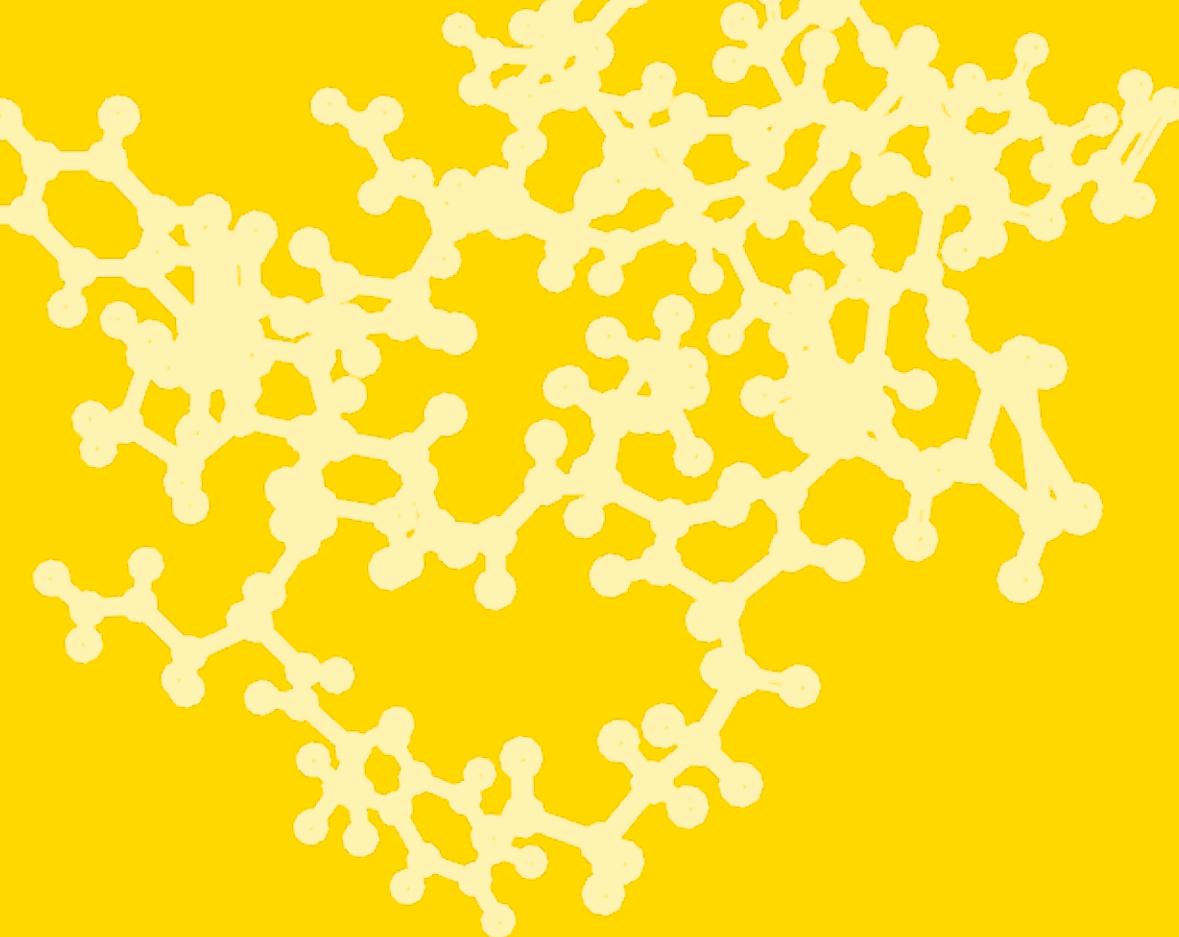


Introduzione alla Cannabis medicinale



Dr. Arno Hazekamp



NOTIZIE SULL'AUTORE

Il Dr. Arno Hazekamp (1976) è noto a livello internazionale per le sue ricerche sulla cannabis ed è responsabile della Ricerca e Formazione presso la Bedrocan BV - produttrice ufficiale della cannabis medicinale nei Paesi Bassi. Arno si è laureato in biologia molecolare, e in seguito ha acquisito un master in scienze biofarmaceutiche all'Università di Leiden, nei Paesi Bassi. Nella sua tesi di dottorato, ha approfondito l'uso della cannabis in medicina, ed ha indagato e analizzato quali sono le difficoltà che impediscono alla Cannabis di assumere l'importante ruolo che le spetta, nella medicina moderna.

Dal 2002, Arno ha preso parte in Olanda al programma nazionale sulla cannabis medicinale come specialista nel controllo di qualità, nelle forme di somministrazione, e nell'analisi chimica della cannabis. Egli è membro del consiglio dell'Associazione Internazionale per i Medicinali Cannabinoidi (IACM); è un attivo conferenziere internazionale; è un convinto sostenitore dei medicinali cannabinoidi. La sua ambizione è costruire un ponte tra i bisogni dei pazienti e le richieste della medicina moderna attraverso la ricerca e la formazione.

Introduzione alla Cannabis medicinale



1

Contenuto

Introduzione	2
1 Controllo, standardizzazione e qualità	4
2 Composizione & Varietà chimica	9
3 Modalità di assunzione e dosaggio	15
4 Gli endocannabinoidi & I meccanismi d'azione	21
5 Trial clinici & Indicazioni	25
6 Storia, politica della droga e politica olandese	35
Letture Suggestite	40
Siti web utili	40
Colophon	41

INTRODUZIONE

L'approccio del mondo della medicina alla produzione di farmaci é rigoroso e strettamente regolamentato. I farmaci convenzionali sono progettati, testati in laboratori farmaceutici e sperimentati accuratamente, al fine di definirne la sicurezza e l'efficacia, prima di essere immessi sul mercato. La cannabis, per vari motivi, non sempre rispetta queste procedure scientifiche. Per esempio, la cannabis, è promossa dai pazienti e dai loro assistenti, anziché dai ricercatori scientifici e dai medici. E' spesso consumata sotto forma di erba, usando forme non convenzionali di assunzione: come il fumo, la vaporizzazione, il tè o i biscotti. In aggiunta la cannabis, oltre ad essere usata per trattare sintomi difficili e migliorare la qualità della vita per i malati cronici, è usata anche come droga ricreativa da milioni di persone. L'insieme di questi fattori attira l'attenzione da parte dei media di tutto il mondo.

Di conseguenza, pazienti, medici, legislatori e scienziati possono incontrare difficoltà nel comprendere le proprietà medicinali della cannabis. Sebbene ognuno sembri avere un'opinione in merito, risulta ancora difficile reperire informazioni attendibili su di essa. I ricercatori farmaceutici, concentrandosi tradizionalmente su principi attivi isolati, hanno difficoltà a comprendere la cannabis nella sua complessa forma di fitofarmaco. Studi clinici, condotti secondo condizioni e regolamenti severi, non sono in grado di studiare le forme di somministrazione non convenzionali, le molteplici varietà di cannabis e le diverse posologie comunemente adottate. Bisogna prestare attenzione perché una ricchezza di informazioni sulla cannabis , disponibile tramite siti web popolari, forum di discussione e riviste, è spesso basata solo su esperienze individuali. Opinioni e fatti possono confondersi quando pazienti gravemente malati, condividono le proprie esperienze personali con altri, senza il coinvolgimento di un medico adeguatamente formato.

La cannabis sembra essere a metà strada tra una medicina alternativa, basata sui fitofarmaci, e una moderna medicina tradizionale. C'è bisogno dunque di un'informazione equilibrata, che comunichi chiaramente gli effetti terapeutici ma anche quelli meno desiderati della cannabis. Questa pubblicazione si propone di introdurre gli aspetti più importanti di questo argomento affascinante ed in rapido sviluppo. Tutti i concetti fondamentali sono rapidamente chiariti, partendo dalla coltivazione della cannabis agli aspetti qualitativi, dalle forme di somministrazione agli effetti terapeutici. L'informazione qui presentata si basa sulla partecipazione dell'autore al Programma Nazionale Olandese sulla cannabis medicinale e della sua esperienza come ricercatore fin dal 2002.

Si ricorda che le informazioni fornite hanno solo uno scopo informativo. Le opinioni espresse in questa pubblicazione non vanno intese come diagnosi o cura per qualsiasi condizione medica o malattia. Si consiglia di consultare un medico prima di usare la cannabis come medicina e di essere ben informati sulle leggi riguardo la cannabis nel proprio Paese. Nessun riferimento bibliografico è stato aggiunto al testo di questa pubblicazione affinché i lettori siano incoraggiati a leggere di più la letteratura scientifica per formare una propria opinione. A tal fine, un elenco di suggerimenti di ulteriori letture e siti web utili è stato aggiunto in coda a questa pubblicazione.



C'è bisogno dunque di un'informazione equilibrata, che comunichi chiaramente gli effetti terapeutici ma anche quelli meno desiderati della cannabis.

1 | Standardizzazione e Controllo di qualità

Un requisito essenziale per i farmaci è una composizione standardizzata, in quanto previene inaspettate sorprese riguardo gli effetti, garantisce l'efficacia e ne assicura la purezza. Per un fitofarmaco come la cannabis questo consiste nello stretto controllo e nel monitoraggio delle condizioni in cui si coltivano le piante. Esistono varie forme e tipi di piante di cannabis, meglio conosciute come ceppi e varietà. Oltre a ovvie differenze nella forma e nell'aspetto della pianta, le varietà di cannabis si differenziano per il loro contenuto specifico di cannabinoidi e terpeni (*vedi capitolo 2*). L'esatta combinazione di questi componenti attivi presenti nel prodotto finale, ne determina l'effetto medicinale. Ciò significa che anche cambiamenti, relativamente piccoli, nella composizione della cannabis possono avere effetti rilevanti sulle sue proprietà medicinali.

Il controllo della qualità, ottenuto mediante la caratterizzazione chimica della pianta, è la chiave per assicurarne l'affidabilità della composizione. Nel programma olandese, mettiamo a disposizione informazioni per tutti i prodotti a base di cannabis, come il contenuto di THC/CBD, il profilo terpenico ed il contenuto di umidità. L'analisi eseguita da un laboratorio indipendente, certifica che il prodotto sia privo di contaminazioni, da pesticidi, metalli pesanti e microrganismi. La conformità agli standard industriali per l'igiene e la sicurezza (HACCP), alle norme di buona fabbricazione (NBF/GMP), al sistema di gestione (ISO) e alla buona pratica agricola (BPA) è parte integrante di tutte le fasi della filiera.

Standard di produzione

Le piante di cannabis ad uso medicinale si riproducono per clonazione, il che significa che piccole parti di una cosiddetta 'pianta-madre' vengono tagliate via e stimolate a crescere per diventare una pianta completa. Conosciuta anche come riproduzione per talea (*making cuttings*), questa procedura è utilizzata da giardinieri e contadini per moltiplicare pomodori, rose, viti e altre piante. La clonazione assicura che tutte le piante siano geneticamente identiche e che svilupperanno le stesse caratteristiche. Ciò assicura che ogni pianta di cannabis abbia lo stesso potenziale per produrre la miscela desiderata di cannabinoidi e terpeni.

All'interno del programma olandese, la cannabis medicinale viene coltivata in lotti di circa 140 piante; ciascun lotto impiega un paio di mesi per svilupparsi pienamente fino al momento del raccolto. Durante questo periodo, anche piccole differenze nelle condizioni di coltivazione, possono portare a cambiamenti significativi nel contenuto finale dei componenti attivi. Sin dal 2002, presso la Bedrocan, abbiamo sistematicamente studiato l'influenza di tali condizioni sulla qualità e la composizione delle nostre piante di cannabis. Questi studi includevano, ad esempio, l'intensità ed il tipo di luci utilizzate, la densità delle piante, l'umidità e la ventilazione dell'aria, il programma d'irrigazione, la tipologia di impianto, la nutrizione e gli effetti del controllo biologico dei parassiti. In questo modo monitoriamo e controlliamo accuratamente lo sviluppo delle nostre piante, giungendo ad un prodotto finale altamente standardizzato (*vedi figura 1-1*).

La responsabilità di produrre cannabis medica standardizzata non termina al momento del raccolto. Tutti i passaggi successivi - essiccazione, taglio, confezionamento, stoccaggio - possono avere un impatto sulla composizione chimica finale. I terpeni possono facilmente evaporare anche a temperatura ambiente; i cannabinoidi possono degradarsi sotto l'influenza della luce e del calore, ad esempio trasformando il THC attivo in CBN per lo più inattivo (*vedi capitolo 2*). Per questo motivo è ugualmente importante monitorare e controllare ogni singolo passo dalla coltivazione all'utilizzo finale. Alla Bedrocan, tutti i parametri misurati sono accuratamente annotati in appositi registri, offrendo una panoramica circa le tendenze nel corso di molti anni. Le informazioni raccolte, in questo modo, sono una risorsa importante per i programmi futuri di sviluppo scientifico.

Controllo qualità

La medicazione a base di cannabis deve essere affidabile per essere integrata in una normale vita attiva: trascorrere del tempo con gli amici e la famiglia, lavorare, guidare, ecc. I prodotti Bedrocan sono quindi testati da laboratori indipendenti e specializzati che ne certificano la composizione.

In generale, due tipi di test determinano la qualità della cannabis per verificare che i prodotti abbiano la composizione desiderata, riguardo l'aspetto generale, i cannabinoidi, i terpeni, il contenuto di umidità e per assicurare che gli elementi indesiderati siano assenti: adulteranti, microbi, metalli pesanti e pesticidi. I risultati di tutti i test sono raccolti in un Certificato di Analisi, disponibile per un controllo da parte di pazienti e medici (*vedi figura 1-2*).



5

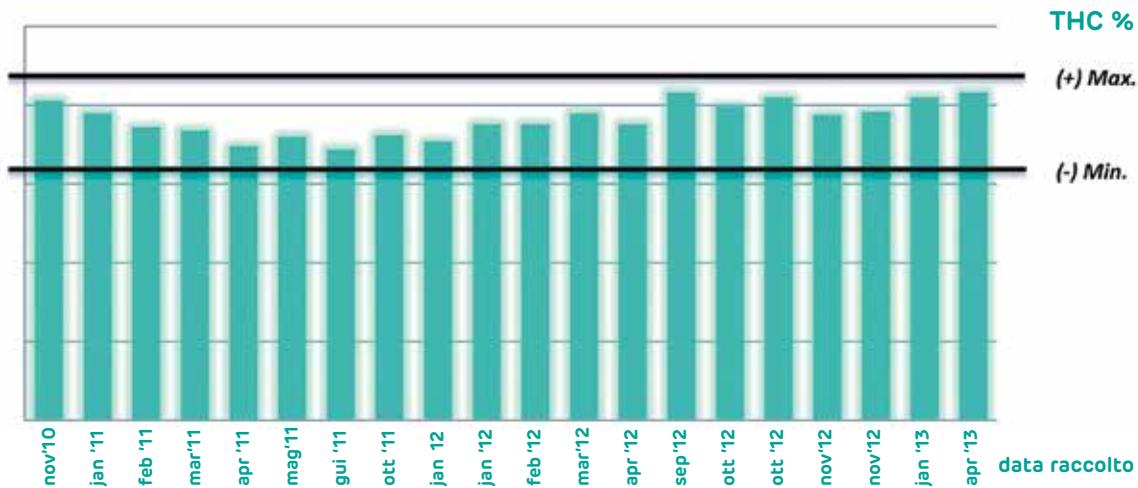


Figura 1-1 Bedrocan produce un prodotto standardizzato, il che significa che la composizione chimica è sempre la stessa. Questo grafico mostra il contenuto di THC misurato (%) in venti diversi lotti di varietà 'Bedrocan'. Le linee nere indicano la variazione tollerata nel contenuto secondo i regolamenti comunitari per i farmaci a base di erbe.

Poiché la cannabis è coltivata in ambienti caldi e umidi, si creano le condizioni ideali per lo sviluppo di **microbi**. Fertilizzanti a base di letame o con scarse norme igieniche possono infettare le piante con batteri intestinali (E. coli); mentre la contaminazione con funghi quali l'Aspergillus e il Penicillium possono provocare infezioni potenzialmente letali, specialmente in pazienti immuno-compromessi. Non tutte queste contaminazioni sono facilmente individuabili dopo un semplice esame microscopico della cannabis. Alcuni microbi, così come le sostanze tossiche che producono, sono resistenti al calore e possono essere inalati attraverso il fumo di una sigaretta di cannabis o con l'utilizzo di un vaporizzatore. La cannabis Bedrocan è sterilizzata mediante raggi gamma, per garantirne la sicurezza: tale procedura non altera la composizione chimica e l'effetto terapeutico della pianta stessa.

I **pesticidi** sono ampiamente utilizzati nell'agricoltura dei prodotti alimentari, il loro impiego è sempre limitato a colture specifiche ed in quantità limitate. Nel caso della cannabis non è chiaro quali pesticidi, eventualmente, costituiscano una minaccia per la salute dei pazienti. Ad oggi, non sono stati condotti studi sulla sicurezza dei pesticidi, applicati alla cannabis inalata o ingerita. La ricerca ha dimostrato che molti pesticidi vengono inalati integri quando viene fumata della cannabis contaminata. La Bedrocan non utilizza pesticidi chimici, ma soltanto metodi di controllo biologico dei parassiti (insetti predatori).

I **metalli pesanti**, come il mercurio, l'arsenico, il cadmio e il piombo, solitamente non sono impiegati di proposito nella coltivazione della cannabis. Tuttavia, possono essere presenti nei materiali che vengono a contatto con la pianta nel corso della coltivazione, quali il terreno, l'acqua o i fertilizzanti. La pianta di cannabis è nota per la sua capacità di assorbire in grande quantità i metalli pesanti. Dopo il consumo, questi metalli pesanti possono accumularsi nei tessuti del corpo, causando nel tempo danni a vari organi. *Tutti i materiali utilizzati per la coltivazione delle piante alla Bedrocan sono specificamente scelti per la loro sicurezza riguardo i metalli pesanti.*

La cannabis è venduta a peso (per grammo) ed il prezzo è direttamente proporzionale alla potenza. Per incrementarne il peso, alcuni produttori aggiungono **adulteranti** come la sabbia o particelle di metallo (piombo, ferro) alle erbe di cannabis. Per migliorare l'aspetto, indice di potenza, a volte è aggiunta polvere di vetro o talco per simulare la presenza di peli ghiandolari (*si veda il capitolo 2*). *Nella fase del controllo di qualità, la cannabis prodotta da Bedrocan è sempre sottoposta ad un accurato controllo visivo al fine di garantire la purezza di tutti i prodotti finali.*

Poiché l'inalazione o l'ingestione di una di queste sostanze può comportare situazioni pericolose come infezioni, avvelenamenti o danni polmonari, i pazienti sono invitati a procurarsi la cannabis medicinale da una fonte affidabile e ufficiale, quando disponibile.

I pazienti sono invitati ad ottenere la cannabis medicinale da una fonte affidabile e ufficiale, quando disponibile.





Tutte le fasi di produzione - coltivazione, essiccazione, taglio, confezionamento, stoccaggio - possono avere un impatto sulla composizione chimica finale.

2 | Composizione chimica e Varietà

Spesso si afferma che la cannabis è una delle piante più studiate nella storia della scienza. Finora, ben oltre 10.000 articoli scientifici sono stati pubblicati, riguardanti sia l'uso medico sia l'abuso di cannabis. Sono stati identificati già più di 500 componenti chimici nelle varie piante di cannabis provenienti da tutto il mondo.

I più conosciuti sono i cannabinoidi, tra cui il noto THC. Sono presenti anche molti altri composti chimici, come i terpeni, i flavonoidi e gli alcaloidi. Le continue ricerche stanno identificando nuovi componenti, con una potenziale azione terapeutica, al punto che alcuni scienziati definiscono la cannabis un "tesoro farmacologico trascurato".

I componenti più interessanti si trovano nelle secrezioni di piccoli peli ghiandolari, presenti su tutta la pianta di cannabis. Questi peli, conosciuti come tricomi, producono una resina appiccicosa che si accumula in piccole goccioline sulla punta di ciascuno di questi. I tricomi sono così piccoli da essere visibili solo al microscopio, come mostrato nella *figura 2-1*. Questi si trovano sia sulle piante maschili sia su quelle femminili, ma abbondano in particolare sui fiori delle piante femminili di cannabis. Per questo motivo, i coltivatori di cannabis si concentrano sulla crescita delle sole piante femminili. In ultima analisi, il valore medicinale di un fiore di cannabis dipende dal mix dei componenti in esso contenuti, soprattutto riferito a cannabinoidi e terpeni.



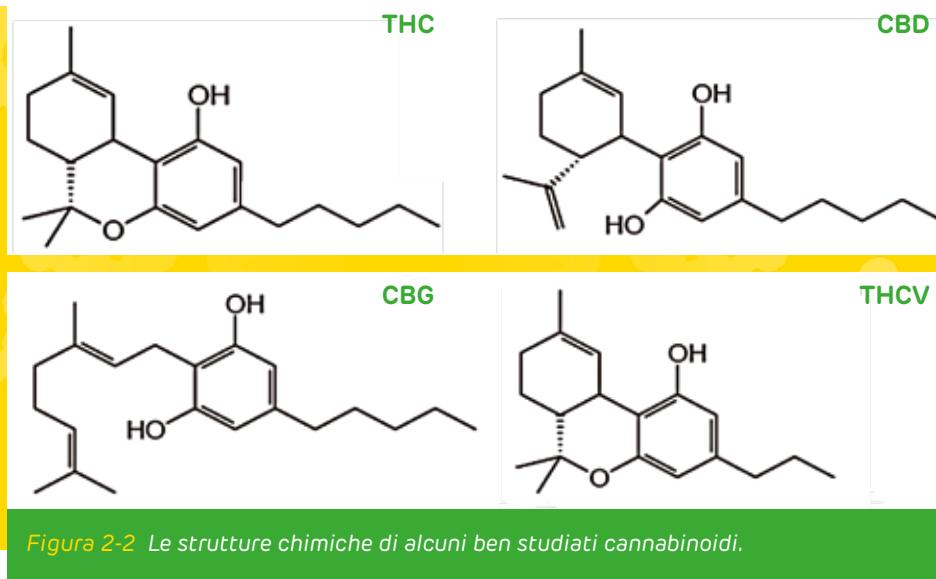
9



Figura 2-1 Fotografia microscopica dei tricomi di cannabis
(ingrandita ± 50 volte)

I cannabinoidi - i più importanti principi attivi

I cannabinoidi sono considerati i principali costituenti, terapeuticamente attivi, della pianta di cannabis. Essi sono prodotti solo dalla pianta di cannabis e non si ritrovano in alcun altro luogo in natura. Attualmente sono stati identificati oltre 100 fitocannabinoidi, con strutture chimiche molto somiglianti tra loro. La ricerca farmacologica è oggi in grado di produrre molti cannabinoidi sintetici.



La cannabis coltivata al chiuso, generalmente, presenta livelli più elevati di cannabinoidi rispetto a quella coltivata all'esterno. Quando è coltivata all'interno, in condizioni ottimali, si possono ottenere fiori femminili con un contenuto di THC fino a più del 30% del loro peso secco.

Il più famoso tra i cannabinoidi è il delta-9-tetraidrocannabinolo, più comunemente noto come THC. Oltre ad una piacevole sensazione di 'sballo', il THC genera molti degli effetti medicinali della cannabis. Ciò include, tra le altre cose, la riduzione di nausea, vomito, dolore e spasmi muscolari, e, inoltre, il miglioramento del sonno e dell'appetito. Le applicazioni terapeutiche del THC e degli altri cannabinoidi sono descritte più dettagliatamente nel *capitolo 5*.

Un altro cannabinoide scientificamente interessante è il cannabidiolo, o CBD. Esso ha effetti terapeutici, ma non provoca effetti psicotropi. Al contrario, il CBD riduce notevolmente alcuni degli effetti indesiderati, causati da dosaggi più elevati di THC. Gli studi indicano che il CBD potrebbe essere efficace per alleviare i sintomi di varie condizioni difficili da controllare, come artrite reumatoide, diabete, PTSD, disturbi d'ansia, e infezioni resistenti agli antibiotici. Altri esempi di cannabinoidi medicinali includono il cannabigerolo (CBG), che ha effetti anti-infiammatori, e la Tetraidrocannabivarina (THCV), che è in fase di studio per il trattamento dell'epilessia e il morbo di Parkinson. Le strutture chimiche di questi cannabinoidi sono mostrate nella *figura 2-2*. A causa delle loro diverse proprietà terapeutiche, lo specifico mix di cannabinoidi presenti nel fiore di cannabis, ne determina le proprietà mediche.

Terpeni – ottimizzazione degli effetti terapeutici

I terpeni conferiscono alla cannabis il tipico odore e sapore. Ad oggi ne sono stati identificati più di 120 tipi differenti.

A differenza dei cannabinoidi, tutti i principali terpenoidi presenti nella cannabis (con nomi evocativi come mircene, alfa-pinene, e beta-cariofillene) possono essere trovati in abbondanza in natura. I terpeni possono modulare alcuni degli effetti indesiderati del THC, per esempio riducendo la perdita della memoria a breve termine o l'ansia indotta dal consumo di cannabis. I terpeni possono anche produrre propri effetti farmacologici; alcuni di essi, per esempio, sono potenti antibiotici, mentre altri hanno proprietà analgesiche o antinfiammatorie.

Un così alto numero di terpeni nella cannabis, rende possibili molte combinazioni differenti nelle piante. Proprio come accade con i cannabinoidi, ogni mix specifico di terpeni può portare ad un effetto curativo unico. I terpeni sono composti molto volativi, responsabili del tipico odore della cannabis, e sono inalati o col fumo o con la vaporizzazione. Purtroppo, solo pochi studi sono stati condotti sulle potenziali interazioni tra i terpeni e i cannabinoidi. Generalmente si crede che ogni tipo distinto (varietà, ceppo) di cannabis abbia una propria e singolare composizione di cannabinoidi e terpeni.

I terpeni mostrano una vasta gamma di effetti che modulano quelli indesiderati del THC



11

Varietà: cosa è racchiuso in un nome

La cannabis consiste in una singola specie, che deriva dal suo nome botanico di *Cannabis sativa*. Questo significa (in termini biologici) che ogni pianta di cannabis può essere innestata con altre. I suoi parenti più stretti, nel mondo vegetale, sono il Luppolo (cugino) e l'Ortica (cugina di secondo grado). Inoltre, nel mondo è stata selettivamente coltivata per esaltarne le ben note caratteristiche: l'effetto narcotico, le dimensioni, forma della gemma, odore, ed altre ancora. Quando la nuova pianta coltivata, risultante dalla selezione effettuata, appare sufficientemente differente dalle altre, viene considerata come una varietà distinta. Cani e tulipani sono altri esempi di singole specie con tante varietà diverse.

Il risultato, dopo secoli di coltivazioni e selezioni, è lo sviluppo di vasta gamma di varietà (note anche come ceppi). Le varietà solitamente sono riconosciute, dai coltivatori di piante, dagli utenti per scopi ricreativi e dai pazienti, attraverso l'uso di nomi popolari come White Widow, Northern Lights, Amnesia, e Haze. Fino ad ora, sono già state descritte oltre 700 varietà e molte di più sono quelle che si pensa esistano. Dal punto di vista terapeutico è lecito domandarsi: quali sono le varietà più importanti ed utili ai pazienti, e come queste possano rispondere alle loro esigenze?

Il modo più comune generalmente utilizzato per classificare le varietà di Cannabis è il 'fenotipo', che include tutte le caratteristiche che siamo in grado di rilevare con i nostri sensi: forma della pianta, colore, altezza, odore e così via. Sulla base di tali caratteristiche, due tipi principali di cannabis sono attualmente riconosciuti: *Cannabis sativa* e *la Cannabis indica*.

Nomi di varietà	THC	CBD	tipo
Bedrocan®	22	-	sativa
Bedrobinol®	14	-	sativa
Bediol®	6	8	sativa
Bedrolite®	<0.4	9	sativa
Bedica®	14	-	indica

Contenuto in percentuale del peso secco

Tabella 2-3 La composizione delle varietà di cannabis comunemente usate dal programma Olandese sulla cannabis medicinale

I tipi di cannabis sativa furono originariamente coltivati nel mondo occidentale su scala industriale, per la produzione di fibra, olio e mangime animale; piante caratterizzate da un'alta crescita, con pochi, ben distanziati, rami e foglie lunghe e sottili. Al contrario, le varietà di indica hanno origine nell' Asia meridionale e sono conosciute storicamente come la canapa indiana. Quest'ultima varietà è caratterizzata da cespugli più bassi e foglie ampie, che hanno di solito una maturazione relativamente veloce. I due gruppi tendono ad avere un odore differente, il che svela un differente profilo di terpeni. Le più moderne varietà di cannabis, usate nel mercato della droga, sono infatti un ibrido (incrocio) di piante progenitrici di sativa e indica. La cannabis ruderalis è talvolta riconosciuta come un gruppo separato. E'una pianta più piccola ed infestante, proveniente dalla Russia centrale. Avendo avuto origine dagli antichi campi di canapa, questo tipo è ora raramente coltivato per il contenuto di THC o proprietà medicinali. Le piante ruderalis hanno perduto molti dei loro tratti per i quali originariamente erano state selezionate.

Cannabis ruderalis wordt soms ook genoemd als aparte groep. Het is een kleinere en meer onkruidachtige soort cannabis. Dit type is waarschijnlijk afkomstig van oude hennepvelden in centraal Rusland, en wordt zelden nog geteeld voor gebruik als recreatieve drug of als medicijn. Ruderalis soorten worden soms echter wel gebruikt bij het maken van nieuwe kruisingen of variëteiten van cannabis, met name om de bloei en groei van die variëteiten te verbeteren.

Il dilemma Sativa - Indica

Sono stati fatti alcuni tentavi scientifici per classificare le varietà di cannabis basate sulla composizione dei cannabinoidi. Per scopi forensi e legali, la più importante classificazione è quella del drug-type (marijuana) o del fiber-type (canapa). I sistemi di classificazione esistenti si basano sul contenuto di THC e CBD, e qualche volta anche altri tipi di cannabinoidi. Sfortunatamente, i vari terpeni non sono stati inclusi in questi tentativi di classificazione. Per una migliore comprensione delle proprietà medicinali della Cannabis, è necessario un sistema di classificazione che includa cannabinoidi e terpeni noti.

Attraverso un lento e continuo processo di tentativi ed errori, in molti Paesi, i pazienti hanno individuato varietà di cannabis che agisce ottimamente per il trattamento delle loro condizioni mediche. La popolare

distinzione tra i tipi sativa ed indica è un importante aiuto per i pazienti durante la loro ricerca. Tuttavia non è mai stato studiato appropriatamente, se e come alle proprietà medicinali della cannabis siano correlate in qualche modo le distinzioni tra sativa e indica. E' chiaro che una migliore comprensione delle differenze chimiche tra le varietà di cannabis, potrebbe contribuire a colmare il divario tra la profonda conoscenza che esiste all'interno della comunità di utenti, che la adoperano a scopo ricreativo, e le informazioni necessarie a coloro che la adoperano come terapia, così come al personale sanitario.

Alla Bedrocan studiamo una vasta gamma di componenti (potenzialmente) attivi nelle nostre piante, visualizzando fino a 28 diversi cannabinoidi e terpeni. Utilizzando questo approccio, riteniamo che l'infinito numero di varietà popolari (chiamato anche 'cultivars') può essere ridotto a un numero più gestibile di varietà chimicamente distinte (o 'chemovars'). Le varietà attualmente disponibili nel programma olandese sulla cannabis medicinale sono elencati nella *Tabella 2-3*. Ulteriori studi tra le differenze e similitudini chimiche che caratterizzano i vari tipi di cannabis, possono aiutare i "medicinal users" a identificare le varietà di cannabis medicinali in modo preciso ed efficiente. Lo scambio di conoscenze tra i ricercatori di diversi Paesi che consentono l'uso di cannabis medicinale, tra cui Italia, Paesi Bassi, Canada e Stati Uniti, può facilitare nuovi studi.



La popolare distinzione tra i tipi sativa e indica è un importante aiuto per i pazienti.



La cannabis medicinale
può essere usata in
alcuni differenti modi,
come la vaporizzazione
e la preparazione del tè.

3 | Metodi di somministrazione e dosaggi

La cannabis può essere assunta in modi diversi. Sebbene il fumo sia il più comunemente noto metodo di consumo, non è sicuramente l'unico – o il più sano. Altri metodi comunemente provati dagli utilizzatori di cannabis medicinale sono:

- inalazione con l'uso di un dispositivo di vaporizzazione speciale
- preparazione di tè o biscotti contenenti cannabis
- estratti concentrati
- consumo della cannabis, come vegetale crudo, o per spremitura.

Poiché molti di questi preparati non sono mai stati adeguatamente studiati dal punto di vista scientifico, la maggior parte di quello che sappiamo su queste modalità di assunzione, si basa sulle esperienze reali dei pazienti.

A seconda della forma di somministrazione, si possono riscontrare diverse modifiche al profilo chimico originale della pianta. Per esempio, un fattore comune alla maggior parte delle forme di somministrazione è il momento del riscaldamento, che è essenziale per la conversione dei cannabinoidi acidi nella loro forma farmacologicamente più attiva (che sarà spiegata in dettaglio in seguito). Il surriscaldamento può portare alla formazione di prodotti di degradazione come il cannabinolo (CBN) e il Delta-8-THC, che hanno potenziali proprietà farmacologiche intrinseche. Componenti volatili come i terpeni possono facilmente disperdersi per evaporazione, ad esempio durante l'ebollizione del tè, o concentrando un estratto per evaporazione del solvente.

L'effetto terapeutico di ogni preparazione è poi condizionato dall'assorbimento (intestinale o polmonare) e dai metaboliti specifici prodotti all'intero dell'organismo umano. In particolare è importante la differenza tra le preparazioni orali (ingerite) e polmonari (per via inalatoria). Infatti, i cannabinoidi e i terpeni inalati, attraverso i polmoni giungono direttamente nel torrente ematico, mentre l'assorbimento dei composti ingeriti è significativamente condizionato dalle condizioni dell'intestino e del fegato. Questi fattori, che incidono sull'assorbimento e sul metabolismo della cannabis, possono determinare diversi effetti sull'organismo, pur usando lo stesso tipo di cannabis.

Cannabinoidi acidi e neutri

Il THC ed il CBD sono i due cannabinoidi più famosi, ma, contrariamente alla credenza popolare, non sono effettivamente presenti nelle piante di cannabis fresche. La ragione è che la pianta produce tutti i suoi cannabinoidi in una forma leggermente diversa, nota come acidi cannabinoidici o cannabinoidi-acidi. Quando è applicato sufficiente calore, gli acidi cannabinoidici sono rapidamente trasformati nelle loro controparti "neutre", attraverso un processo chiamato decarbossilazione. Così, quando la cannabis è bruciata per essere fumata, o cotta per essere ingerita, o bollita per il tè, il THC-acido si trasforma nella sua forma THC neutra, il CBD-acido diventa CBD, e così via per tutti gli altri cannabinoidi. Questo processo viene visualizzato nella *figura 3-1*. La decarbossilazione avviene anche spontaneamente durante



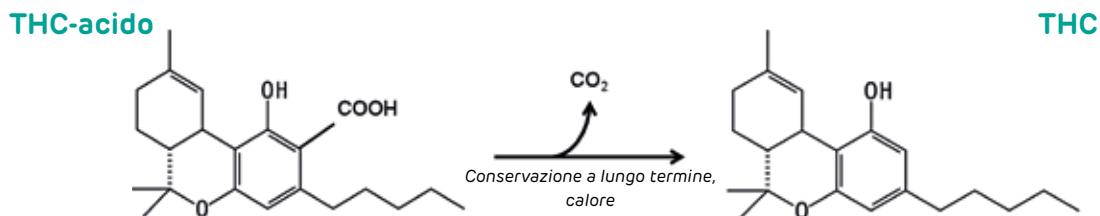


Figura 3-1 La decarbossilazione: la conversione di THCA in THC è mostrata nell' esempio. Sotto l'influenza del calore, della luce, o della conservazione prolungata, gli acidi cannabinoidici si trasformano nelle loro controparti neutre, liberando anidride carbonica.

l'invecchiamento dei campioni di cannabis, come risultato della conservazione e dell'esposizione alla luce o alla temperatura ambiente, ma ad una velocità molto più lenta.

Per molto tempo gli scienziati hanno considerato gli acidi cannabinoidici una forma 'inattiva' di cannabinoidi, perché non causano la sensazione di sbalzo e non si legano ai recettori dei cannabinoidi (vedi capitolo 4). Recenti ricerche dimostrano però che anche gli acidi cannabinoidici possono avere importanti proprietà medicinali. Ad esempio, il CBD-acido ha una potente attività antimicrobica e mostra promettenti qualità antinfiammatorie, mentre il THC-acido ha dimostrato avere un potente effetto sul sistema immunitario umano. Alcuni acidi cannabinoidici sembrano, e ciò è ancora più interessante, rallentare la crescita di alcuni tumori, almeno nei test di laboratorio. Per alcuni tipi di pazienti gli acidi cannabinoidici sono tutt'altro che inattivi.

Assunzione per inalazione: fumo e vaporizzazione

I cannabinoidi e i terpeni, quando inalati, sono rapidamente assorbiti dai polmoni e distribuiti in tutto il corpo. I primi effetti si manifestano, in genere, nel giro di pochi minuti, e lentamente svaniscono nel giro di tre o quattro ore. L'inalazione può essere, quindi, più adatta ai pazienti che richiedono un onset rapido, come, il trattamento di certi tipi di dolore, spasmi associati alla MS o all' epilessia, o nausea e vomito. La dose di inalazione è abbastanza facile da titolare; quando l'effetto risulta insufficiente dopo alcuni minuti, si può effettuare un'altra somministrazione fino ad ottenere l'effetto desiderato o iniziare ad avvertire gli effetti collaterali. La cannabis può essere inalata in due modi principali: fumo e vaporizzazione.

Fumo

Il fumo è di gran lunga il metodo più comunemente usato al mondo per consumare cannabis, sia in forma pura o in combinazione con il tabacco. Fumare permette all'utente di utilizzare direttamente la cannabis di sua scelta con il minimo sforzo o costo. Tuttavia, l'inalazione di sostanze tossiche durante il fumo di cannabis comportano gravi rischi per la salute a causa del rilascio di sottoprodotti come catrame, ammoniaca e monossido di carbonio. In molti paesi, la stigmatizzazione del "fumo" rappresenta un ostacolo importante per l'approvazione da parte delle autorità sanitarie della cannabis come medicinale. Per questi motivi, il fumo non è consigliato per l'uso medico della cannabis.

Vaporizzazione

La vaporizzazione è una tecnica volta al riscaldamento della cannabis ad alta temperatura senza bruciare la pianta materialmente. In questo modo i cannabinoidi e i terpeni vengono rilasciati in forma di vapore, che può essere inalato direttamente. La vaporizzazione offre tutti i vantaggi della somministrazione per via inalatoria (onset rapido, titolazione accurata) evitando i rischi connessi al fumo. Anche se esistono sul mercato molti tipi di vaporizzatori, solo pochi sono stati sottoposti a controlli di qualità. Il vaporizzatore medico Volcano® (figura 3-2) è attualmente l'unico riconosciuto come dispositivo medico (in Canada e Germania), avendo dimostrato che si tratta di un dispositivo affidabile ed efficiente per la somministrazione dei cannabinoidi. Il Minivap® è un altro vaporizzatore che è attualmente in fase di controllo qualità. Poiché la pianta non viene bruciata materialmente durante la vaporizzazione, nessun ingrediente attivo si disperde ed il pieno potenziale della cannabis può essere sfruttato.

La via orale: tè e commestibili

Quando la cannabis viene assunta per via orale, occorrono dai 30 ai 90 minuti almeno prima che si verifichino gli effetti, e raggiungono il picco, di solito, dopo due o tre ore, per svanire in circa 4-8 ore. Il tè alla cannabis o il suo utilizzo in alcuni cibi (biscotti, brownies, caramelle, ecc) sono due modi molto comuni di consumo orale. Poiché questi prodotti in genere non hanno l'aspetto o l'odore della cannabis, consentono all'utente di consumarli in luoghi pubblici (ad esempio sul lavoro, una riunione familiare) senza attirare l'attenzione. La lenta insorgenza di effetti, combinata con una lunga durata, rende la somministrazione orale maggiormente indicata nel trattamento di affezioni croniche che hanno bisogno di una dose costante di cannabis per tutta la giornata.

L'uso orale della cannabis può anche essere scelto per aiutare il sonno, perché il suo effetto dura potenzialmente tutta la notte. Un importante svantaggio della somministrazione orale è la grande



Figura 3-2 Il vaporizzatore medico Volcano® è l'unico ad aver ricevuto l'approvazione come dispositivo medico per vaporizzare la cannabis ed è stato utilizzato in studi clinici.



variabilità dell'assorbimento intestinale, poiché il tipo di cibo mangiato può avere una notevole influenza sull'assorbimento dei principi attivi. Inoltre, c'è l'inconveniente dell'assunzione dei farmaci per via orale nel caso di nausea, vomito o mancanza di appetito. Il dosaggio di medicinali a base di cannabis per via orale dovrebbe essere somministrato lentamente e con cautela, poiché il sovradosaggio si verifica più facilmente che con la somministrazione per via inalatoria.

Tè

Le inflorescenze di cannabis possono essere consumate facendole bollire in acqua, questo procedimento è anche noto come 'tè alla cannabis'. Esistono alcune varianti di preparazione del tè alla cannabis. Nei Paesi Bassi, i pazienti sono invitati a preparare il tè alla cannabis aggiungendo 1 grammo di cannabis a 1 litro di acqua bollente, lasciando cuocere a fuoco lento per 15 minuti e, infine, filtrando le parti solide utilizzando un colino da tè o carta da filtro. Studi hanno dimostrato che una tazza di tè alla cannabis contiene una quantità di THC-acido ben 5 volte superiore al THC. La ragione è che l'acqua bollente non raggiunge le temperature della cottura al forno, della combustione nel fumo o della vaporizzazione. Il tè non dovrebbe pertanto essere considerato solo come una forma di somministrazione a basso dosaggio di THC (la quale è in verità), ma piuttosto come una medicina diversa, per la presenza di elevate quantità di acidi cannabinoidici.

Commestibili

L'automedicazione con la cannabis attraverso cibi come biscotti, brownies o olio, sembra essere particolarmente frequente tra i pazienti del Nord-America. Purtroppo, non ci sono attualmente metodi scientificamente approvati disponibili per l'analisi dei cannabinoidi e/o dei terpeni nei commestibili contenenti cannabis o suoi estratti. Non esistono dati scientifici riguardo la potenza, la composizione o la consistenza dei prodotti commestibili. In teoria, i problemi che possono verificarsi con tali prodotti comprendono la corretta miscelazione (si deve garantire che un biscotto abbia la stessa potenza di quello successivo) e la stabilità di questi prodotti durante la conservazione. Di conseguenza, l'uso delle ricette e delle procedure standardizzate è probabilmente ancora più importante per i commestibili piuttosto che per le altre forme di somministrazione trattate in questo capitolo. Poiché sono così diversi dai farmaci tradizionali, questo tipo di preparazioni a base di cannabis non sono di solito utilizzati nei progetti di ricerca.

Nuovi arrivi: tinture, concentrati e succhi di frutta cruda.

Secondo un recente sondaggio internazionale tra circa 1000 pazienti, i problemi più comuni associati alla cannabis medicinale sono: alterazioni del gusto, sonnolenza, appetito incontrollabile (spesso chiamato "munchies" o "fame chimica"), effetti mentali (lo sballo). Lo studio ha anche evidenziato che la privacy domestica o l'essere in pubblico condiziona la scelta della forma di assunzione. Al fine di affrontare tali questioni, i pazienti che si auto-medicano frequentemente sperimentano nuove somministrazioni, alcune delle quali possono poi avere significativa popolarità attraverso web forum, le riviste e i social media. Non stupisce quindi che la maggior parte di queste nuove e non convenzionali forme di assunzione, non siano mai state testate per qualità o sicurezza. Due di questi preparati non comuni, descritti di seguito sono l'olio di cannabis e il consumo di cannabis grezza.

Olio di cannabis e spremitura a crudo

L'olio di Cannabis è un estratto concentrato, ottenuto mediante l'estrazione con un solvente, dai germogli o dalle foglie della pianta di cannabis. In realtà non è un olio, ma il suo nome deriva dal suo aspetto appiccicoso ed oleoso. Alcuni pazienti credono fermamente che l'olio di cannabis sia in grado di curare il cancro: un'affermazione spesso sostenuta dalle diverse storie aneddotiche dei pazienti. Gli studi di laboratorio mostrano, in verità, un potenziale effetto dei cannabinoidi sulle cellule tumorali isolate su una piastra di Petri e sugli animali da laboratorio, ma è troppo presto per affermare che il consumo di cannabis medicinale possa curare il cancro umano.

Vari solventi sono stati raccomandati per la fabbricazione dell'olio di cannabis, come l'etere di petrolio, la nafta, l'alcool e l'olio d'oliva. Un recente studio sul confronto tra cinque metodi di preparazione comunemente utilizzati per gli olii di cannabis, ha riscontrato significative differenze dei prodotti finali nella composizione di cannabinoidi e terpeni. Inoltre, la presenza di solvente residuo risulta essere/ è stato verificato essere un problema significativo, in particolare, in caso di utilizzo della nafta per l'estrazione a bagnomaria per un'ora o due; ciò assicura il massimo recupero dei composti attivi, e nessun rischio di residui di solventi organici.

Un' interessante novità risiede nell'uso di germogli e foglie crude di cannabis, preparati come una bevanda, dopo averli spremuti in un frullatore con succo di frutta, o consumate direttamente come insalata. In contrasto con le altre forme di somministrazione precedentemente menzionate, questa preparazione non subisce alcuna forma di riscaldamento e contiene, quindi, tutti i cannabinoidi nella loro forma originale (acidi). I possibili effetti di questa interessante forma di somministrazione non sono ancora stati studiati in alcun modo.

Indicazioni generali per il dosaggio

Indipendentemente dalla via di somministrazione scelta, i pazienti dovrebbero fare attenzione a non sovradosare i cannabinoidi accidentalmente. La sensazione di sbalzo può essere inquietante o spaventosa, soprattutto per chi non ha precedenti esperienze con la cannabis. Il sovradosaggio può indurre un paziente a perdere l'equilibrio, a vomitare, o a perdere l'orientamento. Nel *capitolo 5* sono disponibili ulteriori informazioni sugli effetti attesi dopo il consumo di cannabis medicinale.

È importante personalizzare la giusta dose per poter beneficiare pienamente delle proprietà medicinali della cannabis. Gli effetti collaterali più indesiderati della cannabis possono essere evitati seguendo solo alcune semplici linee guida. La prima è quella di iniziare con **una dose bassa**. È meglio assumere piccole dosi al giorno, fino a giungere il risultato desiderato, piuttosto che sperimentare con una singola dose elevata che può rivelarsi eccessiva. La seconda consiste nell'aver **pazienza** e aspettare che gli effetti terapeutici compaiano. Chiaramente, ciò può essere frustrante nel caso di sintomi acuti quali dolore forte, nausea o spasmi, ma bisogna ricordare che la cannabis può avere un effetto diverso su ogni paziente. Per valutare veramente come la cannabis influisca sullo stato di salute, si consiglia di **utilizzare la stessa (bassa) dose per diversi giorni**, e monitorare gli eventuali effetti che possono verificarsi. In questo tempo saranno evidenti gli effetti curativi e quelli collaterali. Dopodiché, si può iniziare ad aumentare la dose



lentamente. In tal modo, incirca 1-2 settimane, si personalizza la dose, ottenendo un effetto medicinale ottimale con minimi effetti collaterali.

La *Tabella 3-3* riassume i tempi medi necessari per raggiungere il primo, il massimo e l'effetto finale. Se si pensa di aver bisogno di una dose extra di cannabis medicinale, si dovrebbe almeno aspettare fino a quando il massimo effetto sia passato: sono necessari circa 15 minuti per i cannabinoidi, per via inalatoria (vaporizzazione e il fumo) e 2 ore per i cannabinoidi ingeriti (tè, estratto o commestibili).

Diversi metodi di assunzione e la tempistica dei loro effetti

	I primi effetti:	Effetto massimo:	Durata massima:
Inalazione	5 min	15 min	3-4 ore
Orale	30-90 min	2-3 ore	4-8 ore

Tabella 3-3 Tabella di confronto tra i diversi metodi di assunzione e la tempistica dei loro effetti (approssimativi).



E'importante avere pazienza ed attendere il tempo necessario per gli effetti.

4 | Endocannabinoidi e Meccanismi di azione

Fino a poco tempo fa non si conoscevano gli effetti della cannabis sul cervello. Inizialmente si era ipotizzato che i cannabinoidi, come il THC, entrassero nelle membrane neuronali influenzandone il comportamento, allo stesso modo in cui l'alcol ti fa sentire ubriaco. Accadde poi qualcosa di rivoluzionario; nel 1990 fu scoperto il sistema *endocannabinoide* umano, e così abbiamo appreso che molte delle nostre funzioni corporee sono controllate da sostanze simili alla cannabis prodotte nel cervello, nel sistema immunitario e negli altri organi. In questo capitolo vedremo più dettagliatamente cosa accade realmente.

Recettori: come comunicano le cellule

Un *recettore* è una grande molecola che si trova sulla superficie di una cellula. Qui riceve segnali chimici o fisici provenienti dall'esterno della cellula. Questo è il modo più importante per una cellula di rispondere ai cambiamenti nel suo ambiente. Centinaia di diversi tipi di recettori si trovano su una cellula di medie dimensioni. Ogni tipo di recettore si lega solo ad alcune sostanze.

Una sostanza che si lega ad un recettore è chiamata *ligando*. In generale, i ligandi sono molecole piccole come un neurotrasmettitore (ad esempio la dopamina), un ormone (testosterone), un farmaco (beta-bloccanti), una tossina (da un virus o batteri), o un cannabinoide come il THC. Quando un ligando si lega al suo corrispondente recettore ne cambia la conformazione, così come una serratura richiede una chiave specifica per aprirla. A questo punto, la cellula, ricevuto un ordine specifico dal recettore, inizia a svolgere alcuni compiti tipici di quella cellula, come ad esempio crescere (guarire una ferita), morire (far posto a nuove cellule), produrre sostanze chimiche (digerire il cibo, combattere le infezioni), o consentire ad altre sostanze specifiche di entrare nella cellula (materiali di costruzione per la cellula).

Poiché l'effetto biologico di molti farmaci avviene attraverso l'interazione con i recettori, gli effetti psicoattivi osservati per il THC hanno condotto alla ricerca degli specifici recettori per i cannabinoidi, portando all'individuazione di catene di recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB-1, 1990) e di tipo 2 (CB-2, 1993). Attualmente, è in atto anche una ricerca su un possibile recettore CB-3.

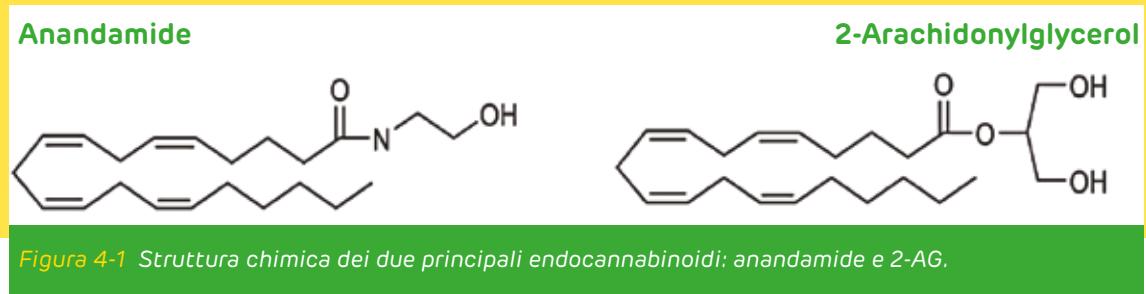
Il sistema endocannabinoide umano

I recettori cannabinoidi si trovano in tutto il corpo, ma sono più presenti in alcuni organi. Il recettore CB-1 è prevalentemente presente nel sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale), soprattutto in quelle regioni cerebrali che regolano le funzioni che tipicamente vengono influenzate dalla cannabis: il sonno, l'appetito, la percezione del tempo e del dolore, la memoria, eccetera. L'iperstimolazione del recettore CB-1 porta ad una sensazione di ebbrezza, nota anche come 'sballo' o sentirsi 'fatti'. Il recettore CB-2 è presente principalmente sulle cellule del nostro sistema immunitario, influenza il dolore, l'infiammazione e i danni ai tessuti.

La scoperta dei recettori dei cannabinoidi spinse gli scienziati a cercare i suoi ligandi naturali, che avrebbero dovuto essere prodotti in qualche parte del corpo umano. Dapprima fu isolato un singolo



composto con un forte legame al recettore CB. Questo composto Arachidonoil Etanol Ammide (AEA) è stato nominato *anandamide*, dalla parola sanscrita "beatitudine eterna". Pochi anni dopo, fu isolato un composto correlato con una affinità ad entrambi i recettori dei cannabinoidi; identificato come 2-arachidonil glicerolo, abbreviato come 2-AG. Le strutture di questi due composti sono mostrate nella *figura 4-1*. In anni più recenti, una vasta gamma di composti con attività endocannabinoidi sono stati isolati o sintetizzati.



I recettori dei cannabinoidi e dei loro ligandi naturali, insieme, costituiscono quello che viene definito come il sistema *endocannabinoide*. Questo sistema di segnale dei cannabinoidi è presente in quasi ogni forma immaginabile di vita animale, che va dagli esseri umani ai gatti e agli uccelli, fino ad arrivare ai pesci e alle creature marine primitive, come l'Idra (*vedi figura 4-2*). Questo risultato dimostra l'importanza evolutiva di questo sistema, per la sopravvivenza ed il funzionamento della specie. Va notato che non tutti gli effetti dei cannabinoidi possono essere spiegati solo dal legame ai recettori, e si ritiene che alcuni effetti avvengano attraverso altri meccanismi.

Il meccanismo d'azione della cannabis

In farmacologia, il termine meccanismo d'azione si riferisce all'interazione biochimica specifica attraverso cui una sostanza produce il suo effetto medicinale. Quindi, una domanda che ci si pone è: qual è il meccanismo di azione delle sostanze presenti nella cannabis, nel combattere alcune malattie? Studi scientifici dimostrano chiaramente che gli endocannabinoidi svolgono un ruolo importante nel mantenere il nostro corpo in equilibrio, specialmente durante lo stato di malattia. Un ricercatore l'ha descritto in questo modo: il sistema endocannabinoide aiuta il corpo a "sentire meno dolore, a controllare il movimento (spasmi), a rilassarsi, a mangiare, a dimenticare (stress post-traumatico), a dormire e a proteggere il sistema nervoso".

Ora è stato scientificamente accertato che la pianta di cannabis produce sostanze chiamate cannabinoidi che possono interagire con il nostro sistema endocannabinoide. Questa interazione fornisce molte opportunità per il trattamento di malattie difficili e per lo sviluppo di nuovi farmaci. In altre parole, il sistema endocannabinoide presenta una serie di nuove "serrature" farmacologiche che possono essere

aperte o chiuse con l'aiuto dei cannabinoidi naturali o sintetici. Si tratta di informazioni entusiasmanti, ma non è tutto: basti pensare agli oppiacei (morfina, codeina, ecc) che sono prodotti dal papavero (oppio). Questi oppiacei interagiscono con il nostro sistema di recettori oppioidi, che sono parte del nostro sistema nervoso e hanno lo scopo di aiutarci ad affrontare il dolore intenso, il pericolo ed altre forme di stress grave. Grazie allo studio scientifico della pianta di papavero abbiamo accesso a potenti antidolorifici e anestetici che ci aiutano a superare interventi chirurgici o gravi traumi. Così come è stato fatto per la morfina, trasformando una pianta narcotica in un importante farmaco, oggi la cannabis, seguendo destino simile, può essere considerata un valido aiuto per la medicina moderna.

I cannabinoidi esogeni, presenti nella pianta di cannabis, sono in grado di interagire con il nostro sistema endocannabinoide e causare una serie di effetti. Tuttavia, la cannabis è una potente medicina e non può essere adatta a tutti i pazienti. In alcuni casi (dipende ad esempio dalla varietà di cannabis, dalla dose e dalla forma di somministrazione), gli effetti possono essere terapeutici, mentre in altre condizioni possono verificarsi effetti indesiderati. Quando se ne consuma troppa potrebbe verificarsi uno stato di intossicazione. Sebbene per alcune persone questo potrebbe essere un piacevole effetto terapeutico, molte preoccupazioni sono state sollevate circa il potenziale consumo di cannabis a lungo termine, che farebbe aumentare il rischio di schizofrenia, psicosi, disturbi bipolari e depressione maggiore. In qualche modo si potrebbe dire che gli utenti ricreativi di cannabis usano volutamente sovradosaggi, ricercandone gli effetti collaterali. Questo è un importante aspetto che marca la differenza tra l'uso medicinale e l'uso ricreativo della cannabis.

I terpeni possono essere coinvolti in tutto ciò in diversi modi possibili: aiutando i cannabinoidi a passare dal flusso ematico al cervello, o forse, cambiando il legame tra i cannabinoidi e i loro recettori. Alcuni terpeni hanno anche i loro propri effetti, del tutto indipendenti dai recettori cannabinoidi. Tuttavia, ci sono troppi terpeni e troppi differenti meccanismi d'azione per poterne discutere approfonditamente qui. Attualmente vari studi hanno dimostrato che i preparati di piante intere di cannabis, spesso hanno un migliore effetto medicinale del solo THC. Il modo in cui tutti i composti della cannabis cooperano tra loro per svolgere una azione medica si chiama sinergia o "effetto entourage". Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno come queste interazioni funzionino.



Figura 4-2 Questo organismo d'acqua dolce, chiamato Hydra, è una delle forme di vita più primitive con un sistema endocannabinoide (dimensione reale, +/- 5mm)





Gli studi clinici sulla cannabis spesso sono ispirati da esperienze aneddotiche positive di pazienti che usano i prodotti di cannabis sotto forma d'erba per l'automedicazione.



5 | Studi clinici e Indicazioni

Secondo le statistiche, ci sono oltre 100 milioni di utenti abituali di cannabis in tutto il mondo, ma non è chiaro quanti tra questi la usino per scopo terapeutico. La maggior parte delle informazioni disponibili sugli effetti della cannabis, proviene da studi sul suo uso ricreativo, con il risultato che i consumatori per uso terapeutico hanno informazioni esclusivamente sui tipici rischi da abuso, come la dipendenza, l'overdose e l'intossicazione (sballo). I medici hanno difficoltà ad ottenere informazioni attendibili sul consumo di cannabis terapeutica. La cannabis e i cannabinoidi sono raramente trattati nelle facoltà di medicina, e persino l'esistenza o la funzione del sistema endocannabinoide (*capitolo 4*) è in gran parte sconosciuto tra le professioni sanitarie. La cannabis sembra essere bloccata nel mezzo; da un lato è troppo potente per essere considerata come un fitofarmaco (medicina alternativa), dall'altra parte troppo fitofarmaco per essere studiata una medicina convenzionale. Il risultato è che non esiste una chiara linea di demarcazione, tra l'uso medico appropriato della cannabis e il suo uso ricreativo.

Studi clinici, controllati con placebo e in doppio cieco, sono il gold standard (I knew the term but it is not common or easy to understand in Italian) attuale per determinare l'efficacia e la sicurezza dei medicinali. Tali studi sono molto costosi e richiedono molto tempo, ma considerando i vantaggi rispetto ai rischi, aiutano a decidere dove e quando l'uso di un nuovo trattamento medico è appropriato e responsabile. Gli studi clinici fatti per determinare gli effetti dei cannabinoidi, spesso mostrano significative limitazioni. La ricerca si è focalizzata su cannabinoidi isolati (ad esempio il Marinol®), piuttosto che sulla cannabis come pianta, e sull'uso di basse dosi per il timore del sovradosaggio. Oltre a questo, i ricercatori clinici spesso hanno difficoltà: a) ad ottenere i permessi necessari per studiare la cannabis; b) nel trovare preparazioni di cannabis standardizzate, adatte per la ricerca; c) si trovano di fronte a problemi pratici legati allo studio di assunzioni non convenzionali per la farmacologia, come il fumo, la vaporizzazione o i commestibili.

Questa zona di incertezza scientifica, fa sì che i pazienti scelgano tra una vasta gamma di prodotti a base di cannabis (spesso nell'illegalità), attraverso un percorso fatto di tentativi ed errori. Ulteriori fattori che possano spiegare il perché le persone scelgano di curarsi con la cannabis e non con la terapia convenzionale, includono questioni di costo, sfiducia nella moderna assistenza sanitaria, o un personale interesse per la medicina alternativa. Molti pazienti hanno sentito parlare di cannabis medicinale da altri pazienti o da utenti ricreativi. A volte la cannabis è più efficace dei farmaci convenzionali e/o le persone la usano per affrontare gli effetti collaterali di questi farmaci, o per sostituirli. È un dato di fatto che i pazienti esperti possono realmente saperne di più sui vantaggi e gli svantaggi del trattamento con la cannabis, rispetto ai ricercatori clinici. Secondo un recente sondaggio condotto tra 953 pazienti di tutto il mondo, i primi 5 sintomi che inducono all'utilizzo di cannabis sono: il dolore cronico (il 29,2% degli intervistati), ansia (18,3%), perdita di appetito e/o del peso (10,7%), depressione (5,2%), e insonnia o disturbi del sonno (5,1%). Diversi altri studi hanno identificato gli stessi sintomi, in particolare il dolore cronico, come le principali ragioni dell'utilizzo di cannabis medicinale. In questo capitolo parleremo più in dettaglio delle condizioni mediche che potrebbero essere trattate con la cannabis, e quali potrebbero essere i meccanismi dietro a questi effetti.



Effetti fisiologici della cannabis

Il fatto che la cannabis abbia un chiaro effetto sugli esseri umani non la rende necessariamente una medicina, così come alcool e tabacco che hanno effetti evidenti, non sono definiti medicinali. Ma quali sono gli effetti più importanti della cannabis? La maggior parte di questi, sono il diretto risultato della presenza di THC nella cannabis, ma è sempre più evidente come altri componenti, quali il CBD e i terpeni aggiungano effetti terapeutici: effetto entourage. La *Tabella 5-1* riassume la vasta gamma di effetti sulle funzioni fisiologiche e mentali, che sono stati osservati per il THC. Uno degli effetti più noti della cannabis è l'euforia, comunemente noto come 'sentirsi sballato' o 'essere fatto'. Le persone oltre a sentirsi rilassate, possono avere una compromissione della memoria a breve termine, un aumento della frequenza cardiaca, attacchi incontrollabili di risate, ed inoltre avvertire cambiamenti nella percezione di ciò che li circonda. I colori sembrano più luminosi, i suoni migliorati, e possono verificarsi anche lievi allucinazioni visive ed uditive. Spesso tutto ciò può essere accompagnato da bocca secca e occhi arrossati. Con un adeguato approccio clinico, questi sintomi sono per lo più lievi e scompaiono rapidamente. Per gli utenti inesperti o dopo il consumo di dosi elevate, questi sintomi possono essere più gravi e possono indurre movimenti incontrollabili, ansia, o derealizzazione / depersonalizzazione, ma senza i classici sintomi da astinenza. In quasi tutti i casi questi effetti scompaiono entro poche ore, spontaneamente e senza intervento.

Quello che sappiamo dagli studi clinici

Nel periodo 1975-2012, sono stati pubblicati almeno 139 studi clinici sulla cannabis fitofarmaco o sui cannabinoidi puri, includendo circa 9000 pazienti affetti da una vasta gamma di condizioni patologiche. Sulla base di questi dati, è stato confermato che i cannabinoidi mostrano un potenziale terapeutico, principalmente come analgesici per il dolore neuropatico cronico, come stimolanti dell'appetito e antiemetici per malattie debilitanti (ad esempio cancro, AIDS, epatite C), così come nel trattamento dei vari sintomi della sclerosi multipla. Inoltre, i cannabinoidi mostrano risultati promettenti nel trattamento sintomatico delle lesioni del midollo spinale, delle disfunzioni intestinali, nella sindrome di Tourette, nell'iperattività e nei disturbi d'ansia, nelle allergie, nell'epilessia e nel glaucoma. Forse una delle recenti scoperte più esaltanti, è che i cannabinoidi possano essere efficaci nel trattamento di alcune forme di cancro, non solo nel migliorarne i sintomi, ma nell'attaccare e uccidere le cellule tumorali. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prima che la cannabis possa essere raccomandata per il cancro, come spiegato in dettaglio più avanti.

Gli studi clinici sono stati spesso ispirati dagli aneddoti di esperienze positive dei pazienti che usano preparati fitoterapici a base di cannabis per l'auto-medicazione. Ad esempio, l'effetto antiemetico, l'aumento dell'appetito, l'effetto analgesico e miorelaxante e l'uso terapeutico dei cannabinoidi nella sindrome di Tourette, sono tutti stati scoperti o riscoperti perché i pazienti continuavano a raccontarlo a scienziati e politici. Questo indica chiaramente il ruolo fondamentale che ha svolto la raccolta di dati dalle esperienze reali dei pazienti - e possono continuare a svolgere - nell'evoluzione della nostra comprensione degli effetti della cannabis.

È interessante notare che negli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi scientifici sugli effetti della Cannabis fumata, principalmente in studi in materia di HIV/AIDS. Questo è di particolare interesse perché

la maggior parte dei pazienti che si auto-medica con la cannabis assume questo medicinale attraverso il fumo, mentre paradossalmente pochi studi clinici prendono in considerazione questa forma controversa di somministrazione. Tali studi mostrano un particolare beneficio nel dolore neuropatico e nell'appetito. Ovviamente, i sottoprodotti nocivi (catrame, monossido di carbonio, ammoniaca, ecc) rilasciati attraverso la combustione rimangono una importante ragione per sconsigliare di fumare la cannabis. Sono stati sviluppati specifici vaporizzatori di erbe per fornire un sistema di rilascio più sicuro ed efficiente per l'inalazione della cannabis (*capitolo 3*). E' ragionevole supporre che gli studi clinici futuri utilizzeranno sempre più frequentemente questo metodo di somministrazione alternativo.

Effetti fisiologici del THC

Psiche e la percezione: stanchezza, euforia, maggiore benessere, disforia, ansia, riduzione dell'ansia, depersonalizzazione, aumento della percezione sensoriale, una più intensa esperienza sessuale, allucinazioni, alterazione della percezione del tempo, stati psicotici.

Cognizione e prestazioni psicomotorie: pensiero frammentato, maggiore creatività, disturbi della memoria, andatura instabile, atassia, difficoltà di parola, deterioramento o miglioramento della coordinazione motoria.

Sistema nervoso: analgesia, effetto miorelaxante, stimolazione dell'appetito, vomito, effetto antiemetico, neuro-protezione nell'ischemia e nell'ipossia.

Temperatura corporea: diminuzione della temperatura corporea.

Sistema cardiovascolare: tachicardia, maggiore attività cardiaca e aumentata domanda di ossigeno, vasodilatazione, ipotensione ortostatica, ipertensione (in posizione supina), inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Occhi: arrossamento della congiuntiva, ridotto flusso lacrimale, diminuzione della pressione intraoculare.

Apparato respiratorio: broncodilatazione, iposalivazione e secchezza delle fauci.

Tratto gastrointestinale: riduzione dei movimenti intestinali e ritardato svuotamento gastrico.

Sistema ormonale: influenza su LH, FSH, testosterone, prolattina, somatotropina, TSH, metabolismo del glucosio, ridotto numero e motilità degli spermatozoi, disturbi del ciclo mestruale e soppressione dell'ovulazione.

Sistema immunitario: deficit dell'immunità cellulo-mediata e umorale, effetti anti-infiammatori e immunostimolanti.

Sviluppo fetale: malformazioni, ritardo della crescita, deficit dello sviluppo cerebrale fetale e postnatale, deficit delle funzioni cognitive.

Materiale genetico e cancro: attività antineoplastica, inibizione della sintesi di DNA, RNA e proteine.



Tabella 5-1 Panoramica dei principali effetti fisiologici del THC

Con il permesso di: Grotenhermen F, Russo E, eds. Cannabis e cannabinoidi. Farmacologia, tossicologia e potenziale terapeutico. Binghamton / New York: Haworth Press, 2002.

L'approccio olandese

Nel programma olandese per la cannabis medicinale, sono state selezionate una serie di indicazioni mediche come obiettivo primario del trattamento (*elencate nella tabella 5-2*). Il motivo è che per queste condizioni patologiche è disponibile un ampio numero di prove cliniche. In molti pazienti, affetti da queste malattie, la medicina convenzionale è poco efficace o causa effetti collaterali troppo gravi. Tali condizioni saranno discusse in dettaglio più avanti. In generale, la cannabis medicinale non cura questi disturbi, ma può alleviare i sintomi ad essi associati o arrestare la progressione della malattia. La co-somministrazione di cannabis e farmaci convenzionali può anche potenziarne gli effetti e/o ridurre quelli collaterali nocivi. Nei Paesi Bassi, spetta ai medici determinare se il trattamento con la cannabis medicinale possa essere di beneficio ad un paziente, a seconda delle specifiche diagnosi, sintomi e circostanze. In questo, essi non sono limitati alla lista delle condizioni sotto indicate. Il medico, di solito prescrive la cannabis medicinale, solo se i trattamenti convenzionali non hanno l'effetto desiderato o causano effetti collaterali, che il paziente non tollera.

Il dolore cronico

Il dolore cronico grave sembra essere uno dei motivi principali per cui i pazienti usano la cannabis a scopo medico. Ci sono molti tipi di dolore e non tutti rispondono alla cannabis allo stesso modo. Gli effetti terapeutici dei cannabinoidi sembrano essere più pronunciati nel dolore neuropatico, cioè provocato da un danno ai tessuti del sistema nervoso. Questo è il caso, ad esempio, della sclerosi multipla (SM), dove i nervi dei pazienti vengono attaccati dallo stesso sistema immunitario; o la fibromialgia, dove i nervi diventano ipersensibili e registrano come dolore anche un tocco lieve (allodinia). Al contrario, gli studi che misurano gli effetti sul dolore acuto (dolore post-operatorio) spesso non mostrano alcuna efficacia. Molto probabilmente, questa differenza può essere spiegata dal diverso ruolo che gli endocannabinoidi (*capitolo 4*) giocano in entrambi i tipi di dolore.

Studi sul dolore, indicano che la maggior parte degli effetti collaterali dei cannabinoidi, sono meglio tollerati da quelli causati dall'uso prolungato di alte dosi di farmaci oppioidi convenzionali. Il dolore neuropatico cronico è una condizione comune e difficile da trattare e con limitate opzioni di trattamento. Di conseguenza, anche i modesti effetti terapeutici dei cannabinoidi possono essere rilevanti per alleviare la sofferenza dei pazienti. È interessante notare che un certo numero di studi ha evidenziato un effetto benefico selettivo sulle donne in alcuni tipi di dolore cronico, quali la fibromialgia.

Poiché il dolore cronico è spesso trattato associando farmaci, i cannabinoidi sono stati studiati anche in combinazione con altri antidolorifici, tra cui oppiacei come la morfina. Si è scoperto che i cannabinoidi e gli oppioidi possono lavorare insieme, ed il loro effetto sinergico è più forte di quanto ci si possa aspettare. L'aggiunta dei cannabinoidi può ridurre la dose di oppioidi necessaria, limitando così gli effetti collaterali potenzialmente gravi (la depressione respiratoria) dei farmaci oppioidi.

La sclerosi multipla

Molti pazienti in tutto il mondo usano la cannabis per alleviare il dolore e gli spasmi muscolari o i crampi associati alla sclerosi multipla o ai danni al midollo spinale. In effetti, la maggior parte degli studi clinici

La cannabis medicinale non cura questi disturbi, ma può alleviare i sintomi ad essi associati o arrestare la progressione della malattia.



con i medicinali preparati a base di cannabinoidi sono sulla SM. La terapia standard spesso fornisce un sollievo inadeguato, e può essere limitata dagli effetti collaterali del farmaco utilizzato. Di conseguenza, nella storia, i pazienti affetti da sclerosi multipla hanno sperimentato molte terapie alternative, compresa la cannabis, per migliorare la propria qualità di vita. Ad oggi, ci sono molti riscontri scientifici che attestano gli effetti benefici della cannabis e dei cannabinoidi sul dolore correlato alla malattia, i sintomi della vescica, il tremore e la spasticità. Anche il sonno, migliora in modo significativo, provocando un riposo più profondo e duraturo.

La SM è una delle poche condizioni mediche in cui sono stati studiati gli effetti a lungo termine dei cannabinoidi (soprattutto sotto forma di prodotto farmaceutico Sativex®). Questi risultati hanno dimostrato che i pazienti non sembrano sviluppare una tolleranza per gli effetti medicinali, e non hanno bisogno di aumentare il dosaggio al fine di ottenere lo stesso risultato terapeutico nel tempo. Anche se la prova medico-scientifica di supporto all'uso di cannabis per la SM è ancora piuttosto limitata, è importante notare che lo stesso vale per la maggior parte dei farmaci convenzionali per la SM.

Nausea, vomito e appetito

La cannabis riduce nausea e vomito associati alla chemioterapia o alla radioterapia utilizzate nella terapia del cancro, ai trattamenti farmacologici dell'epatite C e dell'infezione da HIV o nell'AIDS. Già dal 1986 il THC - sotto il nome Marinol® - è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) come stimolante dell'appetito in caso di anoressia, associata a perdita di peso in pazienti affetti da HIV/AIDS. Oltre a questo, il Marinol® è stato anche approvato come antiemetico nei malati di cancro sottoposti a chemioterapia. I risultati di alcuni studi suggeriscono che l'aggiunta di THC direttamente prima e dopo la chemioterapia possa offrire più benefici dei farmaci convenzionali da soli.

Un ben noto effetto del consumo di cannabis è la forte stimolazione dell'appetito, noto anche come 'fame chimica o munchies'. Per lo più si tratta di un bisogno di cibo ad alto contenuto di grassi o di zuccheri. Per i pazienti, questo elevato apporto calorico può contribuire all'aumento di peso o anche semplicemente all'assorbimento di sufficienti nutrienti, che possono essere cruciali nella lotta contro alcune patologie come la sindrome da deperimento correlate all'AIDS.

Anche se altri farmaci possono essere disponibili per il trattamento di nausea, vomito o mancanza di appetito, l'effetto combinato della cannabis su tutti questi sintomi contemporaneamente, la rende un farmaco particolarmente potente nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. Poiché l'assunzione dei farmaci per via orale non è indicata nel caso di nausea e vomito, è conveniente usare la cannabis per inalazione (*capitolo 3*).

Sindrome di Tourette

La sindrome di Tourette è un disturbo neuropsichiatrico ereditario, caratterizzato da tic fisici (motori) e vocali (fonatori). Molti rapporti aneddotici hanno fornito la prova che la cannabis potrebbe essere efficace non solo nella soppressione di tali tic, ma anche nel trattamento associato a problemi comportamentali come il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). Gli studi clinici che indagano sull'effetto del THC (puro) nel

Principali indicazioni per il trattamento

- Il dolore cronico (soprattutto nel dolore associato al sistema nervoso, per esempio causato da un nervo danneggiato, arto-dolore fantasma, nevralgie facciali o il dolore cronico che resta dopo la guarigione da herpes zoster, o la fibromialgia);
- Dolore e spasmi muscolari o crampi associati alla sclerosi multipla o ai danni al midollo spinale;
- Nausea, perdita di appetito, perdita di peso e la debilitazione a causa di cancro o dell'AIDS;
- Nausea e vomito associati, alla chemioterapia o alla radioterapia utilizzati nel trattamento del cancro, all'epatite C o all'infezione da HIV e nell'AIDS;
- Nella sindrome di Gilles de la Tourette;
- Nella terapia del glaucoma resistente.

Tabella 5-2 Principali indicazioni per il trattamento con la cannabis nel programma olandese per la cannabis medicinale.



trattamento della sindrome di Tourette hanno dimostrato una riduzione dei tic, senza che siano comparsi effetti negativi importanti. Poiché i tic hanno un enorme impatto sulla vita sociale dei pazienti affetti da S. di Tourette, anche piccoli miglioramenti possono essere considerati rilevanti. Il THC può pertanto essere raccomandato per il trattamento della sindrome di Tourette nei pazienti adulti, quando i trattamenti di prima linea non sono riusciti a ridurre i tic.

Il glaucoma resistente alla terapia

Nei pazienti affetti da glaucoma, un progressivo aumento della pressione all'interno dell'occhio, provoca una graduale perdita della vista, con conseguente cecità totale. Gli studi nel 1970 già hanno dimostrato che la cannabis, quando fumata o ingerita, riduce efficacemente la pressione endoculare, quanto i farmaci standard. Grazie a questo effetto, la cannabis può essere utilizzata nella prevenzione dei danni oculari permanenti da glaucoma. Anche se sono disponibili molte opzioni di trattamento, il glaucoma è ancora una delle principali cause di cecità irreversibile nel mondo. Nel caso in cui i trattamenti convenzionali non abbiano gli effetti desiderati, l'uso di cannabis può essere consigliato. Il range di durata dell'effetto, di abbassamento di pressione è di diverse ore, questo fa sì che la cannabis medica dovrebbe essere somministrata ad intervalli regolari.

Altre indicazioni

Ancorché senza la prescrizione medica, molti pazienti affetti da una vasta gamma di patologie, si auto-medicano con la cannabis. Sulla base delle prove scientifiche disponibili, vi sono altre condizioni che meritano attenzione, tra cui il cancro, l'epilessia e i disturbi psichiatrici.

Cancro

Come discusso in precedenza, i cannabinoidi esercitano effetti palliativi nei pazienti affetti da cancro, riducendo la nausea, il vomito ed il dolore, stimolando l'appetito, e migliorando la qualità del sonno. In aggiunta, in studi su animali da laboratorio e su cellule tumorali in vitro, i cannabinoidi hanno dimostrato di essere in grado di inibire lo sviluppo delle cellule tumorali in diversi modi, seppur in condizioni ben precise. In conseguenza a tali risultati entusiasmanti, sono apparsi su internet un numero crescente di video amatoriali e di articoli divulgativi, che affermano le proprietà curative della cannabis sul cancro. Nonostante le ricerche in corso in tutto il mondo, non esiste ad oggi alcuna prova validata da studi clinici a sostegno di tali affermazioni. Va aggiunto, che gli effetti potenziali dei terpeni (*capitolo 2*) sul cancro, da soli o in combinazione con cannabinoidi, non sono stati ancora affrontati in studi di laboratorio, anche se, spesso si afferma che l'effetto entourage rappresenti il "valore aggiunto" della cannabis rispetto ai prodotti sintetici. Inoltre, i pazienti assumono la cannabis con modalità diverse da quelle utilizzate in studi di laboratorio o in ospedale. A causa di questo divario tra ricerca clinica, vita ed esperienze reali, rimane poco definito il potenziale curativo dei preparati di cannabis officinale, per il trattamento nei diversi tipi di cancro.

Epilessia

L'epilessia, è normalmente ben controllata dai farmaci tradizionali, ma un numero significativo di persone epilettiche non controllano adeguatamente le loro crisi. Per alcuni casi selezionati, esistono anche soluzioni chirurgiche, ma si tratta di opzioni che espongono il paziente a rischi talvolta eccessivi. Per tali pazienti, la cannabis rappresenta un'alternativa interessante. Già nel 1979, degli studi sui ratti hanno confermato gli effetti anticonvulsivanti del CBD (puro). In vari studi successivi sull'epilessia (su piccola scala), su uomo e animali, il CBD, in diverse forme di somministrazione, è stato in grado di ridurre la frequenza e la gravità delle crisi epilettiche. Combinato con l'assenza di effetti psicoattivi, il CBD rappresenta una valida terapia per una vasta gamma di epilessie.

Disturbi psichiatrici

Un'altra decisiva, ma solo parzialmente compresa, applicazione dei cannabinoidi consiste nel trattamento di disturbi psichiatrici come la schizofrenia, l'ansia ed il disturbo bipolare. Anche se a lungo termine il consumo di dosi elevate di THC è stato effettivamente identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di tali malattie mentali, altri cannabinoidi sembrano avere l'effetto contrario. In particolare, il cannabinoide non psicoattivo CBD ha dimostrato delle potenzialità in tal senso, e le varietà di cannabis (*capitolo 2*) ad alto contenuto di CBD sono in fase di sviluppo in diverse parti del mondo. I ricercatori ritengono che il CBD influisca sul cervello interagendo direttamente con il sistema endocannabinoide (*capitolo 4*). In uno studio, dove si è utilizzato solo CBD puro, sono dimostrate notevoli proprietà antipsicotiche nella schizofrenia acuta con un'efficacia paragonabile ai farmaci standard.

Limitazioni e fattori di rischio

Proprio come qualsiasi altra medicina o fitofarmaco, la cannabis non è del tutto innocua. Qui di seguito saranno discussi in breve i più importanti fattori di rischio.

Psicosi

In rare occasioni, l'uso di cannabis può indurre uno stato di psicosi in coloro che hanno una predisposizione genetica ad esso. Come risultato, i pazienti con una storia (familiare) di disturbi psicotici, in particolare la schizofrenia ed il disturbo bipolare, dovrebbero restare sotto attento monitoraggio psichiatrico quando fanno uso di cannabis.

Malattia cardiaca

I cannabinoidi possono avere un forte, ma temporaneo effetto sulla frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. I pazienti con una storia di problemi cardiaci o che assumano farmaci che incidano sul sistema cardiovascolare, dovrebbero usare la cannabis sotto attenta supervisione di un medico adeguatamente formato.

Gravidanza

Ci sono evidenze scientifiche sul fatto che la cannabis influenzi lo sviluppo fetale, per cui la sua assunzione è sconsigliata durante la gravidanza e l'allattamento.

Malattia del fegato

Il fegato è il principale organo coinvolto nel metabolismo dei componenti la cannabis. Gli effetti dei cannabinoidi possono quindi essere significativamente modificati nei pazienti con una malattia epatica.

Dipendenza

È improbabile che si sviluppi una dipendenza quando la cannabis è usata come una medicina. La dose raccomandata per uso medicinale è spesso inferiore che per uso ricreativo, e il medico curante dovrebbe essere coinvolto nel monitoraggio del paziente. I pazienti devono prestare particolare attenzione, però, se hanno avuto dipendenze in passato. Alti dosaggi di cannabis medicinale assunti per un lungo periodo possono indurre alla dipendenza. Sospendere bruscamente il trattamento può causare sintomi di astinenza, come ad esempio forme lievi di irrequietezza, irritabilità, insonnia e nausea.

Ci sono certe condizioni in cui i rischi associati all'uso di cannabis medicinale possono aumentare.





6 | Storia e politica sulle droghe, l'approccio olandese

La Cannabis, molto probabilmente, proviene dall'Asia centrale, come indicano molti studi archeologici. In Cina era coltivata come cibo e fibra tessile già 10.000 anni fa. Anche tra i resti delle antiche mummie egizie sono stati ritrovati indizi che fanno pensare ad un suo utilizzo. Infatti, è una delle piante medicinali conosciute da sempre e come tale è descritta in quasi ogni antico manuale di medicina vegetale, più comunemente in forma di tintura o tè. Alcune religioni sono indissolubilmente legate alle proprietà della pianta di cannabis. Nei miti indù si credeva che fosse il cibo preferito del dio Shiva, per le sue proprietà energizzanti. Con la sua diffusione dall'Asia verso l'Occidente, quasi tutte le culture sono entrate in contatto con questa pianta così versatile.

Al giorno d'oggi, la cannabis può essere trovata in tutte le zone temperate e tropicali, tranne che nelle umide foreste pluviali tropicali. La cannabis, come fibra vegetale, è anche conosciuta con il nome di canapa. Essa produce alcune delle migliori e più durevoli fibre naturali. Nel corso della storia, queste fibre sono state a lungo utilizzate per la produzione di vele (per le navi), carta, banconote e persino dei primi jeans Levis. L'olio di semi di canapa è molto nutriente ed è considerato una buona alternativa all'olio di pesce, come una sana fonte di acidi grassi essenziali polinsaturi (omega 3 e omega 6).

Pur se la cannabis è ampiamente coltivata da secoli in molti paesi, il suo uso ricreativo come stupefacente è rimasto sconosciuto in Europa o negli Stati Uniti fino a tempi relativamente recenti. Le persone erano in gran parte inconsapevoli delle proprietà psicoattive della cannabis ed è improbabile che le prime cultivar, selezionate principalmente per la loro qualità di fibre, contenessero rilevanti quantità di composto psicoattivo, THC. L'uso medicale della cannabis è stato introdotto in Europa solo intorno 1840 da un giovane medico irlandese di nome William O'Shaughnessy. Egli lavorava in India, per la East India Trading Company, dove l'uso medico della cannabis era molto diffuso. A differenza della canapa da fibra europea, le varietà indiane contenevano una quantità ragionevole di THC. Nei decenni successivi la cannabis conobbe un breve periodo di popolarità sia in Europa che negli Stati Uniti. All'apice della popolarità, erano disponibili, decine di diverse preparazioni medicinali, con la cannabis come ingrediente attivo, che venivano prescritti per diverse indicazioni, come crampi mestruali, asma, tosse, insonnia, doglie del parto, emicrania, infezioni alla gola e sintomi da astinenza da oppio. Vedi *Figura 6-1* per alcuni esempi di vecchi medicinali a base di cannabis.

Purtroppo, il difficile approvvigionamento di cannabis di qualità e la grande variabilità di ceppi coltivati, rese difficile avere preparazioni affidabili. Poiché, a quel tempo, non esistevano strumenti per il controllo di qualità era impossibile avere una preparazione medicinale standardizzata, col risultato che la terapia era spesso sotto dosata o sovra dosata. Inoltre, l'estratto di cannabis non era solubile in acqua e non poteva essere iniettato, mentre la somministrazione orale risultava essere inaffidabile a causa del suo assorbimento lento e irregolare. Per tali inconvenienti l'uso della cannabis come medicinale scomparve



agli inizi del XX secolo ed il suo posto fu sostituito dai medicinali derivati dall' oppio come la morfina e la codeina. Un ulteriore ostacolo fu l'introduzione di una elevata pressione fiscale sulla cannabis e sui suoi derivati (semi e fibre inclusi), seguita da una legislazione sempre più restrittiva, che fece scomparire l'uso terapeutico della cannabis da tutte le farmacopee occidentali dal 1937.

Dal tempo dei figli dei fiori ad oggi, fumare la cannabis per "sballo" è sempre più diventato un fenomeno sociale nel mondo occidentale. Da allora in poi, l'importazione di più forti varietà dai tropici, in combinazione con un crescente interesse per la coltivazione e la selezione, inizialmente soprattutto tra gli Americani veterani della guerra del Vietnam, ha portato ad un costante aumento della potenza psicoattiva. La coltivazione moderna della cannabis per uso ricreativo è diventata sempre più altamente tecnologica, con coltivazioni indoor in condizioni completamente artificiali.

La Convenzione Unica

Nel 1954, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dichiarò che la cannabis e le sue preparazioni non avevano più finalità terapeutiche ed erano sostanzialmente obsolete. Questa decisione fu presa sotto la pressione delle crescenti segnalazioni dell'Ufficio Federale Narcotici di nuova creazione, per le quali, la cannabis era una droga pericolosa per la società. Fino a quel momento, la legislazione sulla cannabis era basata su un gran numero di convenzioni internazionali, motivo di una notevole confusione giuridica. Le Nazioni Unite, nel 1961, unificarono in un'unica convenzione tutte le legislazioni vigenti nei Paesi membri. In base a tale "Convenzione unica sugli stupefacenti", la cannabis e i suoi prodotti furono definiti come droghe pericolose con un alto potenziale di abuso e nessun valore medicinale accettato. Ciò rispecchiava la convinzione che la cannabis era uno stupefacente con una pericolosità pari all'eroina, all'ecstasy e all'LSD. Negli anni successivi furono emanati diversi trattati complementari per rafforzare il contenuto della convenzione. Queste leggi sono state una base importante per la 'guerra alla droga'.

Dal momento in cui è stata introdotta la convenzione unica, il pericolo di un potenziale consumo ricreativo della cannabis è stato messo al posto più alto nell'agenda politica ignorando i suoi benefici come fonte di fibra, cibo o farmaci (*vedi capitolo 7*). Secondo il Presidente americano Nixon, la cannabis era un'arma segreta dei comunisti, diffusa dagli ebrei per destabilizzare il mondo occidentale. Questa paura associata alla cannabis rappresenta la base della legislazione internazionale che oggi ostacola la riscoperta della cannabis come medicinale. Anche se la nostra conoscenza scientifica della cannabis è aumentata in modo significativo negli ultimi anni, queste evidenze vengono accettate lentamente e con riluttanza nelle nuove legislazioni.

Nei prossimi anni, diverrà disponibile una grande varietà di dati scientifici e clinici, utili per documentare ulteriormente gli effetti medicinali dei cannabinoidi, e per una più approfondita conoscenza del sistema endocannabinoide. Alcuni Paesi occidentali stanno già fornendo preparazioni a base di cannabis medicinale ai pazienti, e sono stati compiuti alcuni passi anche verso la depenalizzazione del consumo di cannabis a scopo ricreativo. Questi cambiamenti segnalano che la Convenzione Unica, ed il proibizionismo, iniziano ad avviarsi verso il declino. La normativa che seguirà dipenderà in gran parte dalla qualità dei dati scientifici disponibili.

Le politiche sulla droga dei Paesi Bassi

Mentre la maggior parte dei Paesi del mondo hanno tradizionalmente seguito un approccio basato sul divieto-punizione nell'uso della cannabis, equiparandola ad altre droghe, i Paesi Bassi si sono invece concentrati sulla riduzione del danno. I principi di base della politica olandese sulle droghe sono stati in gran parte formulati a metà degli anni settanta. Questa politica non moralizza, ma si basa sul presupposto che l'uso di droga sia innegabile nella società e debba essere affrontato nel modo più pratico possibile. L'obiettivo più importante di questa politica è quindi prevenire o limitare i rischi e i danni associati all'uso di droghe, sia per l'utente stesso che per la società in generale. Il fondamento di questa politica è la legge nota come "Legge sulle Droghe", che si basa su due principi chiave. In primo luogo, troviamo la distinzione tra diversi tipi di droghe sulla base della loro nocività; da un lato, quindi, cannabis, hashish e funghi psichedelici, e dall'altro droghe che rappresentano un rischio "inaccettabile". I termini "droghe leggere" e "droghe pesanti" si rifanno a questa distinzione. In secondo luogo, la legge distingue in base alla natura del reato, il possesso di piccole quantità di droghe destinate all'uso personale dal possesso destinato alla vendita e alla distribuzione. L'uso personale di una droga in sé non è un reato.

La coltivazione, vendita e uso della cannabis sono formalmente illegali per la legge olandese. Tuttavia, la vendita di piccole quantità di cannabis è tollerata (condonata), a condizioni rigorose, nei famosi negozi conosciuti come "coffee shop". Attualmente esistono circa 600 coffee shop nei Paesi Bassi, la maggior parte dei quali si trova nelle città più grandi. La tolleranza è una prerogativa tipica della politica olandese, che si basa sulla possibilità del pubblico ministero di astenersi dal perseguimento penale dei reati. Questo principio è formulato nella legge ed è chiamato "principio di opportunità". La vendita di piccole quantità effettuata nei "coffee shop" sono quindi un reato, ma a determinate condizioni non è perseguito. Queste condizioni sono: nessuna pubblicità, nessuna vendita di droghe pesanti, nessun disturbo della quiete pubblica di quartiere, divieto di vendita ai minori (sotto i 18 anni) e limite massimo di vendita pari a 5 grammi di cannabis. Lo stock del coffee shop non deve superare i 500 grammi di cannabis. Se queste regole vengono violate, il negozio può essere chiuso dalle autorità comunali. Di recente, si è aggiunto un nuovo requisito, che impone ai coffee shop di trovarsi ad almeno 350 metri di distanza da qualsiasi scuola.

La filosofia principale della politica olandese nei confronti dei coffee shop è quella della riduzione del danno. Questo si basa sulla tesi che, se le vendite di cannabis su piccola scala e l'uso non è perseguito in determinate condizioni, gli utenti - soprattutto i giovani che sperimentano la droga - non sono criminalizzati (il che significa non avere una fedina penale sporca). Inoltre, non sono costretti a muoversi in ambienti criminali, dove è maggiore il rischio di essere indirizzati a provare droghe più pericolose come l'eroina. Tolleranza non significa che i fumatori di cannabis possano fumarla ovunque gli aggrada al di fuori di un coffee shop. Anche se non esistono regole formali che vietano di fumare cannabis nei luoghi pubblici, come bar, ristoranti o stazioni ferroviarie, pochissime persone lo fanno. Se lo fanno non vengono applicate sanzioni, ma è probabile che il personale del luogo in questione chieda alla persona di spegnere la sigaretta di cannabis.





Figura 6-1 Qualche esempio di medicinali a base di cannabis del passato. Tratto dalla collezione del museo della canapa, della marijuana e dell'hasish di Amsterdam.



Figura 6-2 Cartello segnaletico non ufficiale ad indicare che l'uso della cannabis non è appropriato nei luoghi dove è esposto. (Es. parchi pubblici, piazze cittadine, parchi giochi per bambini, etc.)

© KochxBos studio Amsterdam

L'assenza di regole formali riguardo l'uso di cannabis apre la strada a queste norme informali, e la loro esistenza ed efficacia è un aspetto spesso sottovalutato della politica olandese sulle droghe di difficile comprensione da parte degli stranieri. Ad esempio, i turisti che visitano Amsterdam comunemente fanno l'errore di pensare di poter fumare cannabis 'ovunque'. In risposta a questo ed altri problemi che comporta il pubblico utilizzo di cannabis, la città di Amsterdam ha anche inventato un nuovo segnale stradale (vedi figura 6-2). Si deve notare che la maggior parte della popolazione olandese, particolarmente i cittadini anziani, non hanno mai consumato cannabis e non ne sanno molto in materia di regolamenti o abitudini di consumo.

L'inizio del programma, cannabis medicinale

Sulla base della loro politica liberale in fatto di droghe, non sorprende che i Paesi Bassi siano stati tra i primi ad avviare un programma governativo ufficiale per la cannabis medicinale. In effetti, è stato il ministro della Salute Els Borst (1994-2002), il primo a riconoscere ufficialmente che molti pazienti usavano la cannabis, ottenuta nei coffee shop, per scopi medicinali. Tuttavia, nei coffee shop i pazienti non possono avere garanzie sulla qualità, dalla composizione all'origine della cannabis. Al fine di fornire ai pazienti una fonte sicura e affidabile di cannabis di alta qualità, e di coinvolgere i medici e farmacisti nell'uso medico di questa, il ministro ha avviato un programma nazionale. Come risultato, nel 2000 è stato istituito l'Ufficio per la Cannabis Medicinale (OMC) come agenzia nazionale. L'OMC è parte del Ministero della Salute, responsabile della produzione della cannabis per uso medico e per scopi scientifici. Attraverso l'istituzione di un'Agenzia nazionale, il programma olandese resta in pieno accordo con la Convenzione Unica, che permette l'uso medicinale della cannabis sotto stretto controllo.

La cannabis per uso medico è diventata finalmente disponibile nelle farmacie olandesi nel settembre 2003, e da allora si può ottenere su prescrizione dei medici. Oltre a fornirla ai pazienti olandesi, l'OMC prevede anche l'utilizzo della cannabis per la ricerca scientifica, per lo sviluppo della medicina, per le aziende farmaceutiche, e per l'esportazione verso altri Paesi che abbiano un programma per la cannabis medicinale.

Fin dall'inizio, un approvvigionamento affidabile di cannabis di alta qualità fu considerata un punto cruciale per il successo del programma olandese. Pertanto, è stato ingaggiato un agronomo esperto per la coltivazione di piante in condizioni altamente standardizzate, ottenendo un prodotto con una composizione affidabile e costante. Tutti i processi di crescita, di trasformazione e di confezionamento del materiale vegetale sono eseguiti secondo le norme di buona preparazione farmaceutica, il tutto sotto la supervisione dell'OMC. La qualità è garantita attraverso un regolare test, da laboratori specializzati e certificati (*vedi capitolo 1*).

Sulla base della disponibilità e qualità dei dati clinici e della letteratura scientifica, l'OMC ha selezionato delle indicazioni terapeutiche per il trattamento con le preparazioni a base cannabis medica (*si veda il capitolo 5*). Il prodotto viene infine consegnato ai pazienti in barattolini da 5 grammi, come mostrato nella *Figura 6-3*.

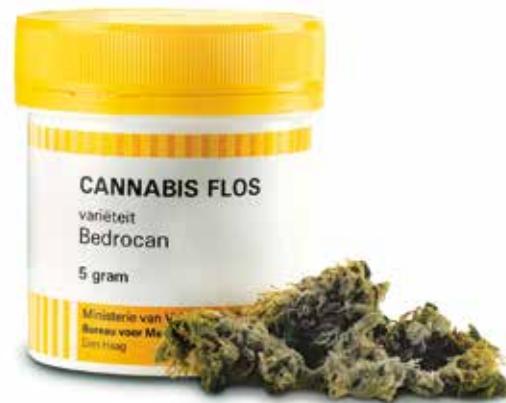


Figura 6-3 La cannabis medicinale olandese è dispensata ai pazienti attraverso le farmacie in confezioni da 5 grammi.

Foto: Bedrocan



LETTURE SUGGERITE

Una breve selezione dalla letteratura scientifica:

Ben Amar M (2006) Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1-2), 1-25

Hazekamp A (2006) An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids*, 1(1), 1-9

Hazekamp A and Grotenhermen F (2010) Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids*, 5(special issue), 1-21

Hazekamp A and Fisdick JT (2012) Cannabis - from cultivar to chemovar. Towards a better definition of cannabis potency. *Drug Testing and Analysis*, 4, 660-667

Hazekamp A and Heerdink ER (2013) The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(8), 1575-1580.

Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F (2013) The medicinal use of cannabis and cannabinoids; an international cross-sectional survey on administration forms. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(3), 199-210

Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009) Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(10), 515-527

Russo EB (2011) Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163, 1344-1364

Skaper SD, Di Marzo V (2012) Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607): 3193-3200

SITI WEB UTILI

Low & Slow Medical Cannabis
www.medical-cannabis.it

Dutch Office of Medicinal Cannabis (OMC)
www.cannabisbureau.nl

Bedrocan BV
www.bedrocan.com

International Association for Cannabinoid Medicines (IACM)
www.cannabis-med.org

International Cannabinoid Research Society (ICRS) www.icrs.co

Canadian Consortium for the Investigation of Cannabinoids (CCIC) www.ccic.net

Americans for Safe Access (ASA)
www.safeaccessnow.org

Colophon

© 2015, Dr. Arno Hazekamp

Questo è un libro di self-publishing.
Con grazie a Bedrocan BV, per supporto.

Testo: Dr. Arno Hazekamp

Traduzione italiana: Luigi Romano, Marco Bertolotto, Alessandro
Pastorino, Alessandra Biancucci, Jessica Iovane e
Vincenzo Ferraro

Fotografia: Floris Leeuwenberg, Lex van Lieshout e Eppo Karsijns

Disegno grafico: Marion Fischer, Papyr

E-mail: ahazekamp@rocketmail.com

*Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, memorizzata
in un database autorizzato o reso pubblico in qualsiasi forma, sia in forma
elettronica, meccanica o fotocopia, senza previa autorizzazione dell'editore.*

