



Commissione Assembleare IV Politiche per la Salute e Politiche Sociali

Bologna 18 giugno 2018

Manni Antonio

Medico Medicina Generale in Scandiano (RE)

Medico Palliativista

Responsabile Clinico Hospice "Casa Madonna Uliveto" Albinea (RE)

Terapia con cannabis: la letteratura



La terapia con cannabis, **OGGI**, non può essere considerata una **terapia propriamente** detta bensì è un **trattamento sintomatico** di **supporto** ai trattamenti standard **nei casi** di **inefficacia** della terapia o comparsa di **effetti collaterali** della stessa

- ◆ Gli impieghi della cannabis ad uso medico sono presenti in studi medici controllati, studi osservazionali, revisioni sistematiche e metanalisi
- ◆ I risultati di questi studi **non sono conclusivi**
- ◆ Le **evidenze** scientifiche di **qualità moderata o scarsa**, con **risultati contraddittori**
- ◆ **Mancano** dati di un favorevole rapporto **costo/beneficio**, ma è necessario proseguire con gli studi e con le ricerche per ottenere evidenze definitive

Indicazioni terapeutiche "off labels"

- ◆ Disturbi che coinvolgono la spasticità con dolore (SM, lesioni midollo spinale)
- ◆ Dolore cronico in particolare dolore neuropatico
- ◆ Nausea e vomito da chemio, RT e terapia combinata per HIV
- ◆ Stimolante appetito nella anoressia/cachessia in pazienti con cancro e AIDS e nell'anoressia nervosa
- ◆ Glaucoma
- ◆ Riduzione movimenti involontari del corpo e della faccia nella sindrome di Gilles de la Tourette

Allegato 1 del DM 09/11/2015

ARTICOLO FULL TEXT

The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report

Donald I. Abrams

European Journal of Internal Medicine, 2018-03-01, Fascicolo 49, Pagine 7-11, Copyright © 2018 European Federation of Internal Medicine

Conclusioni

Vi sono **conclusive e sostanziali** evidenze che Cannabis o Cannabinoidi sono efficaci per il trattamento di :

- ❖ Dolore negli adulti
- ❖ Nausea e vomito indotti da chemioterapia
- ❖ Spasticità associata a SM

Conclusioni

Vi sono **moderate evidenze** per l'efficacia di Cannabis o Cannabinoidi nel trattamento di :

- ❖ Disturbi del sonno

Conclusioni

Vi sono evidenze **limitate, insufficienti o assenti per l'efficacia di** Cannabis o Cannabinoidi per il trattamento di :

- ❖ Anoressia/Cachessia
- ❖ Syndrome di Tourette
- ❖ Ansia
- ❖ Disordine da stress post-traumatico
- ❖ Cancro
- ❖ Sindrome colon irritabile
- ❖ Epilessia
- ❖ Disordini neurodegenerativi

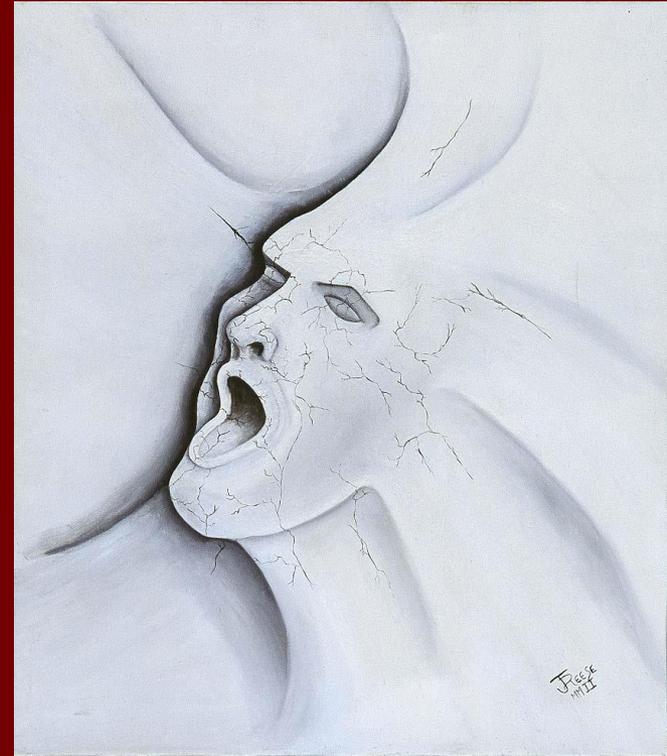
Disturbi del Sonno

Vi sono moderate evidenze che i cannabinoidi, principalmente sativex, sono efficaci, nel breve periodo, nel migliorare il sonno in individui con disturbi del sonno associati a fibromialgia, obstructive sleep apnea, dolore cronico e MS

Cancro

- ✿ La review di Machado Rocha et al . Include 34 **studi in vitro e su animali**
- ✿ In tale review vi è un unico trial sull'uomo in cui è stato iniettato THC tramite catetere in 9 pazienti con glioblastoma multiforme associato a chemioterapia. THC ben tollerato, **senza nessun beneficio**. **MA** il THC somministrato **in vitro** **inibiva la proliferazione e la vitalità di tali cellule**
- ✿ In varie neoplasie vi è aumentata espressione di recettori CB1 e CB2 il cui significato è attualmente incerto

Cannabis e dolore



Cannabinoidi sono efficaci nel ridurre il dolore cronico ?

- 5 systematic reviews di buona - media qualità evidenziano modesta efficacia della Cannabis nel trattamento del dolore cronico negli adulti

Prove da	Base di Evidenza	Cause dolore cronico	Prodotti usati	Confronti	Risultati	Qualità prove
5 Revisioni sistematiche di buona media qualità Fitzcharles 2016 Whiting 2015 Snedecor 2013 Richards 2012 Andreae 2015	28 RCT 2454 Partecipanti	Neuropatie 12 Cancro 3 Neur. Diab. 3 Fibromia. 2 Altro 8	Nabiximols 13 THC fumato 4 Nabilone 5 THC spray Oromucosale 3 Dronabinolo 2	Placebo 1 Studio Nabilone vs Amitriptilina	Modesta riduzione dolore	Moderata Bassa

Uso terapeutico della cannabis nel dolore cronico: efficacia ed effetti avversi

Antonino Cartabellotta, Corrado Iacono

Evidence 2017;9(9): e1000173 doi: [10.4470/E1000173](https://doi.org/10.4470/E1000173)

Publicato: 17 novembre 2017

Copyright: © 2017 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza Creative Commons Attribution, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Conclusioni

- ❖ Nei pazienti con dolore cronico le evidenze sui potenziali benefici e rischi della cannabis terapeutica sono **limitate**
- ❖ Evidenze **di forza bassa** dimostrano che i preparati a base di cannabis con contenuto standardizzato di THC-CBD (generalmente in rapporto 1:1 o 2:1) **possono alleviare il dolore neuropatico**, le **evidenze sono insufficienti nei pazienti con altri tipi di dolore**.
- ❖ La maggior parte degli studi erano di piccole dimensioni, molti hanno limiti metodologici e gli effetti a lungo termine sono poco chiari perché il follow-up è limitato nella maggior parte degli studi.
- ❖ Inoltre, tra i diversi studi sul dolore neuropatico esistono discrepanze tra outcome continui e dicotomici **alcuni sottogruppi di pazienti possono sperimentare benefici rilevanti**. Purtroppo, non si conoscono i sottogruppi di pazienti che possono beneficiarne con maggiore o minore probabilità.

Conclusioni

- ❖ Questi risultati sono in linea con la recente **revisione sistematica della *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine*** che, esaminando gli effetti della cannabis su un ampio range di outcome, conclude che **esistono prove di efficacia della cannabis nei pazienti con dolore cronico, di forza moderata e limitate al dolore neuropatico**, e rileva la necessità di ulteriori studi.
- ❖ L'utilizzo di cannabis ha **potenziali gravi effetti sulla salute mentale** e si associa **a eventi avversi di tipo cognitivo**, sebbene le evidenze siano **insufficienti a definire l'entità del rischio** o identificare i soggetti a rischio più elevato. Esiste **un'associazione consistente** tra uso di cannabis e sviluppo di **sintomi psicotici** sia a breve sia a lungo termine.

Conclusioni

- ❖ A fronte di un incremento della disponibilità di cannabis per uso terapeutico e alle grandi aspettative dei pazienti, **limitate evidenze suggeriscono che la cannabis può alleviare il dolore neuropatico**, ma su altri tipi di dolore le prove di efficacia sono insufficienti.
- ❖ Relativamente ai rischi, dalla revisione emergono **limitate evidenze** sull'associazione tra il consumo di cannabis e l'aumento del rischio di eventi avversi non gravi a breve termine e di gravi effetti avversi sulla salute mentale, come le psicosi.
- ❖ Considerato che nei pazienti con dolore cronico non esistono dati definitivi sui benefici della cannabis e sono disponibili limitate informazioni sui rischi, è indispensabile la **conduzione di studi metodologicamente rigorosi** e di adeguate dimensioni per rispondere ai quesiti di ricerca non ancora risolti

Dolore neuropatico



Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Nanna B Finnerup*, Nadine Attal*, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace

Lancet Neurol 2015; 162–73

NeuPSIG of the International Association for the
Study of Pain

Cannabinoidi non inseriti tra i farmaci utili

“We provide a weak recommendation against the use of cannabinoids in neuropathic pain, mainly because of negative results, potential misuse, diversion, and long-term mental health risks of cannabis particularly in susceptible individuals.”

Dolore neuropatico

NeuPSIG Reviews

PAIN[®]



Emerging therapies for neuropathic pain: new molecules or new indications for old treatments?

Didier Bouhassira*, Nadine Attal

PAIN, 159 (2018) 576–582

Anche in questa review i cannabinoidi sono i "grandi assenti"

Dolore da cancro

Pochissima letteratura: in una review del 2017 (Blake A, Ann Pall Med; 2017) sono stati trovati solo 5 studi, di cui 2 del 1975.

- I tre studi recenti si riferiscono all'uso dei Cannabinoidi in pazienti non responsivi agli oppiacei

Original Article

Multicenter, Double-Blind, Randomized,
Placebo-Controlled, Parallel-Group Study
of the Efficacy, Safety, and Tolerability
of THC:CBD Extract and THC Extract in
Patients with Intractable Cancer-Related Pain

Jeremy R. Johnson, MB ChB, Mary Burnell-Nugent, MB BChir,
Dominique Lossignol, MB ChB, MRCP, DRCOG,
Elena Doina Ganae-Motan, MD, Richard Potts, BSc (Hons), MICR, and
Marie T. Fallon, MB ChB, MD, FRCP (E), FRCP (Glasg)

177 pazienti con dolore da cancro, in condizione di inadeguata analgesia sotto terapia continua con oppiacei

I pazienti erano randomizzati a ricevere:
THC:CBD (n 60), THC (n 58), o placebo (n 59) in terapia aggiuntiva agli oppiacei

Considerazioni

- ❖ I cannabinoidi danno un modesto miglioramento analgesico medio (< 1.5 punti), in pazienti con cancer pain non controllato da oppiacei
- ❖ Solo la associazione THC-CBD ha dimostrato debole efficacia
- ❖ Il THC da solo non è più efficace del placebo
- ❖ La percentuale dei R (PID $\geq 30\%$) supera di poco il 40% (con gli oppioidi in genere si arriva al 70-75%)

Dolore cronico (in generale)

Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD;
Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc;
Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

JAMA. 2015;313(24):2456-2473.

79 RCTs were included (No. or reports
[No. of patients])^b

- 28 Nausea and vomiting due to chemotherapy (37 [1772])
- 28 Chronic pain (63 [2454])
- 14 Spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia (33 [2280])
- 4 HIV/AIDS (4 [255])
- 2 Sleep disorder (5 [54])
- 2 Psychosis (9 [71])
- 2 Tourette syndrome (7 [36])
- 1 Anxiety disorder (1 [24])
- 1 Glaucoma (1 [6])
- 0 Depression



Considerazioni

- La revisione considera patologie dolorose, tipi di dolore e tipi di cannabinoidi molto diversi tra loro
- L'efficacia analgesica media, in una popolazione di pazienti, è scarsa (mezzo punto),
- La percentuale dei responders è bassa
- Un sottogruppo limitato di pazienti ottiene risultati

Cannabis o Cannabinoidi sono efficaci nel ridurre la spasticità associata a sclerosi multipla o paraplegia da danno midollare?

Prove da	Base di Evidenza	Patologie	Farmaci Usati	Confronti	Risultati	Qualità prove
2 revisioni sistematiche di buona media qualità Whiting 2015 Koppel 2014	14 RCT 2280 partecipanti	SM 11 Paraplegia da danno midollare 3	°Nabiximols 6 °Dronabinol 3 °THC/CBD 4 Nabilone 1 THC fumato	Placebo	1 primi 3 farmaci ° migliorano la spasticità ma l'effetto complessivo è modesto	MODERATA BASSA

*"There is substantial evidence that oral cannabinoids are an effective treatment for improving patient-reported multiple sclerosis spasticity symptoms, **but limited evidence on clinician-measured spasticity.**"*

Cannabis Nausea e vomito



Cannabis o Cannabinoidi sono efficaci nel ridurre nausea e vomito da chemioterapia?

Prove da	Base di Evidenza	Farmaci Usati	Confronti	Risultati	Qualità prove
2 revisioni sistematiche di buona media qualità Whiting 2015 Smith 2015	28 RCT Molti prima del 1984 1772 partecipanti	Nabilone 14 THC 6 Levonantrodol 4 Dronabinol 3 Nabiximols 1	Placebo 8 Confronto attivo 20 Domperidone Clorpromazina Alizapride Metoclopramide Ondansetron	Dronabinol e Nabiximols lievemente superiori a placebo Equivalenti agli antiemetici disponibili a quel tempo	BASSA

*"There **is conclusive** evidence that oral cannabinoids are **effective antiemetics** in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting"*

Cannabis o Cannabinoidi sono efficaci nel ridurre la perdita di peso in pazienti con HIV/AIDS?

Prove da	Base di Evidenza	Farmaci Usati	Confronti	Risultati	Qualità prove
2 revisioni sistematiche di buona media qualità Whiting 2015 Ludge 2013	4 RCT 255 partecipanti	Dronabinolo 4 Cannabis inalata 1	Placebo 3 Confronto attivo 1 megestrol acetato	Dronabinol lievemente superiore a placebo nell'aumento di peso in HIV positivi	BASSA

*"There is **limited evidence** that cannabis and oral cannabinoids **are effective** in increasing appetite and decreasing weight loss associated with HIV/AIDS"*

Stimolante appetito nella anoressia/cachessia in pazienti con cancro e AIDS e nell'anoressia nervosa



Cannabis o Cannabinoidi sono efficaci nel trattamento di anoressia/cachessia in pazienti con cancro o nell'anoressia nervosa?

Prove da	Base di Evidenza	Condizione studiata	Farmaci Usati	Confronti	Risultati	Qualità prove
Singoli RCT	1 RCT 164 partecipanti Strasser 2006	Anoressia Cachessia da cancro	THC+ CBD THC	Placebo	Nessun risultato in QOL Appetito Tossicità	BASSA
	1 RCT 24 partecipanti Andries 2014	Anoressia Nervosa	Dronabinol	Placebo	Aumento 1 Kg di peso nessun risultato Su appetito	BASSA

*"There is **insufficient evidence to support or refute the conclusion** that cannabinoids **are an effective treatment** for cancer-associated anorexia-cachexia syndrome and anorexia nervosa"*

Cannabis o Cannabinoidi sono efficaci nel trattamento del glaucoma?

Prove da	Base di Evidenza	Farmaci Usati	Confronti	Risultati	Qualità prove
1 revisioni sistematica di buona media qualità Whiting 2015	1 RCT 6 partecipanti	THC CBD oromucosale spray	Placebo	Nessuna differenza sulla riduzione pressione oculare	BASSA

*"There is **limited evidence** that cannabinoids are an **ineffective treatment** for improving intraocular pressure associated with glaucoma"*

Cannabis o Cannabinoidi sono efficaci nel ridurre i sintomi associati alla sindrome di Tourette?

Prove da	Base di Evidenza	Farmaci Usati	Confronti	Risultati	Qualità prove
2 revisioni sistematiche di buona media qualità Whiting 2015 Koppel 2014	2 RCT 36 Partecipanti	THC capsule	Placebo	THC può migliorare la severità dei TIC ma in una scala da 0 a 6 il risultato è meno di un punto	BASSA

*"There is **limited evidence** that THC capsules are an **effective treatment** for improving symptoms of Tourette syndrome."*

Cannabis ed epilessia

Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy

Daniel Friedman, M.D., and Orrin Devinsky, M.D.

- September 10, 2015
- N Engl J Med 2015; 373:1048-1058

Conclusions and Future Directions

Preclinical and preliminary data from studies in humans suggest that cannabidiol and Δ^9 -THC **may be effective in the treatment of some patients with epilepsy**. However, current data from studies in humans are extremely limited, and no conclusions can be drawn.

Pharmacology & Therapeutics 175 (2017) 133-150

Cannabidiol: State of the art and new
challenges for therapeutic applications

Simona Pisanti et al

Epilessia e cannabis

- nonostante questi dati preclinici incoraggianti e la presenza di vari reports aneddotici sull'efficacia della Cannabis nel trattamento di tale patologia una recente review della Cochrane (Gloss & Vickrey 2014) **conclude che non vi sono evidenze che CBD o Cannabis Sativa siano realmente efficaci**
- In un open-label trial sponsorizzato da una casa farmaceutica l'aggiunta di CBD alla terapia antiepilettica preesistente, in bambini e giovani adulti resistenti ha ridotto la frequenza delle crisi epilettiche

Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study _

Articolo in stampa: Bozza corretta

Moran Hausman-Kedem Shay Menascu e Uri Kramer
Brain & Development, .

Fifty-seven patients (age 1-20 years) with epilepsy of various etiologies were treated with **Cannabis oil extract (CBD/THC ratio of 20:1)** for **at least 3 months** (Median follow up time-18 months). **Forty-Six** Patients were included in the efficacy analysis. Average CBD dose was 11.4 mg/kg/d. **Twenty-six patients (56%) had $\leq 50\%$ reduction in mean monthly seizure frequency.** There was no statistically significant difference in response rate among various epilepsy etiologies, and cannabis strain used. Younger age at treatment onset (<10 years) and higher CBD dose (>11 mg/kg/d) were associated with better response to treatment. **Adverse reactions were reported in 46% of patients and were the main reason for treatment cessation.**

Our results suggest that adding CBD-enriched cannabis extract to the treatment regimen of patients with refractory epilepsy may result in a significant reduction in seizure frequency according to parental reports. Randomized controlled trials are necessary to assess its true efficacy.



- Sciroppo contenente 100 mg/ml di CBD
- Riduce le convulsioni in 2 forme di epilessia resistenti quali la sindrome di Lennox - Gastaut e la sindrome di Dravet
- Aprile 2018 Consenso unanime della FDA per l'uso in queste 2 forme di epilessia

Cannabis: Casistica personale

Manni Antonio

Medico Medicina Generale in Scandiano

Medico Palliativista

Responsabile Clinico Hospice "Casa Madonna Dell'Uliveto"
Albinea (Reggio Emilia)

Casistica personale al 30/05/18

- Numero pazienti trattati : 50
- Donne 34 (68%)
- Uomini 16 (32%)

Età media: 55.6 anni (Range 14 - 88 anni)

Scala dolore : Scala Verbale 6 item

A: Assente

ML: Molto lieve

L: Lieve

M: Moderata

F: Forte

MF: Molto forte

Scala qualità di vita (QoL): 3 item

M: Migliorata

I: Invariata

P: Peggiorata

Patologie/ Sintomi	Totale patologie
Dolore Neuropatico	17
Fibromialgia	15
Dolore Nocicettivo	14
Dolore Oncologico	5
Insonnia	4
Iper tono/Spasticità	3
SM	3
Glaucoma	2
Vomito post chemioterapia	1
Tremore	1
SLA	1
Acufene	1
Anoressia	1
Epilessia	1
Clonie	1

Dolore Neuropatico: 17 casi

- Sono comprese varie forme: Polineuropatie arti inferiori, Nevralgie Trigeminali, Dolore postoperatorio, mono/polineuropatie compressive
Dolore neuropatico centrale
- 8 casi risposta positiva
- 7 nessuna risposta
- 1 Risposta parziale caso complesso
- 1 Effetto incerto
- In 2 pazienti è stato sospeso l'oppiaceo maggiore (Targin -
Morfina e Fentanyl)
- 1 Paziente ha sospeso Lyrica + Laroxyl + Tavor

Fibromialgia: 15 casi

- 9 casi risposta positiva
- 5 Nessuna risposta
- 1 Non iniziata per costo eccessivo
- 1 Paziente ha sospeso Depalgos

Dolore nocicettivo: 14 casi

Comprende forme artrosiche, post-chirurgiche, dolori cronici aspecifici

- 7 casi risposta positiva
- 4 nessuna risposta
- 2 Effetto incostante
- 1 Paziente ha ridotto ossicodone
- 1 Non iniziata per costo eccessivo

Dolore oncologico: 5 casi

- 3 Casi risposta positiva
 - *1 Paziente con cannabis fino al decesso
 - *1 Paziente ha risposto fino alla comparsa di occlusione intestinale
 - * 1 Paziente la sta continuando in terapia attiva
- 1 Nessuna risposta ma non ha risposto a nessun antalgico ma solo a sedazione palliativa
- 1 Non iniziata per costo eccessivo

Patologie Varie

- 4 Casi Insonnia : tutti con risposta positiva
- 3 SM: 1 Risposta positiva + 2 Negative
- 3 Casi Ipertono 3 : Tutti risposta positiva
- Glaucoma 2 casi: 1 Riduzione tono - 1 nessun beneficio
- SLA: 1 con esito positivo

Patologie Varie

- Vomito postchemioterapia : 1 Caso. Risultato positivo
- Anoressia 1 caso: Nessun risultato
- Acufene 1 Caso: Risultato positivo
- Epilessia 1 caso: Risoluzione crisi
- Clonie 1 caso: scomparsa Clonie

Terapia isolata o in associazione

- 32 pazienti terapia in associazione



- 15 pazienti come terapia singola



Effetti collaterali: 17 (24%)

Sospensione terapia: 8 Pazienti

6 Intontimento/Difficoltà concentrazione

2 Agitazione insonnia

NON SOSPENSIONE TERAPIA:

1) Allucinazioni

2) Lieve Sonnolenza

3) Nausea

4) Agitazione

5) Bruciore cavo orale

**6) Intontimento/Difficoltà
concentrazione**

Risolti con Bedrocan + FM2 o Bediol

3 Pazienti non hanno iniziato la terapia per costo eccessivo

Sospensione per inefficacia

10 Pazienti :20% dei trattati

Inefficacia totale

10 pazienti per Inefficacia

3 Non Inizio per costo eccessivo

8 Sospensione per effetti collaterali

21 pazienti = 42% dei trattati

Qualità di vita

- ❖ **Migliorata : 23 pazienti (46% dei trattati)**
- ❖ **Peggiorata per effetti collaterali: 9 pazienti (18% dei trattati)**
- ❖ **Invariata: 17 pazienti (34 % dei trattati, compresi i 3 pazienti che non l'hanno iniziata per costo)**
- ❖ **Incerta: 1 paziente (2% dei trattati)**

Formulazioni

- 1 caso bustine per tisana e bustine da utilizzare con inalatore
- 1 caso compresse decarbossilate
- Tutti gli altri casi utilizzato le gocce sublinguali
- Dosaggi : da 4 mg a 71 mg