

Kannabisz használata az onkológiában: tények és tévhitek

Küronya Zsófia dr.¹ ■ Martin Tamás dr.¹ ■ Kiss Edina dr.²
Szőnyi Mihály oh.³ ■ Bíró Krisztina dr.¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

A kannabisz a legnépszerűbb lágy drogok közé tartozik, a kávé, a dohány és az alkohol után világszerte a negyedik legtöbbet fogyasztott pszichoaktív szer. A két legismertebb növényi kannabinoid, a szigorúan ellenőrzött pszichotrop delta-9-tetrahidrokannabinol és a pszichoaktív hatással nem rendelkező, 2004 óta Magyarországon is elérhető, csupán bejelentési kötelezettséggel járó, étrend-kiegészítőnek minősülő kannabidiol. Az orvosi célú kannabisz használatával kapcsolatban, főleg onkológiai indikációban, számos tévhit kering. Közleményünkben összefoglaljuk a kannabisz történetét, hatásmechanizmusát, az onkológiai alkalmazásra jelenleg rendelkezésre álló evidenciákat, a jogi szabályozást, és külön felhívjuk a figyelmet a kannabidiol alkalmazásakor felmerülő potenciális veszélyekre. *Orv Hetil.* 2020; 161(25): 1035–1041.

Kulcsszavak: kannabisz, orvosi marihuána, delta-9-tetrahidrokannabinol, kannabidiol

Using cannabis in oncology: facts and myths

Cannabis belongs to the highly prominent soft drugs; after coffee, tobacco and alcohol, it is considered to be the fourth most consumed psychoactive substance. The two most common cannabinoids are the strictly regulated psychotropic delta-9-tetrahydrocannabinol and the dietary supplement cannabidiol, which is non-psychoactive, only subject to reporting obligation and accessible in Hungary since 2004. In relation to the application of medical cannabis, especially in oncological indications, many misconceptions have arisen. In our review, we summarize the history of cannabis, the mechanism of action, the current evidences for application in oncological indications, the legal regulations, and highlight the potential concerns regarding cannabis administration.

Keywords: cannabis, medical marijuana, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol

Küronya Zs, Martin T, Kiss E, Szőnyi M, Bíró K. [Using cannabis in oncology: facts and myths]. *Orv Hetil.* 2020; 161(25): 1035–1041.

(Beérkezett: 2020. január 22.; elfogadva: 2020. március 9.)

Rövidítések

5-HT₃ = 5-hidroxi-triptamin-3 (szerotonin-3); AIDS = (acquired immunodeficiency syndrome) szerzett immunhiányos tünetegyüttes; ASCO = (American Society of Oncology) Amerikai Onkológiai Társaság; Btk. = Büntető Törvénykönyv; CBD = (cannabidiol) kannabidiol; CBR = (cannabinoid receptor) kannabinoidreceptor; CHS = (cannabinoid hyperemesis syndrome) kannabinoid hyperemesis szindróma; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CNB = (cannabis) kannabisz; ENSZ = Egyesült Nemzetek Szervezete; ESMO = (European Society for Medical Oncology) Európai Klinikai Onkológiai Társaság; FDA = (U.S. Food and Drug Administra-

tion) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; NCCN = (National Comprehensive Cancer Network) Nemzeti Átfogó Rák Hálózat (Egyesült Államok); NSAID = (nonsteroidal antiinflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; OR = (odds ratio) esélyhányados; RCT = (randomized clinical trial) randomizált klinikai vizsgálat; THC = delta-9-tetrahidrokannabinol; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

Az utóbbi időben az interneten egyre több valós és álinformációt tartalmazó cikk jelenik meg a kannabisz (CNB), más néven marihuána használatáról, ezért a daganatos betegek gyakran kérnek tanácsot ezzel kapcsolatban kezelőorvosuktól.

Nemzetközi vizsgálatok szerint a praktizáló orvosok éppolyan tájékozatlanok ebben a témakörben [1], mint a hozzájuk forduló betegek, annak ellenére, hogy a kannabiszt, illetve származékait a világ több országában már számos indikációban használják, illetve vizsgálják, mint például Tourette-szindróma [2], epilepszia [3], sclerosis multiplex [4] és gastrointestinalis problémák [5, 6].

Közleményünkben bemutatjuk a kannabisz rövid történetét, illetve összefoglaljuk az onkológiai használatával kapcsolatos evidenciákat. Az irodalom áttekintésével arra keressük a választ, hogy a kannabisz szerepet játszhat-e a daganatok kialakulásában, vajon rendelkezik-e daganatellenes hatással, befolyásolja-e az onkológiai kezelések hatékonyságát, milyen igazolt szerepe lehet a palliatív ellátásban, illetve hogy melyek a mellékhatásai, és a használata milyen potenciális veszélyeket hordozhat magában. Tesszük ezt annak érdekében, hogy a betegek ezzel kapcsolatos kérdéseire az evidenciák ismeretében tudjunk válaszolni. A téma aktualitását mi sem igazolja jobban, mint hogy a 2019. évi ASCO- (American Society of Oncology) konferencián külön szekciót szántak a témának.

A kannabisz használatának rövid története

A kenderet Kínában és Indiában több ezer évvel ezelőtt már széles körben használták, kötelek és fonalak készítésére, gyógyszerként, valamint ismerték bódító hatását is.

Észak-Amerikában eleinte főleg gyógynövényként terjedt el, majd a XX. század elején mint kapcsolódási szer vált egyre népszerűbbé, főleg a mexikói vendégmunkások körében. Terjedésének megelőzésére 1936-tól kezdődően különféle propagandafilmeket készítettek, tele később bizonyítottan hamis állításokkal, mint például hogy a marihuána használata erőszakosságot okoz.

Az amerikai kormány az volt az elképzelése, hogy a marihuánás cigarettát szívók hajlamosabbá válhatnak a szocialista eszmék befogadására, ezért 1961-ben létrehozták az Egységes Kábítószer Egyezményt, amelyben illegális szernek nyilvánították 160 országban. Ennek ellenére az 1960-as években a hippimozgalommal teljesen átalakult a marihuána használata, s már nem csak a szubkultúrát érintette.

Az 1970-es években a *Washington Post*-ban publikáltak egy kísérletet, mely szerint a delta-9-tetrahidrokannabinol (THC) és a kannabidiol (CBD) lelassította egerekben a daganatos sejtek növekedését. Az Amerikai Drogellenes Ügynökség leállította a kísérletet, és további korlátozó óvintézkedéseket vezetett be [7].

Ezzel egy időben 1976-ban Hollandiában legalizálták a marihuána rekreációs célú használatát. 20 évvel ké-

sőbb, 1996-ban népszavazást követően Kaliforniában engedélyezték orvosi célú alkalmazását. 2018-ban már az USA 10 államában legális a marihuána fogyasztása, további 23 állam pedig engedélyezi az orvosi célú felhasználását [8].

Nevezéktan

A nevezéktan nem egységes. Egyes botanikusok szerint a kender, a *Cannabis sativa* az egyetlen faj, melynek több változata, alfaja létezik (például *Cannabis sativa* var. *indica*), míg mások szerint és ez az elterjedtebb a kendernek három fő alfaja van: a *Cannabis sativa*, vagyis a hasznos kender, melynek ipari felhasználására elsősorban rostja és magja miatt kerülhet sor, többek között textilt, papírt, festékeket és lakkokat gyártanak belőle. A további két alfaj a *Cannabis indica* (indiai kender, vagy hasiskender) és a *Cannabis ruderalis* (gyomkender): az előbbiben a másik két fajtánál jóval magasabb koncentrációban termelődik pszichoaktív anyag. A növény nőivarú egyedének virágai és a rajtuk lévő ragadós, aranyszínű gyanta tartalmazza a tudatmódosító és gyógyhatással rendelkező anyagot. Az európai és az észak-amerikai szóhasználat szerint a virágokat marihuánának, a gyantát pedig hasisnak nevezik az utóbbi kb. 10-szer akkora koncentrációban tartalmaz THC-t [7].

Hatásmechanizmus

Az indiai kenderben előforduló, vízben oldhatatlan vegyületeket összefoglalóan kannabinoidoknak nevezzük, melyek közül a legismertebb a pszichoaktív THC. A másik főkomponens, a kannabidiol (CBD), egy nem pszichoaktív hatást kifejtő vegyület.

A THC a kannabinoidreceptorokon (CBR – G-protein-kapcsolt receptor) keresztül fejti ki hatását. Jelenleg két kannabinoidreceptort ismerünk: a CBR1-et és a CBR2-t. Annak ellenére, hogy a két receptor közel 43%-os szekvenciahomológiát mutat egymással, jelentős eltérések figyelhetők meg mind szöveti eloszlásukban, mind a kannabinoidligandok iránti érzékenységükben.

A CBR1 megtalálható a központi és a perifériás idegrendszerben, elsősorban az axonokon, de az idegsejtes-teken és a dendriteken is. Legmagasabb koncentrációja a corticalis struktúrákban található, ideértve a hippocampust. Ugyancsak nagy számban található CBR1 receptorok a mesolimbicus dopaminerg pályán, de megtalálhatók a bazális ganglionokban, a kisagyban és a gerincvelőben is [9].

Elhelyezkedésük, a funkcionális anatómiával összevetve, megmagyarázza, hogy a CBR1 miért játszik szerepet a tanulás és az emlékezés folyamataiban, a mozgás tervezésében és annak végrehajtásában, a fájdalomérzet modulálásában, valamint az étvágy- és éhségérzet szabályozásában.

A CBR1 receptorok jelen vannak a szívizomban, ahol serkentésük negatív inotrop és chronotrop hatással bír, illetve megtalálhatók az erek szöveteiben is, ahol aktivációjuk értágulatot idéz elő [10]. Intenzív kutatások eredményeként ma már nem igazán lehet olyan szövetet említeni, melyben ne lenne kimutatható, így a receptor megtalálható például a szem szöveteiben, ahol serkentése a szemnyomás csökkenéséhez vezet, az emésztőrendszerben, a bőrben, a tüdőben, a vesében és a csontrendszerekben is.

A CBR2 receptorról eleinte úgy gondolták, hogy jelenléte csak az immunrendszer sejteire korlátozódik, de bebizonyosodott, hogy jelen van a központi idegrendszerben is [9].

A CBR2 receptornak központi szerepe van az immunrendszer szabályozásában, aktiválásakor citokinek szabadulnak fel [11]. Mindkét receptor szerepet játszhat számos jelátviteli rendszer szabályozásában, ami mind a gyulladásozó betegségekben, mind a rosszindulatú elváltozásokban kiterjedt kutatások tárgya.

Mellékhatások, veszélyek

A fontosabb perifériás hatások közé tartozik a tachycardia, a szemelövelltség, a szemelnyomás csökkenése, a hörgőtágulat. Izomgyengeség, bizonytalan járás, tremor, a mély ínreflexek fokozódása is felléphet.

A marihuána legkedvezőtlenebb akut hatása, hogy heves szorongást válthat ki, mely esetenként pánikba torkollhat. Ez a reakció javarészt a szer első használatakor jelentkezik, különösen akkor, ha a környezet nem megszokott, vagy az átlagosat jóval meghaladó dózist használnak. Ritkán paranoid gondolatok is támadhatnak, ami a striatumban felszabaduló dopaminnal hozható összefüggésbe [12]. Marihuána hatására lassul a reakcióidő, gyengül a figyelem és a motoros koordináció. Ezért hatása alatt veszélyes lehet bonyolult gépeket kezelni és járművet vezetni.

Fontos azonban hangsúlyozni, hogy fentebb tárgyalt tünetek a kannabisz ellenőrizetlen és kockázatos adagolásának következményei, nem orvos által indikált és felügyelt gyógykezelés mellékhatásai.

Az akut mellékhatások közé sorolható a kannabinoid hyperemesis szindróma (CHS), mely egy viszonylag új keletű diagnózis: a kannabisz által okozott hányingerre és ciklikus hányásra vonatkozik, mely gyakran kórházi ellátást igényel, a napi fogyasztók közel felénél jelentkezhet [13].

Hosszú távú használat során kialakulhat rhinitis, laryngitis, jelentkezhet átmeneti cardialis zavar, illetve hormonális eltérések léphetnek fel. Férfiakban csökkenti a spermaszámot, nőkben pedig vérzési rendellenességeket okozhat. Krónikus marihuánahasználat mellett is ritka a függőség. A rendszeres kannabiszhasználat legfőbb, hosszú távú veszélyei az elvonási tünetek megjelenése, a memóriazavarok, a csökkent motiváció és aktivitási szint [14].

Interakciók

Cardiovascularis betegségekben szenvedőknél felgyorsulhat a szívverés, különösen akkor, ha a kannabisz alkalmazása hasonló hatású gyógyszerekkel együtt történik (például -agonisták, triciklikus antidepresszáns, amfetamin).

A zsírban gazdag szövetekben hajlamos a kannabinoid felhalmozódni, növelve az interakció eshetőségét opiáttal, benzodiazepinnel, fenotiazinnal, béta-receptor-blokkolókkal, antikolinerg gyógyszerekkel, barbiturátszármazékokkal és kolinészterázgátlókkal [15].

Fontos megemlíteni a *THC immunszuppresszív hatását is az onkológiai kezelések legújabb csoportját alkotó immunellenőrzőpont-gátlókkal alkalmazása mindenképp kerülendő.*

A kannabisz és a daganatos betegek gyógyításában alkalmazott gyógyszerek között kialakuló lehetséges interakciókról minimális információ áll rendelkezésre, leginkább csak *in vitro* és *in vivo* vizsgálati eredmények kerültek eddig publikálásra [16].

Terápiás alkalmazás

Onkológiai alkalmazásra jelenleg három szintetikus készítmény áll rendelkezésre.

A dronabinolt (Marinol), mely egy szintetikus THC-származék, 2,5 mg-os és 5 mg-os gélkapszulaként az Egyesült Államokban törzskönyvezték, kemoterápia okozta súlyos hányinger, hányás, valamint AIDS okozta anorexia kezelésére [17].

A THC-analóg nabilon (Cesamet) 0,25, 0,5 és 1 mg-os tablettá formájában szintén az Egyesült Államokban került forgalomba, olyan, kemoterápia okozta hányinger és hányás kezelésére, mely a hagyományos antiemetikus kezelésekkel nem uralható. A felhasználás azonban korlátozott, mivel a betegek egy csoportjánál súlyos központi idegrendszeri mellékhatások léphetnek fel, amelyeket egyéb antiemetikus szerekkel nem észleltek. Mivel a terápia alatt a mentális állapot megváltozhat, a kezelőorvosnak szoros felügyeletet kell biztosítani, különösen a terápia megkezdésekor és az adag módosításakor [18].

A nabiximol egy kannabiszból származó teljes növényi kivonat, amely THC-t és CBD-t tartalmaz 1 : 1 arányban; néhány országban szájnálkahártyaspray-ként kapható (például Sativex® 2,7 mg THC és 2,5 mg CBD egy adagban). A készítmény elsősorban sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegeknek javasolt, spasticitás kezelésére, illetve kiegészítő fájdalomcsillapítóként előrehaladott daganatos betegségben szenvedőknél, akiknél az opiátterápia legmagasabb tolerált dózisa mellett is jelentkezik fájdalom [19].

Jogi szabályozás

Először 1961-ben jött létre az ENSZ (Egyesült Nemzetek Szervezete) által kezdeményezett egységes kábítószerszabályozás, mely a kannabiszra is kiterjedt. 1988-

ban kriminalizálták fogyasztását, ugyanakkor világszerte eltérőek a helyi jogi szabályozások. A legtöbb országban teljesen tiltott, van, ahol csak orvosi célra engedélyezik bizonyos termékek használatát, míg néhány országban kikapcsolódási célú alkalmazása is legálisnak számít (például Hollandia, Uruguay). Annak ellenére, hogy az USA számos állama legalizálta a marihuána alkalmazását, az FDA semmilyen indikációban nem engedélyezi orvosi alkalmazását [8].

A magyarországi hatályos törvények tiltják mind a kannabisz terjesztését, mind használatát.

Az 1% feletti THC-tartalommal rendelkező készítmények birtoklását és fogyasztását is bünteti a törvény. A Btk. különbséget tesz csekély (1 gramm hatóanyag) és jelentős (a csekély mennyiség hússzorosa) mennyiség között. 2013 előtt a csekély mennyiség birtoklása nem volt büntetendő, azóta már az ezen mennyiséget birtoklók is akár 8 év szabadságvesztésre ítéelhetők, míg akiknél jelentős mennyiségű THC-t tartalmazó kannabiszt találnak, azoknál az életfogytiglani szabadságvesztés lehetősége is felmerül [20, 21].

Indokolt esetben a kezelőorvos egyedi importengedéllyel, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) által jóváhagyott kérelem birtokában kezdeményezheti az Európai Gyógyszerügynökség által is jóváhagyott mindhárom szintetikus készítmény behozatalát [22].

Az OGYÉI 2018. 08. 21-én külön állásfoglalást adott ki a kannabidiollal való tevékenységre vonatkozóan. 2004 óta megszűnt az előzetes, kötelező engedélyezés, a CBD Magyarországon nem minősül ellenőrzött anyagnak. Az étrend-kiegészítőkről szóló irányelvnek megfelelően, bejelentési (notifikációs) kötelezettség lépett életbe, ami azt jelenti, hogy csak megfelelően kitöltött adatlap benyújtására van szükség legkésőbb a termék forgalomba hozatalának napján.

Az állásfoglalás egyik legfontosabb eleme, hogy az étrend-kiegészítők jelölése, megjelenítése és hirdetése nem állíthatja vagy sugallhatja, hogy az étrend-kiegészítő betegségek megelőzésére, kezelésére alkalmas [22].

Ugyanakkor az állásfoglalás arra is felhívja a figyelmet, hogy a kenderfajok hajtásának, levelének, virágának felhasználása THC-tartalmuk miatt étrend-kiegészítőkből nem megengedett. Étrend-kiegészítőkből kizárólag a kendermag és az annak feldolgozásával nyert termékek (például olaj, csíraórlemény stb.) használhatók fel, amennyiben a forgalmazó a termék THC-mentességét igazolja, illetve a esetleges szennyeződésből származó érték nem ér el egy bizonyos határértéket [22].

A kannabisz szerepe a daganatos betegek palliatív ellátásában

Hányinger, hányás

A hányinger és a hányás többféle kemoterápiás kezelés rettegett mellékhatása. Kezelésére 1985-ben engedé-

lyezte az FDA a nabilon és a dronabilon használatát. Később azonban a biztonságosabb szerotonin-3 (5-HT₃)-antagonisták és a dexametazon használata vált általánossá. 2015-ben jelent meg egy, 28 vizsgálatot felölelő metaanalízis, melyből 8 placebokontrollált, 20 aktív karral rendelkező, 2 pedig kombinációkat alkalmazó összehasonlító vizsgálat volt [23]. A metaanalízis alapján a CNB hatékonyabb hányáscsillapító, mint a placebo, és hasonlóan hatékony, mint a jelenleg használatos antiemetikumok. Ezt a metaanalízist elemezték *Smith és mtsai* a Cochrane-adatbázisban, melynek során arra a konklúzióra jutottak, hogy nem indokolt a jelenleg használt hányáscsillapítók lecserélése CNB-ra. Adjuváns szerként való használata is csak a hagyományos kezelésre refrakter hányás esetén indokolt, illetve fontos megjegyezni, hogy a kannabinoidok maguk is okozhatnak nemkívánatos mellékhatásokat, mint például hányingert és hányást.

Fájdalom

A közepesen erős vagy erős daganatos fájdalom kezelésének alapvető gyógyszerei az opiátok. Amennyiben az opiátok használatával sikerül megfelelő hatást elérni (elviselhető fájdalom, tolerálható mellékhatások mellett), további gyógyszerek adására nincs szükség. Abban az esetben, ha ezt a célt nem sikerül elérnünk, illetve morfinszármazékokra kevésbé reagáló fájdalomak esetén, kiegészítő gyógyszerek használatára lehet szükség. A kiegészítő gyógyszereket a fájdalom típusa alapján érdemes kiválasztani; néhány példa: glükokortikoidok gyulladáscsökkentő fájdalom, nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) csontfájdalom, valamint antidepresszánsok, illetve antiepileptikumok neuropátiás fájdalom esetén [24]. A daganatos fájdalom kiegészítő kezelésében jelenleg egyetlen gyógyszer, a korábban bemutatott nabiximol (Sativex) [19] érhető el, mely 20 országban, többek között az Egyesült Királyságban, Spanyolországban, Csehországban, illetve Kanadában van forgalomban.

A legtöbb országban azonban a CNB használata daganatos fájdalomban, az ellentmondó eredmények miatt, nincs általánosan elfogadva. Habár randomizált vizsgálatokban a CNB akár gyógyszer, akár THC-tartalmú cigaretta formájában előrehaladott betegségben szenvedőknél a placebónál hatékonyabbnak bizonyult [25–27], ezek az eredmények elsősorban nem daganatos betegek kezelése során születtek. Az ellentmondó eredményekhez hozzájárul, hogy a kannabinoidokat változatos formában és dózisban alkalmazták. Egy 27 randomizált klinikai vizsgálatot (RCT) és 3 obszervációs vizsgálatot felölelő metaanalízis szerint, míg alacsony erősségű evidencia alapján a CNB-tartalmú szerek csökkenthetik a neuropátiás fájdalmat, addig az egyéb krónikus fájdalomokban beleértve a daganatos fájdalmat játszott szerepük korlátozott [28]. Az elemzés rámutatott a CNB-használat esetleges veszélyeire is (baleset, pszichózis, rövid távú kognitív problémák). Fiatal betegeknél mérsékelt használata a tüdőfunkciókat nem befolyásolta [28].

A fentiek alapján, ahol CNB-tartalmú gyógyszer felírható, ott elsősorban más kezelésre nem reagáló neuropátiás, valamint opiátra nem szűnő fájdalom esetén érdemes kipróbálni. A betegekkel ismertetni kell az esetleges kockázatokat és a használatával kapcsolatos korlátozott evidenciákat.

A daganatos tünetek enyhítése céljából étrend-kiegészítőként sok daganatos beteg által használt CBD-olaj hatékonyságával kapcsolatban nincs evidencia, így alkalmazása megkérdőjelezhető.

Daganat okozta anorexia és cachexia

Anekdotális evidenciák és kisebb vizsgálatok felvetették, hogy a CNB az étvágyjavító hatása miatt hasznos lehet a daganatos cachexia kivédésében. Sajnos a HIV-fertőzött betegekkel ellentétben, RCT-k a daganatos betegeknél nem találták a CNB-t ebből a szempontból hatékonyak [29–30]. Pozitív vizsgálatok hiányában ezen indikációkban sem cigaretta, sem tableta formájában nincs bizonyítva a hatása.

Nemzetközi ajánlások

Az amerikai National Comprehensive Cancer Network (NCCN) irányelve a szupportív terápiára vonatkozó, 2019. évi ajánlásában mind a dronabinol, mind a nabilon alkalmazását javasolja kemoterápia okozta refrakter hányás esetén, természetesen megfelelő körültekintéssel. A nabiximol fájdalomcsillapítóként történő használatára vonatkozó ajánlást nem fogalmazzák meg [31].

Az Európai Klinikai Onkológiai Társaság (ESMO) hányáscsillapítókra vonatkozó ajánlásában nem találunk utalást a szintetikus készítmények használatára. A nabiximol alkalmazására vonatkozóan további randomizált kettős vak-, klinikai vizsgálatok indítását tartják szükségesnek a végleges álláspont megfogalmazásához [32].

A klinikai gyakorlatban felmerülő egyéb kérdések

Növeli-e a marihuána fogyasztása a daganatok előfordulásának kockázatát?

Jól ismert tény, hogy a dohányzás növeli a rák kockázatát, becslések szerint a daganatos halálozás 20–30%-áért felelős [33]. Mivel a marihuánafogyasztás gyakran együtt jár a dohányzással, epidemiológiai vizsgálatokkal próbálják felmérni a kannabiszfogyasztás és a daganatos incidencia kapcsolatát. A leginkább vizsgált daganattípusok a tüdő-, a fej-nyaki, a nyelőcső-, a here- és a különböző gyermekkori daganatok. *Zhang és mtsai* 6 eset-kontroll vizsgálat összesített adatai alapján nem találtak bizonyítottan, hogy a kannabisz használata növelné a tüdőrák kockázatát (OR 0,96, 95% CI = 0,66–1,38) [34]. Hasonlóan nem sikerült statisztikailag szignifikáns kapcsolatot kimutatni a *De Carvalho és mtsai* által publikált metaanalízisben a kannabiszfogyasztás és a fej-nyaki daganatok között (OR 1,021, 95% CI = 0,912–1,143) [35]. Ezzel szemben a régóta és gyakran fogyasztóknál a nem seminoma típusú heredaganat statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták ki egy, a *Gurney és mtsai* által végzett metaanalízisben (OR 1,50, 95% CI = 1,08–2,09) [36]. Egyéb daganatok, mint a nyelőcső-, a prosztata- és a gyermekkori tumorok [37] esetében sem sikerült statisztikailag szignifikáns kapcsolatot kimutatni, meg kell azonban jegyezni, hogy az alacsony eset-számok miatt a fenti vizsgálatok értéke korlátozott.

Van-e a kannabisznak daganatellenes hatása?

Több alap kutatás is igazolta, hogy az endokannabinoid rendszernek szerepe lehet a daganatkialakulás folyamatában [38], ezeket a vizsgálatokat nem részletezzük. Annak ellenére, hogy vannak ígéretes preklinikai eredmények, a PubMed-en mindössze egy megfelelő minőségű összefoglalót találtunk: ez kizárólag a kannabisznak a gliomák kezelésével kapcsolatos vizsgálatait tekinti át [38]. A 2260 vizsgálatból 35 felelt meg a beválasztási kritériumoknak, melyek egy kisebb klinikai vizsgálatról eltekintve mind preklinikai vizsgálatok voltak. A 16 *in vivo* tanulmány eredménye pozitív volt, ezek az eredmények azonban nem elégségesek ahhoz, hogy kimondjuk: a kannabisz alkalmas a daganatos betegségek kezelésére vagy megelőzésére. Ehhez jól tervezett prospektív, randomizált klinikai vizsgálatokra lenne szükség.

Hatékony-e az étrend-kiegészítőként beszerezhető kannabiszolaj?

A CBD-olaj alkalmazása széles körben terjed, többek között alvást segítő, fájdalomcsillapító, gyulladá- és stresszcsökkentő hatásai miatt.

Az FDA 2018 nyarán jóváhagyta a kannabidiol tisztított készítményének (Epidiolex) befogadását a legalább 2 éves vagy idősebb, a gyermekkori epilepszia egy ritka formájában, Lennox–Gastaut-, illetve Dravet-szindrómában szenvedő gyermekek kiegészítő kezelésére. A gyártó napi 10 mg/kg kezdő adagot javasol, melyet napi 20 mg/kg-ig lehet növelni a klinikai válasz és a tolerabilitás függvényében. Jelenleg a korábban tárgyalt nabiximol szájnyálkahártyaspray mellett melynek egy adagja 2,5 mg CBD-t tartalmaz és az Epidiolexen kívül más CBD-tartalmú készítményt az FDA nem engedélyezett forgalomba hozatalra.

2019. 11. 25-én az FDA külön figyelmeztetést adott ki, melyben felhívja a fogyasztók figyelmét, hogy megfelelő klinikai vizsgálatok hiányában nincs evidencia a CBD-k alkalmazására. Továbbá a CBD előállításáról, felhasználásáról és forgalmazásáról sincs egységes szabályozás, mely garantálná a termékek megbízhatóságát [39, 40].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egy-egy fejezet megírásával járultak hozzá az összefoglaló kézirat elkészítéséhez, felsorolásuk sorrendjével csökkenő jelentőségben. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- Braun IM, Wright A, Peteet J, et al. Medical oncologists' beliefs, practices, and knowledge regarding marijuana used therapeutically: a nationally representative survey study. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1957–1962.
- Abi-Jaoude E, Chen L, Cheung P, et al. Preliminary evidence on cannabis effectiveness and tolerability for adults with Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017; 29: 391–400.
- Thomas RH, Cunningham MO. Cannabis and epilepsy. *Pract Neurol*. 2018; 18: 465–471.
- Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2012; 184: 1143–1150.
- Pellesi L, Verga MC, De Maria N, et al. Nabilone administration in refractory chronic diarrhea: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19: 105.
- Goyal H, Singla U, Gupta U, et al. Role of cannabis in digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29: 135–143.
- Wikipedia. Cannabis. [Wikipédia. Kannabisz.] Available from: <https://hu.wikipedia.org/wiki/Kannabisz> [accessed: January 20, 2020]. [Hungarian]
- Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 2–6.
- Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 833.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G, et al. Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2005; 168: 599–625.
- Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5: 400–411.
- Bloomfield MA, Ashok AH, Volkow ND, et al. The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature* 2016; 539: 369–377.
- Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: diagnosis, pathophysiology, and treatment – a systematic review. *J Med Toxicol*. 2017; 13: 71–87.
- Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 195–209.
- Gyires K, Fürst Z. Basics of pharmacology. [A farmakológia alapjai.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011. [Hungarian]
- Opitz BJ, Ostroff ML, Whitman AC. The potential clinical implications and importance of drug interactions between anticancer agents and cannabidiol in patients with cancer. *J Pharm Pract*. 2019 Feb 18. Doi: 10.1177/0897190019828920. Available from: <https://doi.org/10.1177/0897190019828920> [accessed: January 20, 2020].
- Product Monograph, ^NMARINOL[®]. Abbott Laboratories, Limited. Saint-Laurent, Quebec, 2011. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00013378.PDF [accessed: January 20, 2020].
- Product Monograph, ^NCESAMET[®], Nabilone. Valeant Canada limitée/Limited. Montreal, Quebec, 2009. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00007760.PDF [accessed: January 20, 2020].
- Product Monograph, ^NSATIVEX[®]. GW Pharma Ltd., Toronto, 2012. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00016162.PDF [accessed: 2020 Jan 20].
- The Government of Hungary. National regulation and register on activities with drugs and psychotropic agents. [66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet a kábítószerrel és pszichotróp anyagokkal, valamint az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról.] Available from: <https://net.jogtar.hu/getpdf?docid=a1200066.kor&targetdate=20180101&printTitle=66/h2012.+%28IV.+2.+%29+Korm.+rendelet> [accessed: January 20, 2020]. [Hungarian]
- The National Assembly of Hungary. Act C of 2012 on the Criminal Code. [2012. évi C. törvény a Büntető Törvénykönyvről. (Available from: <https://net.jogtar.hu/getpdf?docid=A1200100.TV&targetdate=&printTitle=2012.+%C3%A9vi+C.+%C3%B6rv%C3%A9ny>) [accessed: January 20, 2020]. [Hungarian]
- National Institute of Pharmacy and Nutrition, Hungary. Commitment of the National Pharmaceutical and Food Health Institute on activities with cannabidiol (CBD). [Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-Egészségügyi Intézet állásfoglalása a cannabidiollal (CBD) való tevékenységre vonatkozóan.] Available from: https://ogyei.gov.hu/dynamic/OGYEI%20allasfoglalas%20a%20cannabidiollal%20kapcsolatban%20_%2020180821.pdf [accessed: January 20, 2020]. [Hungarian]
- Smith LA, Azariah F, Lavender VT, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015: CD009464.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. NCCN, Plymouth Meeting, PA. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf [accessed: October 2, 2019].
- Svensen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329: 253.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39: 167–179.
- Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757–1762.
- Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017; 167: 319–331.
- Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate *versus* combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 567–573.
- Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-in-Cachexia Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3394–3400.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for adult cancer pain. NCCN, Plymouth Meeting, PA. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf [accessed: November 30, 2019].
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv166–iv191.

- [33] Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer* 2018; 118: 1130–1141.
- [34] Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015; 136: 894–903.
- [35] de Carvalho MF, Dourado MR, Fernandes IB, et al. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol.* 2015; 60: 1750–1755.
- [36] Gurney J, Shaw C, Stanley J, et al. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 897.
- [37] Huang YH, Zhang ZF, Tashkin DP, et al. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24: 15–31.
- [38] Rocha FC, Dos Santos JG Jr, Stefano SC, et al. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the anti-tumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol.* 2014; 116: 11–24.
- [39] U.S. Food & Drug Administration. What you need to know (and what we're working to find out) about products containing cannabis or cannabis-derived compounds, including CBD. FDA, Silver Spring, MD. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis> [accessed: December 14, 2019].
- [40] U.S. Food & Drug Administration. FDA warns 15 companies for illegally selling various products containing cannabidiol as agency details safety concerns. FDA, Silver Spring, MD. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-15-companies-illegally-selling-various-products-containing-cannabidiol-agency-details> [accessed: December 14, 2019].

(Küronya Zsófia dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: kuronyaz@gmail.com)

„Nihil turpe ducas pro salutis remedio.”
(Semmitől se undorodj, ha gyógyulni akarsz.)