel, mind a kannabiszhasználattal kapcsolatos adatok önbevalláson alapuló természete. Először is, az ilyen adatok validálásra szorulnak (például vizelet- vagy haj-THC-analízis), ami az elemzett dolgozatok egyikében sem történt meg. Másodszor az önbevallás természetszerűleg retrospektív adatgyűjtés, ettől fogva sérülékeny (recollection bias). Tovább ronthatja az önbevallás értékét az esetleges jogi és/vagy társadalmi következményektől való félelem is (reporting bias). A kannabisszal kapcsolatos irodalmi adatok elemzésekor tekintetbe kell venni az úgynevezett klasszifikációs torzítást (classification bias), az elemzett vizsgálatok ugyanis egy kalap alá vették a kannabisz/marihuána/hasis fogyasztást, egyenlőségjelet téve a kender (CBD)- és a hasis (THC)-használók közé, azok homlokegyenest eltérő hatása és indikációs területe ellenére. Ezenkívül felmerülhet a 'reporting bias' is, miszerint a válaszadók valamilyen oknál fogva nem akarták bevallani, hogy kannabiszt használnak. Ez lehet azért, mert bizonyos területeken (az USA államaiban vagy az EU országokban) a marihuána illegális, míg más területeken legális, tehát nem akartak illegális tevékenységet bevallani. Ugyanilyen területi különbségek előfordulhatnak a kannabisz megítélésében, tehát lehet, hogy ahol stigmatizáltabb a marihuána megítélése, ott kevesebben vallják be a fogyasztását. Ezen tényezőket cikkünk elkészítése során nem vizsgáltuk.

Véleményünk szerint az ún. keresztmetszeti tanulmányok alkalmatlanok a kannabiszhasználat pontos feltérképezésére IBD-ben. Minden vizsgálat talált ugyanis összefüggést a pszichés tényezők és a szerhasználat között, melyekről köztudott, hogy azok időben jelentős változásokat mutathatnak (például változó szociális körülmények, pszichiátriai kezelés, a beteg Kübler-Ross-Kessler -görbén való elhelyezkedése) [25]. Úgy gondoljuk ezért, hogy a kutatásban a stacionárius adatokkal ellentétben longitudinális elemzésre lenne inkább szükség, amelyet csak dinamikus, ismételt pszichometriai ér-

tékeléssel lehet beszerezni. Az ilyen adatok ugyanis valószínűleg pontosabb korrekcióra és következtetésekre adnak lehetőséget, mint a szubtilis pszichés tünetek pillanatnyi felmérésén alapuló vélemény.

Az eredmények jelentős változékonysága azt mutatja, hogy részletesebb elemzésre, illetve finomabb rétegzésre lenne szükség az eredmény szempontjából fontos kovariánsok felismeréséhez és az eredmények ennek megfelelő korrekciójához [26]. A jelenlegi adatok ezért nem alkalmasak a tünetek ellenőrzésére irányuló, próba szerencse típusú öngyógyszerelés és a legfontosabb pszichés tényezők (például a maladaptív minták) valós hatásainak vizsgálatára. Az értékelt cikkek alapján lehetetlen megállapítani, hogy a kannabiszhasználat megnövekedett prevalenciája ok vagy okozati összefüggés-e IBD-ben.

A prevalenciaadatok és a kannabiszhasználat mintázatának, jellemzőinek ismerete kulcsfontosságú az egészségügyi célú marihuána felírásában, az IBD-s betegek pontosabb megértésében és a következményes kezelési stratégia megállapításában. E bonyolult mátrix megismerését nehezíti az a tény is, mely szerint a betegek jellemzően nem osztják meg kannabiszhasználói szokásaikat kezelőorvosaikkal, ezáltal potenciálisan kulcsfontosságú részleteket titkolnak el hatékonyságának értékelése előtt.

Következtetések

Összefoglalónk (észak-amerikai és ausztrál adatok alapján) felnőtt IBD-s betegek körében az átlaglakosságra vonatkoztatva magasabb kannabiszhasználatot talált (25–70% vs. 25–60%). A kannabiszhasználók között a leggyakoribb panasz a hasi fájdalom volt (OR: 3,5 [1,24–9,82]). A prevalencia azonban statisztikailag széles variabilitást mutatott, aminek hátterében az alkalmazott kutatási modellek elégtelensége, a kevés irodalmi adat vagy a vizsgálatok túlzott heterogenitása állhat.

A jövőbeli epidemiológiai kutatásoknak feltehetően sokkal árnyaltabb korrekciós tényezőket kell figyelembe venniük a variabilitás és a következményes validitás javítása érdekében: a kannabiszhasználatot befolyásoló kulcskovariánsok – mint például életkor, nem, kulturális háttér, társadalmi/gazdasági helyzet, beviteli mód stb. – szigorú alkalmazásával valószínűleg pontosabb eredmények nyerhetők.

A kannabiszhasználat összefüggésben mindegyik cikk kiemelte bizonyos pszichés tényezőket, mint például a szorongásos/depressziós tünetek, maladaptív viselkedési minták stb. jelentőségét (SIBDQ 36,1–44,0 vs. 37,02–53,0), ezért javasoljuk, hogy a kannabiszhasználat arányát felderítő további kutatás – a keresztmetszeti vizsgálatok mellett – dinamikus, ismételt pszichometriai vizsgálatokon alapuljon. Ez a megközelítés ugyanis nagy valószínűséggel pontosabb betekintést nyújt a kannabiszhasználat és az IBD összefüggéseibe. Kutatásmódszertani szempontból fontos a potenciális torzító tényezők minimalizálása (classification bias), a 'reporting bias' mérése és a standardizálására való törekvés.

Anyagi támogatás: A szerzők a kézirat elkészítésével kapcsolatban anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: X. G. adta az ötletet, elvégezte a szükséges kutatást és elkészítette a kézirat első változatát. Gy. V. A. áttekintette a kézirat végső tervezetét és változtatásokat javasolt a végleges verzióhoz. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik, összeférhetetlenség nem áll fenn.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők nagyra értékelik és köszönik *Hegyi Krisztinának* a kézirat elkészítéséhez nyújtott segítségét.

Irodalom

- [1] Bielefeldt K, Davis B, Binion GD. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 778–788.
- [2] Mikocka-Walus A, Knowles SL, Keefer L, et al. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: 752–762.
- [3] Sweeney L, Moss-Morris R, Czuber-Dochan W, et al. Systematic review: psychosocial factors associated with pain in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47: 715–729.
- [4] Chao CY, Lemieux C, Restellini S, et al. Maladaptive coping, low self-efficacy and disease activity are associated with poorer patient-reported outcomes in inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2019; 25: 159–166.
- [5] Kúronya Zs, Martin T, Kiss E, et al. Using cannabis in oncology: facts and myths. [Kannabisz használata az onkológiában: tények és tévhitek.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1035–1041. [Hungarian]
- [6] Lal S, Prasad N, Ryan M, et al. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 891–896.
- [7] Naftali T, Bar-Lev Shleider L, Dotan I, et al. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1276–1280.
- [8] Pellesi L, Verga MC, De Maria N, et al. Nabilone administration in refractory chronic diarrhea: a case series. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19: 105.
- [9] Bravi A, Longtin A, Seely AJ. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *Biomed Eng Online* 2011; 10: 90.
- [10] Challenges and barriers in conducting cannabis research. In: *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research.* Chapter 15. National Academies Press, Washington, DC, 2017; pp. 377–394.
- [11] South Gloucestershire Council. Substance use and young people: guidance for practitioners in South Gloucestershire. Young people's drug and alcohol service. 2007. Available from: <https://www.southglos.gov.uk/documents/cypsubstanceguidance.pdf> [accessed: August 3, 2020].
- [12] Ravikoff Allegrretti J, Courtwright A, Lucci M, et al. Marijuana use patterns among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 2809–2814.
- [13] Storr M, Devlin S, Kaplan GG, et al. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 472–480.
- [14] Weiss A, Freidenberg F. Patterns of cannabis use in patients with inflammatory bowel disease: a population based analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 156: 84–89.
- [15] Phatak UP, Rojas-Velasquez D, Porto A, et al. Prevalence and patterns of marijuana use in young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 261–264.
- [16] National Institute on Drug Abuse. Marijuana. 2019. Available from: <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/marijuana> [accessed: August 3, 2020].
- [17] Kerlin AM, Long M, Kappelman M, et al. Profiles of patients who use marijuana for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 1600–1604.
- [18] Randell RL, Long MD, Cook, SF. Validation of an internet-based cohort of inflammatory bowel disease (CCFA partners). *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 541–544.
- [19] Hansen TM, Sabourin BC, Oketola B, et al. Cannabis use in persons with inflammatory bowel disease and vulnerability to substance misuse. *Inflamm Bowel Dis.* 2020; 26: 1401–1406.
- [20] Rotermann M. Analysis of trends in the prevalence of cannabis use and related metrics in Canada. *Health reports.* June 19, 2019. Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2019006/article/00001-eng.htm> [accessed: August 3, 2020].
- [21] de Carvalho AC, Souza GA, Marqui SV, et al. Cannabis and cannabinoids on the inflammatory bowel diseases: going beyond misuse. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 2940.
- [22] Benson MJ, Abelev SV, Connor SJ, et al. Medicinal cannabis for inflammatory bowel disease: a survey of perspectives, experiences, and current use in Australian patients. *Crohn's Colitis* 360. 2020; 2: 1–15.
- [23] Han SW, Gregory W, Nylander D, et al. The SIBDQ: further validation in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 145–151.
- [24] Xantus G, Gyarmathy A, Kanizsai PL. Burning questions. Actual questions about the electronic cigarette associated lung injury. [Égető kérdések. Merre tartunk az e-cigarettázással összefüggésbe hozható tüdőbetegséggel?] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1281–1285. [Hungarian]
- [25] Telford K, Kralik D, Koch T, et al. Acceptance and denial: implications for people adapting to chronic illness: literature review. *J Adv Nurs.* 2006; 55: 457–464.
- [26] Ambrose T, Simmons A. Cannabis, cannabinoids, and the endo-cannabinoid system. Is there therapeutic potential for inflammatory bowel disease? *J Crohns Colitis* 2019; 13: 525–535.

(Xantus Gábor dr.,
e-mail: gabor.xantus@gmail.com)