

Uso medico della canapa

(Estratto da *Panoramica sulla canapa e i suoi derivati*, stato al 4.10.05)

Giovan Maria Zanini, farmacista cantonale del Cantone Ticino, Svizzera

<u>Contenuto</u>	<u>pagina</u>
1. <u>Farmacologia della canapa e del THC</u>	2
1.1. <u>Farmacodinamica</u>	2
1.2. <u>Farmacocinetica</u>	3
1.3. <u>Uso medico</u>	4
1.3.1. <u>Stato dell'arte</u>	4
1.3.2. <u>Forme farmaceutiche</u>	7
1.3.3. <u>Posologia</u>	8
1.3.4. <u>Indicazioni</u>	9
1.3.5. <u>Effetti secondari</u>	11
1.3.6. <u>Controindicazioni e precauzioni</u>	12

1. Farmacologia della canapa e del THC

Nota: in questa sezione si riportano indifferentemente i dati conosciuti concernenti la canapa, i suoi estratti naturali (preparazioni della pianta intera) e il THC, sia esso naturale o sintetico, somministrato puro o per il tramite di un prodotto di origine vegetale. Le conoscenze sul THC sono considerate quali conoscenze sulla canapa, e viceversa.

1.1. Farmacodinamica

§1 Sembra sorprendente, ma la ricerca farmacologica è ancora all'inizio. Infatti è stata ostacolata a livello internazionale dalle legislazioni proibitive e i lavori si sono finora concentrati soprattutto sugli effetti psicotropi e sui pericoli legati all'assunzione della canapa. Di fatto, in laboratorio, sull'animale e sull'uomo sono stati studiati essenzialmente il THC e in piccola parte il CBD, poco o niente invece gli altri cannabinoidi naturali o gli estratti della canapa.

§2 Fondamentale per la comprensione dell'azione del THC è stata la scoperta, avvenuta alla fine degli anni '80, del sistema degli endocannabinoidi. Si tratta di un sistema di controllo fisiologico dell'organismo completamente nuovo, la cui identificazione ha aperto nuovi orizzonti. Recettori specifici per il THC sono stati identificati nel cervello e nel tratto urogenitale (recettori CB1) nonché nel sistema immunitario, prostata, utero, intestino (recettori CB2). Dati preliminari suggeriscono che potrebbero esistere altri tipi di recettori. I recettori per i cannabinoidi sono particolarmente abbondanti nelle zone del cervello associate al coordinamento dei movimenti, all'apprendimento, alla concentrazione, alla memoria e al piacere.

§3 Sono stati isolati alcuni ligandi endogeni dei recettori CB1, di cui i più importanti prendono il nome di anandamide (identificato nel 1992) e 2-arachidonilglicerolo (2-AG; identificato nel 1995); il loro ruolo fisiologico non è ben conosciuto. Meno ancora si sa circa il significato dei recettori periferici e dei loro eventuali ligandi endogeni.

§4 L'anandamide ha in comune con il THC gran parte degli effetti farmacologici. I risultati delle ricerche condotte lasciano supporre che il sistema dei cannabinoidi endogeni sia implicato nel controllo fisiologico del dolore, della motorica e nell'induzione del sonno. Particolarmente interessante è il fatto che i cannabinoidi endogeni interagiscono con il sistema endogeno degli oppiacei.

§5 Il THC aumenta il rilascio di dopamina nel centro del piacere, in modo simile a quanto capita con le altre droghe, quali l'eroina, la cocaina, le amfetamine e la nicotina.

§6 Il THC ha mostrato proprietà analgesiche, antispasmodiche, antitremore, antinfiammatorie, antiemetiche e di stimolazione dell'appetito. Il CBD ha effetti antinfiammatori, anticonvulsivi, neuroprotettivi e immunomodulatori; non ha invece azione psicotropa.

§7 Sono stati sviluppati e studiati alcuni derivati sintetici del THC, così come degli antagonisti per i recettori CB1 e CB2, parzialmente in fase di studio clinico.

1.2. Farmacocinetica

§1 La via di somministrazione più efficiente e pertanto preferita dai consumatori è quella polmonare. Attualmente i dati di farmacocinetica relativi a questa via

concernono quasi senza eccezione il fumo di spinelli. Anche nei rari casi in cui sono stati determinati usando sigarette standardizzate, questi dati sono poco utilizzabili in medicina, poiché inaffidabili e soggetti a importante variabilità, a dipendenza soprattutto della tecnica impiegata dal fumatore.

§2 L'assorbimento del THC tramite inalazione è estremamente rapido e praticamente completo. La biodisponibilità – ovvero la frazione di THC contenuta nello spinello che riesce a raggiungere la circolazione sistemica – equivale al 20-50%; i fumatori esperti ottengono una biodisponibilità superiore rispetto ai fumatori alle prime armi. La frazione di THC presente nel fumo inspirato è stata stimata fra il 20 e il 70% a dipendenza delle fonti e dell'esperienza del fumatore; il resto va perso per effetto della combustione o per altre vie.

§3 Con gli spinelli convenzionali (tenore di THC 1-5%) si raggiunge mediamente un livello plasmatico massimo (picco) di circa 100-150 ng/ml. Il picco plasmatico viene raggiunto mediamente dopo 9 minuti dall'inizio dell'assunzione, ma i ricercatori hanno notato che questo tempo dipende dal numero di boccate, dall'intervallo fra i tiri e dal volume e dalla durata delle inalazioni.

§4 In caso di assunzione orale, l'assorbimento del THC è pressoché completo, ma solo una frazione pari al 5-20% raggiunge la circolazione sistemica. Esiste infatti un intenso effetto di primo passaggio nel fegato che porta alla formazione di un importante metabolita, denominato 11-Idrossi-THC. L'assorbimento orale è lento e variabile e il picco di THC raggiunto (10-15 ng/ml, dopo 1-2 ore dall'assunzione) è circa un decimo di quello che si ottiene con il fumo. Per contro, i livelli plasmatici dell'11-Idrossi sono 3 volte superiori a quelli osservati quando si fuma. Per favorire l'assorbimento è utile assumere il medicamento con un veicolo liofilo (ad esempio olio, panna, burro). Questo sistema permette anche di contrastare l'effetto negativo sul THC dei succhi gastrici ed intestinali.

§5 Non sarebbe finora stato pubblicato nessun dato di farmacocinetica relativo alla somministrazione sulla mucosa della cavità boccale. E' comunque molto probabile che in questa situazione l'assorbimento del THC sia rapido e completo, con una biodisponibilità molto elevata, non essendoci effetto di primo passaggio nel fegato.

§6 La somministrazione per via rettale (supposte) porta nel sangue quantitativi complessivi di THC inferiori rispetto a quelli raggiungibili per via orale, con livelli plasmatici più bassi. Per queste applicazioni si usano esteri del THC (emisuccinato).

§7 Per la via transdermale non esistono dati di farmacocinetica.

§8 La distribuzione è rapida e inizia immediatamente. Il THC e i suoi metaboliti mostrano un legame alle proteine del plasma pari al 97%. Il volume di distribuzione è alto, circa 10 l/kg. Il THC si accumula nei tessuti grassi. Tuttavia, meno del 1% raggiunge il cervello. Le concentrazioni più elevate si riscontrano nel cuore e nei tessuti adiposi, con livelli 10, rispettivamente 1000 volte superiori a quelli del plasma. Da questi compartimenti il THC viene in seguito rilasciato molto lentamente. Per queste ragioni non esiste nessuna relazione fra la concentrazione plasmatica e l'effetto farmacologico. Normalmente, 3-5 ore dopo il consumo nel plasma si riesce ad identificare la molecola immodificata del THC soltanto con metodi analitici molto sensibili.

§9 Il metabolismo epatico del THC è complesso e implica processi di ossidazione, epossidazione, decarbossilazione e coniugazione. E' coinvolto il

citocroma CYP2C9. Sono stati descritti più di 100 metaboliti, con un profilo che dipende dalla via di somministrazione. Il principale metabolita iniziale è l'11-Idrossi-THC, che si forma rapidamente dopo l'assunzione e ha un andamento parallelo alla durata d'azione. Si è constatato che l'11-Idrossi ha proprietà psicoattive uguali al THC. Nell'urina il principale metabolita è l'11-nor-9-carbossi-THC; inattivo, è il cannabinoide spesso depistato con le analisi forensiche. Il suo picco plasmatico si produce 1.5-2.5 ore dopo aver fumato e corrisponde circa a 1/3 di quello del THC.

§10 Il THC e i suoi metaboliti vengono eliminati per il 65% attraverso le feci e per il 20% attraverso l'urina. La scomparsa dal plasma è multifasica. L'80-90% del quantitativo totale di THC viene eliminato entro 5 giorni. L'emivita terminale però è molto grande, corrispondendo a circa 7 giorni. Ne consegue che i campioni biologici permangono positivi molto a lungo: con metodi analitici molto sensibili, nelle urine si possono trovare metaboliti del THC fino a 2-3 mesi dopo l'interruzione del consumo. Va osservato che l'emivita è soggetta a forti variazioni individuali. Inoltre dipende dalla regolarità del consumo: a seguito di un'induzione degli enzimi epatici, tende a diminuire nei forti consumatori. Esiste un importante circolo enteroepatico. La frazione di THC eliminato senza essere metabolizzato è inferiore al 5%. Nell'urina se ne ritrovano solo delle tracce, verosimilmente a causa dell'elevato riassorbimento tubulare.

§11 I profili cinetici del CBD e del CBN corrispondono sostanzialmente a quelli del THC.

§12 Alcuni dati di farmacocinetica sono riassunti nell'allegato 2.

1.3. Uso medico

1.3.1. Stato dell'arte

§1 Fin verso la metà del ventesimo secolo la pianta della canapa e i suoi estratti facevano parte della medicina ufficiale, tanto che erano addirittura contemplati da numerose farmacopee. Ad esempio, la Pharmacopoea Helvetica V, in vigore fino al 1971, conteneva una monografia sulla Tinctura Cannabis e una su Herba Cannabis. In seguito questi rimedi sono praticamente scomparsi, più per ragioni politiche che per reali motivi di natura medico-scientifica, anche se la difficoltà ad ottenere benefici riproducibili con materiale vegetale altamente variabile ha pure giocato un ruolo non indifferente. Infatti in molti Paesi, così come in Svizzera, furono semplicemente messi fuori legge nell'ambito delle misure miranti alla repressione della produzione, del commercio e del consumo della marijuana adottate a livello internazionale. Per le ragioni che si diranno in seguito, in verità la medicina non ne ha sofferto molto.

§2 Attualmente in Svizzera l'uso medico della canapa e dei suoi prodotti resta proibito per principio. Per questa ragione, non può essere omologato nessun medicamento a base di canapa e il medico non ha la facoltà di prescrivere il consumo di canapa senza infrangere la legislazione sugli stupefacenti. L'Ufficio Federale della Sanità Pubblica può accordare autorizzazioni eccezionali solo se la canapa viene impiegata nella ricerca scientifica (quindi ad esempio nell'ambito di uno studio clinico) o per provvedimenti di lotta alle dipendenze. La situazione è leggermente diversa per il THC: in questo caso l'UFSP può anche autorizzare un medico a somministrarlo a scopo terapeutico a un determinato paziente, ma solo a condizioni molto restrittive. Le proposte di emendare la legislazione per revocare il

principio del divieto della canapa in campo medico incontrano attualmente grande consenso.

§3 Già per ragioni etiche questo divieto, sancito per principio dalla legge, non sarebbe giustificabile. Indipendentemente da ciò, la canapa ed il THC rivendicano un posto nell'arsenale terapeutico attuale sulla base di elementi medico-scientifici oggettivi. Da tempo esistono sufficienti evidenze che impongono di prendere seriamente in considerazione il tema della canapa medica. Nella letteratura i rapporti di casi concreti relativi a pazienti che hanno beneficiato dell'assunzione della canapa sono abbondanti, anche se va detto che questo genere di rapporti ha solo un valore aneddotico e non è significativo dal punto di vista scientifico. Negli scorsi decenni sono stati inoltre realizzati anche alcuni studi clinici di piccole dimensioni che a livello indiziario depongono a favore dell'efficacia terapeutica della canapa.

§4 La ricerca è tuttavia ben lungi dall'aver fornito un'evidenza scientifica sufficiente o conclusiva circa l'effettivo valore terapeutico della canapa in tutte le indicazioni nelle quali viene proposta. L'approccio moderno esige che l'efficacia di ogni medicamento sia dimostrata in modo convincente mediante studi clinici di elevata qualità. Attualmente molte domande essenziali attendono ancora una risposta. Ciò è dovuto principalmente alla scarsa qualità degli studi eseguiti finora, alla loro mancanza di forza statistica e alla difficoltà di rendere ciechi i bracci di trattamento. Inoltre gli studi clinici effettuati sono davvero pochi, probabilmente a causa delle limitazioni amministrative che ne hanno reso l'esecuzione estremamente difficile. E' dunque indispensabile progettare ed eseguire nuovi studi, conformi ai criteri riconosciuti, con ipotesi di lavoro chiare, controllati verso placebo o verso un trattamento standard, randomizzati e con sufficiente forza statistica.

§5 Molti studi del passato, anche recente, sono stati catalogati sotto la voce "canapa medica", ma in realtà non sono stati eseguiti con la canapa o i suoi preparati, bensì con THC sintetico o molecole analoghe. Si tratta dunque di studi con cannabinoidi. Al momento non si è in grado di operare un confronto tra l'impiego della canapa o dei suoi preparati e quello del THC sintetico. Secondo numerosi pazienti, fra i due tipi di medicamento esisterebbero delle differenze. Tali differenze potrebbero essere facilmente spiegate con le numerose componenti supplementari presenti nella canapa e teoricamente in grado di modulare l'effetto del THC. Ciò significa che i risultati degli studi eseguiti con il THC sintetico probabilmente non possono essere automaticamente estrapolati alla canapa e ai suoi preparati.

§6 Un'ulteriore complicazione deriva dal fatto che anche quando si è studiato l'effetto della canapa vera e propria molto spesso il prodotto impiegato negli studi non è stato caratterizzato e definito chiaramente. Diventa pertanto impossibile confrontare fra di loro i risultati dei vari studi e concepire studi confermativi. Dal punto di vista chimico la canapa manifesta una grande variabilità, sia per quanto concerne il tenore dei singoli cannabinoidi, sia per il loro profilo relativo. Questa variabilità potrebbe spiegare quei risultati diametralmente opposti ottenuti apparentemente nella stessa situazione da studi diversi. Oggi non si sa quale profilo sia ottimale in quale situazione e soprattutto non è noto se questa questione sia realmente pertinente, anche se studi recente sembrano confermarlo. Per talune indicazioni addirittura la presenza del THC sembra non essere indispensabile e stanno emergendo indizi a favore di un possibile impiego medico anche del CBD, ovvero della canapa industriale.

§7 Un contributo determinante a questo dibattito scientifico sta attualmente provenendo dalla ditta inglese GW Pharmaceuticals, fondata nel 1998. Questa azienda ha iniziato un vasto progetto di ricerca finalizzato a mettere sul mercato dei medicinali a base di canapa. Coltiva e lavora direttamente la canapa impiegata, conformemente a procedure operative prefissate, in modo da sottoporre a studio solo prodotti standardizzati e di composizione costante. Il programma di ricerca prevede di comparare fra di loro e verso placebo una serie di prodotti con un profilo di cannabinoidi differente, e questo per ogni singola indicazione, in modo tale da capire quale profilo è più indicato per quale patologia. Negli ultimi tempi sono stati condotti numerosi studi clinici qualitativamente validi che hanno permesso di sviluppare un medicinale (Sativex) a base di estratti di canapa e normato per quanto concerne il tenore di THC e di CBD. Una domanda di registrazione è stata presentata nel marzo del 2003 all'agenzia inglese e nel maggio del 2004 a quella canadese. Nel dicembre del 2004 le autorità britanniche hanno richiesto alla ditta l'esecuzione di ulteriori studi, mentre le autorità canadesi hanno emesso un avviso preliminare di conformità. La ditta conta di ottenere l'omologazione nel corso del 2005. La distribuzione del Sativex sui mercati inglese e canadese è già stata affidata alla Bayer, con opzione di estendere l'accordo ad altri Stati. In caso di omologazione in Inghilterra, il prodotto potrebbe raggiungere tutti i Paesi dell'Unione Europea tramite la procedura multistato.

§8 Nonostante l'impiego off-label, ovvero la prescrizione medica al di fuori delle omologazioni ufficiali, avvenga quotidianamente e per ogni condizione, per la canapa e i cannabinoidi ciò è rimasto dappertutto assai limitato. A questo fatto contribuiscono certamente le difficoltà di approvvigionamento, il rischio di conseguenze penali, la mancanza di accettazione sociale e legale del trattamento, l'inaffidabilità del dosaggio, l'assenza di forme farmaceutiche proponibili, la preoccupazione per i rischi sanitari e legali a cui potrebbero andare incontro i pazienti nonché la disponibilità di valide alternative. Nondimeno, il 44% degli oncologi americani che nel 1990 hanno preso parte a un'indagine hanno dichiarato di avere già suggerito a un loro paziente di fumare canapa per ottenere un effetto medico.

§9 E' un fatto incontestabile che da alcuni anni esiste un rinnovato interesse per la possibilità di utilizzare la canapa per obiettivi medici. La canapa medicinale è diventata un argomento serio di ricerca soltanto dopo la scoperta del sistema dei cannabinoidi endogeni. Di recente sono poi stati allestiti diversi rapporti su questo argomento da parte di gruppi di esperti e per conto di numerosi governi. Queste perizie hanno ulteriormente incoraggiato i ricercatori a sviluppare le loro attività in ambito clinico e scientifico.

§10 In parallelo, a livello internazionale si assiste vieppiù ad un allentamento degli ostacoli di natura giuridica e burocratica. Dal 1996 in alcuni stati americani i pazienti che usano, detengono e coltivano la canapa per scopi medici non sono più perseguibili penalmente, sempre che la terapia sia stata raccomandata o approvata da un medico. In Olanda le farmacie sono state autorizzate a dispensare canapa di qualità farmaceutica su prescrizione medica. Il governo canadese ha intrapreso numerose iniziative a favore della canapa medicinale. Si ha notizia di interventi analoghi in diversi altri Paesi; una panoramica aggiornata è visibile sul sito internet dell'Associazione Internazionale per la Cannabis come Medicina (IACM).

1.3.2. Forme farmaceutiche

§1 L'ordinamento giuridico internazionale prevede che per le applicazioni terapeutiche possano essere impiegati soltanto medicinali omologati dall'Autorità sanitaria. Attualmente, soltanto due prodotti a base di cannabinoidi sintetici (uno con THC, l'altro con un suo derivato) beneficiano di una regolare registrazione. La somministrazione di medicinali non registrati è per principio consentita soltanto nell'ambito di studi clinici condotti conformemente alle norme di buona pratica clinica (GCP) o in seguito a prescrizione medica individuale.

§2 Dal profilo legale e deontologico i medici non possono accettare di proporre o consigliare ai loro pazienti prodotti di composizione dubbia o sconosciuta e che non siano stati sottoposti a controlli di qualità. Questo non vale solo per il fumo ma anche per tutte le altre forme in cui la canapa può essere consumata.

§3 Anche secondo gli standard unanimemente riconosciuti a livello internazionale, ogni medicinale deve rispettare una serie di requisiti di qualità. Questo vale anche per la canapa, quando viene usata come medicina. Il medicinale deve essere prodotto e confezionato da ditte autorizzate e conformemente alla norme di buona fabbricazione (GMP) nonché facile da somministrare. Soprattutto però deve essere di composizione conosciuta e costante. Se questa condizione non è rispettata, non è neanche lecito eseguire degli studi clinici, poiché non si conosce il prodotto che si sta investigando. Inoltre qualora si ottenesse un risultato positivo sarebbe impossibile fabbricare nuovamente lo stesso medicinale. L'esigenza della riproducibilità è una ragione importante che si oppone all'esecuzione di studi o trattamenti con canapa confiscata. Le tecniche moderne di selezione e riproduzione delle varietà nonché di coltivazione (clonazione, indoor) possono permettere di risolvere convenientemente questo problema.

§4 Ogni medicinale deve soddisfare dei chiari requisiti di sicurezza. Determinante ai fini della sua accettabilità è il cosiddetto "rapporto fra rischi e benefici". Nel caso della canapa, i benefici derivanti da un suo impiego medico sono ancora da stabilire, mentre i rischi, almeno quelli dell'assunzione tramite lo spinello, sono associati. Lo spinello non è dunque una forma farmaceutica che possa essere tranquillamente proposta ai pazienti. Nondimeno, le Autorità sanitarie statunitensi e canadesi hanno sviluppato delle sigarette alla canapa normale, onde disporre a scopo di ricerca di un prodotto uniforme per quanto riguarda tenore in THC, CBN e CBD, peso, dimensione, taglia delle particelle e tenore in umidità. Questa forma di somministrazione entra in considerazione soltanto per persone che già fanno o hanno fatto uso in passato di canapa; negli altri casi la tecnica del fumare risulta troppo complicata e l'inesperienza può essere alla base dell'insuccesso terapeutico.

§5 Per evitare i danni ai polmoni, si deve fare ricorso a medicinali da assumere per via orale, per via rettale o tramite inalazione. Per queste applicazioni oggi esistono però solo forme farmaceutiche rudimentali. Dei miglioramenti sono urgentemente necessari.

§6 Storicamente la canapa come medicinale è stata preparata sotto forma di tintura alcolica da assumere per bocca in gocce. Le prime osservazioni cliniche sono state fatte su questa base. La produzione delle tinture è molto semplice, purché si applichino procedimenti idonei, che consentano una conversione pressoché totale del THCA in THC. Le tinture possono essere facilmente concentrate o diluite per ottenere il tenore di THC desiderato. Nell'ambito dell'operazione INDOOR sono state sequestrate e analizzate diverse tinture

alcoliche di canapa con un tenore di THC variante fra 0.06% e 5.3% e un contenuto per goccia fino a 1.8 mg di THC.

§7 Per la somministrazione orale è essenziale riscaldare il prodotto al momento della fabbricazione o dell'assunzione, in modo tale da convertire il THCA in THC. Nella medicina popolare, un metodo corrente di preparazione consiste nel cuocere il materiale vegetale con olio, burro o margarina; l'estratto grasso e ricco di THC viene quindi separato e usato come medicamento direttamente o dopo averne fatto dei biscotti.

§8 Negli Stati Uniti e in Canada è omologato un prodotto a base di THC sintetico sottoforma di capsule, denominato Marinol (dronabinol, Unimed e Solvay Pharmaceuticals). Un suo derivato, il Cesamet (nabilon, Lilly) è in commercio anche in Inghilterra e Irlanda. Una limitazione molto importante è costituita dal loro enorme prezzo.

§9 Ufficialmente non sembra esistere nessuna forma rettale di medicinali alla canapa. Le supposte in circolazione sono preparati artigianali fabbricati illegalmente. Nell'ambito dell'operazione INDOOR ne sono state sequestrate alcune, con un contenuto di THC attorno a 5 mg per supposta.

§10 Si incontrano pure preparati per uso esterno, quali oli o pomate. Ne sono stati rinvenuti alcuni anche durante l'operazione INDOOR (tenore in THC fino a 2.5%). Non è tuttavia nota alcuna indicazione per uso esterno che richieda la presenza di THC. Non si sa inoltre praticamente niente circa l'assorbimento del THC attraverso la pelle.

§11 Il Sativex della GW Pharmaceuticals è costituito da un miscuglio definito di due estratti liquidi di canapa standardizzati (un estratto ad elevato contenuto in THC denominato Tetranabinex e un estratto ad alto tenore di CBD detto Nabidiolex). E' confezionato sottoforma di spray da applicare sulle mucose della bocca. Questa via di somministrazione è certamente molto interessante, sia per i tempi di assorbimento, sia per la frazione di principio attivo che raggiunge la circolazione sistemica. I dettagli saranno resi pubblici solo dopo l'omologazione del prodotto da parte dell'autorità. Il dispositivo comprende anche un sistema elettronico che garantisce un dosaggio accurato e previene l'abuso. L'intera tecnologia è protetta da brevetto. La GW sta sviluppando anche degli inalatori e delle capsule sottolinguali.

1.3.3. Posologia

§1 Obiettivo della somministrazione tramite sigaretta è di raggiungere un picco plasmatico di 50-150 ng/ml. Con uno spinello convenzionale tale obiettivo viene facilmente raggiunto e i fumatori esperti sono in grado di titolare il dosaggio in modo flessibile, a dipendenza del bisogno e della reazione. Stabilire una vera e propria "posologia" è però improprio e in ogni caso assai arduo, viste le numerose variabili in gioco. Non è facile quantificare la quantità di THC che viene effettivamente assorbita tramite il fumo. La dose di riferimento può essere stabilita in 15 mg, anche se 2-6 mg sembrano già sufficienti per produrre un breve effetto psicotropo nel consumatore occasionale. Al paziente si raccomanda di aspettare alcuni minuti dopo aver fatto il primo tiro per decidere in base alla reazione se continuare.

§2 Se si utilizza un prodotto ricavato dalla canapa, con la via orale occorrono nella più favorevole delle ipotesi al minimo 5 mg di THC per ottenere un effetto farmacologico. Questo parametro è per altro in totale sintonia con il valore utilizzato

dalla Confederazione nell'ambito della legislazione sulle derrate alimentari per stabilire i valori limite di THC ammessi negli alimenti. La dose standard per un adulto corrisponde a 10-20 mg (0.2-0.3 mg/kg di peso corporeo oppure 5-10 mg/m²). Per avere un effetto psicotropo la dose minima di THC è di circa 10-20 mg e quella di riferimento è di 30-40 mg (0.4 mg/kg).

§3 L'applicazione perorale del THC puro permette di ottenere un effetto anche a dosi inferiori. Infatti vengono a mancare le molte sostanze di origine vegetale presenti nella canapa utilizzata come materia prima per la preparazione del farmaco e che possono interferire con l'assorbimento. Il Marinol esiste in tre dosaggi, 2.5, 5 e 10 mg; per favorire l'assorbimento il principio attivo è veicolato in olio di sesamo. A dipendenza dell'indicazione, viene raccomandata una dose iniziale (prima dose) di 2.5-8.6 mg. La dose di mantenimento è di 2.5-50 mg al giorno, secondo la risposta del paziente. Cesamet esiste in capsule da 1 mg; 1 mg del suo principio attivo corrisponde a circa 10 mg di THC.

§4 Con la somministrazione parenterale il limite per avere un effetto psicotropo è di 1 mg di THC e determina un picco plasmatico di 50 ng/ml. La dose di riferimento per un effetto psicotropo marcato è di 2-4 mg.

§5 Va determinata la posologia individuale migliore per ogni singolo paziente, aumentando progressivamente il dosaggio in funzione della risposta e dell'insorgenza degli effetti secondari, in particolare quelli psichici e cardiaci. Il dosaggio di partenza corrisponde per la via orale a 2 volte 2.5-5 mg di THC al giorno. Si può aumentare fino a raggiungere 5 volte 10 mg al giorno, o in caso di bisogno anche di più. In passato a chi utilizza prodotti naturali dal contenuto di THC sconosciuto si è raccomandato di iniziare con una dose orale corrispondente a 0.05-0.1 g di canapa secca. Con un tenore medio di THC del 5% ciò corrisponde a 2.5-5 mg di principio attivo. Con la canapa più forte attualmente in circolazione questi quantitativi vanno almeno dimezzati.

§6 Negli studi eseguiti di recente con il Sativex sono stati somministrati quantitativi uguali di THC e CBD in dosi varianti fra 2.5 e 120 mg al giorno. Verosimilmente, lo spray rilascia 2.5 mg di principio attivo per dose.

§7 I dati rilevanti sono riassunti nell'allegato 2.

1.3.4. Indicazioni

§1 Le indicazioni mediche che dispongono della migliore documentazione e che sembrano maggiormente interessanti per la medicina sono: a) nausea e vomito dovuti a trattamento con agenti antitumorali, radioterapia e terapia antiretrovirale; b) stimolazione dell'appetito in pazienti affetti da cancro o AIDS; c) dolori, spasticità e tremore in pazienti con sclerosi multipla o lesioni al midollo spinale; d) dolore in oncologia, dolore neurologico, dolore in genere.

§2 Marinol e Cesamet sono regolarmente approvati dalla competente autorità regolatoria come farmaci indicati per il trattamento di nausea e vomito causati dalla chemioterapia in pazienti che non rispondono adeguatamente ai trattamenti antiemetici convenzionali e (solo il Marinol) per la stimolazione dell'appetito in caso di anoressia associata con perdita di peso in pazienti malati di AIDS. Queste due indicazioni vanno dunque considerate a priori come dimostrate ed acquisite per il THC; per contro non lo possono ancora essere per la canapa e i suoi estratti, trattandosi di prodotti parzialmente molto differenti.

§3 In alcuni studi i cannabinoidi per via orale erano ugualmente efficaci o leggermente superiori agli altri antiemetici, ma in altri studi si sono rivelati meno efficaci. Purtroppo non è stato fatto nessuno studio per confrontare i cannabinoidi per via orale con gli antiemetici della nuova generazione. Una metanalisi di 30 studi che hanno coinvolto complessivamente 1366 pazienti ha concluso che nella nausea e nel vomito da chemioterapia i cannabinoidi possono essere utili. La canapa in quanto tale non è stata studiata.

§4 Molti pazienti oncologici fumano canapa per alleviare la nausea e il vomito associati alla chemioterapia, spesso su consiglio del loro medico curante. Gli studi in merito sono rari e di scarsa qualità, però la proprietà antiemetica emerge sempre in modo incontestabile. Anche se non esistono ancora medicinali riconosciuti, è pertanto scontato che per questa indicazione la canapa sia valida. Quando il paziente può scegliere, preferisce il fumo della canapa all'assunzione perorale di cannabinoidi, probabilmente perché si raggiungono livelli maggiori di THC nel sangue e perché la presenza di altri cannabinoidi modula l'effetto.

§5 Si sottolinea che il THC e la canapa sono utili nel trattamento della nausea e del vomito da chemioterapia solo come terapia di ultima scelta, quando le esistenti opzioni terapeutiche si sono dimostrate fallimentari. Le alternative esistenti risultano infatti meglio documentate, più efficaci e maggiormente sopportate rispetto alla canapa e al THC. La nausea e il vomito permangono uno degli effetti secondari delle chemioterapie più difficili da risolvere, nonostante i numerosi medicinali e schemi di trattamento oggi a disposizione. Pertanto per una parte dei pazienti la canapa – anche se è un antiemetico modesto - non costituisce soltanto un'alternativa interessante ma può essere addirittura necessaria.

§6 Le considerazioni esposte a proposito della nausea da chemioterapia sono sostanzialmente applicabili anche all'anoressia nei pazienti malati di AIDS, rilevando comunque che in questa indicazione esiste un numero di studi nettamente inferiore. I malati che consumano spinelli assumono un quantitativo superiore di calorie rispetto a chi non fuma.

§7 La stimolazione dell'appetito è stata considerata anche presso i malati di cancro ed è timidamente emersa nell'ambito degli studi sulla nausea e il vomito da chemioterapia. Sembra che le dosi richieste per avere un effetto clinico siano più elevate, con l'insorgenza di effetti secondari limitanti. Per il Marinol questo impiego non è stato approvato.

§8 In caso di anoressia mentale l'impiego della canapa o dei cannabinoidi con l'obiettivo di stimolare l'appetito ed ottenere un aumento di peso è verosimilmente controindicato, in virtù degli effetti psicotropi.

§9 Sativex è stato sottoposto per omologazione in Canada per il trattamento dei dolori neuropatici in pazienti con sclerosi multipla. Sembra che gli studi clinici presentati siano stati ritenuti sufficienti. In Inghilterra è stata sollecitata la registrazione per il trattamento della spasticità nella sclerosi multipla; per questa indicazione l'autorità inglese ha tuttavia richiesto ulteriori prove.

§10 Il trattamento dei sintomi (dolore, spasticità, tremore, insonnia, disturbi alla vescica) nei pazienti con sclerosi multipla o affetti da lesioni al midollo spinale è l'indicazione dal profilo medico più rilevante, siccome oggi non esistono trattamenti adeguati. Un miglioramento di questi sintomi, che modificano o eliminano le attività quotidiane in circa un terzo delle persone, potrebbe modificare sensibilmente la qualità di vita dei pazienti. Una parte dei malati (il 14% secondo uno studio

canadese) fuma già canapa per questo motivo. Il THC sintetico è stato studiato a dosaggi varianti fra 2.5 e 60 mg al giorno, con risultati spesso positivi a livello soggettivo, solo in parte o non confermati con misure oggettive. Uno studio con capsule contenenti un estratto di canapa, somministrato in dosi corrispondenti a 15-30 mg di THC e 5.4-10.8 mg di CBD, ha mostrato solo una tendenza al miglioramento della sintomatologia. Con il Sativex sono stati eseguiti almeno 8 studi in doppio cieco e controllati tramite placebo, in parte ancora in corso. Questi studi – che costituiscono la base per le domande di registrazione inoltrate - sembrano essere stati finora pubblicati solo in modo parziale. Allo stato attuale permane ancora un po' di incertezza. La canapa e i cannabinoidi dovrebbero essere considerati soltanto quando gli altri trattamenti falliscono.

§11 All'inizio del 2005 sono stati resi noti i risultati interessanti di uno studio con 177 pazienti affetti da cancro in stadio avanzato, da cui risulta che il 40% dei pazienti trattati con Sativex ha sperimentato una riduzione superiore al 30% dei dolori resistenti agli oppiacei. Si attende la pubblicazione del lavoro e l'esecuzione di studi confermativi. Una metanalisi degli studi esistenti con i cannabinoidi ha concluso che per controllare il dolore i cannabinoidi per via orale non sono più efficaci della codeina e hanno effetti depressori sul sistema nervoso centrale che ne limitano l'uso. Sono state impiegate dosi di THC comprese fra 5 e 20 mg. In un piccolo studio è pure stato esaminato il valore del THC per via intravenosa, al dosaggio di 0.22-0.44 mg per kg di peso corporeo, nell'ambito di interventi di estrazione dentaria; il risultato è stato negativo. Il CBD, in dosi di 450 mg al giorno, non ha mostrato alcuna efficacia nel dolore neurologico cronico.

§12 Altri impieghi medici della canapa di cui si discute, fondati su dati aneddotici o ipotizzati sulla base di considerazioni o speculazioni teoriche sono: e) glaucoma; f) disturbi del movimento (Huntington, Parkinson, Tourette); g) emicrania; h) epilessia, stati convulsivi; i) asma; l) ipertensione; m) problemi ginecologici (sanguinamenti, dismenorrea); n) prurito; o) depressione, disturbi dell'umore; p) disturbi psicotici; q) ansia; r) insonnia; s) artrite reumatoide; t) malattie infiammatorie croniche dell'intestino (colite ulcerosa, morbo di Crohn); u) danni cerebrali, ictus; v) malattia di Alzheimer; z) effetto antitumorale.

§13 Alcune indicazioni utilizzano il THC, altre il THC associato al CBD, altre ancora il solo CBD. Sono tutte ancora da esplorare, alcune di più, altre un po' di meno. Sarebbe certamente utile studiare almeno il valore della canapa negli ambiti in cui viene dichiarata efficace dai pazienti che la consumano. E' possibile che alcune proprietà interessanti della canapa non siano ancora state studiate dalla scienza, pur essendo diffuse nella medicina popolare.

§14 L'anandamide e il THC sembrano diminuire la severità dello svezzamento dall'alcol e dagli oppiacei, il che suggerisce che la cannabis potrebbe essere utile per attenuare gli effetti delle crisi di astinenza negli eroinomani.

1.3.5. Effetti secondari

§1 Nella maggioranza delle situazioni, l'attività terapeutica è determinata dal THC; di conseguenza non è possibile scindere completamente l'effetto medico dall'effetto stupefacente. Quando viene fumata per alleviare un disturbo la canapa determina sempre anche un'azione psicotropa e proprio per questo motivo molti pazienti non riescono a sopportarla. Con le formulazioni orali o rettali invece si può talvolta riuscire ad ottenere un beneficio medico senza raggiungere lo stato d'intossicazione, purchè il paziente abbia imparato ad autoregolarsi.

§2 A livello teorico, esistono alcune possibili strategie per ridurre o eliminare gli effetti secondari sul sistema nervoso centrale senza però intaccare gli effetti desiderati. Ad esempio, l'impiego di agonisti selettivi per i recettori CB2, oppure di agonisti CB1 parziali, oppure di agonisti CB1 non in grado di superare la barriera emato-encefalica (cioè capaci di agire solo sui CB1 periferici). Inoltre si potrebbero utilizzare le interazioni fra il sistema degli endocannabinoidi e il sistema delle endorfine, rispettivamente i recettori delle benzodiazepine. Tutte queste strategie sono attualmente oggetto della ricerca di base. L'assunzione di prodotti a base di THC che contengono pure molto CBD sembrano al momento l'unico sistema che permette di contrastare l'insorgere dell'effetto psicotropo.

§3 Per le indicazioni in cui il THC non è necessario entrano in linea di conto prodotti ad elevato tenore in CBD: solo in questi casi il rischio di un effetto psicotropo potrà essere eliminato, sempre che l'utilità medica del CBD venga confermata.

§4 Gli effetti psicotropi possono essere accettabili nei trattamenti acuti (ad esempio nella crisi di emicrania). Per le terapie a lungo termine la loro importanza può essere relativizzata assumendo il medicamento alla sera prima di coricarsi.

§5 Quando è impiegata per un fine medico e a condizione che non sia fumata, la canapa è fondamentalmente molto sicura. I pericoli più grandi derivano attualmente dal suo statuto di illegalità, siccome relativi alla scarsa qualità farmaceutica del prodotto impiegato. Le dosi usate nelle applicazioni terapeutiche sono probabilmente inferiori a quelle usate a scopo ricreativo e quindi l'incidenza di effetti secondari diminuisce.

§6 In caso di somministrazione orale, negli studi sono stati osservati sedazione e sonnolenza, disturbi dei movimenti, ansia, attacchi di panico, perturbazione dell'umore e dello stato psichico (talvolta con confusione o allucinazioni), secchezza delle fauci, disturbi visivi, palpitazioni e tachicardia, dolore addominale, nausea e vomito, vertigini. Una parte dei pazienti manifesta l'effetto psicotropo. Una parte dei pazienti smette l'assunzione del medicamento perché non sopporta gli effetti secondari. Nel giro di alcune settimane si sviluppa una tolleranza nei confronti di alcuni effetti, quali ad esempio quelli cardiaci.

§7 Gli effetti secondari dei cannabinoidi sembrano spesso più importanti di quelli associati ai medicinali utilizzabili in alternativa per il trattamento del disturbo interessato e talvolta costituiscono una forte limitazione.

§8 Per gli effetti secondari dello spinello medicinale vale integralmente quanto presentato ai capitoli 7.5 e 7.6 [della *Panoramica sulla canapa e i suoi derivati*, ndr] sulla pericolosità acuta e cronica della marijuana. Seppure con qualche distinguo a dipendenza della situazione specifica, questi effetti secondari sono sostanzialmente applicabili anche alle altre vie di somministrazione e in ambito medico.

§9 L'esperienza con la morfina mostra che i pazienti che assumono oppiacei a scopo terapeutico hanno un rischio di sviluppare dipendenza inferiore rispetto a chi ne abusa a scopo stupefacente. Per analogia si può ritenere che il rischio di sviluppare una dipendenza alla canapa in ambito terapeutico sia molto basso.

1.3.6. Controindicazioni e precauzioni

§1 La canapa è controindicata per i pazienti con antecedenti di disturbi psicotici e più in generale per chi ha uno stato psichico non equilibrato.

§2 Nei pazienti con disturbi cardiaci o della pressione, così come in quelli con antecedenti di tossicomania, dipendenza o alcolismo, usare i medicinali a base di canapa con prudenza.

§3 L'uso di medicinali a base di canapa durante la gravidanza va evitato; i benefici potenziali devono essere attentamente soppesati in relazione ai possibili rischi.

§4 I cannabinoidi passano nel latte materno e possono pertanto determinare un effetto farmacologico nel lattante. Le donne che allattano dovrebbero astenersi dall'assumere medicinali a base di canapa.

§5 Non ci sono esperienze per quanto riguarda il trattamento dei bambini. L'effetto psicotropo e l'eventualità di influssi sul sistema endocrino invitano a grande prudenza. Sembra comunque che i bambini necessitino di dosi di THC in proporzione superiori a quelli degli adulti, poiché avrebbero una minore concentrazione di recettori nel cervello.

§6 Chi fuma dovrebbe iniziare lentamente e interrompere l'assunzione nel caso subentrassero disorientamento, agitazione oppure tachicardia. Questo rischio sussiste specialmente per i neofiti e con la canapa forte oggi in circolazione. Il fumo di canapa è controindicato nei pazienti con problemi alle vie respiratorie.

§7 In caso di applicazione perorale, il paziente va informato che l'effetto si manifesta lentamente, entro 30-60 (a volte 120) minuti dall'assunzione, ma dura più a lungo, ovvero per 5-8 ore (o maggiormente, se si danno dosi molto elevate).

§8 I pazienti dovrebbero essere controllati circa l'apparire di un'eventuale alterazione dello stato mentale. Se ciò dovesse verificarsi, l'assunzione del medicinale va immediatamente interrotta e il paziente sottoposto a osservazione fino a completa normalizzazione.

§9 Chi assume medicinali a base di canapa deve astenersi dal mettersi alla guida di un veicolo. Si impone prudenza con tutte le macchine e attività pericolose.

§10 I pazienti vanno informati della possibilità di effetti negativi sulla memoria; devono altresì essere incoraggiati a segnalare qualsiasi cambiamento del loro stato mentale o comportamentale che si manifestasse.

§11 È importante che i pazienti siano coscienti che delle tracce di canapa possono essere dettate nella loro urina anche alcune settimane dopo il consumo e che per questa ragione possono incorrere in problemi giudiziari.

§12 La canapa e il THC possono interagire con molti medicinali. In particolare, l'effetto sedativo delle benzodiazepine e degli oppiacei può essere potenziato.