Effetti avversi dei cannabinoidi di uso terapeutico

Data 25 maggio 2009
Categoria scienze_varie

L'uso terapeutico a breve termine di cannabinoidi non è associato ad un aumento del rischio di eventi avversi gravi. Attualmente, non sono disponibili studi clinici che permettano di analizzare gli eventi avversi nel trattamento cronico.

La cannabis (Cannabis sativa) è una droga vegetale, con una prevalenza d'uso mondiale (calcolata come uso ricreazionale almeno una volta all'anno) pari a 160 milioni. La cannabis ed i suoi derivati sono tuttavia anche utilizzati per le loro proprietà terapeutiche da migliaia d'anni.
Questo studio è stato condotto in Canada dove, più che in ogni altro Paese, sono in commercio 4 diversi derivati della cannabis (*).

È infatti possibile trovare: estratti della cannabis come spray oromucosale, che contengono il delta-9-tetraidrocannabinolo ed il cannabidiolo; il nabilone ed il dronabinolo, derivati sintetici del delta-9-tetraidrocannabinolo e la cannabis come tale.
Il dronabinolo ed il nabilone sono indicati per il trattamento dell'emesi da chemioterapia, il dronabinolo per l'anoressia associata all'HIV, le formulazioni oromucosali di delta-9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo per il dolore neuropatico nella sclerosi multipla e nel cancro. In aggiunta agli impieghi approvati dei cannabinoidi, l'uso terapeutico del fumo di cannabis è considerevole: è stato riportato che il 10-20% dei pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore cronico non neoplastico, HIV/AIDS ed epilessia fuma cannabis a scopo terapeutico. L'efficacia di queste sostanze nelle diverse patologie elencate è stata dimostrata in studi clinici controllati e randomizzati (RCT) tuttavia, alla luce del crescente interesse sull'uso terapeutico di queste sostanze, diventa importante valutare il loro profilo di sicurezza.

Questa revisione sistematica riporta il profilo degli eventi avversi osservati nei diversi studi che hanno utilizzato preparazioni a base di derivati naturali della cannabis per uso terapeutico, allo scopo di creare un database degli eventi avversi noti a disposizione dei medici, delle Agenzie regolatorie e del pubblico. Gli autori, inoltre, hanno cercato di valutare criticamente la qualità degli studi clinici pubblicati, al fine di dare dei suggerimenti sulla conduzione di studi successivi in merito alla sicurezza di queste sostanze.

La strategia di ricerca adottata è stata complessa, eseguita mediante ricerche bibliografiche nel periodo gennaio 1966-ottobre 2007, con diverse parole chiave in diverse banche dati (Ovid MEDLINE, PsycINFO, EMBASE). Sono stati inclusi: gli RCT che valutavano la sicurezza e l'efficacia della cannabis solo se gli eventi avversi erano riportati e quantificati; gli studi osservazionali in cui era prevalente l'esposizione alla cannabis e il cui esito misurato era la sicurezza; i case report solo se venivano descritti gli eventi avversi negli esposti alla cannabis. Sono stati esclusi gli studi nei quali: 1) la cannabis era usata in associazione ad altri agenti; 2) venivano usati derivati sintetici (es. nabilone, levonanatradolo); 3) venivano studiati gli effetti del trattamento della dipendenza da cannabis o della sua sospensione; 4) venivano studiati gli effetti della cannabis sui comportamenti sociali o sui livelli di diversi ormoni. Sono stati esclusi anche gli studi preclinici, sulla farmacocinetica e farmacodinamica.
Gli studi selezionati sono stati classificati in base all'impiego della cannabis (terapeutico o ricreazionale) e al disegno. In questa revisione sono stati valutati solo gli studi clinici sulla sicurezza dei cannabinoidi utilizzati per uso terapeutico. Due revisori indipendenti hanno valutato la qualità metodologica degli studi clinici in accordo con la scala proposte da Jadad (Control Clin Trials 1996; 17: 1-12) e da Downs e Black (J Epidemiol Community Health 1998; 52:377–84)**.

Dopo una complessa analisi dei dati ottenuti, dei 1720 articoli identificati dalla ricerca bibliografica iniziale, 1456 sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione e di esclusione della revisione. Sono stati aggiunti altri 57 studi clinici ricavati dalle voci bibliografiche degli articoli selezionati ed un articolo ancora in corso di stampa, per un totale di 321 studi sulla sicurezza dell'uso della cannabis. Il 90,3% di questi studi (n=290) sono stati poi esclusi in quanto riguardavano l'uso di cannabis come sostanza stupefacente di uso occasionale. Sono stati, quindi, valutati i dati dei rimanenti 31 studi (23 RCT e 8 studi osservazionali) sulla sicurezza dei cannabinoidi per uso terapeutico.
Il numero totale dei soggetti esposti a cannabinoidi era di 1932 mentre il totale dei controlli (placebo o terapia standard) è stato di 1209 soggetti. La durata dell'esposizione variava da 8 ore nel caso di uno studio con 12 volontari sani a 37 settimane in uno studio con 611 pazienti affetti da sclerosi multipla, con una mediana di 2 settimane. Con l'eccezione di uno studio su 12 volontari sani, tutti i soggetti coinvolti negli studi hanno ricevuto delta-9-tetraidrocannabinolo o delta-9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo per via orale o delta-9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo come spray orale per trattare sintomi legati alla loro condizione patologica. Non sono stati inclusi studi che comportavano l'uso di cannabinoidi per via inalatoria (fumo) perché non venivano quantificati gli eventi avversi.

Negli RCT, in totale sono stati osservati 164 eventi avversi seri nei pazienti trattati con cannabinoidi rispetto a 60 nel gruppo di controllo, con una differenza statisticamente non significativa (RR 1,04, 95% CI 0,78-1,39). Gli eventi avversi sono stati a carico dell'apparato respiratorio (16,5%, dispnea e polmonite), dell'apparato gastrointestinale (16,5%, vomito e diarrea), del sistema nervoso (15,2%, ricadute della sclerosi multipla e convulsioni), mentre disturbi a carico del sistema nervoso sono stati osservati nel gruppo controllo (30%, ricadute della sclerosi multipla e convulsioni).

Per quanto riguarda i pazienti deceduti nel corso degli studi, sono stati 15 nei gruppi trattati (3 per polmonite, 1 per

carcinoma della cervice uterina, 1 per convulsioni, 10 non specificate) e 3 nel gruppo controllo (1 per polmonite, 1 per ischemia miocardica, 1 non specificato); la differenza tra i gruppi nel tasso di mortalità non è stata statisticamente significativa.

L'incidenza media di eventi avversi non seri è stata significativamente maggiore fra i trattati con delta-9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo sotto forma oromucosale (RR 1,88, 95% CI 1,48-2,39) rispetto al delta-9-tetraidrocannabinolo orale (RR 2,18, 95% CI 1,59-2,99) e l'evento più frequentemente riportato era rappresentato da vertigini e capogiri, anche se è stata osservata una grande variabilità tra i diversi studi. Non sono state invece riportate differenze statisticamente significative nel caso della somministrazione per os di delta-9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo (RR 1,31, 95% CI 0,88-1,96).

Negli 8 studi osservazionali, senza gruppo di controllo, sono stati riportati 39 eventi avversi seri e 3353 eventi non seri; in entrambi i casi, gli eventi più frequenti erano a carico del sistema nervoso e disordini di tipo psichiatrico. Tuttavia, non era stata eseguita la correzione dei risultati in funzione dei cosiddetti "fattori confondenti" quali fumo, alcol o l'uso di altre sostanzestupefacenti.

Nella discussione, gli autori sottolineano che i risultati ottenuti sull'incidenza di eventi avversi osservati in seguito all'uso terapeutico di cannabinoidi non possono essere estesi anche alla cannabis come sostanza stupefacente per uso occasionale, in quanto la quantità di sostanza utilizzata, la via di somministrazione scelta e la presenza di comorbidità sonodiverse.
Infine, gli autori sottolineano che questa revisione dovrebbe stimolare nuovi RCT con un elevato numero di pazienti, per evidenziare la sicurezza dell'uso terapeutico dei cannabinoidi.

L'articolo è accompagnato da un editoriale nel quale, pur osservando che i risultati riportati dimostrano l'assenza di eventi avversi gravi in seguito all'uso a breve termine (2 settimane) di cannabinoidi negli studi clinici finora pubblicati, sono tuttavia essenziali altri studi per evidenziare l'incidenza di eventi avversi gravi nel caso di un trattamento cronico, come si potrebbe ipotizzare nella terapia della sclerosi multipla o del dolore cronico non neoplastico. È noto, infatti, che l'uso cronico della cannabis come sostanza stupefacente ha dimostrato un aumento del rischio di sviluppo di psicosi, del rischio cardiovascolare e un incremento dell'incidenza di tumori, oltre alla possibilità di sviluppare dipendenza. Sono quindi necessari RCT su cannabinoidi per uso terapeutico, utilizzati in modo cronico per evidenziare se anche in questo caso, la quantità di sostanza utilizzata, la via di somministrazione scelta e la presenza di comorbidità possono influenzare l'insorgenza di eventi avversi.

L'analisi dei dati finora a disposizione dimostra che l'uso terapeutico a breve termine di cannabinoidi non è associato ad un aumento del rischio di eventi avversi gravi. Attualmente, non sono disponibili studi clinici che permettano di analizzare gli eventi avversi nel trattamento cronico. Sono quindi necessari altri RCT per evidenziare la sicurezza dell'uso terapeutico dei cannabinoidi.

(*) In Italia: nell'aprile del 2007 (G.U. 98 del 28 Aprile 2007), il Ministero della Salute ha riclassificato i principi attivi a base di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), di trans- delta-9-tetraidrocannabinolo (dronabinolo) ed il nabilone dalla Tab. I del Decreto del Presidente della Repubblica n. 309/1990 ("sostanze con forte potere tossicomanigeno ed oggetto di abuso") alla Tab. II (sostanze che hanno attività farmacologica e pertanto sono usate in terapia in quanto farmaci).
Attualmente non sono disponibili in Italia formulazioni commerciali registrate, basate su principi attivi e su derivati di sintesi della cannabis. Nelle farmacie ospedaliere è consentita l'importazione di tali medicinali dall'estero purché abbiano acquisito la prescrizione medica, l'assunzione di responsabilità del medico e l'autorizzazione all'importazione concessa dall'Ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute.

L'uso di questi farmaci è indicato nella spasticità secondaria a malattie neurologiche, nella nausea e nel vomito non sufficientemente controllati indotti da chemioterapia o radioterapia, nel dolore cronico neuropatico. Possono essere importati solo nei casi in cui i farmaci già disponibili si siano dimostrati inefficaci o abbiano dimostrato un'efficacia inadeguata al bisogno terapeutico del paziente.
La certificazione medica ha una validità di sei mesi e la prescrizione (ricetta non ripetibile) di trenta giorni. Il percorso terapeutico proposto prevede che la fase di inizio del trattamento si possa effettuare in ambito ospedaliero, poiché gli effetti attesi sono condizionati dalla risposta individuale. In tal caso i farmaci possono essere acquistati dalla farmacia ospedaliera e posti a carico del Servizio sanitario regionale. Il paziente in trattamento cronico può proseguire il trattamento domiciliare presentando alla farmacia ospedaliera coinvolta ogni mese una nuova ricetta redatta dallo specialista.

*** La "checklist di Downs and Black" misura la qualità di uno studio in termini di report, validità esterna, validità interna (la presenza di errori nel disegno o di fattori confondenti) e la potenza dello studio, con un valore massimo pari a 29 (qualiy index QI).*

Lo "Jadad score" è usato come 'gold standard' per valutare la qualità metodologica dello studio. Sono 7 domande, le prime 5 indicano la buona qualità del lavoro, le ultime 2 la bassa qualità del lavoro e devono essere sottratte alla valutazione finale. Il massimo punteggio raggiungibile è 5.



Dottoressa Sandra Sigala

Riferimenti bibliografici

Wang T et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ 2008; 178: 1669-77
Degenhardt L, Hall WD. The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana. CMAJ 20008; 178:1685-86.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]