



un mondo
libero dalla SM

Cannabinoidi e sclerosi multipla

Dossier scientifico

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 19 luglio 2017*

INTRODUZIONE

Gli studi sui cannabinoidi nella sclerosi multipla seguono due direzioni: quella di valutare i cannabinoidi come possibili trattamenti sintomatici e come eventuali trattamenti di base, analizzando le sue potenzialità neuroprotettive. In paesi come Canada, Gran Bretagna, Olanda e Belgio, farmaci a base di cannabis sono stati autorizzati da tempo per il trattamento di nausea e vomito nelle chemioterapie antitumorali, per l'anoressia in malati di AIDS e per il controllo del dolore nelle persone con sclerosi multipla.

Il 30 aprile 2013 in Italia è stato approvato Sativex, il primo farmaco a base di endocannabinoidi, per il trattamento della spasticità muscolare causata dalla sclerosi multipla. Per ulteriori informazioni guarda il [Dossier Sativex](#)

COSA SONO I CANNABINOIDI

Nella pianta *Cannabis sativa* sono state identificate più di 400 sostanze chimiche differenti, oltre 60 delle quali appartengono alla famiglia dei cannabinoidi.

Il **delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)** è generalmente considerato il capostipite di questa famiglia di sostanze ed è quello su cui sono state effettuate più ricerche. Ma non è l'unico principio attivo della cannabis. Tra gli altri vale la pena in particolare di ricordare il cannabidiolo (CBD), un cannabinoide non-psicoattivo, privo cioè di effetti sul cervello, ma tuttavia in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale, prolungandone la durata d'azione e limitandone gli effetti collaterali. È inoltre di per sé dotato di una certa efficacia quale farmaco anticonvulsivante e analgesico.

Delle proprietà di molti altri cannabinoidi ancora si sa poco, ma non si può escludere che anch'essi contribuiscano a determinare in qualche modo gli effetti terapeutici della cannabis.

COME REAGISCONO I CANNABINOIDI

Nell'organismo umano - sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello delle cellule del sistema immunitario come i linfociti e i macrofagi - esistono recettori che "riconoscono" i cannabinoidi. Questo perché il nostro organismo produce normalmente sostanze simili ai cannabinoidi, gli "endocannabinoidi". Un processo simile accade del resto per gli oppiacei, farmaci usati nella terapia del dolore, che agiscono grazie all'esistenza nell'organismo di recettori per gli "oppioidi endogeni".

I cannabinoidi interagiscono con due differenti recettori (recettori CB, di tipo 1 e 2). I recettori CB1 e CB2 sono distribuiti in maniera molto differente, con i CB1 sostanzialmente concentrati nel sistema nervoso centrale (talamo e corteccia, ma anche altre strutture) ed i CB2 sostanzialmente nelle cellule del sistema immunitario. Tali recettori sono fisiologicamente attivati dagli endocannabinoidi endogeni (prodotti dall'organismo stesso), in particolare dall'anandamide, un derivato dell'acido arachidonico prodotto dal corpo umano, con effetti simili a quelli del THC. L'esatto ruolo fisiologico di tali sostanze nel nostro organismo è tuttora oggetto di indagine.

In condizioni sperimentali la cannabis ha dimostrato di agire favorevolmente su molti dei complessi meccanismi che determinano l'apoptosi (morte "massiva" dei neuroni), per tali motivi farmaci contenenti cannabinoidi sono stati ipotizzati per il trattamento del morbo di Parkinson, della sclerosi laterale amiotrofica, e di altre patologie che comportano una

“degenerazione nervosa”, compresa la sclerosi multipla, ove esistono fenomeni di neurodegenerazione, specie quando la malattia progredisce.

È stato dimostrato, inoltre, che alcune molecole derivate dai cannabinoidi sono in grado di ridurre l’infiammazione del tessuto nervoso e la perdita di mielina nell’encefalite allergica sperimentale. Infine, un’altra azione documentata dei cannabinoidi è quella sul cosiddetto “traffico leucocitario”, cioè sulla capacità dei globuli bianchi, le cellule immuni dell’organismo, di spostarsi dentro e fuori il cervello, per iniziare o continuare il danno ai tessuti nervosi.

FARMACI A BASE DI CANNABINOIDI

L'industria farmaceutica ha prodotto differenti cannabinoidi sintetici. In alcuni paesi sono stati registrati per uso terapeutico e vengono commercializzati. Altri sono stati messi a punto solo per scopi sperimentali e non sono mai stati testati sull'uomo.

Al fine di ottenere prodotti efficaci e ben tollerati sono in corso studi per mettere a punto farmaci di derivazione naturale (estratti della pianta), a differente contenuto di THC, CBD e di altri cannabinoidi. Tra questi ricordiamo il dronabinol (Marinol®) - prodotto dalla Solvay Pharmaceuticals, Inc. - in commercio in Germania, Olanda e negli USA, ed il nabilone, (Cesamet®) - prodotto dalla Cambridge Laboratories Ltd, UK - con proprietà farmacologiche simili al THC in commercio in Gran Bretagna e Canada. Entrambi sono approvati per il trattamento della nausea e del vomito nelle chemioterapie antitumorali e nell'anoressia in malati di AIDS.

A questi si sono aggiunte successivamente (2003) altre specialità medicinali a base di infiorescenze di Cannabis Sativa, tra cui il Bedrocan®, il Bedrobinol®, il Bediol® e il Bedrolite®, disponibili presso le farmacie olandesi. Nel 2005 è diventato disponibile nelle farmacie canadesi il Sativex®, estratto naturale a contenuto standardizzato di THC e CBD, registrato per il trattamento del dolore neuropatico nella sclerosi multipla.

Il 30 aprile 2013 - con autorizzazione sulla Gazzetta Ufficiale n. 100 (supplemento n 33) - l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato il Sativex® in Italia, come farmaco a base di cannabinoidi, per il trattamento della spasticità da moderata a grave in persone con SM, che non abbiano manifestato una risposta adeguata ad altri farmaci antispastici.

EFFETTI COLLATERALI

Marinol® (dronabinolo): vertigini, sonnolenza, confusione, esagerato senso di benessere, secchezza delle fauci, nausea, vomito, mal di stomaco, astenia, tachicardia, palpitazioni, dolore addominale. In alcuni studi condotti in America nel post marketing, cioè dopo l'immissione in commercio, maggiore frequenza di crisi epilettiche.

Cesamet® (nabilone): atassia, vertigini, secchezza delle fauci, euforia, mal di testa, difficoltà di concentrazione, cefalea, disforia

Bedrocan® (tetraidrocannabinolo, delta-9-THC e cannabidiolo): tachicardia, ipotensione ortostatica, bruciore agli occhi e arrossamento, debolezza muscolare e secchezza delle fauci, aumentato appetito, euforia.

Sativex® (tetraidrocannabinolo, delta-9-THC e cannabidiolo): sensazione di sonnolenza o

capogiri che tendono a verificarsi nelle prime quattro settimane di trattamento e a esaurirsi nel tempo. Eventualmente gli effetti collaterali possono essere ridotti impiegando un numero inferiore di spray o aumentando l'intervallo di somministrazione tra due spray. Le persone che soffrono di effetti collaterali significativi non devono guidare, utilizzare macchinari o prendere parte a qualsiasi attività che potrebbero risultare pericolose.

LEGISLAZIONE ITALIANA

Nel 2001 in considerazione del fatto che i medici non prescrivevano con facilità gli analgesici stupefacenti, stante la eccessiva rigidità di compilazione, sono state introdotte modifiche sostanziali alla normativa esistente, al fine di garantire un più efficace trattamento del dolore nei malati terminali o nelle persone con dolore cronico severo, in particolare con la legge 8 febbraio 2001, n 12 (Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore).

Successivamente, un'ulteriore semplificazione nell'utilizzo di farmaci antidolore, pubblicata su G.U. n. 98 del 28 aprile 2007 il DM 18 aprile 2007, ha apportato modifiche alla prescrizione e tabulazione dei cannabinoidi. Con tale provvedimento alcuni farmaci derivati dalla cannabis, come il Delta-9-tetraidrocannabinolo, il Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) ed il Nabilone sono stati inseriti nella Tabella II, sezione B delle sostanze stupefacenti e psicotrope. L'introduzione dei cannabinoidi nella Tabella II ha reso possibile la loro utilizzazione nella terapia farmacologica (terapia del dolore, sclerosi multipla) e ha creato le basi normative per un'eventuale autorizzazione al commercio nel mercato italiano.

Nel 2013 con autorizzazione pubblicata su G.U. n 100 (supplemento 33) è stato autorizzato il Sativex, farmaco spray a base di THC e cannabidiolo, primo trattamento sintomatico a base di cannabinoidi prescrivibile a carico del sistema sanitario nazionale, essendo stato inserito dall'Agenzia Italiana del Farmaco in fascia H, con prescrizione da parte del neurologo curante. Guarda il [Dossier Sativex](#)

Il 9 novembre 2015 il decreto ministeriale (GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015) ha autorizzato e regolamentato l'utilizzo di farmaci a base di cannabis, per alcune patologie¹. Tale decreto ha inoltre provveduto a definire le indicazioni circa la produzione e l'impiego medico, mentre l'aspetto relativo alla rimborsabilità e l'eventuale allargamento ad altre problematiche per cui possono essere erogati e rimborsati i cannabinoidi è stato delegato alle singole Regioni.

¹ Gli impieghi di cannabis ad uso medico riguardano (GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015):

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali
- l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard

16 Regioni hanno regolamentato l'erogazione gratuita dei medicinali a base di cannabis, alcune di queste facendo direttamente riferimento alle indicazioni terapeutiche dettate dal DM del 2015, altre non entrando nel merito delle indicazioni rimborsabili. Ovviamente il fatto che non tutte le Regioni siano dotate di normative dedicate ai cannabinoidi e che alcune di quelle che invece hanno regolamentato tale aspetto non prevedano la completa rimborsabilità (trattamento ospedaliero e domiciliare) determinano un quadro complessivo eterogeneo, con disomogeneità e iniquità nell'accesso a trattamenti.

Per tali motivi l'Associazione sulla base degli impegni presi con l'Agenda della Sclerosi Multipla 2020, in data 1 luglio 2016 è stata ascoltata in un'audizione delle Commissioni riunite di Giustizia e Affari sociali. In tale occasione, l'AIMS ha portato alcune richieste/proposte riguardanti l'uniformità sul territorio nazionale circa la prescrizione, erogazione e dispensazione dei prodotti cannabinoidi per uso terapeutico sia nell'area ospedaliera che nell'area della cura domiciliare; la promozione di un'informazione adeguata della popolazione nonché una specifica formazione delle figure del Servizio Sanitario Nazionale deputate alla prescrizione, distribuzione, dispensazione, preparazione dei prodotti cannabinoidi per uso terapeutico; la promozione e il finanziamento di ricerca scientifica sulla cannabis terapeutica per indagare tutte le possibili proprietà terapeutiche della Cannabis e dei suoi derivati.

Qui di seguito un riassunto sulle singole situazioni regionali:

REGIONE	LEGGE REGIONALE	INDICAZIONE TERAPEUTICA AGGIUNTIVA
Veneto	LR n. 38 del 2013	Grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate
Abruzzo	LR n. 4 del 2014	
Basilicata	LR n. 16 del 11/07/2014; DGR n.424 del 26/04/2016	
Emilia Romagna	LR n. 2 del 07/02/2013; LR n. 11 del 2014	
Piemonte	LR n. 11 del 15/06/2015; Del 15/02/2016;	DM 09/11/2015
Campania	LR n. 27 del 08/08/2016; LR n. 34 del 7 dicembre 2016	DM 09/11/2015
Val d'aosta	Delibera del DG azienda USL NI. 678 del 28/06/2016; DGR n. 618 del 13/05/2016	Terapia del dolore
Lombardia	Circolare Regionale 24/05/2013; Deliberazione n. X/4702 del 29/12/2015	DM 09/11/2015
Trentino	DGR n. 937 del 31/05/2016	Analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistenti alla terapia tradizionale; analgesia nel dolore neuropatico o nel dolore oncologico terminale
Toscana	LR. n. 18 del 08/05/2012 Delibera n. 988 del 10/11/2014 LR 20 del 19/02/2015	Dolore

Marche	LR n. 1 del 22/01/2013, DGR n. 617 del 20/06/2016 Decreto n.9/ASF del 30/06/2016 Decreto Dirigenziale n. 14 del 23/8/2016	
Sicilia	Deliberazione n. 83 del 26/03/2014	
Umbria	LR n.7 del 17/04/2014	Terapia del dolore e cure palliative
Puglia	DGR 308/2010; DM 09/11/2015; LR n.2 del 12/02/2014 DGR 512 del 19/04/2016	DM 09/11/2015
Liguria	LR n. 26 del 03/08/2012 ; LR n. 28 del 09/08/2013 ; DGR n. 271 del 01/04/2016	Nausea e vomito e dolore, in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio Riduzione dell'appetito e del peso corporeo ni pz HIV/AIDS Dolore muscorale da spasticita' nei pz mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattari ad altre terapie in commercio La fatigue e il peggioramento dell'umore nel pz oncologico ed "end stage" Dolore cronico moderato e severo refrattario a terapie farmacologiche in commercio Dolore cronico già trattato con analgesici in commercio al fine di ridurre i dosaggio e gi effetti collaterali
Friuli VG	LR n. 2 del 2013; LR n. 11 del 2016	

Approfondimento

Le preparazioni magistrali

La cannabis acquistabile presso le farmacie galeniche può essere preparata in cartine (per vaporizzazione o tisana), tinture alcoliche, resine ed estratti oleosi, capsule apribili micronizzate per tisana, colliri, capsule ad uso orale già pronte, supposte, liquido con THC e CBD per sigarette elettroniche (sperimentale).

La cannabis terapeutica è da circa 4 anni che può essere prescritta per l'acquisto a pagamento in tutta Italia, per la prescrizione invece a carico del Sistema Sanitario Regionale bisogna far riferimento alle *"sole indicazioni terapeutiche che la Regione ha accreditato come riconosciute"* indicate nelle singole normative (vedere tabella).

Per l'acquisto è necessaria una ricetta "bianca" (su ricettario privato), redatta da un medico, che può essere (specialista, non specialista, di base) purché iscritto all'Ordine dei Medici Italiani, che andrà compilata secondo particolari modalità previste dalla legge Di Bella (Legge 94/98). Al momento le varietà di cannabis disponibili legalmente in Italia sono quelle indicate qui di seguito, le prime cinque provenienti dall'Olanda, mentre l'ultimo è prodotto in Italia presso l'Istituto Farmaceutico Militare di Firenze.

	THC (concentrazione)	CBD (concentrazione)	VARIETÀ
Bedrocan	22%	< 1%	SATIVA
Bediol	6%	8%	SATIVA
Bedica	14%	< 1%	INDICA

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 19 luglio 2017

Bedrobinol	12%	< 1%	SATIVA
Bedrolite	< 0,4%	9%	SATIVA
FM2	5-8%	7,5-12%	SATIVA

STORIA E STUDI CLINICI

Fino agli anni '90

Nel secolo XIX la cannabis fu ampiamente utilizzata dalla medicina ufficiale come antiemetico, analgesico e anticonvulsivante, mentre nella prima metà del '900 fu di uso comune nel trattamento di alcuni sintomi neurologici (spasmi muscolari, insonnia, nausea), nonostante la documentazione scientifica al riguardo fosse scarsa. Per una serie di circostanze, nel 1942 essa fu cancellata dalla farmacopea degli Stati Uniti e nei primi anni '70 fu classificata in molti paesi come sostanza priva di effetti terapeutici.

Anni '90

Una riabilitazione dell'uso terapeutico della *Cannabis sativa* è avvenuta a seguito di referendum in sette Stati degli Stati Uniti nella seconda metà degli anni '90. Tra il 1998 e il 1999 diversi Enti internazionali hanno sollecitato la rivalutazione dell'uso terapeutico dei derivati della cannabis (Science and Technology Committee della Camera dei Lord del Regno Unito, Governo Israeliano, International Narcotics Board dell'ONU, Ministri della Sanità del Canada e della Germania, Commissione Federale della Accademia Nazionale delle Scienze degli USA).

1999

In uno studio retrospettivo del 1999 a cura dell'Associazione della Cannabis come Medicina (Germania), compiuto su 170 individui affetti da varie malattie, di cui l'11% da sclerosi multipla, il 71% dei partecipanti riportano sostanziali miglioramenti della sintomatologia dopo assunzione di cannabis, senza effetti collaterali degni di nota. La natura stessa di questo studio peraltro è tale da non fornire dati scientificamente validati e utilizzabili (*Schnelle et al., Forschende Complementarmedizin 6 Suppl. 3: 28-36, 1999*).

2000

Una rassegna del dicembre 2000 (*Williamson e Evans, Drugs 60: 1303-1314, 2000*) evidenzia numerose esperienze che suggeriscono un effetto terapeutico della cannabis e dei suoi derivati e richiama l'attenzione sulla necessità di studi più accurati e più estesi per definire l'efficacia, il dosaggio, le indicazioni terapeutiche e gli effetti indesiderati, nonché per stabilire quali componenti dell'estratto di cannabis siano efficaci e se i singoli componenti siano più o meno attivi dell'estratto grezzo in cui sono tutti presenti.

2003

Viene pubblicata una delle pietre miliari degli studi sulla cannabis nella sclerosi multipla: lo Studio Clinico nella Sclerosi Multipla (CAMS) sulla rivista *Lancet* (*J.Zajicek et al. Lancet 2003 Nov 8;362:1517-1526*).

Lo studio aveva lo scopo di verificare la teoria se la cannabis ed i cannabinoidi avessero un effetto benefico sulla spasticità e potessero contribuire ad alleviare anche altri sintomi correlati alla sclerosi multipla. Hanno partecipato allo studio 657 persone con SM e spasticità e ad ogni partecipante allo studio è stato assegnato l'estratto completo della cannabis, con

Tetraidrocannabinolo (THC) o placebo per un periodo di 15 settimane. Dall'elaborazione dei dati è emerso che nessuno dei trattamenti con derivati della cannabis ha avuto un effetto significativo sulla spasticità (misurato dalla scala di Ashworth), si è verificato un piccolo miglioramento nei punteggi per tutti e tre i gruppi di trattamento e questi miglioramenti erano leggermente maggiori nei gruppi trattati con la cannabis rispetto al gruppo trattato con il placebo. Nessuno di questi cambiamenti ha raggiunto la significatività statistica.

Le persone con SM hanno percepito miglioramenti rispetto a quelli trattati con il placebo relativamente al dolore, qualità del sonno, spasmi e spasticità, anche se nessun effetto soggettivo di trattamento è stato rilevato su irritabilità, depressione, stanchezza, tremore e energia. L'indice di mobilità di Rivermead non ha suggerito miglioramenti nella mobilità, tuttavia, la mobilità come misurata dal tempo di camminata è risultata significativamente migliorata con il trattamento attivo. Infine i farmaci utilizzati nello studio clinico erano ben tollerati, nessun effetto collaterale peggiore è stato riportato.

Per quanto riguarda il filone di ricerca sulla cannabis come trattamento di base per la sclerosi multipla, un lavoro di un gruppo di ricercatori inglesi (Pryce G, et al., *Brain* 2003; 126: 2191-2202) condotto sul modello animale della SM, ha dimostrato che i topi deficitari dei recettori CB1 per i cannabinoidi tollerano molto meno gli attacchi infiammatori e citotossici sviluppando neurodegenerazione.

Sempre in relazione al ruolo della cannabis per la neuroprotezione sono degni di nota altri lavori come quello spagnolo pubblicato sulla rivista *The Journal of Neuroscience* (2003 Apr 1; 23(7): 2511-6), quello americano apparso sulla rivista *The Journal of Clinical Investigation* (2003 Apr; 111(8): 1231-40) e infine il lavoro olandese pubblicato sulla rivista *Journal of Neuroimmunology* (2003 Apr ; 137 (1-2) : 140-3).

2004

Vengono pubblicate altre ricerche interessanti, un gruppo di ricercatori inglesi (P.Fox, et al., *Neurology* 2004; 62:1105-1109) ha condotto una ricerca su 14 persone con SM e tremore allo scopo di valutare l'efficacia di un estratto di cannabis somministrato per via orale (cannador). Purtroppo tale derivato non ha prodotto miglioramenti funzionali significativi sul tremore, anche se gli autori concludono il lavoro ipotizzando miglioramenti soggettivi del tremore, probabilmente mediati da effetti sull'umore.

Un lavoro inglese (DT Wade et al., *Multiple Sclerosis* 2004,10; 434) è stato condotto su 160 pazienti con sclerosi multipla. Lo studio ha valutato l'effetto di estratti standardizzati di cannabis (Sativex®) su alcuni sintomi tra cui spasticità, disturbi urinari, tremore, dolore. In particolare non sono stati osservati effetti collaterali importanti sull'umore o sulle funzioni cognitive con una tossicità complessiva modesta. Infine la spasticità misurata con scala apposita era diminuita dal Sativex® rispetto al placebo.

Sempre nello stesso anno e sulla stessa rivista è stato pubblicato un lavoro di un gruppo di ricercatori svizzeri (C.Vaney et al., *Multiple Sclerosis* 2004, 10 ; 417), che ha verificato l'attività estratti standardizzati di cannabis sativa, somministrati per via orale, in 50 soggetti scarsamente responsivi ai comuni trattamenti antispastici. Lo studio avrebbe dimostrato le potenzialità nel diminuire la frequenza degli spasmi muscolari e aumento della mobilità con

effetti collaterali di entità moderata.

2005

Un lavoro inglese pubblicato sulla rivista *Neurology* (Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. 2005 Sep 27;65(6):812-9) valuta l'efficacia del Sativex in 66 persone con SM e dolore neuropatico di tipo centrale. Sia l'intensità del dolore che i disturbi del sonno sono risultati significativamente ridotti nel gruppo trattato con Sativex® rispetto al gruppo placebo. Il CBM è stato generalmente ben tollerato, anche se due pazienti hanno sospeso il trattamento per comparsa di disturbi psichiatrici (un soggetto) e di tachicardia e aumento della pressione arteriosa (un soggetto). Inoltre, un numero maggiore di pazienti, nel gruppo CBM, ha riportato senso di confusione mentale, sonnolenza, disturbi dell'attenzione.

2006

Un altro studio inglese (Freeman RM et al. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2006 Nov;17(6):636-41) ha valutato l'attività della cannabis e dei cannabinoidi nel trattamento dell'incontinenza associata a SM. Lo studio, facente parte della sperimentazione clinica multicentrica condotta in Inghilterra su 630 pazienti (CAMS study), ha somministrato estratti naturali di cannabis (Cannador®), THC sintetico per via orale (Marinol®), o un placebo, per quindici settimane. Per i soggetti cui erano stati dati gli estratti di cannabis si è rilevata stata una riduzione del 38% degli episodi di incontinenza, mentre per i pazienti che avevano preso il THC per via orale c'è stato un miglioramento del 33% rispetto ai pazienti che avevano assunto il placebo. I ricercatori concludono che questi dati dimostrano un effetto clinico benefico dei derivati della cannabis sulla incontinenza urinaria dei pazienti con sclerosi multipla.

2007

Ancora uno studio inglese, parte della procedura di richiesta per l'approvazione del Sativex® per la spasticità nella sclerosi multipla presentata nel settembre 2006 in quattro paesi europei, viene pubblicato sulla rivista *Eur J Neurology* (Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group 2007;14(3):290-296).

Un totale di 189 soggetti con sclerosi multipla e spasticità hanno ricevuto o Sativex® (124 persone) o placebo (65 persone) per sei settimane. I partecipanti trattati con l'estratto di cannabis hanno percepito una riduzione della spasticità rispetto al gruppo di controllo. Un parametro obiettivo della spasticità, il cosiddetto Indice di Ashworth, non è risultato migliorato in misura significativa; però era pur sempre modificato in favore del trattamento attivo rispetto al placebo. Nel gruppo cannabis il 40% delle persone ha ottenuto un miglioramento superiore al 30%. Otto interruzioni della sperimentazione sono state attribuite a effetti collaterali. Sei di queste erano sotto trattamento attivo e due sotto placebo. I ricercatori hanno concluso che l'estratto di cannabis "potrebbe rappresentare un utile nuovo agente per il trattamento sintomatico della spasticità nella sclerosi multipla".

Sempre nel 2007 viene pubblicato uno studio (Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. *Clin Ther* 2007;29(9):2068-79) che ha valutato l'efficacia del Sativex® a lungo termine nel trattamento del dolore neuropatico in persone con SM, i ricercatori concludono il lavoro affermando che il Sativex® mantiene la sua efficacia nel tempo contro il dolore e che non sono necessari aumenti delle dosi.

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 19 luglio 2017

2009

A marzo 2009 sono stati comunicati i risultati dello studio di fase III sull'utilizzo del Sativex® nel trattamento della spasticità nella SM, in particolare il presente studio evidenzia che il 74% delle persone partecipanti ha avuto un miglioramento della spasticità maggiore del 30% dei livelli di spasticità iniziali. In questo anno vengono pubblicati anche lavori che prendono in esame le potenzialità immunosoppressive dei cannabinoidi (*Rieder SA, Chauhan A et al, Immunobiology 2010 Aug;215(8):598-605; Basavarajappa Bs, Nixon RA et al., Mini Rev med chem. 2009 Apr;9(4):448-62*).

2010

A settembre sulla rivista *Neurotoxicology* (2010 Sep;31(5):562-71) viene pubblicato un lavoro americano, che prende in rassegna studi sui meccanismi neurotossicologici del delta 9 tetraidrocannabinolo, sottolineando che diversi danni neuroogici potrebbero essere modulati dagli endocannabinoidi e che i farmaci o anche sostanze tossiche potrebbero influenzare le vie di trasmissione degli endocannabinoidi.

2011

Nell'aprile un lavoro italiano pubblicato sulla rivista *Urology* (Apr;77(4):1006.e9-1006.e15) ha valutato su animali il meccanismo di azione attraverso cui estratti a base di cannabinoidi agirebbero sulla contrattilità vescicale, suggerendo una possibile azione sulla neurotrasmissione colinergica. Potrebbe essere utile approfondire tale aspetto per capire meglio il ruolo dei cannabinoidi nel trattamento dell'incontinenza nelle persone con SM. Nello stesso anno un lavoro israeliano pubblicato sulla rivista *British Journal of Pharmacology* (2011 Aug;163(7):1507-19) ha valutato l'utilità del cannabidiolo nel trattamento della forma sperimentale della SM. Il trattamento con cannabidiolo somministrato alla comparsa della malattia ha determinato miglioramenti nella gravità dei sintomi, in particolare ha determinato una diminuzione del danno assonale e del processo infiammatorio. Una revisione irlandese pubblicata sulla rivista *CNS Neurosci Ther.*(2011 Dec;17(6):637-44) ha affrontato l'argomento della neuroprotezione, sottolineando l'importanza di sviluppare tale argomento, nell'ambito di diverse patologie neurodegenerative, tra cui l'Alzheimer e la SM.

2012

Nel giugno una pubblicazione spagnola sulla rivista *Cell Death and Disease* (2012 Jun 28;3:e331) ha evidenziato il ruolo protettore del cannabidiolo contro i danni, mediati dal sistema immunitario, alle cellule progenitrici degli oligodendrociti, tramite azione specifica. Nello stesso mese un altro gruppo di ricercatori spagnoli ha pubblicato sulla rivista *Neuropharmacology* .2012 Jun;62(7):2299- 308 un lavoro condotto per valutare l'effetto di un agonista dei recettori CB1 e CB2 chiamato WIN55,512-2 sul modello sperimentale di SM, osservando effetti positivi sulla spasticità, sul dolore. Successivamente sulla rivista *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* (2012 Jul 12) uno studio inglese, condotto su 270 persone con SM, ha valutato l'efficacia dell'estratto di cannabis nella spasticità muscolare nella SM, valutandone anche l'impatto su altri disturbi come per esempio il dolore, l'insonnia e gli spasmi muscolari. Lo studio ha dimostrato la superiorità dell'estratto di cannabis, rispetto al placebo, per quanto riguarda il trattamento

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 19 luglio 2017

della spasticità muscolare.

Un lavoro spagnolo, condotto su animali e pubblicato sulla rivista *European Journal of Pain* (*Eur J Pain* 16 (2012) 1116–1127), ha infine evidenziato che i cannabinoidi tramite l'azione sui recettori CB1 e CB2 hanno effetto antidolorifico, suggerendo inoltre che la somministrazione locale di agonisti cannabinoidi potrebbe essere una nuova e utile strategia farmacologica nel trattamento del dolore muscolare. Una revisione tedesca condotta su circa 100 studi clinici controllati sui cannabinoidi o prodotti derivati dalle piante, pubblicata sulla rivista [Deutsches Ärzteblatt International](#) (Jul;109(29-30):495-501) ha osservato che gli effetti collaterali più frequentemente segnalati erano stanchezza e vertigini (in più del 10% dei partecipanti agli studi), effetti psicologici e bocca secca. La tolleranza a questi effetti collaterali si sviluppava quasi sempre in breve tempo e questi effetti non erano quasi mai responsabili di interruzione del trattamento farmacologico.

2013

Una revisione sistematica, pubblicata ad ottobre sulla rivista *Drugs* (Oct;73(15):1711-22), è stata condotta su lavori pubblicati a partire dal 1965 su persone con sclerosi multipla, che presentavano situazioni di dolore cronico, acuto, spasticità muscolare e nevralgie trigeminali. Solo 15 studi rispettavano i criteri di inclusione della revisione, inoltre quelli riguardanti l'uso dei cannabinoidi erano solo 3 studi con un totale di 565 persone partecipanti. Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati erano vertigini, nausea e sonnolenza. I ricercatori concludevano il lavoro affermando che vi fosse la necessità di maggiori studi clinici in queste aree di utilizzo dei cannabinoidi.

2014

Una revisione danese, pubblicata su una rivista scientifica locale *Ugeskrift for Laeger* (Mar 17;176(12A) ha individuato 16 studi sull'utilizzo dei cannabinoidi come trattamenti sintomatici nella sclerosi multipla, in particolare hanno sottolineato l'utilità del Sativex® nel migliorare la spasticità e l'efficacia del dronabinolo nel trattamento del dolore neuropatico in persone con SM.

Il relativo piccolo numero di studi in persone con SM con dolore cronico non ha permesso di raccomandarne l'utilizzo come trattamento specifico.

Nell'aprile un comitato dell'American Academy of Neurology ha pubblicato sulla rivista *Neurology* (Apr 29;82(17):1556-63) una revisione di studi clinici, pubblicati a partire dal 1948, sui cannabinoidi come trattamento sintomatico nella SM e in altre malattie neurologiche, come per esempio l'epilessia. I lavori inclusi nella revisione sono stati 34 e i risultati ottenuti con l'obiettivo di rispondere ad alcune domande sull'utilità di impiegare i cannabinoidi nella SM come trattamenti sintomatici, sono stati riassunti come qui di seguito:

Spasticità nella SM: il preparato orale con estratto di cannabis è risultato efficace per ridurre i punteggi soggettivi della spasticità ma inefficace a 12 -15 settimane per la misure oggettive di spasticità. Il THC è probabilmente efficace per ridurre i punteggi soggettivi ma inefficace nelle valutazioni oggettive condotte a 15 settimane. Sativex® è probabilmente efficace per ridurre i sintomi soggettivi a 6 settimane e probabilmente inefficace per ridurre le misure oggettive a 6 settimane. La marijuana fumata è di efficacia incerta (prove insufficienti).

Dolore centrale o dello spasmi dolorosi: il preparato orale con estratto di cannabis è efficace per la riduzione del dolore di origine centrale, il THC e il Sativex® sono probabilmente efficaci per il trattamento di dolori connessi alla SM e spasmi dolorosi. La marijuana fumata è di una certa efficacia per ridurre il dolore.

Disturbi vescicali: il Sativex® è probabilmente il trattamento a base di cannabinoidi più efficace per ridurre la frequenza delle minzioni durante la giornata, mentre THC e OCE sono risultati inefficaci.

Tremore: il THC e il preparato orale con estratto di cannabis sono probabilmente inefficaci per il trattamento di tremore correlato alla SM e anche il Sativex® probabilmente è inefficace.

2015

Uno studio canadese, randomizzato condotto doppio cieco e pubblicato sulla rivista *Pain Medicine* (Jan;16(1):149-59.), è stato condotto su 15 persone con SM e dolore neuropatico, che erano già in trattamento con gabapentin ma senza una risposta sintomatica al trattamento. Le stesse persone hanno ricevuto - in aggiunta la gabapentin - placebo o nabilone per una durata di 5 settimane. Il nabilone è risultato ben tollerato, gli unici effetti collaterali sono stati vertigini e sonnolenza. I ricercatori pertanto hanno sottolineato che il nabilone potrebbe essere utilizzato come trattamento associato al gabapentin nel trattamento del dolore neuropatico nella SM.

Un lavoro pubblicato sulla rivista *Journal of Neuroimmune Pharmacology* (Jun;10(2):281-92) ha cercato di fare il punto sulla possibile utilità dei cannabinoidi non tanto come trattamenti sintomatici, ma soprattutto come possibili trattamenti neuroprotettivi. In particolare gli autori affermano che certamente il sistema endocannabinoidi può essere un mezzo per controllare alcuni aspetti della sclerosi multipla, per esempio loro hanno dimostrato che il cannabidiolo sintetico può rallentare l'accumulo di disabilità durante l'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE). Inoltre, mentre le dosi di Δ^9 -THC (non comportanti effetto sedativo) non inibiscono l'autoimmunità a base delle ricadute di malattia, inibiscono l'accumulo di disabilità durante l'EAE. Sebbene uno studio clinico di fase III non abbia rilevato un effetto benefico di Δ^9 -THC per via orale nella SM progressiva, un'analisi di sottogruppi ha evidenziato che le persone con disabilità minore ma che progredivano più rapidamente, ha dimostrato un rallentamento significativo della progressione della malattia rispetto al placebo. I ricercatori concludono affermando che tali risultati dovranno essere confermati con altri studi.

2016

Nel decorso della sclerosi multipla può comparire come disturbo difficile da trattare la nevralgia trigeminale, questa segnalazione italiana, pubblicata su *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (Jul;8:64-5), ha suggerito **l'utilizzo di Sativex® per il trattamento di tale disturbo, quando non rispondente ai trattamenti farmacologici standard**, proprio per il meccanismo d'azione che il prodotto avrebbe sui recettori CB1 e CB2, che sono espressi dai neuroni del sistema nervoso centrale e sono noti per modulare il dolore tra altri effetti.

Una valutazione postmarketing in persone con SM che hanno utilizzato Sativex® per il trattamento della spasticità, resistente ad altri trattamenti, è stata pubblicata su *Therapeutics and Clinical Risk Management* (11;12:1667-1675). Per questa valutazione sono stati utilizzati registri osservazionali di persone che hanno utilizzato il farmaco di Inghilterra, Germania e Svizzera, dall'elaborazione di questi dati è emerso che circa il 32% delle persone ha interrotto il trattamento, un quarto dei quali per effetti collaterali, inoltre circa il 6%, ha segnalato effetti psichiatrici, soprattutto depressione. In particolare gli effetti collaterali erano più frequenti durante il primo mese di trattamento e comprendevano soprattutto vertigini nel 2.3% e fatica nel 1.7%. Nelle conclusioni gli autori affermano che il rapporto beneficio/rischio resta positivo dopo l'analisi di questi dati, e che è positivo anche il fatto che non siano emersi problemi di abuso, dipendenza o deviazione.

2017

Nel 2015 il governo italiano ha autorizzato l'uso della cannabis per il trattamento di diverse malattie, tra cui il dolore cronico, la spasticità nella SM, la cachessia e l'anoressia tra gli AIDS e i pazienti affetti da tumore, glaucoma, sindrome di Tourette e alcuni tipi di epilessia. Quella pubblicata sulla rivista *Journal of Pain Research* (22;10:1217-1224.) è un'analisi retrospettiva di casi di persone con dolori cronici trattati con **cannabis orale o vaporizzata** nell'anno iniziale successivo all'approvazione della nuova legge italiana (dicembre 2015 - novembre 2016). Dei 6 centri coinvolti, solo uno l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana ha ampiamente utilizzato i cannabinoidi per il dolore cronico intrattabile (614 persone). I dati emersi da questo centro erano che la tisana a base di cannabis era la modalità più frequentemente utilizzata e inoltre in quasi tutti i casi tale prodotto era usato in associazione ad altri trattamenti sintomatici per il dolore. Inoltre non risultano emersi particolari effetti collaterali, da questo spaccato iniziale sembra che trattamento con cannabinoidi è efficace e sicuro, anche se ovviamente sono necessarie maggiori dati per valutare tale utilizzo.

Sulla rivista *Antioxidants & Redox Signaling* un articolo intitolato *Neuroprotection in oxidative stress-related neurodegenerative diseases: role of endocannabinoid system modulation*, è stato pubblicato uno studio sugli ultimi progressi nell'ambito dell'eziopatogenesi della danno assonale, che indicano come lo stress ossidativo sarebbe fortemente coinvolto in tale meccanismo. Inoltre viene suggerito da vari ricercatori che vi sia un'interazione importante tra il sistema endocannabinoide lipidico (comprendente i principali cannabinoidi 1 e 2 recettori), endocannabinoidi e loro enzimi sintetici e metabolizzanti) e vari sistemi infiammatori e processi dipendenti da redox. Pertanto i ricercatori affermano e suggeriscono che tale approccio sarebbe estremamente importante nell'ambito di molte malattie degenerative, tra cui la SM.

BIBLIOGRAFIA

Schnelle M, Grotenhermen F, Reif M, Gorter RW. Results of a standardized survey on the medical use of cannabis products in the German-speaking area., *Forsch Komplementarmed*. 1999 Oct;6 Suppl 3:28-36.

Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000 Dec;60(6):1303-14.

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 19 luglio 2017

Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1517-26.

Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, Ledent C, Petzold A, Thompson AJ, Giovannoni G, Cuzner ML, Baker D. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain*. 2003 Oct;126(Pt 10):2191-202. Epub 2003 Jul 22.

Arevalo-Martin A, et al. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis *J Neurosci* 2003 Apr 1; 23(7): 2511-6

Croxford JL, Miller SD. Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R+WIN55,212. *J Clin Invest* 2003 Apr; 111(8): 1231-40

Killestein J, et al. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003 Apr ; 137 (1-2) : 140-3

Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Apr 13;62(7):1105-9.

Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004 Aug;10(4):434-41.

Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler*. 2004 Aug;10(4):417-24.

Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):812-9

Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Nov;17(6):636-41

Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 Mar;14(3):290-6.

Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis:

Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 19 luglio 2017

an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther.* 2007Sep;29(9):2068-79

Rieder SA, Chauhan A et al, Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology.* 2010 Aug;215(8):598-605

Basavarajappa Bs, Nixon RA et al, Endocannabinoid system: emerging role from neurodevelopment to neurodegeneration. *Mini Rev med chem.* 2009 Apr;9(4):448-62.

Pope C, Mechoulam R, Parsons L. Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection. *Neurotoxicology.* 2010 Sep;31(5):562-71. Epub 2009 Dec 5.

Capasso R, Aviello G, Borrelli F, Romano B, Ferro M, Castaldo L, Montanaro V, Altieri V, Izzo AA Inhibitory effect of standardized cannabis sativa extract and its ingredient cannabidiol on rat and human bladder contractility. *Urology.* 2011 Apr;77(4):1006.e9-1006.e15.

Kozela E, Lev N, Kaushansky N, Eilam R, Rimmerman N, Levy R, Ben-Nun A, Juknat A, Vogel Z Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol.* (2011 Aug;163(7):1507-19. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x.

Gowran A, Noonan J, Campbell VA The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther.* (2011 Dec;17(6):637- 44.

Mecha M, Torrao AS, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Mechoulam R, Guaza C. Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Dis.* 2012 Jun 28;3:e331. doi: 10.1038/cddis.2012.71.

Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG; on behalf of the MUSEC Research Group. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Jul 12.

E. Ma Sánchez Robles, A. Bagües Arias, Ma I. Martín Fontelles Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat. *Eur J Pain* 16 (2012) 1116–1127

Oreja-Guevara C. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: new perspectives regarding the use of cannabinoids *Rev Neurol.* 2012 Oct 1;55(7):421-30.

De Lago E, Moreno-Martet M, Cabranes A, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB1 receptor-mediated anti-inflammatory effects. *Neuropharmacology.* 2012 Jun;62(7):2299-308.

Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Jul;109(29-30):495-501.

Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs*. 2013 Oct;73(15):1711-22.

Basinski H, Jensen HB, Stenager E. There is evidence for the use of cannabinoids for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Ugeskr Laeger*. 2014 Mar 17;176(12A).

Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Apr 29;82(17):1556-63.

Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomori A, Ethans K, Esfahani F, Galloway K, Namaka M. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med*. 2015 Jan;16(1):149-59.

Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, Wright S. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Nov 11;12:1667-1675.

Gajofatto A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jul;8:64-5.

Fanelli G, De Carolis G, Leonardi C, Longobardi A, Sarli E, Allegri M, Schatman ME. Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. *J Pain Res*. 2017 May 22;10:1217-1224.

Pryce G, Riddall DR, Selwood DL, Giovannoni G, Baker D. Neuroprotection in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Progressive Multiple Sclerosis by Cannabis-Based Cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015 Jun;10(2):281-92. doi: 10.1007/s11481-014-9575-8.