

**Konope na liečbu ulceróznej kolitídy
(Voľný preklad)**

Autori:

Tahir S Kafil, Tran M Nguyen, John K. MacDonald, Nilesh Chande, Cochrane IBD Group

Publikované:

Online 8.11.2018

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516819/>

Konope na liečbu ulceróznej kolitídy

Abstrakt

Pozadie

Kanabis a kanabinoidy sú často propagované ako liečba mnohých chorôb a sú široko používané u pacientov s ulceróznou kolitídou (UC). Len málo štúdií hodnotilo použitie týchto látok pri UC. Okrem toho má kanabis potenciál pre nežiaduce udalosti a dlhodobé dôsledky užívania kanabisu a kanabinooidov v UC nie sú známe.

Ciele

Posúdiť účinnosť a bezpečnosť kanabisu a kanabinooidov na liečbu pacientov s UC.

Metódy vyhľadávania

Od začiatku do 2. januára 2018 sme hľadali MEDLINE, Embase, WHO ICTRP, AMED, PsychINFO, Cochrane IBD Group Specialized Register, CENTRAL, ClinicalTrials.Gov a Európsky register klinických skúšok. Hľadali sa abstrakty a referencie z konferencie, aby sa identifikovali ďalšie štúdie.

Kritériá pre výber

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (RCT) porovnávajúce akúkoľvek formu alebo dávku kanabisu alebo jeho derivátov kanabinooidov (prírodných alebo syntetických) s placebom alebo aktívnou terapiou pre dospelých (> 18 rokov) s UC.

Zber a analýza údajov

Dvaja autori nezávisle skrínovali výsledky vyhľadávania, extrahovali údaje a hodnotili skreslenie pomocou nástroja Cochrane risk of bias. Primárne výsledky boli klinická remisia a relaps (ako je definované v primárnych štúdiách). Sekundárne výsledky zahŕňali klinickú odpoveď, endoskopickú remisiu, endoskopickú odpoveď, histologickú odpoveď, kvalitu života, meranie C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu, zlepšenie symptómov, nežiaduce udalosti, závažné nežiaduce udalosti, vysadenie v dôsledku nežiaducich udalostí, psychotropné nežiaduce udalosti a závislosť od kanabisu a abstinenčné účinky. Vypočítali sme pomer rizika (RR) a zodpovedajúci 95% interval spoľahlivosti pre dichotomické výsledky. Pre kontinuálne výsledky sme vypočítali priemerný rozdiel (MD) a zodpovedajúci 95% CI. Údaje sa zhromaždili na analýzu, keď zásahy, skupiny pacientov a výsledky boli dostatočne podobné (určené konsenzom). Údaje boli analyzované na základe zámeru liečby. GRADE sa použil na hodnotenie celkovej spoľahlivosti dôkazov.

Hlavné výsledky

Kritériá zaradenia splnili dve RCT (92 účastníkov). Jedna štúdia (N = 60) porovnávala 10 týždňov kanabidiolových kapsúl s až 4,7 % D9-tetrahydrokanabinolu (THC) s placebo kapsulami u účastníkov s

miernou až stredne závažnou UC. Počiatočná dávka kanabidiolu bola 50 mg dvakrát denne zvýšená na 250 mg dvakrát denne, ak bola tolerovaná. Ďalšia štúdia (N = 32) porovnávala 8 týždňov liečby s dvomi kanabisovými cigaretami denne obsahujúcimi 0,5 g kanabisu, čo zodpovedá 23 mg THC/deň placebo cigaretám u účastníkov s UC, ktorí nereagovali na konvenčnú liečbu. Neboli identifikované žiadne štúdie, ktoré by hodnotili kanabisovú terapiu pri pokojovej UC. Prvá štúdia bola hodnotená ako nízke riziko zaujatosti a druhá štúdia (publikovaná ako abstrakt) bola hodnotená ako vysoké riziko zaujatosti pre oslepenie účastníkov a personálu.

Účinok kapsúl kanabidiolu (100 mg až 500 mg denne) v porovnaní s placebom na klinickú remisiu a odpoveď je neistý. Klinickú remisiu po 10 týždňoch dosiahlo 24 % (7/29) v skupine s kanabidiolom v porovnaní s 26 % (8/31) v skupine s placebom (RR 0,94, 95 % CI 0,39 až 2,25; dôkaz s nízkou istotou). Klinická odpoveď po 10 týždňoch sa dosiahla u 31 % (9/29) účastníkov kanabidiolu v porovnaní s 22 % (7/31) pacientov s placebom (RR 1,37, 95 % CI 0,59 až 3,21; dôkaz s nízkou istotou). Hladiny CRP v sére boli podobné v oboch skupinách po 10 týždňoch liečby. Priemerná hodnota CRP v skupine s kanabidiolom bola 9,428 mg/l v porovnaní so 7,638 mg/l v skupine s placebom (MD 1,79, 95 % CI -5,67 až 9,25; mierna istota). Po 10 týždňoch môže nastať klinicky významné zlepšenie kvality života, merané pomocou stupnice IBDQ (MD 17,4, 95 % CI -3,45 až 38,25; mierna istota dôkazov). Nežiaduce udalosti boli častejšie u účastníkov kanabidiolu v porovnaní s placebom. Sto percent (29/29) účastníkov kanabidiolu malo nežiaducu udalosť v porovnaní so 77 % (24/31) účastníkov placeba (RR 1,28, 95 % CI 1,05 až 1,56; mierny dôkaz istoty). Tieto nežiaduce udalosti sa však považovali za mierne alebo stredne závažné. Časté nežiaduce udalosti zahŕňali závraty, poruchy pozornosti, bolesť hlavy, nevoľnosť a únavu. Žiadny (0/29) z účastníkov kanabidiolu nemal vážnu nežiaducu udalosť v porovnaní s 10 % (3/31) účastníkov placeba (RR 0,15, 95 % CI 0,01 až 2,83; dôkazy s nízkou istotou). Závažné nežiaduce udalosti v skupine s placebom zahŕňali zhoršenie UC a jedno komplikované tehotenstvo. Tieto závažné nežiaduce udalosti sa považovali za nesúvisiace so študovaným liekom. Viac účastníkov v skupine s kanabidiolom odstúpilo kvôli nežiaducej udalosti ako účastníci placeba. Tridsaťštyri percent (10/29) účastníkov kanabidiolu odstúpilo z dôvodu nežiaducej udalosti v porovnaní so 16 % (5/31) účastníkov placeba (RR 2,14, 95 % CI 0,83 až 5,51; dôkazy s nízkou istotou). Stiahnutia v skupine s kanabidiolom boli väčšinou spôsobené závratmi. Vysadenie v skupine s placebom bolo spôsobené zhoršením UC.

Účinok kanabisových cigariet (23 mg THC/deň) v porovnaní s placebom na priemernú aktivitu ochorenia, hladinu CRP a priemernú hladinu fekálneho kalprotektínu je neistý. Po 8 týždňoch bolo priemerné skóre indexu aktivity ochorenia u účastníkov kanabisu 4 v porovnaní s 8 u účastníkov placeba (MD -4,00, 95 % CI -5,98 až -2,02). Po 8 týždňoch bola priemerná zmena hladín CRP podobná v oboch skupinách (MD -0,30, 95 % CI -1,35 až 0,75; dôkazy s nízkou istotou). Priemerná hladina fekálneho kalprotektínu u účastníkov kanabisu bola 115 mg/dl v porovnaní s 229 mg/dl u účastníkov placeba (MD -114,00, 95 % CI -246,01 až 18,01). Neboli pozorované žiadne závažné nežiaduce udalosti. Táto štúdia neuvádza klinickú remisiu, klinickú odpoveď, kvalitu života, nežiaduce udalosti alebo vysadenie z dôvodu nežiaducich udalostí.

Záverov autorov

Účinky kanabisu a kanabidiolu na UC sú neisté, preto nemožno vyvodit' žiadne pevné závery týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti kanabisu alebo kanabidiolu u dospelých s aktívnou UC. Neexistujú žiadne dôkazy o užívaní kanabisu alebo kanabinoidov na udržanie remisie pri UC. Na posúdenie účinkov

kanabisu u pacientov s UC s aktívnym a pokojným ochorením sú potrebné ďalšie štúdie s väčším počtom pacientov. Mali by sa preskúmať rôzne dávky kanabisu a spôsoby podávania. Napokon sú potrebné následné opatrenia na posúdenie dlhodobých bezpečnostných výsledkov častého užívania kanabisu.

Prehľad v jednoduchom jazyku

Konope a konopný olej na liečbu ulceróznej kolitídy

Čo je ulcerózna kolitída?

Ulcerózna kolitída je chronické, dlhodobé ochorenie, ktoré spôsobuje zápal hrubého čreva a konečníka. Symptómy môžu zahŕňať hnačku, rektálne krvácanie, prechod hlienu a bolesť brucha. Je charakterizovaná obdobiami akútnych vzplanutí, keď ľudia pociťujú symptómy, ako aj obdobiami remisie, keď symptómy ustanú.

Čo je kanabis a kanabinoidy?

Kanabis je široko používaná rekreačná droga, ktorá má viacero účinkov na telo prostredníctvom endokanabinoidného systému. Kanabis obsahuje viacero podzložiek nazývaných kanabinoidy. Konope a kanabisový olej obsahujúci špecifické kanabinoidy môžu spôsobiť kognitívne zmeny, ako sú pocity eufórie a zmenené zmyslové vnímanie. Niektoré kanabinoidy, ako napríklad kanabidiol, však nemajú psychoaktívny účinok. Ukázalo sa, že kanabis a niektoré kanabinoidy znižujú zápal na zvieracích a laboratórnych modeloch, čo naznačuje, že môže pomôcť ľuďom s ulceróznou kolitídou. Napríklad kanabidiol je jedným z takýchto kanabinoidov, ktorý preukázal protizápalovú aktivitu u myší.

Čo výskumníci skúmali?

Výskumníci hodnotili, či je kanabis alebo kanabisový olej (kanabidiol) lepší ako placebo (napr. falošný liek) na liečbu dospelých s aktívnou ulceróznou kolitídou alebo ulceróznou kolitídou, ktorá je v remisii. Výskumníci do 2. januára 2018 intenzívne prehľadávali lekársku literatúru.

Čo vedci zistili?

Boli zahrnuté dve štúdie zahŕňajúce 92 dospelých účastníkov s ulceróznou kolitídou. Obe štúdie hodnotili kanabisovú terapiu u účastníkov, ktorí mali aktívnu ulceróznou kolitídu. Neboli identifikované žiadne štúdie, ktoré by hodnotili liečbu kanabisom u účastníkov s ulceróznou kolitídou v remisii. Jedna štúdia (60 účastníkov) porovnávala 10 týždňov liečby kapsulami obsahujúcimi kanabisový olej s až 4,7 % D9-tetrahydrokanabinolu (THC) s placebom u účastníkov s miernou až stredne aktívnou ulceróznou kolitídou. Počiatočná dávka kanabidiolu bola 50 mg dvakrát denne, ktorá sa v prípade tolerancie zvýšila

na cieľovú dávku 250 mg dvakrát denne. Ďalšia štúdia (32 účastníkov) porovnávala 8 týždňov liečby s dvomi kanabisovými cigaretami denne s obsahom 0,5 g kanabisu, čo zodpovedá 11.

Štúdia porovnávajúca kapsuly kanabisového oleja s placebom nezistila žiadny rozdiel v miere remisie po 10 týždňoch. Dvadsaťštyri (7/29) percent účastníkov kanabidiolu dosiahlo klinickú remisiu v porovnaní s 26 % (8/31) účastníkov placeba. Štúdia tiež ukázala vyššie skóre kvality života u účastníkov kanabisového oleja v porovnaní s účastníkmi placeba. Viac vedľajších účinkov bolo pozorovaných u účastníkov kanabisového oleja v porovnaní s účastníkmi placeba. Tieto vedľajšie účinky sa považovali za mierne alebo stredne závažné. Bežne hlásené vedľajšie účinky zahŕňajú závraty, poruchy pozornosti, bolesť hlavy, nevoľnosť a únavu. Žiadny pacient v skupine s kanabisovým olejom nemal žiadne závažné vedľajšie účinky. Desať percent (3/31) v skupine s placebom malo závažný vedľajší účinok.

Druhá štúdia porovnávajúca dve kanabisové cigarety (23 mg THC/deň) s cigaretami s placebom preukázala nižšie skóre indexu aktivity ochorenia v skupine s kanabisom v porovnaní so skupinou s placebom. Hladiny C-reaktívneho proteínu a fekálneho kalprotektínu (obe miery zápalu v tele) boli v oboch skupinách podobné. Neboli hlásené žiadne závažné vedľajšie účinky. Táto štúdia neuviedla mieru remisie.

Záver

Účinky kanabisu a kanabisového oleja na ulceróznu kolitídu sú neisté, preto nemožno vyvodiť žiadne pevné závery týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti kanabisu alebo kanabisového oleja u dospelých s aktívnou ulceróznou kolitídou. Neexistujú žiadne dôkazy o používaní kanabisu alebo kanabisového oleja na udržanie remisie pri ulceróznej kolitíde. Na posúdenie účinkov kanabisu u ľudí s aktívnou a neaktívnou ulceróznou kolitídou sú potrebné ďalšie štúdie s väčším počtom účastníkov. Mali by sa preskúmať rôzne dávky kanabisu a spôsoby podávania. Napokon sú potrebné následné opatrenia na posúdenie dlhodobých bezpečnostných výsledkov častého užívania kanabisu.

Zhrnutie zistení

Kanabis alebo marihuana sa často propagujú ako liečba rôznych chorôb vrátane rakoviny a autoimunitných porúch (Hill 2015). Je to bežná rekreačná droga, ktorá mení zmyslové vnímanie a vyvoláva pocity eufórie (Tibirica 2010). Je známe, že kanabis ovplyvňuje bolesť a nepohodlie prostredníctvom psychotropných účinkov svojej zložky D9-tetrahydrokanabinol (THC) (Tibirica 2010). Konope však tiež moduluje endokanabinoidný systém, ktorý pôsobí na nervový systém a funkciu imunitných buniek (Klein 2006). Predpokladá sa, že kanabis a jeho deriváty môžu pôsobiť prostredníctvom tejto cesty, aby mali terapeutický účinok na ulceróznu kolitídu (UC) (Schicho 2014 ; Tibirica 2010). Kanabidiol je jedným z takýchto derivátov kanabisu, ktorý nemá psychotropný účinok, ale preukázal protizápalové účinky na experimentálnych zvieracích modeloch (Schicho 2014).

U pacientov so zápalovým ochorením čriev je vyššia prevalencia užívania kanabisu v porovnaní s bežnou populáciou (Weiss 2015). Kanabis môže zmierniť príznaky UC, ako je bolesť brucha, znížená chuť do jedla a hnačka (Lal 2011 ; Weiss 2015). Nie je však známe, či tieto potenciálne prínosy súvisia

s centrálne pôsobiacimi psychotropnými účinkami alebo s protizápalovými vlastnosťami, ako naznačujú štúdie na zvieratách (Hasenoehrl 2016 ; Klein 2006 ; Singh 2012). Štúdie skúmajúce UC na zvieracích a laboratórnych modeloch zistili prínos pri zmierňovaní zápalu (Borrelli 2009 ; Leinwand 2017). U ľudí však existujú dôkazy, že kanabis môže byť spojený s poškodením a nepriaznivými účinkami, ako sú závraty a hnačka (Whiting 2015).

Predbežné výsledky z prvej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie na ľuďoch skúmajúcej použitie kanabinoidu pri UC boli publikované v roku 2015 (Irving 2015). Táto štúdia položila dôležité otázky týkajúce sa toho, či kanabis a jeho deriváty môžu zlepšiť symptómy UC. Môže napríklad kanabis objektívne znížiť zápal pri UC? Ak áno, je tento prínos klinicky významný pri absencii psychotropných účinkov? Ďalej, aký je profil bezpečnosti a vedľajších účinkov spojených s týmito látkami?

Popis stavu

UC je chronická imunitne sprostredkovaná porucha, ktorá spôsobuje zápal sliznice v hrubom čreve a konečníku a je spojená s významnou morbiditou a zníženou kvalitou života (Lahat 2012). V Severnej Amerike sa prevalencia UC odhaduje na 37 až 246 prípadov na 100 000 osoborokov (Friedman 2012). V Európe sa prevalencia UC pohybuje od 21,4 do 243 prípadov na 100 000 osoborokov (Friedman 2012). Mimo týchto oblastí je UC menej bežná s výnimkou Izraela, Austrálie a Južnej Afriky (Friedman 2012). Výskyt UC však rýchlo narastá na miestach ako Hongkong, Japonsko, Južná Kórea, Singapur, severná India a Latinská Amerika (Friedman 2012). Úmrtnosť na UC je najvyššia počas prvých rokov aktivity ochorenia (Friedman 2012). Z dlhodobého hľadiska je však úmrtnosť na UC spôsobená zvýšeným rizikom rakoviny hrubého čreva (Friedman 2012).

Pacienti s UC môžu mať genetickú predispozíciu k tomuto ochoreniu a patofyziológia tohto stavu je multifaktoriálna (Friedman 2012). Patofyziológia zahŕňa dysregulovanú imunitnú odpoveď na komenzálnu mikrobiotu a obsah potravy v gastrointestinálnom trakte (Friedman 2012). Táto imunitná odpoveď vedie k zápalovej kaskáde aktivovaných T buniek vylučujúcich nadmerné množstvo prozápalových cytokínov vrátane interleukínu-1 (IL-1), interleukínu-6 (IL-6) a protilátok proti nádorovému nekrotickému faktoru-alfa (TNF- α). pri zápaloch a poškodení predtým zdravých tkanív (Friedman 2012). UC je recidivujúca remitujúca porucha a symptómy môžu zahŕňať hnačku, rektálne krvácanie, tenesmus, prechod hlienu a bolesť brucha (Friedman 2012). Možnosti liečby zahŕňajú protizápalové a imunosupresívne látky (Friedman 2012). Bežné látky prvej línie zahŕňajú 5-aminosalicyláty, kortikosteroidy, tiopuríny (napr. azatioprín alebo 6-merkaptopurín) a biologické terapie vrátane antagonistov TNF- α a vedolizumabu (Friedman 2012).

Popis zásahu

Konope sa získava z listov a kvitnúcich vrcholkov rastliny a pripravuje sa v rôznych formách, ako sú cigarety, hashový olej a jedlé prípravky (Mello 2012). Kanabis obsahuje viac ako 400 zlúčenín a má množstvo derivátov nazývaných kanabinoidy (Mello 2012). Hoci je THC hlavným psychotropným derivátom kanabisu, existujú aj iné deriváty, ako napríklad kanabidiol, ktoré vykazujú protizápalové účinky na zvieracích modeloch bez psychotropných účinkov (Klein 2006). Kanabis sa rýchlo vstrebáva

do tela vďaka svojej lipofilnej povahe, ale potom sa sekvestruje do tkanív a veľmi pomaly sa vylučuje z tela stolicou (Mello 2012). Zatiaľ čo existujú údaje poukazujúce na nárast súvisiacich krátkodobých nežiaducich účinkov kanabinoïdov, ako sú závraty a hnačka, existuje nedostatok štúdií a údajov týkajúcich sa dlhodobých výhod a škôd kanabinoïdov (Whiting 2015).

Ako môže zásah fungovať

Predpokladá sa, že kanabis ovplyvňuje aktivitu ochorenia v UC prostredníctvom endokanabinoïdného systému (Hasenoehrl 2016). Endokanabinoïdný systém ovplyvňuje nervový systém, periférne tkanivá a imunitný systém (Tibirica 2010). Skladá sa z kanabinoïdných (CB) receptorov 1 a 2, endogénnych endokanabinoïdov a pridružených enzýmov (Hasenoehrl 2016 ; Klein 2006). Predpokladá sa, že modulácia tohto systému môže terapeuticky znížiť zápal v čreve (Hasenoehrl 2016).

Receptory CB1 sa nachádzajú v centrálnom nervovom systéme, periférnych tkanivách a gastrointestinálnom systéme (Hasenoehrl 2016 ; Klein 2006). Aktivácia týchto receptorov môže pomôcť skrátiť čas črevného prechodu a znížiť propulziu hrubého čreva a zlepšiť uzatvorenie epitelovej rany v hrubom čreve (Pinto 2002 ; Wright 2005). Existujú dôkazy, že tieto receptory hrajú fyziologickú úlohu pri ochrane hrubého čreva počas nadmerného zápalu (Massa 2004). V centrálnom nervovom systéme sú receptory CB1 spojené s účinkami, ako je zníženie bolesti a nauzea (Klein 2006 ; Tibirica 2010).

Receptory CB2 sa nachádzajú v myenterickom plexe, imunitných bunkách a v epitelových bunkách pri ulceróznej kolitíde (Hasenoehrl 2016 ; Klein 2006 ; Marquez 2009). Predpokladá sa, že kanabis ovplyvňuje imunitné bunky rôznymi cestami. Napríklad aktivácia receptora CB2 môže viesť k apoptóze T-buniek, zníženej proliferácii T-buniek pri kolitíde, zníženému náboru leukocytov do zapáleného hrubého čreva a môže tiež pomôcť znížiť uvoľňovanie cytokínov (Klein 2006 ; Lahat 2012 ; Singh 2012). . .

Endokanabinoïdný systém má aj iné cesty, ktoré môžu byť aktivované kanabisom a kanabinoïdmi. Napríklad nepsychotropné kanabinoïdy, ako je kanabidiol, môžu znižovať zápal prostredníctvom receptorov aktivovaných peroxizómovým proliferátorom a prechodných receptorových potenciálnych katiónových kanálov podrodiny V receptorových dráh (Hasenoehrl 2016).

Prečo je dôležité urobiť túto recenziu

Toto preskúmanie sa uskutočnilo s cieľom vyhodnotiť dôkazy podporujúce používanie kanabisu a kanabinoïdov na liečbu UC. Užívanie kanabisu a kanabinoïdov je čoraz bežnejšie a lekári čelia zvýšeným požiadavkám svojich pacientov, aby pridali kanabis do liečby. Existuje však veľmi málo dôkazov o výhodách a škodách kanabisu a kanabinoïdov, a preto je potrebné prehodnotiť súčasné poznatky o jeho používaní. Hodnotili sme účinnosť a bezpečnosť kanabisu a jeho derivátov na liečbu UC. Tento systematický prehľad pomohol rozlíšiť objektívne markery zlepšenia od subjektívnych skóre a tiež pomohol identifikovať nežiaduce udalosti spojené s kanabisom a kanabinoïdmi.

Ciele

Naším cieľom bolo posúdiť účinnosť a bezpečnosť kanabisu a kanabinooidov na liečbu pacientov s UC.

Metódy

Kritériá zvažovania štúdií pre túto recenziu

Typy štúdií

Zvažovalo sa zaradenie randomizovaných kontrolovaných štúdií. Štúdie publikované ako abstrakty boli zahrnuté len vtedy, ak bolo možné osloviť autorov pre ďalšie informácie, ktoré by umožnili vyhodnotenie kvality a hlavných výsledkov. Bola zahrnutá akákoľvek dĺžka trvania štúdie.

Typy účastníkov

Dospelí pacienti (vo veku > 18 rokov) s UC (diagnostikovaná konvenčnými metódami) boli zvážení na zaradenie. Pacienti s klinicky aktívnou alebo pokojovou UC boli zvažovaní na zaradenie. Klinická remisia alebo pokojová choroba bola často definovaná Mayovým skóre alebo indexom aktivity ochorenia (DAI) pre UC. Boli zahrnutí pacienti s aktívnym (napr. DAI >2) alebo pokojným ochorením (definovaným ako mierne alebo chýbajúce symptómy pred vstupom do štúdie alebo podľa celkového skóre DAI < 2 bez podskóre > 1). Zahrnuli sme pacientov na všetky terapie UC vrátane pacientov s anamnézou biologickej liečby.

Typy zásahov

Boli zahrnuté štúdie porovnávajúce akúkoľvek formu kanabisu alebo derivátov kanabinooidov s placebom alebo aktívnou liečbou UC. Zahrnuli sme štúdie, ktoré využívali akékoľvek dávkovanie a spôsob podávania

Typy výsledkových opatrení

Primárne výsledky

Primárnym výsledkom pre navodenie štúdií remisie bola klinická remisia na konci štúdie (ako je definované v primárnych štúdiách). Primárnym výsledkom na udržanie štúdií remisie bol relaps na konci štúdie (ako je definované v primárnych štúdiách). Zahrnuli sme akýkoľvek overený systém bodovania. Zahrnuli sme všetky krátkodobé a dlhodobé výsledné časové body.

Sekundárne výsledky

Sekundárne výsledky zahŕňali:

1. Klinická odpoveď (ako je definovaná zahrnutými štúdiami);

2. endoskopická remisia (ako je definovaná zahrnutými štúdiami);
3. Endoskopická odpoveď (ako je definovaná v zahrnutých štúdiách);
4. Histologická odpoveď (ako je definovaná v zahrnutých štúdiách);
5. Kvalita života (ako je definovaná validovaným nástrojom alebo primárnou štúdiou, napr. dotazníkom Inflammatory Bowel Disease Questionnaire alebo IBDQ);
6. meranie C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu;
7. Zlepšenie symptómov (napr. zlepšenie bolesti, nevoľnosti alebo anorexie);
8. Nežiaduce udalosti (tj psychologické účinky, kognitívne poruchy, nehody pri osobnej bezpečnosti a poruchy GI);
9. Závažné nežiaduce udalosti;
10. Odstúpenie z dôvodu nežiaducich udalostí;
11. psychotropné nežiaduce udalosti (vrátane účinkov na duševné zdravie, ako je psychóza a schizofrénia); a
12. Závislosť od kanabisu a abstinenčné účinky (definované a merané primárnymi štúdiami).

Vyhľadávacie metódy na identifikáciu štúdií

Elektronické vyhľadávanie

Od začiatku do 2. januára 2018 sme prehľadali nasledujúce databázy:

1. MEDLINE (Ovidius);
2. Embase (Ovidius);

3. WHO ICTRP;

4. AMED (Allied & Alternative Medicine);

5. Psych INFO;

4. Cochrane IBD Group Specialized Register;

5. CENTRÁLNA;

6. ClinicalTrials.Gov; a

7. Európsky register klinických skúšok.

Prehľadali sa aj zborníky z konferencie, aby sa identifikovali ďalšie štúdie. Oslovili sme aj autorov v tejto oblasti, aby sme získali ďalšie informácie a pripravované abstrakty alebo štúdie. Stratégiu vyhľadávania nájdete v prílohe 1 .

Hľadanie iných zdrojov

Hľadali sme zborníky konferencie, aby sme identifikovali štúdie publikované len v abstraktnej forme. Prehľadali sme ClinicalTrials.gov a register klinických skúšok EÚ, aby sme identifikovali prebiehajúce štúdie. Hľadali sme aj referenčné časti príslušných štúdií a systematických prehľadov, aby sme identifikovali ďalšie štúdie, ktoré môžu spĺňať kritériá zaradenia.

Zber a analýza údajov

Výber štúdií

Preskúmali sme štúdie a abstrakty identifikované pri hľadaní literatúry. Dvaja autori (TK a NC) nezávisle skrínovali výsledky vyhľadávania, aby identifikovali potenciálne relevantné štúdie na vyhodnotenie plného textu. Štúdie vybrané na preskúmanie plného textu boli nezávisle hodnotené dvoma autormi (TK a NC) a prostredníctvom diskusie sa dosiahol konsenzus pre zaradenie a vylúčenie štúdie. Akékoľvek konflikty týkajúce sa zahrnutia alebo vylúčenia boli podľa potreby vyriešené konzultáciou s tretím autorom (JKM). Štúdie publikované v abstraktnej forme boli zahrnuté iba v prípade, ak bolo možné kontaktovať autorov pre ďalšie informácie.

Extrakcia a správa údajov

Dvaja autori (TK a NC) nezávisle extrahovali požadované výstupné údaje z každej štúdie. Prípadné konflikty boli riešené diskusiou a konsenzom alebo konzultáciou s tretím autorom (JKM) podľa potreby. Ak údaje chýbali alebo boli nejasné, autori štúdie boli kontaktovaní so žiadosťou o objasnenie.

Ďalšie informácie získané zo štúdií zahŕňali:

a. Študijné charakteristiky a dizajn;

b. Charakteristiky pacientov;

c. kritériá zaradenia a vylúčenia;

d. Intervencie (ak sú k dispozícii, extrahovali sme konkrétne informácie podľa vyhlásenia Herbal CONSORT) (Gagnier 2006); a

e. Metódy bodovania výsledkov.

Hodnotenie rizika zaujatosti v zahrnutých štúdiách

Dvaja autori (TK a NC) nezávisle hodnotili skreslenie pomocou nástroja Cochrane risk of bias (Higgins 2011). Prípadné konflikty boli podľa potreby riešené diskusiou a konsenzom alebo konzultáciou s tretím autorom (JKM). Hodnotené položky zahŕňali:

1. Generovanie náhodnej sekvencie;

2. Skrytie postupnosti pridelovania;

3. Oslepenie účastníkov, personálu a hodnotiteľov výsledkov;

4. Neúplné výstupné údaje;

5. Selektívne podávanie správ o výsledkoch; a

6. Ďalšie potenciálne zdroje zaujatosti.

Každá kategória bola hodnotená ako nízke, vysoké alebo nejasné riziko zaujatosti a odôvodnenie úsudku bolo poskytnuté v časti s charakteristikami zahrnutých štúdií v prehľade.

Analýza stupňa

Celková istota dôkazov podporujúcich primárny výsledok a vybrané sekundárne výsledky sa hodnotila pomocou kritérií GRADE (Guyatt 2008 ; Schünemann 2011). Pri použití tohto prístupu boli výsledné údaje hodnotené ako vysoká, stredná, nízka alebo veľmi nízka istota. Výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií sa začali s vysokou istotou, ale mohli byť znížené na základe niekoľkých kritérií. Tieto kritériá zahŕňali:

1. Riziko zaujatosti zo štúdií;
2. Nepriame dôkazy (porovnaním, populáciou, prostredím);
3. Nekonzistentnosť (tj nevysvetliteľná heterogenita);
4. Nepresnosť (tj málo udalostí a široké intervaly spoľahlivosti); a
5. Pravdepodobnosť skreslenia publikácie.

Miery účinku liečby

Pre dichotomické výsledky sme vypočítali pomer rizika (RR) a zodpovedajúci 95% interval spoľahlivosti (CI). Pre kontinuálne výsledky sme vypočítali priemerný rozdiel (MD) a zodpovedajúci 95% CI.

Jednotka problémov analýzy

Pri viacramenných štúdiách (napr. s dvoma alebo viacerými dávkovými skupinami) s jednou skupinou s placebom sme plánovali rozdeliť skupinu s placebom medzi liečebné skupiny, aby sme sa vyhli jednotke chyby analýzy (Higgins 2011b). Aby sme sa vyhli potenciálnym efektom prenosu, do akýchkoľvek krížových štúdií by sme zahrnuli iba prvú časť štúdie (tj pred prechodom) (Higgins 2011b). V prípade štúdií, kde sa udalosti môžu opakovať, by sme zahrnuli iba prvú udalosť. Keď boli opakované pozorovania účastníkov, použili sme primárny koncový bod definovaný štúdiou. Bolo nepravdepodobné, že by sme našli návrhy štúdií použiteľné pre kanabis v UC, kde sa použili viaceré

pokusy o liečbu. Neočakávali sme, že sa stretneme s akýmikoľvek dostupnými klastrovými randomizovanými štúdiami.

Riešenie chýbajúcich údajov

Údaje boli analyzované na základe zámeru liečiť (ITT), pričom chýbajúce údaje bez vysvetlení sa považovali za zlyhania liečby. Zlyhania liečby sme počítali ako relaps pre udržiavacie štúdie a ako zlyhanie vstúpiť do remisie pre indukčné štúdie. Vykonali sme analýzu citlivosti na posúdenie vplyvu tohto predpokladu na odhad účinku. V prípade potreby sme imputovali chýbajúce štandardné odchýlky. Vykonali sme dostupnú analýzu prípadov chýbajúcich priebežných výsledkov.

Hodnotenie heterogenity

Na posúdenie heterogenity sme plánovali použiť Chi 2 test a I 2 štatistiku. Pre Chi 2 test sme považovali P hodnotu 0,10 za štatisticky významnú. Plánovali sme použiť štatistiku I2 na kvantifikáciu podielu variácií, ktoré sú spôsobené skôr heterogenitou než náhodou. Hodnota I2 25 % znamená nízku heterogenitu, >50 % znamená strednú heterogenitu a >75 % znamená vysokú heterogenitu. Plánovali sme vizuálnu kontrolu lesných pozemkov, aby sme zistili prípadné odľahlé hodnoty. Ak sa zistia odľahlé hodnoty, vykoná sa analýza citlivosti s cieľom preskúmať potenciálne vysvetlenia heterogenity.

Posúdenie zaujatosti pri podávaní správ

Skreslenie hlásení bolo hodnotené porovnaním výsledkov vopred špecifikovaných v protokoloch štúdie s výsledkami uvedenými v rukopisoch štúdie. Ak však protokoly neboli k dispozícii, vyhodnotili sme skreslenie podávania správ porovnaním výsledkov uvedených v časti o metódach rukopisu s výsledkami uvedenými v časti s výsledkami. Ak by bol do súhrnnej analýzy zahrnutý dostatočný počet štúdií (tj > 10), vytvorili by sme lieviový graf na posúdenie potenciálu skreslenia publikácie (Egger 1997).

Syntéza dát

Plánovali sme zhromaždiť údaje z jednotlivých štúdií na metaanalýzu, keď výsledky, skupiny pacientov a intervencie boli dostatočne podobné na to, aby odôvodnili združovanie (určené konsenzom). Keď nebolo možné spojiť štúdie, naratívne sme zhrnuli výsledky jednotlivých štúdií. Pre dichotomické výsledky sme plánovali vypočítať združenú RR a 95% CI pomocou modelu s fixným efektom. Pre kontinuálne výsledky sme plánovali vypočítať súhrnný MD a zodpovedajúci 95% CI. Ak však kontinuálne výsledky využívajú rôzne škály na meranie rovnakého základného konštruktú (napr. pre kvalitu života), plánovali sme vypočítať štandardizovaný priemerný rozdiel (SMD) a zodpovedajúci 95 % CI. Ak by sa zistila významná heterogenita, na zhromažďovanie údajov by sa použil model náhodných účinkov.2 > 75 %).

Analýza podskupín a skúmanie heterogenity

Analýza podskupiny založená na dávke kanabisu alebo kanabinoidu by sa vykonala, ak by údaje umožňovali takéto porovnania. Ďalšie analýzy podskupiny, ktoré nás zaujímali, zahŕňali formu

konzumovaného kanabisu, lokalizáciu ochorenia UC, stav fajčenia cigariet, históriu predchádzajúcej biologickej liečby a zlyhanie biologickej liečby.

Analýza citlivosti

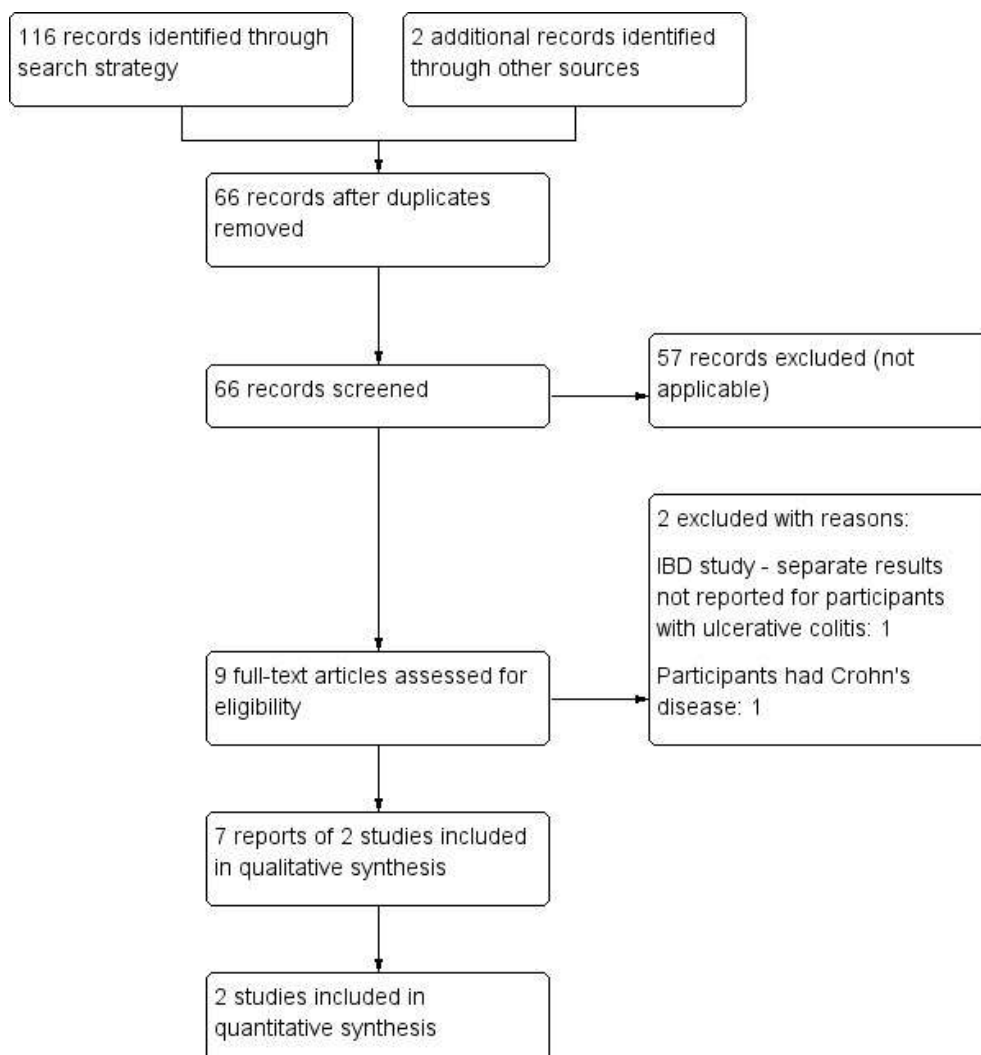
Plánovali sme vykonať analýzu citlivosti kvality štúdie vylúčením štúdií s vysokým rizikom zaujatosti, aby sme zistili, či to má vplyv na odhad účinku.

Výsledky

Popis štúdií

Výsledky vyhľadávania

Prieskum literatúry uskutočnený 2. januára 2018 identifikoval 116 štúdií. Dve štúdie boli identifikované z iných zdrojov. Po odstránení duplikátov bolo identifikovaných celkom 66 štúdií. Päťdesiatšedem štúdií nebolo použiteľných a boli vylúčené. Na posúdenie v plnom znení zostalo deväť štúdií. Dve štúdie boli vylúčené s dôvodmi. Sedem správ z dvoch štúdií splnilo kritériá zaradenia a bolo zahrnutých do prehľadu (pozri postava 1). Obe zahrnuté štúdie hodnotili kanabisovú terapiu u účastníkov s aktívnou UC. Neboli identifikované žiadne štúdie, ktoré by hodnotili kanabisovú terapiu u účastníkov s pokojovou UC.



Zahrnuté štúdie

Irving v roku 2018 bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala kapsuly kanabidiolu s obsahom až 4,7 % THC (n = 29) s placebom (n = 31) počas obdobia desiatich týždňov. Počiatočná dávka kanabidiolu bola 50 mg dvakrát denne, ktorá sa v prípade tolerancie zvýšila na cieľovú dávku 250 mg dvakrát denne. Pacienti, u ktorých bola predtým diagnostikovaná mierna až stredne závažná UC a boli na stabilných dávkach 5-aminosalicylátov aspoň dva týždne pred skríningom na vstup do štúdie, boli vhodní na zaradenie. Pacienti s ťažkou UC alebo proktitídou boli vylúčení. Cieľom štúdie bolo zistiť, či má kanabidiol pozitívny prínos pri liečbe symptómov UC a iných markerov, ako je CRP. Primárnym výsledkom bola klinická remisia (Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) po 10 týždňoch liečby. Sekundárne výsledky zahŕňali hladiny zápalových markerov (CRP, plazmatický interleukín a fekálny kalprotektín), skóre dotazníka zápalového ochorenia čriev (IBDQ), skóre celkového hodnotenia závažnosti ochorenia lekárom (PGAS), frekvenciu stolice a rektálne krvácanie. Pôvodný protokol štúdie plánoval iba analýzu ITT, ale jeden rok po dokončení štúdie pridali sadu analýzy podľa protokolu (PP).

Naftali 2018 je abstraktná publikácia uvádzajúca randomizovanú placebom kontrolovanú štúdiu. Do štúdie boli zaradení pacienti s UC, ktorí nereagovali na konvenčnú medikamentóznú liečbu (N = 32). Pacientom boli denne podávané buď dve kanabisové cigarety (n = 17; 0,5 g kanabisu, čo zodpovedá 11,5 mg THC spolu 23 mg THC/deň) alebo placebo cigarety (n = 15; listy kanabisu, z ktorého sa extrahovalo THC). Na osem týždňov. Výsledky uvedené v abstrakte zahŕňali index aktivity ochorenia (DAI), Mayo endoskopické skóre, endoskopické nálezy a laboratórne testy (CRP, fekálny kalprotektín).

Vylúčené štúdie

Dva záznamy boli vylúčené. Jedna štúdia hodnotila použitie kanabisu na liečbu Crohnovej choroby (NCT01037322). Naftali 2013a hodnotila využitie kanabisu na liečbu zápalového ochorenia čriev. Táto štúdia bola vylúčená, pretože nebolo možné získať samostatné údaje pre pacientov s UC.

Pridelenie

Generovanie náhodných sekvencií bolo pre Irving 2018 hodnotené ako nízkorizikové. Nezávislý štatistik vytvoril centrálny randomizačný plán. Utajenie alokácie bolo hodnotené ako nízke riziko zaujatosti, keďže sa použila centralizovaná randomizácia. Generovanie náhodných sekvencií bolo hodnotené ako nízkorizikové pre Naftali 2018, kde sa použila bloková randomizácia na priradenie účastníkov, aby dostávali liečebný kanabis alebo placebo. Utajenie pridelenia bolo hodnotené ako nízke riziko skreslenia, pretože na zakrytie pridelenia liečby sa použili postupne očíslované liekovky rovnakého vzhľadu.

Oslepenie

Irving 2018 bol dvojito zaslepený a mal štvornásobné maskovanie „účastník, poskytovateľ starostlivosti, vyšetrovateľ, hodnotiteľ výsledkov“. Identické želatínové kapsuly boli formulované tak, aby sa zachovalo oslepenie počas celej štúdie. Maximálny počet dávkových jednotiek bol identický v liečenej skupine a skupine s placebom. Táto štúdia bola hodnotená ako nízke riziko zaujatosti pre oslepenie účastníkov a personálu a pre zaslepenie hodnotenia výsledku. Štúdia Naftali 2018 bola hodnotená ako vysoké riziko zaujatosti pre oslepenie účastníkov a personálu. Hoci sa používali placebo

cigarety, oslepenie bolo pravdepodobne prerušené kvôli psychotropným účinkom kanabisu, ktorý obsahoval vysoké dávky THC. Naftali 2018 bol hodnotený ako nízke riziko zaujatosti, pretože hodnotitelia výsledkov boli slepí voči prideleniu liečby.

Neúplné údaje o výsledku

Irving 2018 bol hodnotený ako nejasné riziko zaujatosti pre neúplné výsledné údaje. V liečebnej skupine (13/29) bola vyššia miera abstinencie v porovnaní so skupinou s placebom (8/31). V štúdií Naftali 2018 nedošlo k žiadnemu stiahnutiu. Túto štúdiu sme hodnotili ako nízke riziko zaujatosti pre neúplné výsledné údaje.

Selektívne podávanie správ

Irving 2018 bol hodnotený ako nízke riziko zaujatosti pre selektívne vykazovanie. Štúdia Naftali 2018 bola hodnotená ako nejasné riziko zaujatosti pre selektívne vykazovanie. Primárny výsledok uvedený v protokole štúdie sa týkal Crohnovej choroby a bolo ním zníženie indexu aktivity Crohnovej choroby o 70 bodov. Do štúdie boli zaradení účastníci s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou a výsledky pre účastníkov s Crohnovou chorobou sú uvedené inde (Naftali 2013b). Sekundárne výsledky uvedené v protokole štúdie zahŕňali nežiaduce udalosti spôsobené fajčením kanabisu, zmenou kvality života, zmenou IL-10, IL-2 a TGF beta. Žiadny z týchto výsledkov nebol hlásený v abstraktnej publikácii, ale potenciálne mohol byť hlásený v úplnom rukopise.

Ďalšie potenciálne zdroje zaujatosti

Štúdie Irving 2018 a Naftali 2018 boli hodnotené ako nízke riziko zaujatosti pre iné potenciálne zdroje zaujatosti.

Údaje z dvoch zahrnutých štúdií sa nezlúčili, pretože cesty a vzorce boli odlišné. Naftali 2018 študoval kanabisové cigarety s 11,5 mg THC a Irving 2018 študoval kapsuly kanabidiolu s rozsahom dávok 50 až 250 mg dvakrát denne. V každej kapsule bolo až 4,7 % THC.

Kapsuly kanabidiolu (100 mg až 500 mg/deň s až 4,7 % THC) v porovnaní s kapsulami s placebom po 10 týždňoch:

Medzi skupinou s kanabidiolom a skupinou s placebom nebol žiadny rozdiel v miere klinickej remisie po 10 týždňoch (Irving 2018). Klinická remisia bola hlásená u 24 % (7/29) pacientov v liečenej skupine v porovnaní s 26 % (8/31) pacientov v skupine s placebom (RR 0,94, 95 % CI 0,39 až 2,25). Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola nízka kvôli veľmi riedkym údajom (pozri prílohu 1). Po 10 týždňoch nebol žiadny rozdiel v miere klinickej odpovede. Klinická odpoveď definovaná znížením celkového skóre Mayo o ≥ 3 body v porovnaní s východiskovým stavom, so znížením minimálne o 1 bod v podskóre endoskopických nálezov bola hlásená u 31 % (9/29) pacientov v skupine s kanabidiolom v porovnaní do 22 % (7/31) pacientov v skupine s placebom (RR 1,37, 95 % CI 0,59 až 3,21). Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola nízka kvôli veľmi riedkym údajom (pozri prílohu 1).

V priemerných hladinách CRP po 10 týždňoch nebol žiadny rozdiel. Priemerné CRP v skupine s kanabidiolom po 10 týždňoch bolo 9,428 mg/l + 17,4 v porovnaní so 7,638 mg/l + 10,7 v skupine s placebom (MD 1,79, 95 % CI -5,67 až 9,25). Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola mierna v dôsledku riedkeho množstva údajov (pozri tabuľka 1). Nebol žiadny rozdiel v priemernom skóre IBDQ po 10 týždňoch. Priemerné skóre IBDQ po 10 týždňoch bolo 164,2 + 29,1 v skupine s kanabidiolom v porovnaní so 146,8 + 47,5 v skupine s placebom (MD 17,40, 95 % CI -3,45 až 38,25). Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola mierna v dôsledku riedkeho množstva údajov (pozri tabuľka 1). Nezistili sa žiadne rozdiely v bolestiach (MD 0,32, 95 % CI -0,51 až 1,15), frekvencii stolice (MD 0,00, 95 % CI -0,35 až 0,35) alebo krvácaní z konečníka (MD -0,09, 95 % CI -0,297) v 10 týždňoch. Nežiaduce udalosti boli častejšie v skupine s kanabidiolom v porovnaní so skupinou s placebom. Všetci pacienti v skupine s kanabisom (29/29) zaznamenali nežiaducu udalosť v porovnaní so 77 % (24/31) pacientov v skupine s placebom (RR 1,28, 95 % CI 1,05 až 1,56). Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola mierna v dôsledku riedkeho množstva údajov (pozri tabuľka 1). Tieto nežiaduce udalosti sa však považovali za mierne alebo stredne závažné. Bežné nežiaduce udalosti hlásené v skupine s kanabidiolom zahŕňali závraty, ospalosť, poruchy pozornosti, bolesť hlavy, zhoršenie pamäti, nevoľnosť, sucho v ústach, vracanie, infekciu dolných dýchacích ciest, dezorientáciu a únavu. Bežné nežiaduce udalosti hlásené v skupine s placebom zahŕňajú závraty, bolesť hlavy, nevoľnosť, bolesť brucha, zhoršujúcu sa ulceróznou kolitídou, abdominálnu distenziu, zápchu, únavu, bolesť chrbta a vyrážku. Nebol žiadny rozdiel v podiele účastníkov, u ktorých sa vyvinuli závažné nežiaduce udalosti. Žiadny z pacientov (0/29) v skupine s kanabidiolom nemal závažnú nežiaducu udalosť v porovnaní s 10 % (3/31) pacientov v skupine s placebom (RR 0,15, 95 % CI 0,01 až 2,83). Závažné nežiaduce udalosti v skupine s placebom súviseli so zhoršením ochorenia a jedným komplikovaným tehotenstvom. Žiadna zo závažných nežiaducich udalostí nebola považovaná za súvisiacu s liečbou. Odvykanie kvôli nežiaducim udalostiam bolo častejšie v skupine s kanabidiolom. Tridsaťštyri percent (10/29) účastníkov kanabidiolu odstúpilo kvôli nežiaducej udalosti (väčšinou závraty) v porovnaní so 16 % (5/31) účastníkov placeba (RR 2,14, 95 % CI 0,83 až 5,51). Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola nízka kvôli veľmi riedkym údajom (pozri tabuľka 1). Stiahnutia v skupine s kanabidiolom boli väčšinou spôsobené závratmi. Vysadenie v skupine s placebom bolo spôsobené zhoršujúcou sa ulceróznou kolitídou. V tejto štúdii neboli hlásené výsledky relapsu, endoskopickej remisie, endoskopickej odpovede, histologickej odpovede a abstinenčných účinkov kanabisu.

Konopné cigarety (23 mg THC/deň) verzus placebo cigarety po 8 týždňoch:

Malá štúdia (N = 32) porovnávala kanabisové cigarety s placebom (Naftali 2018). Väčšie zlepšenia boli zaznamenané v skóre DAI a endoskopickom skóre Mayo v skupine s kanabisom v porovnaní s placebom. Po ôsmich týždňoch terapie bola DAI v skupine s kanabisom 4 + 3,2 v porovnaní s 8 + 2 v skupine s placebom (MD -4,00, 95 % CI -5,98 až -2,02; 28 účastníkov). Po ôsmich týždňoch liečby sa Mayo endoskopické skóre znížilo z mediánu 2 (IQR 2 až 2,5) na 1 (IQR 0 až 2) v skupine s kanabisom a z 2 (IQR 2 až 2) na 2 (IQR 1,25 až 2) v skupine s placebom. Priemerné sérové koncentrácie CRP boli po ôsmich týždňoch podobné. Priemerné CRP v skupine s kanabisom bolo 0,7 mg/l + 1,2 v porovnaní s 1 mg/l + 1,6 v skupine s placebom (MD -0,30, 95 % CI -1,35 až 0,75). Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola nízka kvôli veľmi riedkym údajom (28 účastníkov) (pozri Tabuľka 2). Po ôsmich týždňoch liečby boli hladiny fekálneho kalprotektínu nižšie v skupine s kanabisom ako v

skupine s placebom. Priemerná koncentrácia fekálneho kalprotektínu bola $115 \mu\text{g/g} \pm 103$ v skupine s kanabisom v porovnaní s $229 \mu\text{g/g} \pm 230$ v skupine s placebom (MD -114,00, 95 % CI -246,01 až 18,01). Autori uviedli, že neboli pozorované žiadne závažné nežiaduce účinky. V tejto štúdii neboli hlásené výsledky relapsu, klinická odpoveď, endoskopická remisia, endoskopická odpoveď, histologická odpoveď, kvalita života, zlepšenie symptómov, nežiaduce udalosti, abstinenčné príznaky v dôsledku nežiaducich udalostí a abstinenčné účinky kanabisu.

Diskusia

Zhrnutie hlavných výsledkov

Tento systematický prehľad zahŕňal dve randomizované kontrolované štúdie (92 účastníkov), ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť kanabidiolu alebo kanabisu pri aktívnej ulceróznej kolitíde. Štúdia Naftali 2018 bola publikovaná ako abstrakt. Podarilo sa nám však získať ďalšie informácie od hlavného výskumníka, aby sme informovali o našom riziku zaujatosti. Celkovo štúdie zahŕňali malý počet účastníkov a každá štúdia používala rôzne dávky a vzorce kanabisu alebo kanabinoidov a rôzne spôsoby podávania. Irving 2018 použil kanabidiol s až 4,7 % THC. Naftali 2018 užívali konopné cigarety s obsahom 11,5 mg THC (celková dávka 23 mg THC/deň). Štúdie neboli spojené kvôli rozdielom v spôsoboch podávania, receptúre, dávkovaní intervencií a pacientoch. Štúdia Irving 2018 zahŕňala účastníkov s predtým diagnostikovanou miernou až stredne ťažkou UC. Štúdia Naftali 2018 zahŕňala účastníkov, ktorí nereagovali na konvenčnú liečbu.

V Irvingovi 2018 v štúdii ITT analýza ITT ukázala, že kanabidiol (denná dávka 100 mg až 500 mg s až 4,7 % THC) zrejme neprináša prínos v porovnaní s placebom v zmysle indukcie remisie alebo klinickej odpovede. Miera klinickej remisie a odpovede v skupine s kanabidiolom bola 24 % a 31 % v porovnaní s 26 % a 22 % v skupine s placebom. Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov podporujúcich tieto výsledky bola nízka v dôsledku veľmi vážnej nepresnosti. Účastníci kanabidiolu hlásili nežiaducu udalosť s väčšou pravdepodobnosťou ako pacienti s placebom. Všetci pacienti (29/29) v skupine s kanabidiolom mali nežiaducu udalosť v porovnaní so 77 % (24/31) účastníkov placebo. Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov pre tento výsledok bola mierna v dôsledku nepresnosti. Tieto nežiaduce udalosti sa považovali za mierne alebo stredne závažné. Bežné nežiaduce udalosti hlásené v skupine s kanabidiolom zahŕňali závraty, ospalosť, poruchy pozornosti, bolesť hlavy, zhoršenie pamäti, nevoľnosť, sucho v ústach, vracanie, infekciu dolných dýchacích ciest, dezorientáciu a únavu. Bežné nežiaduce udalosti hlásené v skupine s placebom zahŕňajú závraty, bolesť hlavy, nevoľnosť, bolesť brucha, zhoršujúcu sa ulceróznou kolitídu, abdominálnu distenziu, zápchu, únavu, bolesť chrbta a vyrážku. Viac účastníkov kanabidiolu odstúpilo zo štúdie kvôli nežiaducim udalostiam v porovnaní s placebom. Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov podporujúcich tento výsledok bola nízka v dôsledku veľmi vážnej nepresnosti. Stiahnutia v skupine s kanabidiolom boli väčšinou spôsobené závratmi. Vysadenie v skupine s placebom bolo spôsobené zhoršujúcou sa ulceróznou kolitídou. V skupine s kanabidiolom (0/29) sa nevyskytli žiadne závažné nežiaduce udalosti v porovnaní s 13 % (4/31) výskytom závažných nežiaducich udalostí v skupine s placebom. Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov podporujúcich tento výsledok bola nízka v dôsledku veľmi vážnej nepresnosti. Závažné nežiaduce udalosti v skupine s placebom boli spôsobené zhoršujúcou sa ulceróznou kolitídou a jedným komplikovaným tehotenstvom s obmedzením rastu plodu a následným pôrodom mŕtveho plodu.

Kvalita života po ôsmich týždňoch meraná pomocou IBDQ bola vyššia u účastníkov kanabidiolu (priemer 164,2) ako u pacientov s placebom (priemer 146,8). Priemerný rozdiel medzi skupinami s kanabidiolom a placebom bol 17,4 bodu na IBDQ. Zvýšenie skóre IBDQ o 16 až 32 bodov predstavuje hornú a dolnú hranicu klinicky významného zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou (Irvine 1994 ; Irvine 2008). Avšak 95% interval spoľahlivosti pre tento výsledok tiež nezahŕňal žiadny prínos. Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov podporujúcich tento výsledok bola mierna v dôsledku riedkeho množstva údajov. Na potvrdenie možného prínosu kanabidiolu na kvalitu života súvisiacu so zdravím u ľudí s ulceróznou kolitídou je potrebný ďalší výskum. Po ôsmich týždňoch nebol žiadny rozdiel v hladinách CRP v sére. Po ôsmich týždňoch liečby neboli žiadne rozdiely v numerických hodnotiacich škálach bolesti, frekvencie stolice alebo krvácania z konečníka.

Treba poznamenať, že intervenčná skupina bola dosť heterogénna, pokiaľ ide o dávkovanie kanabidiolu. Pacienti dostávali kdekoľvek od 50 mg do 250 mg dvakrát denne kanabidiolu s až 4,7 % THC. Toto bolo založené na maximálne tolerovanej dávke a mohlo to ovplyvniť výsledky. Autori opísali štúdiu na potkanoch, v ktorej sa zistilo, že optimálna dávka je 10 mg/kg, ale neopísali, ako si zvolili svoj vlastný dávkovací režim (Jamontt 2010).

Štúdia Naftali 2018 zahŕňala účastníkov s UC, ktorí nereagovali na konvenčnú liečbu. Primárny výsledok nebol v abstraktnej publikácii špecifikovaný. Účastníci v skupine s kanabisovými cigaretami (23 mg THC/deň) mali po ôsmich týždňoch liečby nižšie skóre DAI (4 + 3,2) ako účastníci v skupine s placebom a cigaretami (8 + 2). Zdá sa, že liečba kanabisovými cigaretami mala vplyv aj na endoskopické skóre Mayo, ktoré bolo výrazne nižšie u účastníkov, ktorí podstúpili aktívnu liečbu. Priemerné hladiny CRP v sére a priemerné hladiny fekálneho kalprotektínu boli nižšie u účastníkov kanabisovej cigarety v porovnaní s účastníkmi s placebom. Analýza GRADE naznačila, že celková istota dôkazov podporujúcich výsledok CRP bola nízka v dôsledku veľmi vážnej nepresnosti. Autori uviedli, že neboli pozorované žiadne závažné nežiaduce účinky. V tejto štúdii neboli hlásené výsledky relapsu, klinická odpoveď, endoskopická remisia, endoskopická odpoveď, histologická odpoveď, kvalita života, zlepšenie symptómov, nežiaduce udalosti, abstinénčné príznaky v dôsledku nežiaducich udalostí a abstinénčné účinky kanabisu.

Celková úplnosť a použiteľnosť dôkazov

Celková úplnosť dôkazov je znepokojujúca, keďže v tomto prehľade sa našli iba dve malé štúdie s celkovým počtom 92 účastníkov. Sú potrebné rozsiahlejšie štúdie s vyššou metodologickou kvalitou, aby sa umožnili jednoznačnejšie závery o účinnosti a bezpečnosti kanabisu a kanabinooidov v UC. Hoci tento prehľad môže byť použiteľný pre pacientov s UC, existujú obavy týkajúce sa kritérií vylúčenia zahrnutých štúdií. Irving 2018 vylúčil pacientov s anamnézou užívania kanabisu v mesiaci pred vstupom do štúdie a pacientov s anamnézou psychiatrických porúch iných ako reaktívna depresia. Toto je obava vzhľadom na duševné choroby a užívanie kanabisu prevláda medzi severoamerickými pacientmi s IBD (Hauser 2014 ; Weiss 2015).Do Naftali 2018 boli zaradení pacienti s UC rezistentnou na liečbu. Ďalšie kritériá zaradenia a vylúčenia neboli v tejto abstraktnej publikácii opísané.

Kvalita dôkazov

Celkové riziko zaujatosti pre štúdiu Irving 2018 je nízke. Aj keď Naftali 2018V štúdiu používajúcej placebo kanabisové cigarety sme túto štúdiu ohodnotili ako vysoké riziko zaujatosti pre oslepenie účastníkov a personálu, pretože odhalenie pridelenia liečby bolo veľmi pravdepodobné vzhľadom na psychotropnú povahu kanabisu. Analýza GRADE naznačuje, že celková istota dôkazov podporujúcich výsledky v tomto prehľade sa pohybuje od nízkej po strednú. V prípade kanabidiolu sme hodnotili celkovú kvalitu dôkazov podporujúcich výsledky klinickú remisiu, klinickú odpoveď, závažné nežiaduce udalosti a vysadenie v dôsledku nežiaducich udalostí ako nízku kvalitu. Celková istota dôkazov podporujúcich výsledky kvality života, CRP a nežiaducich udalostí bola hodnotená ako stredná. Je potrebný ďalší výskum, než bude možné vyvodiť pevné závery týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti kanabidiolu pri UC. Pre kanabisové cigarety, ohodnotili sme celkovú istotu dôkazov podporujúcich výsledné CRP ako nízku. Celkovo si nie sme istí o výhodách a škodách kanabisových cigariet u ľudí s aktívnou UC. Je potrebný ďalší výskum, kým sa dajú vyvodiť pevné závery o používaní kanabisových cigariet v UC.

Možné predsudky v procese preskúmania

Komplexné vyhľadávanie literatúry pomohlo minimalizovať skreslenie súvisiace s výberom štúdie. Prehľadali sa aj netradičné a humanitné databázy, aby sa zachytili relevantné štúdie. Dvaja autori (TK a NC) nezávisle skrínovali štúdie, extrahovali údaje a hodnotili riziko zaujatosti. Obmedzenia tohto systematického prehľadu zahŕňajú malý počet zahrnutých štúdií a zriedkavé údaje. Obe zahrnuté štúdie mali malý rozsah a mohli byť nedostatočné na zistenie prínosu kanabisu v UC, ak by existoval.

Zhody a nezhody s inými štúdiami alebo recenziami

Nepodarilo sa nám identifikovať žiadne systematické prehľady, ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť kanabisovej terapie v UC.

Referencie

Irving P, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. Trial to assess cannabidiol in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. *Gut* 2015;64:A430. [Google Scholar]

Irving P, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. Cannabidiol for symptomatic treatment of ulcerative colitis: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centred pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015;9:S287. [Google Scholar]

Irving P, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centred pilot study to assess the symptomatic treatment of ulcerative colitis with cannabidiol. *Gastroenterology* 2015;148:S275. [Google Scholar]

Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pilot study of cannabidiol-rich botanical extract in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2018;24(4):714-24. [PubMed] [Google Scholar]

NCT01562314. A pilot study of GWP42003 in the symptomatic treatment of ulcerative colitis [A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group, pilot study of GWP42003 in the symptomatic treatment of ulcerative colitis]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01562314 (accessed 1 February 2018).

NCT01040910. Cannabis for inflammatory bowel disease [A double blind placebo controlled study of cannabis smoking in inflammatory bowel disease]. clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01040910 (accessed 31 January 2018).

Naftali T, Lev LB, Benjaminov F, Lish I, Hirsh J, Konikoff FM. Cannabis induces clinical and endoscopic improvement in moderately active ulcerative colitis. ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation. 2018.

Naftali T, et al. Tetrahydrocannabinol (THC) induces clinical and biochemical improvement with a steroid sparing effect in active inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;7:S153. [Google Scholar]

NCT01037322. Cannabidiol for inflammatory bowel disease [Use of cannabidiol for the treatment of inflammatory bowel disease]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01037322 (accessed 31 January 2018).

Borrelli 2009

Borrelli F, Aviello G, Romano B, Orlando P, Capasso R, Maiello F, et al. Cannabidiol, a safe and non-psychoactive ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *Journal of Molecular Medicine* 2009;87(11):1111–21. [PubMed] [Google Scholar]

Egger 1997

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Friedman 2012

Friedman S, Blumberg RS. Chapter 295: Inflammatory Bowel Disease. Longo et al (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2012. [Google Scholar]

Gagnier 2006

Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Joanne Barnes J, Bombardier C. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006;59(11):1134-49. [PubMed] [Google Scholar]

Guyatt 2008

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924–6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Hasenoehrl 2016

Hasenoehrl C, Taschler U, Storr M, Schicho R. The gastrointestinal tract - a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2016;28(12):1765–80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Hauser 2014

Hauser W, Moser G, Klose P, Mikocka-Walus A. Psychosocial issues in evidence-based guidelines on inflammatory bowel diseases: A review. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(13):3663-71. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Higgins 2011

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Higgins JPT, Green S editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. [Google Scholar]

Higgins 2011b

Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors). Chapter 16: Special topics in statistics. Higgins JPT, Green S editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. [Google Scholar]

Hill 2015

Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems a clinical review. *JAMA* 2015;313(24):2474-83. [PubMed] [Google Scholar]

Irvine 1994

Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106(2):287-96. [PubMed] [Google Scholar]

Irvine 2008

Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;14(4):554-65. [PubMed] [Google Scholar]

Irving 2015

Irving P, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. Cannabidiol for symptomatic treatment of ulcerative colitis: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centred pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015;9:S287. [Google Scholar]

Jamontt 2010

Jamontt JM, Molleman A, Pertwee RG, Parsons ME. The effects of delta-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. *Br J Pharmacol* 2010;160:712-23. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Klein 2006

Klein TW, Carbral GA. Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2006;1(1):50-64. [PubMed] [Google Scholar]

Lahat 2012

Lahat A, Lang A, Ben-Horin S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: A pilot prospective study. *Digestion* 2012;85(1):1-8. [PubMed] [Google Scholar]

Lal 2011

Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, et al. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011;23(10):891-6. [PubMed] [Google Scholar]

Leinwand 2017

Leinwand KL, Gerich ME, Hoffenberg EJ, Collins CB. Manipulation of the endocannabinoid system in colitis: A comprehensive review. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017;23(2):192–9. [PMC free article]

Marquez 2009

Marquez L, Suarez J, Iglesias M, Bermudez-Silva FJ, Rodriguez deFonseca F, Andreu M. Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS ONE* 2009;4(9):e6893. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Massa 2004

Massa F, Marsicano G, Hermann H, Cannich A, Monory K, Cravatt B, et al. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *Journal of Clinical Investigation* 2004;113(8):1202–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Mello 2012

Mello NK, Mendelson JH. Chapter 394: Cocaine and Other Commonly Abused Drugs. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2012. [Google Scholar]

Naftali 2013b

Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11(10):1276-80. [PubMed] [Google Scholar]

Pinto 2002

Pinto L, Izzo AA, Mascolo N, Capasso F, Cascio MG, Bisogno T, et al. Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology* 2002;123(1):227-34. [PubMed] [Google Scholar]

Schicho 2014

Schicho R, Storr M. Cannabis Finds Its Way into Treatment of Crohn's Disease. *Pharmacology* 2014;93(1-2):1-3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Schünemann 2011

Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P, et al. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. Higgins JPT, GreenS editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011.

Singh 2012

Singh UP, Singh NP, Singh B, Price RL, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Cannabinoids receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10^{-/-} mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2012;258(2):256-67. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Tibirica 2010

Tibirica E. The multiple functions of the endocannabinoid system: a focus on the regulation of food intake. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010;2:5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Weiss 2015

Weiss A, FriedenberG F. Patterns of cannabis use in patients with inflammatory bowel disease: A population based analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 2015;156:84–9. [PubMed] [Google Scholar]

Whiting 2015

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Nisio M, DuffyS, Hernandez A, et al. Cannabinoids for medical use a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456–73. [PubMed] [Google Scholar]

Wright 2005

Wright K, Rooney N, Feeney M, Tate J, Robertson D, Welham M, et al. Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: Cannabinoids promote epithelial wound healing. *Gastroenterology* 2005;129(2):437–53. [PubMed] [Google Scholar]