

tratto da: <http://www.cgil.it/org.diritti/fuoriluogo/Rapporto.htm>

USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS

IL RAPPORTO DELLA CAMERA DEI LORD

Introduzione di Paolo Crocchiolo Pag. I

Capitolo 1: introduzione Pag. 1

Capitolo 2: storia dell'uso della cannabis Pag. 3

Capitolo 3: farmacologia della cannabis e dei cannabinoidi Pag. 6

Capitolo 5: uso terapeutico della cannabis e dei cannabinoidi Pag. 10

Capitolo 7: modifiche della legislazione sull'uso terapeutico e sulla ricerca Pag. 28

Capitolo 8: il parere del comitato Pag.37

INTRODUZIONE

In un suo recente articolo, Noam Chomsky definiva l'attuale margine di autonomia della Gran Bretagna rispetto agli Stati Uniti paragonabile a quello dell'Ucraina rispetto all'ex Unione Sovietica. Anche nel campo delle droghe, in effetti, Tony Blair, nel suo isterico furore proibizionista, sembra volersi distinguere come "più presidenzialista del presidente (americano)" e paladino, almeno in questo settore, del mercato il più nero possibile nel contesto, invece, di un mercato il più libero possibile nel settore di tutti gli altri beni ed, ahimè, servizi (vedi, ad es., i trasporti).

Tanto più rilevante ed in controtendenza appare il pregevole studio sugli usi

terapeutici della cannabis intrapreso e portato a compimento dalla Camera dei Lord inglese, tradizionalmente conservatrice e non certo incline a qualsiasi forma d'indulgenza verso le droghe etichettate come illecite. D'altra parte, un gran numero di esperti ed una crescente fetta di opinione pubblica internazionale reclama da tempo, soprattutto a partire dagli anni '90, la legalizzazione delle droghe attualmente confinate nell'illegalità, ed in particolare della cannabis. E ciò per vari motivi, tra i quali la loro utilizzazione in campo terapeutico, collaudata peraltro ormai da millenni, non è neppure il più rilevante: sempre più infatti emerge come motivazione principale della legalizzazione il suo immediato tradursi in fattore decisivo di riduzione del danno, inteso sia in senso biologico che sociale. Ma anche la motivazione "in positivo" della legalizzazione, ossia l'indiscutibile valore terapeutico di queste sostanze, ed in particolare della meno tossica fra di esse, la cannabis appunto, sta emergendo con una sua considerevole forza di persuasione, anche fra le frange più conservatrici della popolazione.

Il rapporto steso dalla Commissione, ispirato ad un sostanziale equilibrio fra le opposte argomentazioni, appare tener conto di queste pressioni e, nelle sue conclusioni, non manca in effetti di sottolineare la necessità di procedere ad una sia pur cauta revisione politico-legislativa, se non altro nel campo dell'impiego terapeutico della cannabis e dei suoi derivati. Da qui scaturisce il pressante invito alle autorità governative competenti ad adeguare, se non altro, la legislazione ad una realtà di fatto che nella pratica si va sempre più diffondendo. Una delle motivazioni principali, infatti, è proprio quella di non permettere che cadano in discredito leggi ormai anacronistiche che paradossalmente trasformano in reati penalmente perseguibili pratiche terapeutiche di scarsa se non nulla tossicità e di sospetta...efficacia!

Il rapporto, di cui qui presentiamo ampi stralci, dopo aver sinteticamente passato in rassegna nella parte iniziale la storia millenaria dell'uso della cannabis e le sue proprietà farmacologiche, illustra nei dettagli le sue virtù terapeutiche, e soprattutto la sua capacità di alleviare significativamente le sintomatologie, talora anche minacciose per la sopravvivenza come gli spasmi muscolari e l'anoressia ribelle agli altri trattamenti, che caratterizzano patologie gravi come l'AIDS o la sclerosi multipla. La parte conclusiva affronta poi i complessi problemi medico-legali connessi all'auspicata ricerca medica e tenta, sia pur faticosamente, di delineare un possibile percorso legislativo capace di superare la situazione d'impasse in cui essa versa attualmente.

Dalle pagine del rapporto, nonostante le sue conclusioni non appaiano dunque sfavorevoli ad una qualche forma di cauta legalizzazione della cannabis per uso terapeutico, emergono tuttavia alcuni elementi contraddittori, che a mio avviso meritano di essere messi in evidenza, proprio in quanto spia di una mentalità ancora largamente diffusa, improntata alla perdurante confusione fra i tre livelli biomedico, morale e legislativo, che in un'analisi corretta, obiettiva, "scientifica" insomma come pretende di essere, andrebbero tenuti invece rigorosamente distinti. Varie prese di posizione riportate nel rapporto risentono infatti in maniera abbastanza trasparente di questa mentalità moralista e rigidamente legalitaria, che rasenta il ridicolo quando,

pur mantenendosi sempre su un piano astrattamente teorico, colpevolizza il piacere eventualmente connesso all'assunzione della cannabis e mette su un piatto della bilancia la gravità e l'intensità della sofferenza da alleviare e sull'altro il "prezzo" da pagare in termini di un possibile, se pur effimero, senso di (colpevole) ebbrezza o "godimento" (intrinsecamente perverso?!). Ci si chiede se ancor oggi sia possibile che medici, condizionati, sia pur inconsapevolmente, da pregiudizi moralistici, debbano essere liberi, non già di pensare che il piacere è un peccato, che la sofferenza fisica eleva lo spirito ed aiuta ad espiare le proprie colpe e che quindi sia sbagliato annullarla o forse anche solo alleviarla, ma anche di imporre tali convinzioni ai propri pazienti senza alcun riguardo per le scelte morali, eventualmente discordanti, di questi ultimi. Questo "puritanesimo farmacologico" di operatori sanitari che, più che occuparsi del benessere psicofisico del paziente attenendosi scrupolosamente ai dati scientifici e prescindendo dai loro risvolti morali e legislativi, sembrano preoccuparsi della salvezza della sua anima, richiama alla mente la concezione "veteroreligiosa" del sesso come "triste necessità", da viveri idealmente in assenza di piacere - un'aberrazione cervelletica in stridente contrasto con quella realtà biologica evolutiva e con la conseguente selezione naturale, che hanno permesso la stessa sopravvivenza della nostra come delle altre specie.

In questa chiave di lettura mi sembrano potersi interpretare le sottili e prolisse disquisizioni politico-legislative e biomedico-filosofiche, condizionate e distorte alla radice dal dogma proibizionista - quasi che la legge "per magia" potesse influenzare gli effetti biologici dei farmaci -, su sostanze marchiate comunque dal pregiudizio (per gli altri medicinali, anche se gravati da seri effetti collaterali, non ci si chiede mai se siano moralmente prescrittibili!), nonché il conseguente balletto di proposte legislative di spostamenti dalla 1° alla 2° Tabella (e viceversa) a seconda delle Convenzioni nazionali ed internazionali ispirate alle varie visioni politiche, culturali e religiose prevalenti nella classe dirigente e nell'opinione pubblica dei momenti storici corrispondenti alla loro adozione ed entrata in vigore. E' anche esasperante, oltre che paradossale, il **circolo vizioso** che attanaglia tutto il rapporto, derivante dal **rifiuto di legalizzare sostanze che non siano state preventivamente provate efficaci** mediante sperimentazioni cliniche controllate, e l'**impossibilità** (o quanto meno l'enorme difficoltà) pratica **di condurre sperimentazioni** cliniche controllate **su sostanze che non siano state preventivamente legalizzate**.

Sia per i pazienti, che per gli utenti ed il pubblico in generale, sarebbe forse più utile, invece di essere obbligati a districarsi in questo confuso ginepraio bio-legal-moral-politico-emotivo legato ad un pregiudizio dogmatico che condiziona e distorce ideologicamente il discorso scientifico, poter scegliere liberamente e consapevolmente come rapportarsi o non rapportarsi a queste sostanze sulla base di un'informazione corretta, semplice, chiara e trasparente.

Paolo Crocchiolo

Roma, ottobre 1999

- **CANNABIS:**

I DATI SCIENTIFICI E MEDICI

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1. La cannabis è stata usata per migliaia di anni in medicina nei Paesi del Medio ed Estremo Oriente e per centinaia di anni a scopo voluttuario nel Vicino Oriente ed in India; per almeno due millenni, inoltre, è stata impiegata a scopi terapeutici, anche in Occidente. In Europa e Nord America, tuttavia, l'uso terapeutico della cannabis è andato scemando nel corso del nostro secolo, sia per la mancanza di preparazioni a dosi fisse dell'estratto della pianta, che per la variabilità del suo tasso di assorbimento per via orale, nonché per lo sviluppo di farmaci più potenti ed affidabili rivolti al trattamento delle patologie per le quali la cannabis stessa veniva usata.
2. Nel corso degli anni '60 e '70 di questo secolo si è assistito ad un notevole incremento del fumo della cannabis in Europa e negli Stati Uniti, laddove cioè tale modalità di assunzione era largamente sconosciuta. Il consumo voluttuario della cannabis è andato poi progressivamente aumentando negli anni più recenti, in particolare tra i giovani. Il suo uso terapeutico nel Regno Unito è stato vietato nel 1973; ciononostante, la cannabis oggi è la più diffusa delle droghe illegali.
3. Durante gli anni '80 e '90 si è assistito ad un rinnovato interesse per la potenziale utilizzazione terapeutica della cannabis e dei suoi derivati. Un consistente numero di pazienti affetti da svariate patologie ricorrono all'automedicazione illegale del prodotto e sono convinti di trarne beneficio, benché manchino tuttora dati scientifici conclusivi al riguardo. Ciò ha portato a rinnovati appelli per rendere disponibile la cannabis a scopi terapeutici.
4. In Gran Bretagna questo dibattito ha indotto numerosi comitati di esperti ad esaminare i dati medici e scientifici favorevoli o contrari a tale proposta. La British Medical Association (BMA) ha pubblicato un rapporto sull'argomento nel 1997. Il Ministero della Sanità ha recentemente commissionato, su richiesta dell'Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD), tre revisioni bibliografiche sulla cannabis, che noi abbiamo letto (dal 9 giugno erano disponibili nella Biblioteca della Camera dei Comuni). Sono stati pubblicati, inoltre, rapporti sull'argomento del National Institute of Health degli Stati Uniti e dell'American Medical Association.
5. Alla luce di questo aumentato interesse per la cannabis, ed in particolare del rapporto della BMA, abbiamo deciso di esaminare i dati medici e scientifici allo scopo di valutare l'opportunità di allentare alcune delle attuali restrizioni riguardanti l'uso terapeutico della cannabis. Abbiamo anche valutato se il perpetuarsi della proibizione dell'uso ricreativo della stessa sia giustificabile in base ai dati scientifici sui suoi effetti collaterali in nostro possesso. L'uso

ricreativo della cannabis investe anche altre problematiche oltre agli effetti collaterali della droga; tali problematiche, però, esulano dal nostro mandato che è quello di "rivolgere la nostra attenzione alla scienza ed alla tecnologia", e rientrano piuttosto nel campo della giurisdizione, della sociologia e persino della filosofia, e pertanto non le abbiamo prese in considerazione. Né abbiamo affrontato il problema se la cannabis rappresenti un punto di passaggio ovvero una tappa verso altre droghe più pericolose, ma ci siamo limitati rigorosamente a studiare la sola cannabis.

Capitolo 2: Storia dell'uso della Cannabis

1. Il più antico riferimento conosciuto alla cannabis è stato rinvenuto in certe tavolette assire del settimo secolo a.C., il che significa che questa sostanza è stata usata per almeno 2600 anni. Analogamente a molte altre erbe, essa è stata impiegata a scopi terapeutici per una vasta gamma di patologie, soprattutto in Asia e nel Medio Oriente. La moderata euforia che essa induce ne ha incoraggiato l'uso voluttuario, forse principalmente nei Paesi in cui l'Islam vietava il consumo di alcolici.
2. Nella farmacopea occidentale essa è citata per la prima volta nell'Erbario di Dioscoride, attorno al 60 d.C., ed in séguito in tutti gli erbari successivi. Nel XVI secolo si registra un notevole risveglio dell'interesse per la cannabis, con un fiorire di rapporti scritti su di essa e sulle sue indicazioni da una schiera di viaggiatori reduci dall'Oriente; nel frattempo raddoppia il numero dei possibili usi della canapa indicati negli erbari. In Inghilterra, l'erbario di John Gerard (1597) la raccomanda per "eliminare la flatulenza ed essiccare il seme" e cita Dioscoride che ne suggerisce l'uso per lenire il dolore dell'otite e per il trattamento dell'itterizia. Nicholas Culpeper, nel suo erbario (1653) dà le stesse indicazioni per l'uso dei semi della cannabis e raccomanda inoltre il decotto delle sue radici, in quanto esso "allevia le infiammazioni, riduce il male della gotta, i rigonfiamenti e i noduli articolari, il dolore delle anche..."
3. In questi ed altri vecchi erbari, ogni medicina veniva consigliata per usi molteplici, spesso in assenza di reali giustificazioni, e solo molto gradualmente si affermarono concezioni più critiche. Così, ancora nel 1788, il *New Edinburgh Dispensatory* elencava tre quarti delle voci di Dioscoride, benché escludesse la maggior parte dei prodotti di origine animale. Erano stati eliminati certi rimedi esotici come la "raschiatura di dente d'elefante", la "limatura di pareti di palestra" e, di particolare interesse per la cura della malaria quartana, "sette scarafaggi con carne e fagioli". L'esclusione dei prodotti animali e della maggior parte di quelli minerali fece sì che l'edizione del 1788 del *New Dispensatory* consistesse principalmente di rimedi erboristici. Per altri 150 anni ci furono pochi cambiamenti, e la Farmacopea Britannica del 1914 comprendeva ancora la maggior parte delle voci contenute nel volume del 1788. Ma la situazione era sul punto di cambiare radicalmente con l'avvento della chimica farmaceutica di sintesi.

4. Nel frattempo, nel 1833 Samuel Carey, nel suo *Supplemento alla Farmacopea e Trattato di Farmacologia*, suggeriva che la cannabis potesse essere usata per fare "una gradevole bevanda intossicante". Si tratta, almeno per quanto riguarda la Gran Bretagna, dell'unico riferimento alla cannabis quale sostanza voluttuaria giuntoci da quell'epoca.
5. La cannabis fu reintrodotta nella medicina britannica nel 1842 dal Dr. W O'Shaughnessy, un chirurgo dell'esercito che aveva svolto servizio in India. Nell'era vittoriana essa fu largamente usata per una gran varietà di malattie, tra cui gli spasmi muscolari, i dolori mestruali, i reumatismi, le convulsioni tetaniche, la rabbia e l'epilessia; fu anche impiegata per favorire le contrazioni uterine durante il parto e come sedativo ed ipnoinducente. Si dice che fosse usata dalla regina Vittoria contro i dolori mestruali, benché di ciò non esista una prova effettiva: è certo, però, che Sir Robert Russell, suo medico personale per tanti anni, scrisse molto sulla cannabis, raccomandandola in particolare per la dismenorrea. Non veniva aspirata con il fumo, bensì somministrata per bocca, generalmente sotto forma di tintura (estratto alcolico). Gli estratti di cannabis solevano anche essere incorporati in un gran numero di specialità medicinali.
6. "La gente in quell'epoca era ormai consapevole che (la cannabis) era un farmaco dagli effetti imprevedibili" (Edwards Q 26). L'avvento di una schiera di nuovi e migliori farmaci sintetici portò all'abbandono di molti vecchi rimedi erboristici, tra cui la cannabis. Così, nella Farmacopea Britannica del 1932, non meno di 400 rimedi erboristici erano stati omessi, tra cui la cannabis, l'estratto di cannabis e la tintura di cannabis - anche se tutti e tre rimanevano nel Codice Farmaceutico Britannico del 1949.
7. Fino al 1968, nel Regno Unito i medicinali (a parte quelli considerati pericolosi) erano sottoposti unicamente al controllo delle farmacopee, che recavano l'indicazione dei parametri di qualità relativi alla preparazione dei farmaci. Nel 1968, in seguito alla tragedia della talidomide, fu emanato il *Medicines Act*, che conferiva al governo il potere di concedere licenze ed autorizzazioni alle imprese farmaceutiche, ai singoli prodotti ed alle sperimentazioni cliniche. Esso istituiva anche la Commissione Medica ed il Comitato di Controllo sui Farmaci, con funzioni consultive nei confronti del governo. I farmaci già esistenti ottennero il "diritto di licenza". Attualmente, il potere di registrazione viene esercitato dalla Medicines Control Agency (MCA). Un medico può peraltro prescrivere un farmaco non registrato, ovvero un farmaco registrato per un'indicazione diversa (*off-label*), ma così facendo se ne assume tutte le responsabilità e rinuncia al beneficio della sorveglianza degli effetti collaterali che viene attuata nei confronti dei farmaci autorizzati mediante il sistema della *yellow card*.
8. L'abuso di droghe è oggetto di convenzioni internazionali dal 1912. Nel 1961 tali convenzioni furono codificate ed aggiornate dalla Convenzione Unica delle

Nazioni Unite sui Narcotici. La cannabis e la resina di cannabis furono collocate nella tabella IV della lista, che autorizzava (ma non obbligava) le parti contraenti ad adottare "speciali misure di controllo" nei confronti delle sostanze ivi elencate, ed a bandirle del tutto "eccezion fatta per quantità che potrebbero essere necessarie unicamente a scopi di ricerca medica e scientifica, ivi comprese le sperimentazioni cliniche..." (Articolo 2.5). Secondo il Ministero degli Interni (p 150), ciò rifletteva "l'opinione dell'OMS che la droga era largamente soggetta ad abuso, non aveva valore terapeutico ed era obsoleta nella pratica medica". Nel quadro del *Dangerous Drugs Act* del 1964 (successivamente ratificato nel 1965), che faceva entrare in vigore la Convenzione nel Regno Unito, la cannabis poteva ancora essere prescritta, benché soggetta a determinate restrizioni. La tintura otteneva un "diritto di licenza" in base al *Medicines Act* del 1968; i medici dunque avevano ancora il diritto di prescriberla.

9. L'abuso della droga assunse proporzioni drammatiche nel corso degli anni '60. Nel 1971 l'ONU adottò un'ulteriore Convenzione sulle Sostanze Psicotrope, ed il Regno Unito nello stesso anno emanò il *Misuse of Drugs Act*, che richiamandosi alla legge del 1965 e ad altri decreti d'attuazione, li sostituiva con una regolamentazione al tempo stesso più completa e più elastica. Il cannabinolo e i suoi derivati, ivi incluso il THC (il composto che conferisce alla cannabis le sue proprietà psicoattive - vedi Capitolo 3) apparivano ora nella Tabella I della Convenzione, e le parti interessate erano quindi obbligate a bandirli "fatta eccezione per usi scientifici e, in misura assai limitata, medici, da parte di persone debitamente autorizzate" (Articolo 7(a)). Nel 1973 i diritti di licenza concessi nel 1968 vennero sottoposti a revisione, e le originarie *Misuse of Drugs Regulations* (SI 1973 N° 797) vennero emanate in base alla Legge del 1971. Il diritto di licenza della cannabis non fu rinnovato, ed i Regolamenti collocavano cannabis, resina di cannabis e cannabinolo e suoi derivati nella Tabella 4 - che oggi corrisponde alla Tabella 1 delle *Misuse of Drugs Regulations* del 1985 (al N° 2066) - vietando in tal modo del tutto il loro uso terapeutico.
10. Secondo l'MCA, nel 1973 non esistevano "dati sufficienti" a giustificare l'uso terapeutico della tintura (Q 174), ed essa era raramente prescritta, ad eccezione dei pazienti che erano già tossicodipendenti. Il 14 gennaio 1998 il Sottosegretario di Stato alla Sanità dichiarò alla Camera dei Comuni che "essa era usata di rado e, quando lo era, era usata principalmente per i suoi effetti sedativi. Allo stato attuale l'Organizzazione Mondiale della Sanità era del parere che la cannabis non fosse più efficace di qualsiasi altra medicina disponibile sul mercato, nel trattamento delle patologie per le quali essa era impiegata; pertanto, l'uso ne veniva sospeso". Secondo il Ministero della Sanità, sussisteva anche il rischio di un suo dirottamento verso un uso ricreativo mediante prescrizioni di comodo (Q 174).

CAPITOLO 3 : FARMACOLOGIA DELLA CANNABIS E DEI CANNABINOIDI

1. La pianta *cannabis sativa* è conosciuta anche sotto il nome di hashish ed è imparentata con l'ortica e il luppolo. Cresce di preferenza nei paesi caldi, ma attecchisce anche nelle regioni temperate. Come droga voluttuaria, generalmente prende la forma di cannabis erbacea (marijuana), che consiste nelle foglie e nelle corolle dei fiori essiccate, o nella resina di cannabis (hashish), che è la resina secreta da foglie e fiori, comprimibile in blocchi.
2. La famiglia degli alcaloidi chimicamente affini a 21 atomi di carbonio, detti cannabinoidi, è reperibile esclusivamente nella pianta di cannabis. Esistono più di 60 cannabinoidi diversi uno dall'altro; uno di questi, il D9-tetraidrocannabinolo (THC), è il più abbondante ed è responsabile delle proprietà intossicanti della cannabis. Altri cannabinoidi presenti in discreta quantità (ad es. il cannabidiolo e il cannabinolo) non sono psicoattivi, ma si ritiene che possano modulare gli effetti del THC. Le quantità e le percentuali relative dei vari cannabinoidi presenti in ogni pianta variano da ceppo a ceppo e possono essere modificate in coltura. Per singolare coincidenza, la chimica e la farmacologia della cannabis rappresentarono uno dei principali interessi del compianto Lord Todd, allorché era attivo all'Università di Manchester negli anni '30; sicché egli divenne, tra le altre cose, il primo Presidente del Comitato Scientifico e Tecnologico della Camera dei Lord all'epoca della sua fondazione nel 1979.
3. Il THC e gli altri cannabinoidi sono liposolubili, ma non idrosolubili, il che rappresenta un limite alla formulazione dei preparati di cannabis e cannabinoidi, oltre a rallentare il loro assorbimento intestinale. D'altra parte, quando si fuma la cannabis (con uno "spinello" o con la pipa), il THC passa molto rapidamente in circolo attraverso la superficie molto estesa rappresentata dal faringe e dai polmoni. Dopo la fumata, gli effetti psicotropi del THC sono

percepibili già nel volgere di secondi e raggiungono un picco nel giro di alcuni minuti. Quando la cannabis o i cannabinoidi sono assunti per bocca, l'apice dell'effetto può non essere raggiunto per diverse ore, ma una volta verificatosi dura più a lungo. In seguito ad inalazione o ad ingestione orale, la droga persiste nel cervello più a lungo che nel sangue, cosicché gli effetti psicologici persistono per qualche tempo anche dopo che il livello di THC nel sangue ha cominciato a decrescere.

4. Il fumo di una sigaretta di cannabis rilascia in circolo oltre il 30% del THC totale. La percentuale di THC assorbita in seguito ad assunzione orale è di 2-3 volte inferiore, dato che, dopo essere stata assorbita attraverso l'intestino, la sostanza viene in gran parte metabolizzata dal fegato prima di raggiungere il grande circolo. Studi preliminari indicano che l'assorbimento in circolo può essere incrementato se il THC è somministrato per supposte rettali, poiché questa via di somministrazione rilascia la droga direttamente in circolo senza passare per il fegato.
5. Il THC, una volta entrato nel torrente circolatorio, si distribuisce in tutto il corpo e in particolar modo nel tessuto adiposo. Il lento rilascio del THC da quest'ultimo dà luogo a bassi livelli di droga nel sangue per vari giorni dopo l'assunzione di una singola dose, ma non ci sono prove che un qualsivoglia effetto farmacologico significativo persista per oltre 4-6 ore dopo inalazione o 6-8 ore dopo ingestione orale. La persistenza della droga nell'organismo e dei suoi metaboliti nelle urine può tuttavia tradursi in una positività per la cannabis delle analisi medico-legali perdurante per vari giorni o anche settimane a partire dall'ultima dose assunta. (Le implicazioni di ciò ai fini delle prove eseguite in strada sui conducenti sono considerate più oltre, al paragrafo 4.9).
6. Nelle parole del Professor Trevor Robbins, che parla a nome del Medical Research Council (MRC), "La farmacologia dei cannabinoidi è esplosa nell'ultimo decennio, aprendo tutta una serie di prospettive inedite e stimolanti" (Q 628). Una rassegna dei passi avanti compiuti è stata presentata a questo comitato dalla Royal Society e dal Dr. Roger Pertwee dell'Università di Aberdeen. E' ormai accertato che il THC interagisce con un sistema, detto cannabinoide, naturalmente presente nel corpo umano. Il THC produce i suoi effetti agendo sui recettori del sistema (vedi Riquadro 1). Sono stati identificati due tipi di recettore cannabinoide: il recettore CB1 ed il recettore CB2. I recettori CB1 sono presenti sui neurociti encefalici e spinali così come in certi tessuti periferici (i.e. tessuti extracerebrali); i recettori CB2 si trovano principalmente sulle cellule del sistema immunitario ma non nel cervello.
7. Resta da stabilire la funzione svolta dai recettori CB1 e CB2 nel determinismo dei vari effetti della cannabis nel complesso dell'organismo. Dagli animali da esperimento sappiamo che, tra gli effetti dei cannabinoidi mediati dai recettori CB1 vi sono l'alleviamento del dolore, alterazioni della memoria e del controllo dei movimenti, l'abbassamento della temperatura corporea e una riduzione dell'attività intestinale. Dato che i recettori CB1 sono, che si sappia, gli unici

presenti nel sistema nervoso centrale, si ritiene che siano essi i responsabili degli effetti intossicanti del THC. Poco si sa invece sul ruolo fisiologico del recettore CB2, di più recente scoperta; esso sembra comunque coinvolto nella funzione di modulazione del sistema immunitario.

Riquadro 1: Farmacologia della cannabis - Terminologia

Come per molte altre droghe, gli effetti del THC si esplicano in base alla sua capacità di attivare speciali proteine dette *recettori* che si trovano sulla superficie di determinate cellule. La droga forma un legame specifico con queste proteine ed attiva una serie di processi all'interno delle cellule che inducono alterazioni dell'attività cellulare. Le droghe come il THC, capaci di "accendere" un recettore, sono dette *agoniste* rispetto a quel recettore; altre sostanze che si legano al recettore ma, invece di attivarlo, ne impediscono l'attivazione da parte degli agonisti, sono conosciute con il termine di *antagonisti* recettoriali.

Il termine *cannabinoidi* veniva usato originariamente per designare la famiglia delle sostanze chimiche naturalmente presenti nella cannabis, di cui il THC è il componente principale. Oggi, l'accezione dello stesso termine è estesa sino ad abbracciare tutte le sostanze in grado di attivare i recettori dei cannabinoidi, ovvero, sia i cannabinoidi naturalmente presenti nelle piante, che certe sostanze sintetiche (come il nabilone - vedi riquadro 4 più sotto) ed i *cannabinoidi endogeni* scoperti di recente (vedi al paragrafo 3.8 più in basso).

8. Un'altra importante scoperta recente è stata che l'organismo contiene composti naturalmente presenti ("endogeni") in grado di attivare i recettori per i cannabinoidi. I principali tra questi "cannabinoidi endogeni" sono i composti simil-lipidici arichidoniletanolamide ("anandamide") ed il 2-arichidonil-glicerolo (2-AG).
1. Queste scoperte hanno trasformato il carattere stesso della ricerca scientifica sulla cannabis, da un tentativo di chiarire i meccanismi d'azione di una sostanza psicotropa ad un'indagine su un sino ad allora sconosciuto sistema di controllo fisiologico operante nell'encefalo ed in altri organi. Benché il significato fisiologico di tale sistema permanga tuttora in gran parte oscuro, una delle azioni principali del THC e dei cannabinoidi endogeni sembra essere quella di regolare le quantità dei messaggeri chimici rilasciate dai neuroni cerebrali, modulando così l'attività del sistema nervoso centrale. La scoperta del sistema cannabinoide endogeno presenta delle implicazioni rilevanti sulla futura ricerca farmaceutica in quest'area. Alcune compagnie farmaceutiche hanno già sviluppato dei prodotti in grado di attivare (agonisti) o disattivare (antagonisti) selettivamente i recettori CB1 e CB2 (Lambert p 109 e Q 438; Pertwee Q 285). Gli agonisti del recettore CB2 potrebbero avere effetti benefici nella modulazione della risposta immune e non dovrebbero possedere alcuna proprietà psicotropa in quanto il recettore CB2 non è stato individuato nel sistema nervoso centrale. Si stanno studiando anche gli antagonisti del recettore CB1, sia come nuovi agenti terapeutici potenzialmente in grado di ridurre i deficit della memoria associati all'invecchiamento o a malattie neurologiche, che come nuovi trattamenti per la schizofrenia o altre psicosi e come anoressizzanti.
2. E' probabile comunque che la maggior parte delle indicazioni terapeutiche proposte ed attribuite presuntivamente alla cannabis, sia legata ad effetti della droga sui recettori CB1 del sistema nervoso centrale. Già negli anni '70 sono

state compiute approfondite ricerche, sia da parte del mondo accademico che dell'industria farmaceutica, per sviluppare nuove molecole di cannabinoidi chimicamente modificate capaci di separare gli effetti terapeutici desiderati dalle proprietà psicoattive di queste sostanze; sino ad ora, però, tali ricerche sono rimaste senza esito.

3. Nel frattempo, le ricerche proseguono a pieno ritmo. Il Professor Patrick Wall del St. Tomas Hospital riferisce di un'"intensa attività" in questo campo "nelle università e nei laboratori farmaceutici"; "un gran numero di cannabinoidi vengono sintetizzati ed analizzati, particolarmente dalle compagnie statunitensi" (p 31); "Viviamo in un'epoca di grandi cambiamenti" (Q 101, cfr. Q 125, Pertwee QQ 281-298 e Notcutt Q 411). Secondo il Dr. Lambert, "l'industria farmaceutica ha messo ormai a disposizione del ricercatore una vasta gamma di strumenti atti a sperimentare il sistema cannabinoide".
4. Dati recenti da studi animali rivelano che, in comune con varie droghe di "addizione" (eroina, cocaina, nicotina e anfetamine), il THC provoca la liberazione del messaggero chimico dopamina in determinate regioni del cervello dei ratti (Pertwee Q 311, Wall Q 126). Ciò è considerato importante, in quanto si ritiene che tale modalità di secrezione della dopamina sia legata alle proprietà gratificanti di queste droghe e quindi anche alle loro capacità d'indurre dipendenza.
5. Altre recenti scoperte scientifiche indicano la presenza di una connessione fra il sistema cannabinoide dell'encefalo ed il sistema oppiaceo presente in natura. La capacità del THC di provocare la liberazione di dopamina nel cervello del ratto può essere bloccata dalla previa somministrazione di naloxone, una droga che abolisce selettivamente gli effetti degli oppiacei a livello encefalico. Questo suggerisce che alcuni degli effetti psicotropi del THC e di altri cannabinoidi possano essere indirettamente mediati dalla loro capacità di attivare il sistema oppiaceo (Pertwee Q 311). Studi recenti hanno dimostrato anche che la somministrazione di THC agli animali potenzia gli effetti antidolorifici della morfina e degli oppiacei ad essa affini. Inoltre, la somministrazione di naloxone (l'antagonista degli oppiacei) ad animali preventivamente e ripetutamente trattati con un cannabinoide ha evidenziato segni fisici di astinenza; viceversa, la somministrazione di un antagonista dei cannabinoidi ad animali già eroino-dipendenti ha provocato alcuni sintomi (ma non tutti) di astinenza da oppiacei (vedi appendice 4, paragrafo 8). D'altra parte, anche se alcune delle azioni del THC possono indurre l'attivazione del sistema oppiaceo, il THC non mima gli effetti della morfina o dell'eroina, né nell'animale da esperimento, né nell'esperienza soggettiva delle persone che lo assumono.
6. Questi dati del tutto recenti potrebbero, o potrebbero non, essere rilevanti ai fini del dibattito se la cannabis induca dipendenza fisica.

Capitolo 5:

Uso terapeutico della Cannabis e dei Cannabinoidi:

revisione dei dati

1. La nostra ricerca è stata motivata principalmente dalle richieste, oggi sempre più pressanti, di una modifica dell'attuale legislazione nel senso di permettere l'uso terapeutico della cannabis, nonché di estenderlo per i cannabinoidi. Il presente capitolo esamina i dati che ci sono stati forniti riguardo gli usi terapeutici della cannabis e dei cannabinoidi, comprendendovi sia quelli correntemente impiegati che quelli proposti. E' importante operare una distinzione fra le diverse sostanze e preparazioni; ad esempio, la foglia dev'essere distinta dall'estratto di cannabis, e la cannabis intera dal THC. E' altresì importante, anche se non sempre agevole, distinguere le possibili modalità di somministrazione, ad es. mediante fumo o per ingestione orale.

Lo stato attuale dell'uso terapeutico della cannabis

2. Attualmente, l'uso terapeutico della cannabis nel Regno Unito è illegale (vedi riquadro 3), ma, ciononostante, abbastanza diffuso. Secondo il rapporto della BMA, "molti cittadini altrimenti rispettosi delle leggi vigenti - probabilmente varie migliaia" fanno uso terapeutico della cannabis al di fuori della legalità, per lo più fumandola, ma taluni anche assumendola per os. La UK Alliance for Cannabis Therapeutics (ACT) è a conoscenza di 200 cittadini del Regno Unito che hanno assunto cannabis per la sclerosi multipla (MS) (p 29); di questi, 53 hanno partecipato ad un recente studio sulla percezione degli effetti del fumo della sostanza (18) (Q 262). Scrive al proposito Clare Hodges: "E' impossibile sapere quante persone affette da MS usino la cannabis ... E' mia impressione, comunque, che la maggioranza di esse non la usi". Un'indagine condotta dalla Società per la Sclerosi Multipla ha evidenziato una percentuale vicina all'uno per cento; tuttavia, la Società ritiene trattarsi di una stima per difetto (Q 341).

RIQUADRO 3: ATTUALI CONTROLLI LEGALI

La regolamentazione della cannabis nel Regno Unito, in base al Misuse of Drugs Act del 1971, è alquanto complessa. La Tabella 2 del documento colloca nella classe B delle droghe soggette a controllo la stessa cannabis, oltre alla resina di cannabis e nella classe A il cannabinoide cannabinolo e i suoi derivati (definiti come THC e suoi omologhi alchilati in posizione 3). I reati relativi alle droghe di classe A comportano punizioni più severe. In base alla legge in questione, costituisce reato importare, esportare, produrre, fornire o possedere droghe soggette a controllo (benché non sia reato usarle); è reato anche coltivare piante di canapa, e persino concedere l'uso di locali per fumare cannabis.

Si fa spesso riferimento in questo contesto alla "Tabella 1 e Tabella 2". Si tratta di Tabelle facenti parte, non del Misuse of Drugs Act stesso, bensì delle Misuse of Drugs Regulations del 1985 (N° 2066), emanate in base al precedente. Le Tabelle da 2 a 5 comprendono droghe cui si applicano varie esenzioni; in particolare, le droghe della Tabella 2 possono essere somministrate o prescritte da un medico o un dentista (regolamento n.7), possono essere prodotte da un medico o un farmacista (regolamento n.8), possono essere fornite (regolamento n. 8) o possedute (regolamento n. 10) da varie classi di persone, tra cui medici, farmacisti e direttori di laboratori, e possono essere possedute da pazienti (regolamento n. 10). La Tabella 1 comprende invece le droghe cui non si applicano le esenzioni; la cannabis, la resina di cannabis e il cannabinolo e i suoi derivati (a parte il dronabinolo - vedi riquadro 5) compaiono nella Tabella 1.

I Regolamenti del 1985 conferiscono al Segretario di Stato il potere di concedere a chiunque la licenza di produrre, possedere o fornire qualsiasi droga soggetta a controllo, ivi compresa una droga della Tabella 1 (regolamento n. 10); di autorizzare la coltivazione di piante di cannabis (regolamento n. 12); e di approvare la concessione di locali per fumare cannabis a scopo di ricerca (regolamento n. 13).

In pratica, dunque, la legge vieta l'uso terapeutico della cannabis e della maggior parte dei suoi derivati e ne consente il possesso unicamente a scopi di ricerca su licenza del Ministero degli Interni. Due cannabinoidi psicoattivi possono essere impiegati a scopo terapeutico, il nabilone e il dronabinolo (vedi riquadri 4 e 5). Due cannabinoidi non-psicoattivi, invece, il cannabidiolo ed il cannabichromene, non sono droghe soggette a controllo, ed in teoria potrebbero essere prescritte senza licenza; al momento, comunque, nessuno lo fa.

La legislazione del Regno Unito è una delle più restrittive al mondo. Legislazioni più liberali sono vigenti, fra gli altri, nei Paesi Bassi, in Italia, Spagna, Canada, in alcuni Länder della Germania e Stati dell'Australia e degli USA.

3. L'ACT è anche a conoscenza di 50 consumatori di cannabis affetti da lesioni spinali, nonché di altri 20 con altre patologie. Un'inchiesta condotta nel 1997 dal giornale *Disability Now* tra i suoi lettori disabili ha rivelato che, fra 200 partecipanti, assumevano la cannabis 40 persone affette da MS, 40 da lesioni spinali, 35 da dorsalgia, 27 da artrite e 64 da altre patologie. Un'altra indagine riguardante 2.794 consumatori abituali di cannabis ha rivelato che 78 di essi la usavano principalmente a scopo terapeutico (p 244).
4. Ci sono inoltre pervenute testimonianze scritte (non incluse nel volume di dati pubblicato) da quattro pazienti affetti da MS (oltre a Miss Hodges) che riferiscono di un effetto benefico della cannabis sulla loro sintomatologia e chiedono di modificare la legislazione in modo da permetterne la prescrizione. Il Dr. Fred Schon, primario neurologo, descrive il drammatico miglioramento osservato, in séguito ad automedicazione con fumo di resina di cannabis, in un paziente affetto da MS che presentava in precedenza una grave ed invalidante alterazione dei movimenti oculari (p 303). Abbiamo anche raccolto testimonianze di persone che hanno usato la cannabis per combattere l'epilessia, le meningoencefaliti ed il dolore, nonché come antiemetico in séguito a chemioterapia. Altre testimonianze aneddotiche sono state fornite

dall'ACT e dal London Medical Marijuana Support Group.

5. Secondo Neil Montgomery, un certo numero di consumatori a fini terapeutici della cannabis sono, o sono stati, anche consumatori voluttuari della stessa, talché l'uso terapeutico, nel loro caso, risulta in una certa misura condizionato dalla loro esperienza ricreativa (p 132). Delle nove persone dedite all'uso voluttuario della cannabis che abbiamo incontrato, tre appartenevano a questa categoria. Un numero crescente di utenti coltiva la cannabis in proprio, "in primo luogo per evitare problemi d'impurità", ovvero acquistano all'ingrosso per assicurarsi la disponibilità delle dosi necessarie; in entrambi i casi esponendosi a sentenze più severe, se colti in flagrante, rispetto a chi acquista frequentemente modiche quantità (cfr. IDMU p 261). I consumatori a scopo terapeutico tipicamente assumono la cannabis con altrettanta frequenza, ma in dosi più piccole, degli utenti voluttuari (Q 567).
6. L'uso della cannabis a scopo terapeutico talvolta è reso possibile dalla connivenza delle professioni mediche. Clare Hodges ha fatto ricorso ad un consiglio medico prima di provare la cannabis per la sua MS, e non ne è stata dissuasa (p 27). "Oltre 50 pazienti hanno raccontato all'ACT che i loro medici avevano raccomandato loro di provare la cannabis per alleviare i loro sintomi (p 29); e 50 dei 200 partecipanti all'inchiesta di *Disability Now* hanno affermato che i loro medici sapevano ed approvavano. 100 medici fanno parte dell'associazione ACT (Q 96). La maggior parte dei malati di MS che assumono la cannabis a scopo terapeutico affermano che i loro medici sono "moderatamente favorevoli" (Q 341). Un medico, al corrente che una sua paziente usa la cannabis per alleviare i dolori, non se ne mostra preoccupato. Un altro paziente ha preso la cannabis per la sua epilessia dietro raccomandazione del suo curante. Un altro medico era contrario alla lettera che ci ha scritto il suo paziente, utente di cannabis, "per via dei progressi nel campo dei farmaci antiemetici". Secondo il Dr. William Notcutt, primario di anestesia, l'automedicazione di cannabis per il dolore è ormai diffusa, e "consigliarne l'uso può essere considerato al giorno d'oggi parte della gestione farmacologica del dolore" (p 101, Q 434). Infine, lo stesso rapporto della BMA sull'uso terapeutico della cannabis è stato occasionato da una risoluzione favorevole all'uso terapeutico di "certi cannabinoidi assuefacenti" approvata nel 1997 dal Convegno Annuale dei Rappresentanti della BMA.
7. Il governo ritiene che l'onere della prova gravi sui proponenti l'uso terapeutico della cannabis sotto forma erboristica. Non più tardi del 1 marzo 1994 l'allora Ministro degli Interni replicando ad un'interrogazione alla Camera dei Comuni affermava che "era ormai consolidato il parere negativo sull'uso terapeutico della cannabis" (HCWA 632). Da allora, la linea del governo sembra essersi un po' ammorbidita: il 2 luglio 1997 il Ministro della Sanità, on. Tessa Jowell, dichiarò che le autorità competenti stavano procedendo ad una revisione dei dati disponibili. "Allo stato attuale non esistono dati conclusivi. Il problema principale è che manca la dimostrazione scientifica che una medicina a base di cannabis sia priva di tossicità, efficace e di qualità accettabile" (HCWA 174). Il

27 ottobre 1997 l'on. Paul Flynn, rivolgendosi all'on. George Howarth, Sottosegretario di Stato al Ministero degli Interni, disse che la cannabis era già largamente usata, sia pur illegalmente, da malati di MS, paresi cerebrale e glaucoma; la risposta del Ministro fu: "Tutte le sostanze usate a scopi terapeutici devono essere sottoposte ad analisi scientifica. Se la cannabis superasse queste prove...il Ministro della Sanità...sarebbe disposto a prendere in considerazione di permetterne l'uso terapeutico. Sfortunatamente, sino ad ora non esistono dati conclusivi in questo senso" (col. 580; vedi anche HL 20 aprile 1998, WA 192, e HC 5 maggio 1998, WA 351).

8. Il Dipartimento della Sanità ha rilasciato una dichiarazione scritta dello stesso tenore: "Allo stato attuale non esistono dati sufficienti a dimostrare l'efficacia della cannabis come agente terapeutico" (p 48). Verbalmente, il Dipartimento si è spinto un po' oltre, affermando: "Riconosciamo pienamente l'importanza della ricerca in quest'area ed il suo valore potenziale, soprattutto quando è rivolta ai bisogni di pazienti cui abbiamo ben poco da offrire in alternativa" (Q 167). Sta di fatto che la MS non è l'unica patologia nei cui confronti i trattamenti convenzionali presentano effetti relativamente limitati, ragion per cui il Dipartimento ha sentito il bisogno di mettere in guardia dal rischio di una distorsione prospettica provocata dal "brivido aggiuntivo" della cannabis (Q 225).
9. Posto che il consumo di cannabis a scopo terapeutico è chiaramente in aumento a dispetto delle leggi, abbiamo chiesto ad alcuni dei nostri testimoni quale consiglio darebbero a persone che ne fanno o contemplanò la possibilità di farne uso terapeutico, ed ai loro medici. Il Dipartimento di Sanità suggerisce che i medici avvisino gli utenti sugli aspetti legali del problema, nonché sulle "limitate prove" di efficacia della sostanza. D'altra parte, "bisogna anche prendere atto che i pazienti possono scegliere di fare cose sconsigliate dai loro medici, e che anche in questo caso sussisterebbe la necessità per il medico di continuare a lavorare per assistere quell'individuo" (Q 172). Un funzionario si è spinto a rilasciare la seguente dichiarazione, sia pure in via extra-ufficiale: "Le decisioni altrui devono essere decisioni altrui" (Q 224).
10. La BMA raccomanda agli utenti di cannabis a scopo terapeutico di essere consapevoli dei rischi cui si espongono, di chiedere l'arruolamento in sperimentazioni cliniche e di discutere con i loro medici delle possibili nuove alternative terapeutiche; ma non raccomanda loro di smettere (Q 55). La Società per la Sclerosi Multipla "non incoraggia né giustifica alcun individuo a infrangere la legge" (Q 341).
11. Benché la cannabis di per sé sia illegale, nel Regno Unito certi cannabinoidi vengono correntemente usati in medicina, in ambito perfettamente legale. L'effetto anti-nausea dei cannabinoidi ha trovato applicazione clinica nella soppressione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia nei pazienti neoplastici. Quest'ultima è la sola indicazione clinica per la quale esistano dati adeguati derivanti da sperimentazioni cliniche controllate, per lo più risalenti a

studi condotti negli anni '70 con THC purificato ed il cannabinoide sintetico nabilone, un analogo del THC, che si è dimostrato altrettanto efficace della proclorperazina e di altri agenti anti-nausea disponibili a quell'epoca. In base a questi dati il nabilone ha ottenuto la registrazione e, su prescrizione medica, è disponibile per questa indicazione nel Regno Unito (vedi riquadro 4). Peraltro, secondo il Professor Malcolm Lader dell'Istituto di Psichiatria dell'Università di Londra (20) (Q 7), questo farmaco è stato poco usato. Lader ritiene che ciò sia prevalentemente dovuto al fatto che durante gli anni '80 sono stati introdotti più potenti farmaci anti-nausea, quali gli antagonisti della serotonina ondansetrone (Zofran), granisetron Kytril) e tropisetron (Navoban), oggi largamente usati in combinazione con la chemioterapia anti-cancro (cfr. Hall p 221 e Appendice 3 Paragrafo 13). Questi farmaci hanno il vantaggio, rispetto ai cannabinoidi idroinsolubili, di poter essere somministrati per via sia endovenosa che orale, e la loro efficacia raggiunge fino al 90% dei pazienti. Non sono state condotte sperimentazioni cliniche comparative dell'efficacia dei cannabinoidi rispetto agli antagonisti della serotonina (RPharmSoc p 287).

RIQUADRO 4: NABILONE

Il nabilone è un analogo del D9-THC. È stato registrato nel 1982 per uso, solo su prescrizione e solo ospedaliero, contro la nausea da chemioterapia insensibile agli altri trattamenti. È un prodotto di sintesi della Eli Lilly & Co. Ltd ed è commercializzato nel Regno Unito dalla Cambridge Selfcare Diagnostics Ltd; una confezione di 20 capsule da 1 mg (per uso orale) costa £ 102. Nel biennio 1997-1998 ne sono state vendute 5.400 confezioni. Non è un farmaco soggetto a controllo.

Secondo il Dr. Kendall dell'Università di Nottingham, il nabilone non è largamente usato per il trattamento della nausea (p 268). Il nabilone viene usato "molto raramente" nella MS - probabilmente meno della stessa cannabis (MSSoc Q 353). Peraltro, il Dr. Notcutt lo usa per il controllo del dolore all'Ospedale James Paget di Great Yarmouth - vedi al paragrafo 5.14.

12. Ciò significa che la cannabis ed i cannabinoidi sono probabilmente utili come antiemetici solo in quella modesta percentuale di pazienti che non rispondono ai trattamenti esistenti, oppure, eventualmente, nella terapia dell'iperemesi che può protrarsi per vari giorni in séguito alla chemioterapia antineoplastica, e che non risponde bene agli antagonisti della serotonina. I cannabinoidi, inoltre, sono indubbiamente efficaci come antiemetici ed ulteriori ricerche in questo campo potranno esplorare il loro impiego in combinazione con gli antagonisti della serotonina, aiutare a determinare per quali pazienti essi sono più indicati, ed esaminare le potenzialità del cannabinoide D8-THC, apparentemente meno psicoattivo, per il quale sono stati osservati incoraggianti risultati clinici preliminari (Q 74).
1. Il THC stesso (dronabinolo - vedi riquadro 5) è registrato come antiemetico negli Stati Uniti, ma non nel nostro Paese. Il rapporto della BMA, peraltro, raccomanda che si proceda anche da noi alla sua registrazione. Ciò dipenderà dalla richiesta presentata in tal senso dalla casa produttrice; nel frattempo, i medici potranno prescriberlo come farmaco non registrato, ma a loro proprio rischio.

RIQUADRO 5: DRONABINOLO

Il dronabinolo è THC. E' in commercio sotto il nome di Marinol, un D9-THC sintetico in olio di sesamo, prodotto e confezionato in capsule morbide di gelatina (per uso orale) da 2,5, 5 o 10 mg di THC. Negli Stati Uniti è registrato, sia come antiemetico, che come stimolante dell'appetito nei pazienti affetti da AIDS. Il Marinol è prodotto, negli Stati Uniti, dalla Unimed Pharmaceuticals Inc.; è notevolmente più costoso del nabilone (Notcutt Q 427). Non è registrato come antiemetico nel Regno Unito; tuttavia, nel 1995, su consiglio dell'OMS, è stato spostato dalla Tabella 1 alla Tabella 2 dei Regolamenti del 1985 (in base ad un emendamento delle Misuse of Drugs Regulations n° 2048), e può quindi essere prescritto su base nominale, secondo la definizione dei Regolamenti del 1985 (vedi riquadro 6).

In un'inchiesta condotta negli Stati Uniti nel 1997, solamente il 6 % di 1500 oncologi hanno dichiarato di aver prescritto il dronabinolo nel corso dell'anno precedente (Brett p 204, cfr. Hall p 222). Secondo la BMA, il consumo di dronabinolo nel Regno Unito è basso a causa degli ostacoli amministrativi e della disponibilità di buoni farmaci alternativi (Q 83). Secondo il Dr. Notcutt del James Paget Hospital, a Great Yarmouth (Q 422), in pratica, esso comunque non è attualmente disponibile nel Regno Unito

14. Il Dr. Notcutt sta trattando correntemente con nabilone, prescritto senza licenza, pazienti che soffrono di algie ribelli alle altre cure. Questo medico ha trattato un totale di 60 pazienti affetti da una varietà di patologie croniche algogene, tra cui la MS, diversi tipi di cancro, lesioni spinali e del sistema nervoso periferico. Il 50 % dei pazienti ha tratto beneficio dal nabilone, anche se, complessivamente, un numero significativo risulta intollerante agli effetti collaterali della droga (effetti psicoattivi sgradevoli e sonnolenza) (Q 400), talché la percentuale complessiva di successo della terapia si aggira attorno al 30% (p 104).
15. L'efficacia della cannabis nel trattamento dell'anoressia, da più parti sostenuta, non ha ancora una sua chiara spiegazione scientifica. In soggetti normali, l'assunzione di cannabis è seguita, a distanza di circa tre ore, da un incremento dell'appetito, in modo particolare per i cibi dolci (Pertwee Q 256). Tuttavia, i consumatori abituali di cannabis tendono ad assuefarsi a questo effetto e ad accusare persino una riduzione dell'appetito. Secondo il rapporto della BMA, le sperimentazioni cliniche non hanno evidenziato alcun effetto benefico del THC sull'appetito di pazienti affetti da anoressia nervosa. D'altra parte, il dronabinolo, nel corso di studi clinici controllati, ha significativamente ridotto la nausea, prevenuto ulteriori cali ponderali e migliorato l'umore di pazienti con sindromi AIDS-correlate in stadio avanzato. Basandosi su questi dati, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha concesso al dronabinolo la registrazione per il trattamento dell'anoressia associata all'AIDS; il Dr. Robson considera quest'ultima "la più stringente delle indicazioni" per le medicine a base di cannabis (Q 458).
16. Per quanto riguarda l'uso dei cannabinoidi nell'AIDS, ci si preoccupa dei possibili effetti immunosoppressivi di queste sostanze (BMA QQ 79, 80, Hall Q 742). Tali effetti potrebbero provocare danni in pazienti il cui sistema immunitario è già compromesso, anche se in realtà non vi sono dati che dimostrino alcun rapporto fra l'uso della cannabis e la velocità di progressione verso l'AIDS in uomini HIV-positivi (Robson Q 460).
17. Il rapporto della BMA raccomanda che le indicazioni ammesse per il nabilone siano allargate alla prevenzione del calo ponderale ed al trattamento dell'anoressia nei pazienti affetti da AIDS e neoplasie, e che il dronabinolo

anche nel nostro Paese sia ammesso per quest'indicazione. Come già ricordato, ciò dipenderebbe dalla richiesta del produttore; nel frattempo, i medici avrebbero la possibilità di prescriberli "off-label", assumendosene ogni responsabilità. Il dronabinolo è un farmaco soggetto a controllo, collocato nella Tabella 2 delle *Misuse of Drugs Regulations* (vedi riquadro 2); così, la prescrizione dovrebbe essere fatta su base nominale, giusta la definizione dei Regolamenti (vedi riquadro 6).

RIQUADRO 6: PRESCRIZIONE SU BASE NOMINALE

- In base al Comma 15 delle *Misuse of Drugs Regulations* del 1985, ogni prescrizione di un farmaco elencato nella Tabella 2 (o Tabella 3) dei Regolamenti dovrà:
 - "(a) essere scritta in inchiostro o in modo altrimenti indelebile, recare la firma abituale del prescrivente e la data scritta di suo pugno;
 - (b) recare, per quanto richiesto, le informazioni più sotto specificate ai paragrafi (e) ed (f), scritte di suo pugno dal prescrivente,
 - © eccettuato il caso di una prescrizione medica, specificare l'indirizzo del prescrivente;
 - (d) se scritta da un dentista, recare la dizione "unicamente per trattamento odontoiatrico" e, se scritta da un chirurgo o medico veterinario, una dichiarazione che il farmaco soggetto a controllo è prescritto per un animale o una mandria affidati alle sue cure;
 - (e) specificare il nome e l'indirizzo della persona per il trattamento della quale il farmaco viene prescritto ovvero, se è scritto da un veterinario, medico o chirurgo, il nome e l'indirizzo della persona alla quale deve essere consegnato;
 - (f) specificare la dose da assumere e
 - (i) nel caso di una prescrizione contenente la preparazione di un farmaco soggetto a controllo, la forma e, laddove indicato, la potenza della preparazione, nonché, o la quantità totale (sia in lettere che in cifre) della preparazione, o il numero (sia in lettere che in cifre) delle dosi unitarie, laddove indicato, da somministrare
 - (ii) in ogni altro caso, la quantità complessiva (sia in lettere che in cifre) del farmaco soggetto a controllo che dev'essere fornita;
 - (g) nel caso di prescrizione di una quantità totale che s'intenda somministrare a più riprese, specificare la quantità di volte in cui può essere somministrata e gli intervalli da osservare fra una somministrazione e l'altra."

Proposte di nuove indicazioni per farmaci a base di cannabis

18. A parte le patologie più sopra ricordate per le quali i cannabinoidi sono già usati nell'ambito della legge, le affezioni più frequentemente citate sono la MS ed il dolore. Taluni ne sostengono l'utilità anche nel trattamento dell'epilessia, del glaucoma e dell'asma. Riportiamo qui di séguito i dati che abbiamo raccolto per ciascuna di queste patologie.

Sclerosi Multipla

19. La Società per la Sclerosi Multipla raccoglie 35.000 degli 85.000 pazienti

complessivi che soffrono di quest'afezione nel Regno Unito. Secondo le stime della Società, oltre l'uno per cento di questi pazienti, e forse anche il 3-4 %, fanno uso illegale di cannabis per alleviare la loro sintomatologia (Q 341). Rappresentanti della Società ci hanno descritto i sintomi più frequenti della malattia. Una profonda astenia rappresenta il sintomo più comune, essendo rilevabile nel 95% dei pazienti, ed è seguita dalle turbe dell'equilibrio (84%), la miastenia (81%), l'incontinenza (76%), gli spasmi muscolari (66%), il dolore (61%) ed il tremore (35%) (Q 334). Per quanto gli interferoni (α e β) si siano dimostrati moderatamente efficaci nei casi di malattia ricorrenti-remittenti e progressivi, questi sintomi sono scarsamente controllati dai trattamenti esistenti, e non è stata ancora trovata una cura definitiva.

1. La Dr. Lorna Layward della Società per la Sclerosi Multipla, e il Dr. Pertwee hanno analizzato per noi i risultati delle sei sperimentazioni cliniche pubblicate sulla cannabis ed i cannabinoidi nella MS. Le sperimentazioni hanno riguardato un piccolo numero di pazienti (complessivamente, 41 soggetti in tutto il mondo), ma alcuni risultati positivi sono stati evidenziati, soprattutto per gli spasmi, il dolore ad essi associato, il tremore ed il controllo della vescica urinaria (QQ 262, 372). Il Dr. Pertwee ha preso parte allo studio, più sopra menzionato, sulla percezione soggettiva degli effetti della cannabis nella MS: in un'inchiesta condotta per corrispondenza su 112 pazienti affetti da MS in automedicazione con la cannabis nel Regno Unito e negli Stati Uniti, oltre il 90% ha riferito effetti benefici sulla spasticità, e molti anche una riduzione del dolore ed un miglioramento del controllo urinario (Q 262).
2. La Dr. Layward e il Dr. Pertwee facevano riferimento a risultati di sperimentazioni su animali, che offrono un supporto scientifico per l'uso della cannabis e dei cannabinoidi nel trattamento della MS. Inducendo nel topo una malattia MS-simile (l'encefalomielite sperimentale autoimmune), basse dosi di cannabinoidi alleviano il tremore muscolare osservato in questi animali. I cannabinoidi inoltre sopprimono i riflessi spino-midollari nell'animale da esperimento (QQ 262, 356).
3. E' ovvio chiedersi se gli effetti benefici della cannabis riferiti dai pazienti con MS non siano semplicemente attribuibili al senso di benessere provocato dalle proprietà inebrianti della droga. Clare Hodges sostiene che la cannabis allevia moltissimo i suoi sintomi somatici, in particolare i disturbi alla vescica, alla spina dorsale, la nausea ed i tremori (Q 98). "La cannabis mi aiuta a rilassarmi fisicamente e mi facilita molto nelle funzioni e nei movimenti. Gli effetti sul fisico sono evidenti. Non si tratta solo di un vago senso di benessere". Clare Hodges preferisce decisamente evitare gli effetti inebrianti e si sente in grado di calibrare la dose cannabis in modo da ottenere una significativa attenuazione delle turbe fisiche, senza provare ebbrezza (p 27, Q 98; cfr. LMMSG p 270). Il Professor Wall ha paragonato questo all'esperienza dei pazienti che ricorrono all'auto-somministrazione di morfina o di altri narcotici affini per il controllo del dolore e che sono in grado di calibrare la dose in modo da ottenere un livello di dolore sopportabile senza soffrire alterazioni della coscienza (Q 98).

4. Il rapporto della BMA conclude: "E' alquanto paradossale che ai cannabinoidi venga attribuito un valore terapeutico nelle turbe neurologiche ... se si considera che una sintomatologia analoga può essere causata dalla stessa cannabis ... non è chiaro quanto dei reputati effetti della cannabis nei disordini motori sia in realtà dovuto a meccanismi psicoattivi od analgesici." Ciononostante, raccomanda di "dare la priorità a sperimentazioni accuratamente controllate di cannabinoidi in pazienti affetti da turbe spastiche a carattere cronico che non abbiano risposto ad altri farmaci." Tale punto di vista è condiviso da molti dei soggetti da noi interrogati.
5. Il rapporto della BMA raccomanda di ammettere un maggior numero d'indicazioni per il nabilone e di concedere l'impiego del dronabinolo per la MS ed altre turbe croniche a carattere spastico ribelli ai farmaci correntemente in uso. Peraltro, il rapporto è contraddittorio su questo punto: a p 9, infatti, sostiene che "*Sulla base dei risultati delle ... sperimentazioni*, si potrebbe valutare l'opportunità di estendere le indicazioni...", mentre a p 80 dice che "E' opportuno allargare le indicazioni" per tale uso *in attesa* delle sperimentazioni. Quest'ultima è la versione a noi ribadita per iscritto dalla BMA (p 10). Secondo il Professor Ashton, l'ambiguità è involontaria, ed una lettera del Professor Nathanson della BMA (p 206) conferma che la BMA in effetti è favorevole alla registrazione *in attesa* di ulteriori ricerche.
6. La National Drug Prevention Alliance sospetta invece che quest'ambiguità rifletta un disaccordo fra il Professor Ashton, l'autore principale del rapporto, e gli editori della BMA. Questi ultimi considererebbero una registrazione precedente le sperimentazioni "una straordinaria aberrazione" (p 279). Il Christian Institute afferma che ciò costituirebbe "un pessimo precedente" (p 208). In ogni caso, la MCA non è disposta a riconoscere a dati aneddotici un valore sostitutivo rispetto alle sperimentazioni cliniche (QQ 168, 178, 189); ed in effetti non è stata inoltrata alcuna richiesta di allargamento delle indicazioni ammesse per il nabilone (Q 191)

Dolore

26. Oltre alla MS, l'altra indicazione principale attribuita ai farmaci a base di cannabis è il controllo del dolore (analgesia). Il rapporto della BMA afferma: "La prescrizione di nabilone, THC ed altri cannabinoidi ... dovrebbe essere consentita per i pazienti affetti da dolore intrattabile", soprattutto nelle malattie terminali.
1. Il Professor Wall ci ha riferito che, a partire dalla sperimentazione sugli animali, sono state raccolte prove evidenti degli effetti analgesici di cannabis e cannabinoidi. Alcuni dei risultati di tali sperimentazioni suggeriscono che il dolore che trae origine da lesioni neuronali risponderebbe ai cannabinoidi; il che potrebbe acquistare una rilevante valenza terapeutica in quanto questo tipo di dolore non risponde bene al trattamento con la morfina ed i narcotici ad essa

correlati (Q 99). Un classico esempio di dolore di questo tipo è quello da arto fantasma in séguito ad amputazione (Q 100). Fino al 30% degli amputati soffrono di questa patologia altamente invalidante, per la quale attualmente non esiste un trattamento soddisfacente. Il Dr. Colin Stewart, che lavora nel campo delle grosse amputazioni a Dundee, riferisce di episodi chiaramente dimostrativi di un'efficacia della cannabis nella sedazione di tali algie, e raccomanda la conduzione di sperimentazioni cliniche sulla cannabis in tali pazienti (p 304).

2. Il Dr. David Lambert, dell'Università di Leicester, ci ha confermato l'esistenza di dati comprovanti un'azione analgesica dei cannabinoidi, sia a livello del midollo spinale che dei centri cerebrali più elevati. Lambert e Notcutt concordano inoltre nel suggerire che un modo per dissociare le attività analgesiche dei cannabinoidi dai loro effetti psicoattivi potrebbe consistere nella somministrazione locale dei cannabinoidi a livello midollare attraverso il liquido cefalorachidiano, così come è stato fatto con gli analgesici derivati dagli oppiacei (QQ 440-6).
3. La Dr. Anita Holdcroft dello Hammersmith Hospital, una degli Autori del rapporto della BMA, ha riferito dei risultati di una sperimentazione di cannabis contro placebo in un paziente affetto da marcati dolori a carattere cronico di origine gastroenterica (diagnosticati come febbre familiare mediterranea). Il trattamento consisteva in capsule di olio di Cannabis contenenti dosi fisse di THC. La richiesta di morfina del paziente era significativamente minore durante il trattamento con la cannabis che durante un periodo di trattamento con placebo (p 224).
4. In conclusione, ci sono dati scientifici che dimostrano che i cannabinoidi possiedono proprietà antalgiche, nonché sperimentazioni cliniche a sostegno del loro impiego terapeutico con questa indicazione. Abbiamo raccolto molte testimonianze favorevoli ad attribuire una priorità elevata ad ulteriori ricerche in quest'area.

Epilessia

5. I dati a favore dell'impiego terapeutico della cannabis o dei cannabinoidi nel trattamento dell'epilessia sono per lo più episodici. I cannabinoidi sono in grado di esercitare, in vari animali da esperimento, effetti sia convulsivanti che anticonvulsivanti. Di particolare interesse sono le proprietà anticonvulsivanti del cannabinoide naturale cannabidiolo; tale composto è essenzialmente privo degli effetti psicoattivi del THC. I limitati dati clinici disponibili sull'uso del cannabidiolo nel trattamento dell'epilessia non appaiono però ancora sufficientemente univoci e comunque sono stati raccolti su un piccolo numero di pazienti. Il rapporto della BMA conclude che "potrebbe eventualmente rappresentare una terapia complementare utile in pazienti che mal rispondono ai trattamenti correntemente in uso. Il THC ed altri cannabinoidi psicoattivi probabilmente non sono indicati come anticonvulsivanti."

Glaucoma

6. I cannabinoidi determinano un abbassamento della pressione endoculare, sia nell'animale che nell'uomo, anche se il sito ed il meccanismo di questa loro azione rimangono oscuri. E' stato suggerito che la cannabis o i cannabinoidi potrebbero essere utili nel trattamento dell'ipertensione endoculare nel glaucoma, una delle più frequenti cause di cecità (vedi i rapporti della BMA e dell'OMS). Keith Green, Professore di Oftalmologia del Medical College of Georgia, Stati Uniti, ci ha esposto i risultati dei suoi studi condotti su oltre 300 soggetti con pressione endoculare normale ed aumentata. La cannabis causava una diminuzione media del 25% della pressione endoculare che durava per tre - quattro ore. Tuttavia, per mantenere la pressione a livelli di base, i pazienti avrebbero dovuto fumare fino a dieci sigarette di cannabis al giorno, il che non è praticabile in vista degli effetti psicoattivi della droga e della sua capacità di alterazione della funzione cognitiva. Il Professor Green sottolinea l'opportunità di compiere ulteriori indagini per determinare i meccanismi coinvolti, allo scopo di verificare la possibilità di dissociare gli effetti oculari desiderati da quelli intossicanti (p 219; cfr. Appendice 3, paragrafo 12). Un parere analogo, presente sia nel rapporto della BMA che in quello dell'AMA, viene espresso anche dal Professor Hall (Q 753).

Asma bronchiale

7. La cannabis ed il THC dilatano le piccole vie respiratorie polmonari, il che ha dato lo spunto a suggerire la possibilità di una loro applicazione nel trattamento dell'asma bronchiale. In base al rapporto della BMA sono però state condotte poche sperimentazioni cliniche, e quelle poche concentrate oltretutto prevalentemente negli anni '70, vale a dire prima dell'avvento dei più potenti farmaci oggi disponibili per la cura di questa malattia. Il fumo di cannabis appare chiaramente inadatto alla terapia dell'asma bronchiale in ragione degli effetti irritanti dello stesso fumo, e d'altra parte il THC assunto per aerosol sembra anch'esso non privo di effetti irritanti. La Royal Society, tuttavia, conclude dicendo che "I cannabinoidi ... sembrano manifestare un'efficacia non inferiore delle terapie con farmaci convenzionali. Sono necessari ulteriori studi per migliorare la formulazione dei cannabinoidi da somministrare per aerosol" (p 294, cfr. Hall Q 753).
8. E' interessante notare che, se la cannabis si dimostrasse efficace sia nel glaucoma che nell'asma bronchiale, essa sarebbe particolarmente utile per i pazienti affetti da entrambe queste patologie, in quanto molti farmaci indicati per una di queste due malattie risultano controindicati per l'altra.

Necessità delle sperimentazioni cliniche di cannabis e cannabinoidi

35. Come già indicato più avanti, il Governo ritiene che ricada sui proponenti di un uso terapeutico allargato l'onere di dimostrare alla MCA che il farmaco

proposto soddisfi i normali criteri di qualità, tolleranza ed efficacia. Il Dr. Brian Davis della MCA (QQ 167-171) ha sottolineato che l'efficacia può essere provata unicamente realizzando sperimentazioni scientifiche controllate; pertanto, non è accettabile il dato aneddotico. Sia il rapporto della BMA, che la Società per la Sclerosi Multipla (Q 389) si allineano su questa posizione.

36. Elenchiamo qui di séguito in sintesi i requisiti richiesti dalla Royal Pharmaceutical Society per approvare un nuovo farmaco (p 290):

- Il principio attivo dev'essere adeguatamente caratterizzato dal punto di vista chimico e fisico
- Il principio attivo dev'essere presentato in una formulazione che preveda una dose fissa
- Devono essere state condotte adeguate prove di tollerabilità del composto
- Devono essere stati eseguiti adeguati studi clinici controllati in entità nosologiche ben definite e l'efficacia dev'essere dimostrata con metodi obiettivi
- I dati devono essere stati pubblicati e sottoposti al giudizio di esperti.

Non esistono a tutt'oggi rivendicazioni che la cannabis od altri farmaci a base di Cannabis abbiano superato alcuna di queste prove, eccezion fatta per il nabilone e il dronabinolo.

5.37 A tutt'oggi, poche sono state le sperimentazioni cliniche adeguatamente controllate riguardanti la cannabis e i cannabinoidi, salvo come antiemetici (vedi sopra); quelle che sono state pubblicate sono elencate nell'Appendice III del rapporto della BMA. (Per una definizione dettagliata di ciò che s'intende per sperimentazione clinica, vedi riquadro 7). Per quanto riguarda la MS, ci sono stati solo sei studi, per un totale di appena 41 pazienti. C'è un ampio consenso sull'opportunità di condurre un maggior numero di sperimentazioni cliniche, e di migliore qualità (ad es., DH Q 180, ACT p 28). Come ha rimarcato il Dr. Pertwee, trattasi di questione urgente: "La cannabis viene già usata ... Non siamo in una situazione in cui possiamo aspettare e stare a vedere" (Q 317). La situazione in effetti è particolarmente urgente rispetto al controllo sintomatico della MS, come riconosce anche il rapporto della BMA, vista l'attuale carenza di trattamenti efficaci. Analogamente, in campo analgesico (controllo del dolore), non è apparso alcun nuovo farmaco in 20 anni (Notcutt Q 411).

Riquadro 7: sperimentazioni cliniche controllate

L'approvazione di nuovi farmaci per uso umano presuppone che essi siano rigorosamente esaminati in sperimentazioni cliniche controllate. "Controllate" significa che il farmaco esaminato venga confrontato con una sostanza inerte, detta "placebo". Le compresse o capsule di placebo sono preparate in modo da risultare indistinguibili dal farmaco attivo in esame. In una sperimentazione controllata contro placebo "a doppio cieco", né il paziente né il medico o l'infermiere sanno se a un determinato paziente viene somministrato il farmaco attivo o il placebo; tale informazione è depositata in codice presso una persona che non partecipa attivamente alla conduzione

dello studio e non viene rivelata sino al termine della sperimentazione. I pazienti vengono assegnati a caso al gruppo placebo od a quello del farmaco in esame, allo scopo di evitare qualsiasi fattore che possa influenzare la selezione di quelli che dovranno ricevere il farmaco attivo. Il risultato della sperimentazione dovrebbe, ove possibile, basarsi su parametri obiettivi, avvalendosi di indici di efficacia predeterminati detti *endpoints*. Il successo o il fallimento di una sperimentazione va misurato sulla scorta di criteri fissati per iscritto in un protocollo prima dell'inizio dello studio. La sperimentazione dovrebbe includere un numero sufficientemente grande di soggetti al fine di evidenziare differenze statisticamente significative dei parametri di efficacia scelti, tra il gruppo trattato con placebo e quello trattato con il farmaco attivo.

Una variante rispetto alla suddivisione dei pazienti in due gruppi distinti che ricevono, rispettivamente, il placebo o il farmaco in esame, è il disegno sperimentale cosiddetto a *crossover*, in cui i medesimi pazienti assumono il placebo ed il farmaco in esame (in quest'ordine o in ordine inverso) in due fasi successive dello studio, e si scambiano le parti secondo un ordine casuale, per salvaguardare il disegno "a doppio cieco", dopo un periodo di *wash-out* (completa eliminazione dall'organismo della sostanza assunta).

Ogni sperimentazione clinica che coinvolga dei pazienti deve tradursi in un protocollo dettagliato da sottoporre all'approvazione della MCA, che in tal caso emette un Clinical Trial Certificate (CTX). Oltre a ciò, ogni sperimentazione clinica richiede l'autorizzazione previa del Comitato Etico del luogo in cui dovrà essere condotta.

38. Il rapporto della BMA esorta il Clinical Cannabinoid Group (una rete informale di ricercatori interessati che si raccoglie attorno al Dr. Pertwee), gruppi di pazienti, imprese farmaceutiche ed il Ministero della Sanità a "lavorare insieme per incoraggiare" le sperimentazioni. Tra l'altro, la BMA sostiene che "la raccolta dei dati scientifici è stata ostacolata da regolamenti che restringevano ad un'unica indicazione (antiemetica, N.d.R.) l'uso terapeutico della cannabis"(p 11). In seguito alla pubblicazione del suo rapporto, la BMA ha incontrato nel marzo 1998 il Government's Chief Medical Officer (CMO) "per concordare un piano d'azione atto a promuovere lo svolgimento di sperimentazioni cliniche con i cannabinoidi." Al termine dell'incontro si è deciso che le sperimentazioni in questione siano condotte sotto la guida di un organismo appropriato, nella fattispecie da un ente di ricerca indipendente od istituzionale.

1. Gli studi clinici sono costosi; ciononostante, gli organismi finanziatori della ricerca non avanzano obiezioni in linea di principio, rispetto al finanziamento di lavori in questo settore. La MRC riferisce di una carenza di proposte altamente qualificate in quest'area di ricerca(Q 629); ciononostante si dichiara "pronta" a finanziare studi clinici ben concepiti in questo campo, al punto da prendere in considerazione anche una richiesta "estemporanea" in tal senso (QQ 638, 769). Nel febbraio 1998 la MRC ha sponsorizzato tre studi, uno affidato al Dr. Pertwee e due al Dr. Kendall; attualmente, quello di Pertwee e uno di quelli di Kendall si sono conclusi (Q 621). La Wellcome ha finanziato sette sperimentazioni a partire dal 1990: di cui cinque progetti, ivi compresi tre affidati a Pertwee, e quattro borse di studio sperimentali, tutte assegnate a colleghi di Pertwee. La Società per la Sclerosi Multipla e la BMA sono anch'esse disponibili a collaborare nel finanziamento di uno studio sperimentale (MSSoc p 89; Q 769). Il Ministero della Sanità normalmente non finanzia sperimentazioni, ma potrebbe comunque "agevolarne lo svolgimento" (Q 194). Oltre alla Wellcome, il gruppo di ricerca del Dr. Pertwee ad Aberdeen ha ottenuto finanziamenti anche dal National Institute on Drug Abuse (un ramo del National Institute of Health) degli Stati Uniti e da una ditta

farmaceutica (Q 252).

2. Il Professor Edwards (Q 19) mette in discussione l'opportunità di condurre costose sperimentazioni controllate con la cannabis ed esprime la preoccupazione che possa verificarsi un abuso di detta sostanza; sarebbe piuttosto favorevole a condurre, in via preliminare, una serie di investigazioni cliniche su scala ridotta in singoli pazienti.
3. Molte delle persone che abbiamo interpellato hanno parlato delle difficoltà inerenti alle sperimentazioni cliniche sulla cannabis. Come si fa a rendere disponibile un prodotto uniforme, non soggetto a variazioni? Quale formulazione dev'essere usata? Come si può prevedere la dose necessaria per ogni specifica patologia? Quanto sarebbero affidabili, e prevedibili, i livelli serici di THC (QQ 7, 8,180, 781)? Inoltre, è del tutto probabile che i singoli pazienti differiscano considerevolmente rispetto alla dose necessaria per controllare la loro sintomatologia - così come accade con gli oppiacei nel controllo del dolore grave, nel cui caso il Professor Wall ha comunemente rilevato fluttuazioni oscillanti da uno a dieci (QQ 112-3).
4. Il Professor David Grahame-Smith, Presidente dell'Advisory Council on the Misuse of drugs (Q 8), ha sollevato il problema della difficoltà di eseguire una sperimentazione a doppio cieco controllata contro placebo con un agente psicoattivo, in quanto la droga potrebbe essere facilmente distinta da un placebo inerte. Il Professor Lader, per risolvere il problema, suggerisce che la cannabis sia messa a confronto con un altro farmaco psicoattivo invece che con un placebo. Altre possibilità sarebbero usare dosi di principio attivo sufficientemente basse da non avere effetto psicotropo, oppure procedere con un placebo inattivo e verificare alla fine dello studio sino a che punto i pazienti siano in grado di riconoscere se avevano assunto il principio attivo od il placebo (Q 779).
5. Oltre a questi problemi di ordine pratico, i ricercatori clinici si trovano ad affrontare ostacoli di tipo legale ed un'ostilità diffusa da parte dell'opinione pubblica, dato lo status della cannabis di droga soggetta a controllo inserita nella Tabella 1. Questo problema, ed i modi per affrontarlo, vengono presi in esame nel Capitolo 7.
6. Da più parti viene ormai prospettata l'esigenza di procedere sulla strada delle sperimentazioni cliniche. In primo luogo, il Dr. Geoffrey Guy, un imprenditore farmaceutico, ha recentemente creato GW Pharmaceuticals per condurre ricerche autorizzate e sviluppare medicine a base di Cannabis, in collaborazione con l'olandese HortaPharm BV (vedi i dati presentati dal Dr. Guy e QQ 107, 135, 413-420, 447). Lo scopo è quello di produrre estratti di piante intere a dosi fisse, piuttosto che singole molecole, da piante adattate ad un contenuto stabile di cannabinoidi, con modalità di somministrazione diversa dal fumo, mantenendo i vantaggi del fumo senza subirne i danni, e di procedere, mediante sperimentazioni cliniche, sino alla formulazione della richiesta di registrazione

del prodotto. Il Dr. Guy ha ottenuto l'autorizzazione a coltivare cannabis, a possederla ed a fornirla a scopi di ricerca, dal Ministero degli Interni nel giugno 1998. Attualmente sta reclutando pazienti da inserire nelle sperimentazioni con l'aiuto dell'ACT.

7. Il Dr. Guy è fiducioso che si possano organizzare sperimentazioni rigorose e che si possa evitare la contaminazione del materiale ricavato dalle piante. E' favorevole all'uso di prodotti di origine vegetale e cita gli esempi della gentamicina, del papavero e della digitale come prodotti ufficialmente approvati di origine vegetale che contengono complesse miscele di alcaloidi. Egli ritiene che, ricorrendo a condizioni di crescita controllata ed a piante di cannabis clonate, sarà possibile produrre una preparazione erboristica di composizione stabile ed uniforme con adeguati controlli di qualità. Tale posizione è corroborata dai dati presentati dall'organizzazione olandese Maripharm (vedi Appendice 4 al paragrafo 14), che è riuscita a produrre cannabis-erba medica selezionata rispetto al suo significativo contenuto di THC (10.7+_0.1%) ed a quello, relativamente basso, di altri cannabinoidi.
8. In secondo luogo, in séguito all'incontro fra la BMA ed il CMO (vedi sopra, al paragrafo 5.38), la Royal Pharmaceutical Society ha creato un "gruppo di lavoro sull'uso terapeutico dei cannabinoidi", presieduto dal Professor Sir William Asscher, già Presidente del Committee on Safety of Medicines. Il gruppo comprende rappresentanti dello NHS R&D Directorate, della MRC e della Società per la Sclerosi Multipla, oltre a ricercatori tra cui il Dr. Pertwee. Obiettivi del gruppo sono "produrre linee guida per studi clinici pilota sui cannabinoidi volti a dimostrare la loro efficacia, nonché assistere coloro che desiderino condurre tali sperimentazioni a completarle con successo ed a pubblicarne i risultati." Il gruppo ha stilato protocolli riguardanti due sperimentazioni: uno la spasticità legata alla MS, l'altro il dolore postoperatorio. Entrambi i protocolli consistono in studi longitudinali (i.e. non del tipo "cross-over"), e comprendono tre gruppi di pazienti: di cui ad uno sarà somministrato dronabinolo, ad un altro un estratto di cannabis contenente una quantità fissa di THC, e ad un terzo un placebo. E' stato escluso il fumo: la somministrazione avrà luogo sotto forma di capsule orali. Il clinico responsabile dello studio anti-dolore sarà la Dr. Anita Holdcroft, la cui precedente sperimentazione di cannabis su pazienti singoli è stata citata più sopra; mentre il clinico responsabile dello studio anti-MS sarà il Dr. John Zajicek del Derriford Hospital, Plymouth. I protocolli saranno presentati tra breve ed a quel punto saranno inoltrate le domande di finanziamento (da fonti non legate all'industria) e di licenza da parte dello Home Office. (Vedi documento prodotto dai componenti del gruppo di lavoro, QQ 768-811).
9. In aggiunta a questi, Jo Barnes della Exeter University sta lanciando una sperimentazione pilota sul THC orale comprendente 30 pazienti con MS, finanziata dall'Università ed intesa a "produrre dati utili al fine di calcolare le dimensioni del campione di pazienti necessario per uno studio su vasta scala" (p 217). Il Dr. Robson sta programmando studi pilota sull'impiego del

nabilone e del dronabinolo per la disintossicazione da oppiacei e come ansiolitici/ipnoinducenti nelle emergenze da droghe (p 118, Q 458). Il Professor Wall è a conoscenza di altre tre sperimentazioni nel Regno Unito attualmente in avanzato stadio di progettazione, una del Dr. Pertwee, un'altra del Dr. Notcutt (Q 448) e una terza della Dr. Clare Fowler del National Hospital for Neurology and Neurosurgery di Londra.

10. Tutte queste molteplici iniziative sono, o potrebbero avviarsi a diventare, intercorrelate. Le sperimentazioni del gruppo di Asscher, ed altre, potrebbero avvalersi di GW Pharmaceuticals come fonte di approvvigionamento di materiale derivato dalla cannabis, nel qual caso sarebbero coperte da un'estensione della licenza dello Home Office in mano al Dr. Guy. Il gruppo di Exeter ed altri potrebbero far rientrare i loro studi nell'ambito dei protocolli del gruppo Asscher, in modo da divenire parte di una sperimentazione a livello nazionale. Alla fine, è possibile che tutte, o quasi, queste iniziative potranno fondersi per realizzare due studi nazionali che utilizzerebbero i protocolli del gruppo Asscher e la licenza ed i materiali del Dr. Guy.

Le sperimentazioni cliniche dovrebbero limitarsi ai cannabinoidi?

49. Sia il Dr. Guy che il gruppo Asscher propongono di condurre studi che utilizzino estratti erboristici di cannabis; ma, secondo più d'uno dei nostri referenti, ciò potrebbe rivelarsi un errore. Il Professor Ashton ed il Professor Nathanson della BMA (Q 55), riflettendo la posizione sostenuta dal rapporto della stessa BMA, hanno prodotto solide argomentazioni a favore di sperimentazioni di cannabinoidi sintetici invece che di Cannabis erbacea, in ragione delle difficoltà di ottenere preparazioni di quantità fisse e stabili dalla materia vegetale. Ma sia il Dr. Guy che il gruppo di Asscher ritengono di essere in grado di risolvere tale problema.
1. L'Association of Chief Police Officers (ACPO) sostiene che la ricerca clinica dovrebbe essere limitata ai singoli cannabinoidi: infatti, parte dal presupposto che la cannabis sia una sostanza nociva e che pertanto debba continuare ad essere soggetta a controllo (p 196). Simile è la posizione del Christian Institute, il quale anzi sostiene, *inter alia*, che l'uso terapeutico potrebbe finire per rappresentare il cavallo di Troia della legalizzazione (p 208). (Tratteremo questo argomento più avanti al capitolo 7). Mary Brett, responsabile dell'educazione sanitaria alla Grammar School del Dr. Challoner (22), scrive: "Tutti i dati scientifici in nostro possesso depongono senz'ombra di dubbio in favore del mantenimento della proibizione della marijuana naturale, sia a scopi medici che ricreativi. Tuttavia, i cannabinoidi purificati, sia pure a séguito di rigorose analisi e sperimentazioni cliniche comparative rispetto ad altri trattamenti esistenti, potrebbero dimostrarsi utili in certe patologie..." (p 206).
2. Altri, invece, vedrebbero senz'altro con favore l'esecuzione di ricerche su preparati erboristici derivati dalla cannabis. Il Professor Wall manifesta una preferenza per studi sulla cannabis rispetto ai cannabinoidi naturali e critica il

rapporto della BMA laddove esso raccomanda che le sperimentazioni siano limitate ai cannabinoidi sintetici (p 32); considera inoltre che sarebbe prematuro, a questo stadio delle nostre conoscenze, presupporre che il THC sia l'unico principio attivo contenuto nella cannabis (Q 103). Per parte nostra, abbiamo raccolto dati aneddotici comprovanti che chi ha provato la Cannabis, il nabilone e/o il dronabinolo, preferisce la cannabis (LMMSG p 271; ACT pp. 28, 30; IDMU p 228).

3. La Royal Society (p 295) conclude infatti affermando che "per riprodurre gli effetti prodotti dalla droga originaria, potrebbe rendersi necessario l'impiego di varie componenti della cannabis". Altri favorevoli ad includere invece la cannabis vera e propria in tutti i programmi sperimentali comprendono la Royal Pharmaceutical Society (p 284), il Dr. Kendall (p 268), il Dr. Pertwee (QQ 266, 315), il Dr. Robson (Q 480), il Dr. Stewart ed il Dr. Schon. La Società per la Sclerosi Multipla (Q 352) sottolinea che la cannabis è disponibile, ed è quanto di fatto usano quelli che ne fanno uso terapeutico; mentre l'ACT osserva che la sua inclusione negli studi consentirebbe a chi già la usa di regolarizzare la sua posizione (arruolandosi nelle sperimentazioni) senza dover cambiare la propria terapia (Q 149). Il Professor George Radda, Direttore Esecutivo della MRC, non escluderebbe l'impiego di estratti di cannabis nativa, "ma bisogna conoscerne la composizione" (Q 645).
4. Taluni esperti sottolineano che la variabilità della composizione chimica della cannabis nativa può anche risultare vantaggiosa in senso terapeutico. Infatti, il London Marijuana Medical Support Group sostiene che differenti ceppi di cannabis contenenti differenti proporzioni di THC, cannabinolo (CBN) e cannabidiolo (CBD) possono dar luogo ad effetti terapeutici differenziati: "Quanto maggiore è la quantità di CBN e di CBD, tanto maggiore sarà l'intensità delle sensazioni corporee; inversamente, quanto minore è la quantità di CBN e di CBD e maggiore quella di THC, tanto più attiva sarà generalmente la stimolazione a livello mentale. Una cannabis a contenuto elevato di CBN e CBD è più efficace rispetto al controllo della sintomatologia percepita come corporea, quale il dolore cronico" (p 270). Neil Montgomery è inoltre convinto che resine di cannabis provenienti da diverse aree geografiche diano luogo a tipi distinti di effetti psicotropi (Q 594). C'è da dire, tuttavia, che su questi argomenti non sono disponibili dati scientifici conclusivi.

Gli studi clinici dovrebbero includere il fumo tra le modalità di assunzione?

54. Sia il Dr. Guy che il gruppo Asscher hanno escluso il fumo ai fini delle loro sperimentazioni, e molti degli esperti da noi interpellati appoggerebbero questa tesi (ad es. Notcutt p 104, Henry p 224, RPharmSoc p 284, Wall Q 103, Pertwee QQ 266, 315, MSSoc Q 364, ACT Q 154). Si ritiene che il fumo comporti un eccessivo rischio potenziale per la salute: vedi al capitolo 4. Tuttavia, come già ricordato in precedenza, fonti aneddotiche indicano che coloro che usano la cannabis a scopi terapeutici preferiscono fumarla piuttosto che assumere cannabinoidi per via orale come il nabilone. La preferenza per il fumo potrebbe

essere dovuta, da un lato alla rapidità d'assorbimento, dall'altro all'elasticità del dosaggio assicurate da tale modalità d'assunzione: vedi al capitolo 3.

1. Il Dr. Robson suggeriva di eseguire sperimentazioni cliniche comparative tra cannabis fumata e fumo di THC (Q 480). La proposta del gruppo Asscher di procedere ad un esame comparativo fra THC *per os* ed una preparazione orale di cannabis otterrebbe lo stesso risultato, ossia quello di un raffronto tra entità comparabili.
2. E' in corso un vivace dibattito sulle possibilità di migliorare la modalità di somministrazione, e della cannabis, e dei cannabinoidi sintetici (ad es. QQ 60, 266-273). Ricerche condotte recentemente negli Stati Uniti descrivono la capacità dei vari metodi di fumo di cannabis nativa di ridurre l'ingestione di catrame legato al THC. Sorprendentemente, l'uso di una pipa ad acqua attraverso cui il fumo di cannabis passa prima di essere inalato, e di un vaporizzatore in cui la cannabis nativa è riscaldata ma non combusta, avevano un'efficacia relativamente limitata nel ridurre la quantità di catrame inalato. Sfortunatamente però, anche l'assorbimento orale, lento e soggetto a notevoli sbalzi, sia della cannabis nativa che dei cannabinoidi sintetici, può dar luogo sia a sotto- che a sovradosaggi. Altre possibilità riguardano lo sviluppo di inalatori (ad es. Guy QQ 713-4), spruzzatori, supposte rettali (vedi appendice 3, paragrafo 3) e cerotti cutanei, nonché un metodo sublinguale (ossia prendere una tintura sotto la lingua - LMMSG p 270). La ricerca su tali sistemi di assunzione alternativi è considerata prioritaria da molti esperti.
3. Benché si ritenga, per consenso unanime, che il fumo di cannabis comporti a lungo termine un rischio potenziale per la salute dei consumatori, non da tutti viene esclusa a priori la possibilità di una sua applicazione terapeutica. Il rapporto degli US National Institutes of Health afferma che "... potrebbero esservi dei pazienti, ad es. neoplastici, afflitti da nausea e vomito in corso di chemioterapia, per i quali la via inalatoria potrebbe presentare vantaggi rispetto alle formulazioni capsulari (di THC) attualmente disponibili." E conclude: "In sintesi, la sperimentazione del fumo di marijuana ai fini della valutazione dei suoi effetti terapeutici rappresenta un obiettivo arduo, ma non impossibile da raggiungere." Il rapporto della American Medical Association raccomanda "che siano condotti studi adeguati e ben controllati sul fumo della marijuana in pazienti affetti da gravi affezioni per le quali dati preclinici, aneddotici o controllati indichino una qualche probabile efficacia, tra cui la cachessia da AIDS, l'iperemesi grave, acuta o cronica, indotta da chemioterapia, la sclerosi multipla, le lesioni del midollo spinale, la distonia (movimenti muscolari involontari, come i tic), le nevralgie...". Tra gli esperti da noi consultati, coloro che includerebbero il fumo negli studi clinici comprendono il Dr. Schon (p 304), il Dr. Stewart (p 305) e il Dr. Robson (Q 480); anche il Professor Radda della MRC sarebbe disposto ad effettuare questo tipo di sperimentazione, a patto che i protocolli siano soddisfacenti (QQ 646, 654).

Capitolo 7

Modifiche della legislazione

sull'uso terapeutico e sulla ricerca: revisione dei dati

1. Attenendosi alla legge, sarebbe possibile rendere prescrivibili la cannabis e/o altri cannabinoidi semplicemente spostandoli dalla Tabella 1 alla Tabella 2 dei Regolamenti sull'Abuso di Droghe, ancor prima di registrare ed immettere sul mercato qualsiasi medicina a base di cannabis. Il Governo, però, non è incline a riclassificare la cannabis prima della sua registrazione come farmaco. La registrazione a sua volta è subordinata alla ricerca ed alle sperimentazioni cliniche, ed il Governo è d'accordo per consentire lo svolgimento dell'una e

degli altri; non lo sono, peraltro, alcuni degli esperti da noi interpellati. Nel frattempo, dunque, l'uso terapeutico rimane illegale.

Perseguibilità dell'uso della cannabis a scopi terapeutici

2. Non si conosce quanti casi di imputazione per possesso di cannabis siano collegabili all'uso terapeutico della stessa. L'ACT ha richiamato la nostra attenzione su 15 casi di persone accusate di coltivazione, possesso e/o approvvigionamento di cannabis a scopi terapeutici a partire dal 1996: dei 12 casi di cui era noto l'esito, uno si concluse con una sentenza di 50 ore di servizio in comunità; negli altri 11, o l'accusa fu archiviata, il difensore era stato esonerato, oppure la sentenza si riduceva ad un proscioglimento con la condizionale. Il commento dell'IDMU, che tra l'altro riporta ulteriori dati (p 258), è che, benché l'esito di tali procedimenti sia in genere estremamente variabile, le giurie appaiono propense ad assolvere "laddove sussistano evidenze convincenti d'un uso terapeutico della sostanza".
1. Le persone che fanno uso di cannabis a scopi terapeutici rischiano di essere penalmente perseguiti se trovati in possesso di cannabis o se la coltivano; però, secondo l'on. Austin Mitchell, "tutto ciò è imbarazzante e difficilmente sostenibile da un punto di vista legale, ed infatti si risolve in genere con un'ammonizione da parte delle autorità di polizia, o comunque con sentenze molto blande da parte dei giudici" (Q 132). A detta del Dr. Pertwee, è inammissibile che questi cittadini vengano a volte penalmente perseguiti, ma anche che la violazione delle leggi sia saltuariamente tollerata e che in generale, in questo campo, domini in Gran Bretagna confusione ed incoerenza legislativa (Q 313).
2. Il rapporto della BMA raccomanda che "mentre la ricerca procede, la polizia, i giudici ed altre autorità del sistema giudiziario dovrebbero tener conto della possibilità che l'uso illegale di cannabis sia legato a ragioni terapeutiche nel caso di pazienti affetti da certe patologie nei confronti delle quali altre terapie sono risultate inefficaci" (Q 55). Analogamente, la Società per la Sclerosi Multipla chiede che la legge riservi un "trattamento adeguatamente umanitario" alle persone colte a far uso terapeutico di cannabis (p 90). Riferisce infatti che la maggior parte delle persone citate in giudizio in tali circostanze beneficiano sì della condizionale, ma che non si tratta solo di preoccuparsi del verdetto, quanto anche di come il sistema tratta questi cittadini (Q 341; IDMU p 261).
3. Il Sottosegretario di Stato Howarth non ha voluto rilasciare dichiarazioni a proposito delle modalità con cui il Crown Prosecution Service ed i giudici trattano questi casi (QQ 668-673), al di là dell'osservazione che in alcuni casi verrebbe concessa fin troppa risonanza alla richiesta di pene più miti (Q 674). Il Ministero degli Interni faceva rilevare, inoltre, che le statistiche ufficiali non distinguono fra casi dal risvolto medico e non; e che comunque, su base aneddotica, sembrava che le risultanze dei "casi medici" non fossero chiaramente differenziabili da quelle dei casi esclusivamente "ricreativi" (Q

675). (Nel Regno Unito, la percentuale delle persone ammonite per possesso di cannabis rispetto a quelle penalmente perseguite è salita dal 35% del 1986 al 62% del 1995 - *Bollettino Statistico del Ministero degli Interni* 10/98).

Possibilità di trasferimento dalla Tabella 1 alla Tabella 2

6. Secondo il Ministero degli Interni (p 150), la cannabis potrebbe essere riclassificata passando dalla Tabella 1 alla Tabella 2 mediante dispositivo statutario, soggetto a voto contrario del Parlamento. Preventivamente, però, dovrebbe essere consultata la ACMD. Secondo il Ministro (Q 676), una riclassificazione della cannabis e della sua resina non richiederebbe, in base alla Convenzione ONU del 1961, una modifica degli accordi internazionali; in base alla Convenzione del 1971, invece, la riclassificazione del cannabinolo e dei suoi derivati, salvo il dronabinolo, presupporrebbe un emendamento delle Tabelle della Convenzione, passando per l'OMS e la Commissione ONU sui Narcotici, come è avvenuto appunto per il dronabinolo nel 1995.
 1. La riclassificazione consentirebbe ai medici di prescrivere queste sostanze; tuttavia, a detta del Ministero degli Interni, "A nostro avviso, la facoltà dei medici di prescrivere la cannabis verrebbe in pratica compromessa, fintanto che una medicina a base di cannabis non ottenesse l'autorizzazione alla commercializzazione dalla MCA". Il Ministro ha anche affermato che sussisterebbero "cogenti ragioni politiche" per richiedere prima di tutto una licenza della MCA (Q 676). Alla richiesta di spiegare le difficoltà pratiche esistenti, il Ministro ha fatto riferimento al carico eccessivo di responsabilità che un medico dovrebbe assumersi prescrivendo un medicinale non autorizzato (Q 679); ha espresso dubbi sull'opportunità di permettere la prescrizione di un farmaco in assenza di controlli di qualità e di tollerabilità (Q 680); del resto, ha osservato, non era pervenuta alcuna richiesta di modifica da parte dell'ACMD (Q 688).
 2. La riclassificazione permetterebbe anche a medici e farmacisti di confezionare e fornire questi prodotti (Q 680); chiunque altro, comprese le case farmaceutiche, sarebbe tenuto a richiedere un'autorizzazione del Ministero degli Interni. Di per sé, la riclassificazione non escluderebbe il reato di autorizzazione al fumo di cannabis, previsto dalla sezione 8 del Misuse of Drug Act; infatti, la norma potrebbe essere soppiantata in un secondo momento dall'approvazione di una legge in tal senso (Q 684).
 3. Il Governo, insomma, *potrebbe* riclassificare la cannabis; ora, il problema è se lo dovrebbe fare. Secondo il Dr. Lambert, "Molti pazienti già adesso usano la cannabis illegalmente ... Bisogna provvedere alle loro esigenze sin d'ora, contestualmente all'effettuazione degli studi formali". L'IDMU sostiene che la posizione attuale è "inumana" e "ingiustificabile sia dal punto di vista morale che della sanità pubblica" (p 229). Il Dr. Pertwee afferma (p 68): "E' necessario insistere, per ragioni di buon senso e di umanità, che ai medici sia permesso di prescrivere ... cannabis (orale) nelle sintomatologie gravi quali gli spasmi

muscolari"; egli stesso però ammette che ci vorranno delle prove più stringenti per convincere il Ministero della Sanità (Q 263; vedi anche paragrafo 7.15, più oltre).

4. Il Dr. Robson ha definito l'attuale posizione "un affronto all'umanità" (Q 460) ed ha invocato il diritto allo "spinello umanitario" per i pazienti affetti da AIDS e neoplasie (p 118), nonché, eventualmente, per quelli in condizioni non terminali che ritenessero accettabile l'aumentato rischio cancerogeno connesso alla terapia (Q 469). Ha inoltre suggerito che i pazienti rilasciassero una dichiarazione scritta di essere stati informati dal medico sui rischi del trattamento, e che, qualora lo si ritenesse necessario, venisse limitato il numero dei medici autorizzati a prescrivere la cannabis, come avviene nel caso della diamorfina (eroina) o della cocaina prescritte ai soggetti dipendenti nell'ambito delle Misuse of Drugs (Supply to Addicts) Regulations 1997 (Q 471). Ha aggiunto che la ricerca sui cannabinoidi sintetici potrebbe in breve tempo rendere obsoleta la cannabis naturale, ma che comunque, nel frattempo "la stessa cannabis non è da considerarsi, a mio avviso, una droga sufficientemente pericolosa da volerla bandire" (Q 472).
5. L'ACT auspica che "preparazioni medicinali della cannabis naturale ... siano rese disponibili su prescrizione medica contestualmente all'avanzamento della ricerca" (p 28), spostando la cannabis dalla Tabella 1 alla Tabella 2 (Q 133) e sostiene che "ormai è risaputo che la cannabis può essere sufficientemente efficace e ben tollerata da essere prescritta da un medico ... e c'è gente che ha bisogno di trattamento adesso". Analogamente, sei pazienti consumatori di cannabis a scopo terapeutico da noi interpellati hanno espresso il desiderio che essa potesse essere prescritta, o comunque altrimenti legalizzata, per uso terapeutico. 195 su 200 persone che hanno risposto al questionario dell'inchiesta condotta da *Disability Now*, dei quali 192 erano disabili e 134 avevano assunto la cannabis a scopo terapeutico, si sono dichiarati favorevoli alla sua legalizzazione.
6. Il London Medical Marijuana Support Group (p 271) considera che si tratti di un problema di diritti del paziente: "Per favore, non continuate a criminalizzare le persone malate" ed invoca, o la riclassificazione, oppure un nuovo sistema che comporti la registrazione dei pazienti. Suggerisce di risolvere il problema dell'approvvigionamento consentendo ai pazienti di coltivare la loro erba, oppure creando delle cooperative, o ancora permettendone la coltivazione commerciale. Sostiene inoltre che utenti diversi traggono beneficio da preparazioni diversificate e si oppone dunque ad una preparazione unica ed uniforme - anche se quest'ultima sarebbe sempre meglio di niente.
7. Se la legge non può essere cambiata, teoricamente può almeno essere applicata con elasticità. L'IDMU suggerisce di formulare "direttive per il CPS sui criteri da adottare per decidere di volta in volta se l'utente medico di cannabis debba essere penalmente perseguito nell'interesse pubblico" (p 225). Secondo il Ministero degli Interni, però, la sistematica mancata applicazione della legge

sarebbe "del tutto inaccettabile" (Q 671).

8. Alcuni esperti da noi interpellati sono favorevoli ad un'immediata riclassificazione della cannabis dalla tabella 1 alla Tabella 2, altri contrari. Il Professor Radda insiste che dati aneddotici, per quanto in numero consistente, non costituiscono una ragione sufficiente per procedere alla riclassificazione (Q 657). Sir William Asscher ritiene che una riclassificazione immediata in realtà nuocerebbe ad un corretto svolgimento degli studi clinici, quali quelli proposte dal suo gruppo di lavoro (vedi Capitolo 5), in quanto incoraggerebbe i pazienti ad usare la cannabis in forma incontrollata piuttosto che partecipare alle sperimentazioni e rischiare quindi di ricevere un placebo (Q 808).
9. La Società per la Sclerosi Multipla esige che i pazienti siano messi in grado di "operare scelte informate fra i vari presidi terapeutici"; ragione per cui non approverebbero la prescrizione di cannabis per la MS prima della conclusione degli studi clinici ad hoc (p 90, Q 368). La Royal Society afferma che, in attesa dei risultati delle apposite sperimentazioni, "Non sussistono ragioni convincenti per un uso terapeutico extra-sperimentale della cannabis"; in più, è contraria al fumo (p 295). La Royal Pharmaceutical Society si colloca sulla stessa linea (p 289), come pure il Professor Strang, che si dichiara preoccupato se alla cannabis fosse concessa una sorta di "corsia preferenziale" (Q 249); analogamente si esprime Edward Jurith, in anno sabbatico a Manchester dal posto di Consigliere Generale dell'Ufficio della Casa Bianca della National Drug Control Policy (p 265). Il Christian Institute è d'accordo: "Le regole devono rimanere le stesse per tutte le sostanze ... Riclassificare la cannabis significherebbe indicare che essa è disponibile per uso terapeutico; ma gli studi per dimostrare ciò non sono stati condotti. (p 207). Aggiunge inoltre che permettere il fumo della cannabis "danneggerebbe profondamente gli attuali sforzi di promozione della salute volti a dissuadere dal fumo". Suggerisce infine di esplorare altre strade per aiutare i pazienti di MS che ricorrono alla cannabis. Il Dr. Pertwee è del parere che permettere la prescrizione di cannabis non può giustificarsi sino a che sia il nabilone che il dronabinolo siano stati provati e siano risultati inefficaci (Q 314).
10. Il rapporto della BMA raccomanda che "L'OMS suggerisca alla Commissione ONU sui Narcotici di riclassificare certi cannabinoidi nel quadro della Convenzione ONU sulle Sostanze Psicotrope, come è stato il caso del dronabinolo [riclassificato nel 1995]. Conseguentemente, il Ministero degli Interni dovrebbe provvedere ad introdurre nel testo del Misuse of Drugs Act le modifiche corrispondenti." In alternativa, "Il Governo dovrebbe considerare l'eventualità di modificare il Misuse of Drugs Act nel senso di permettere la prescrizione di cannabinoidi a pazienti affetti da particolari patologie che non risultino adeguatamente controllate dai trattamenti esistenti". D'altra parte, David Nutt, Professore di Psicofarmacologia all'Università di Bristol, ritiene che la disponibilità del nabilone, che può essere prescritto in assenza di registrazione per qualsiasi patologia fra quelle identificate dalla BMA, rende superflua la modifica della legge (p 280).

11. La Royal Pharmaceutical Society mette in guardia che, qualora si diffondesse l'uso di cannabinoidi non registrati (come, secondo la BMA, potrebbe verificarsi in séguito alla pubblicazione del proprio rapporto - Q 83), sarebbe necessario l'instaurarsi di "un'intensa consultazione fra le professioni medica e farmaceutica" (p 290). La Royal Pharmaceutical Society invita pressantemente il Governo a considerare l'opportunità di spostare tutti i cannabinoidi dalla Tabella 1 alla 2.

Ricerca

18. Come è stato rilevato nel Capitolo 3, la farmacologia dei cannabinoidi costituisce attualmente un settore di ricerca particolarmente attivo. Ciononostante, fino all'iniziativa del Dr. Guy, nessuna nuova medicina a base di cannabis ha conosciuto uno sviluppo commerciale (Wall Q 134). Sul perché questo accada, la maggior parte degli esperti da noi interpellati puntano il dito sullo "stigma" che in qualche modo colpirebbe chi lavora con una sostanza "di dubbia reputazione", oltretutto elencata nella Tabella 1 (cfr. ad es. l'on. Austin Mitchell Q 132, Pertwee Q 317, Robson Q 482). Altri sospettano che una medicina non-sintetica a base di cannabis sarebbe poco costosa e quindi non remunerativa e, per di più, con un mercato potenzialmente ristretto (RPharmSoc p 289, Lader QQ 7, 17) - benché il Professor Ashton e la BMA ritengano che il mercato globale sia invece potenzialmente vasto (Q 57). Il Dr. Pertwee è convinto che le case farmaceutiche siano molto interessate allo sviluppo di cannabinoidi che evitino gli effetti psicotropi agendo solo sul recettore CB2 (Q 281); "muoiono dalla voglia di arrivarci, ma non sanno come" (Q 295).

1. Il Dr. Notcutt pensa che il fattore che scoraggia le imprese dal compiere ricerche su droghe classificate nella Tabella 1 non è tanto lo stigma, quanto la "banale difficoltà" (Q 414). La principale difficoltà aggiuntiva, in effetti, è il requisito che impone l'ottenimento di una licenza dal Ministero degli Interni (vedi riquadro 8). Se invece la cannabis fosse riclassificata nella Tabella 2 dei Regolamenti, non ci sarebbe più bisogno di richiedere ed ottenere la licenza (Q 677).

RIQUADRO 8: AUTORIZZAZIONI DI RICERCA SULLA CANNABIS

L'autorizzazione al possesso a scopo di ricerca di qualsiasi sostanza elencata nella Tabella 1 può essere concessa dal Ministero degli Interni sotto la sezione 7 del Misuse of Drugs Act ed il comma 5 delle Misuse of Drugs Regulations. Il Sottosegretario di Stato agli Interni, on. George Howarth, ci ha spiegato le condizioni alle quali vengono concesse le autorizzazioni (Q 662). Dev'esserci una ragione legittima per la ricerca; debbono essere specificati dettagliatamente i metodi e le scadenze; ci vuole l'approvazione del comitato etico; e debbono essere garantite le norme di sicurezza, tra cui in primis la custodia del materiale e delle schede. Normalmente la ricerca dovrebbe essere condotta presso un ospedale universitario o una compagnia farmaceutica ed il metodo di somministrazione dovrebbe consentire il controllo delle dosi somministrate. Secondo il Ministero degli Interni, sono state presentate un totale di 27 richieste di autorizzazione a ricerche sulla cannabis, di cui 25 sono state approvate e due accordate in linea di principio; nessuna richiesta di autorizzazione è stata rifiutata (HC WA 255, 18 XII 1997).

Il Ministero degli Interni ci ha fornito una lista di 22 autorizzazioni a ricerche attualmente in corso, tutte concesse

nominalmente a ricercatori, 20 universitari e due ospedalieri. La maggior parte sono a scopo didattico o di analisi del prodotto, mentre solo tre figurano come investigazione clinica. Quattro autorizzazioni sono state concesse nel corso di quest'anno, in confronto alle 22 dei 24 anni precedenti; il Ministero degli Interni attribuisce tale incremento al simposio organizzato dalla Royal Pharmaceutical Society sull'uso terapeutico della cannabis nel luglio 1997 (Q 666). Attualmente sono 80 le autorizzazioni alla ricerca riguardanti sostanze comprese nella Tabella 1 ma diverse dalla cannabis (Q 665). Fra gli esperti da noi interpellati, le autorizzazioni alla ricerca sulla cannabis sono attualmente, o sono state, ottenute dai Dottori Pertwee, Schon (vedi p 303 e Q 664), Holdcroft (vedi al paragrafo 5.29) e Guy (vedi al paragrafo 5.44); mentre a Jo Barnes è stata concessa un'autorizzazione "in linea di principio" per lo studio pilota Exeter (vedi al paragrafo 5.47).

20. A parte la carenza di interesse nello sviluppo commerciale di queste sostanze, anche la ricerca clinica in quest'area è molto limitata. Secondo il Professor Wall "E' paradossale che sia riservata un'attenzione così scarsa ad un argomento d'interesse scientifico così spiccato. Una delle ragioni...[è] il controllo burocratico soffocante ed eccessivo che separa artificialmente gli studi sulla cannabis da quelli su farmaci come i narcotici. Un'altra ragione è l'atmosfera sociale generale che carica la cannabis di ogni possibile valenza negativa"(p 31, cfr. Q 143). Wall paragona l'atteggiamento diffuso verso la cannabis all'uso terapeutico dei narcotici in epoca anteriore ai lavori di Dame Cicely Saunders (Q 127). Analogamente, il Dr. Lambert dice che "La collocazione della cannabis nella Tabella 1 ha reso quasi impossibile qualsiasi ricerca clinica di tipo moderno, in primo luogo per via delle difficoltà legali, etiche e burocratiche implicate nelle sperimentazioni con i pazienti. Inoltre, il diffuso atteggiamento verso la cannabis...non ha giovato". Il che è spiacevole, considerati "il vasto spettro di possibilità e le grandi opportunità di ricerca". La Royal Pharmaceutical Society imputa la "deludente" carenza di dati allo "stigma" legato alla cannabis da un lato, ed all'imposizione del gravoso fardello delle autorizzazioni dall'altro(p 288).

1. Il Professor Hall ritiene anch'egli che la ricerca sia stata seriamente compromessa dal legame con l'uso ricreativo, legame che peraltro considera "spurio". Osserva inoltre che "La recente scoperta del recettore dei cannabinoidi potrebbe aiutare a superare alcune delle resistenze ... facendo decadere la prospettiva che gli effetti psicotropi ... possano essere svincolati da[gli] altri effetti terapeuticamente desiderabili" (p 222). La Società per la Sclerosi Multipla ritiene che il pregiudizio negativo riservato alla cannabis come medicina può essere validamente contrastato da una "crescente consapevolezza" e da un serio ed attento esame del problema, cosa che in una certa misura è già avvenuta (Q 372); la Società inoltre è a conoscenza di numerosi volontari disposti a partecipare alle sperimentazioni (Q 389).
2. Il Dr. Holdcroft fa presenti due ulteriori difficoltà: la mancanza di preparazioni uniformi a dosi fisse (la dottoressa ha prodotto essa stessa le sue capsule) ed il problema medico-legale rappresentato dal lavorare con soggetti che non avevano mai assunto la cannabis in precedenza. Il Dr. Notcutt dà la colpa al sistema delle autorizzazioni ed a quello dei rifornimenti (Q 413); ma è ottimista nel ritenere che l'iniziativa del Dr. Guy possa sormontare entrambi gli ostacoli. L'on. Austin Mitchell pensa che i comitati etici siano ben lontani dal sanzionare una ricerca clinica che utilizzi una droga della Tabella 1 (Q 132). Il Professor

Edwards, analogamente, punta il dito sui problemi etici (Q 19) e raccomanda, prima di passare agli studi in doppio cieco, di eseguire "una serie limitata di sperimentazioni cliniche aperte con ripetute e attente osservazioni sul singolo paziente". La National Drug Prevention Alliance, rilevando che il mercato potenziale possa essere troppo limitato per assicurare un costo degli studi competitivo, suggerisce che a questi vengano garantiti dei finanziamenti pubblici (p 279) ritenendo che questa soluzione sia preferibile all'autorizzazione in assenza di sperimentazioni.

3. Il Ministero della Sanità afferma che "Sia il Ministero degli Interni che la MCA hanno sempre sostenuto di essere pronti a guardare con simpatia proposte di ricerca ben fondate in quest'area" (p 48, cfr. Q 167). Tuttavia, il Dr. Kendall invoca un "alleggerimento dei controlli" sulle sperimentazioni (p 268). Il Dr. Robson afferma, nella sua revisione per il Ministero, che "La ricerca sarà possibile solo se i regolamenti imposti in base al Misuse of Drugs Act saranno ammorbiditi o applicati con maggiore elasticità". L'IDMU sostiene (p 229) che "L'attuale politica e sistema delle autorizzazioni ha gravemente limitato le opportunità di ricerca e dovrebbe quindi essere rivisto"; dato l'incremento delle attività di ricerca sopra ricordato, la comunità accademica e l'industria farmaceutica del Regno Unito potrebbero perdere delle opportunità se il regime di autorizzazione delle ricerche non verrà ammorbidito.
4. D'altra parte, la Società per la Sclerosi Multipla ritiene che l'attuale sistema intralci la ricerca, non tanto per le difficoltà tecniche, quanto piuttosto per i suoi effetti sulla mentalità che condiziona l'approccio ai problemi (Q 338); l'on. Austin Mitchell (Q 132) e Clare Hodges (Q 136) hanno comunque l'impressione che il Ministero degli Interni già oggi dia prova di una maggiore elasticità rispetto al passato. Il Professor Radda è convinto che una buona proposta di ricerca possa ottenere senza difficoltà l'autorizzazione e che gli scienziati oggi sono abituati a regolamentazioni di questo genere (Q 630). Il Dr. Guy dal canto suo dichiara che, per quanto l'attesa sia stata lunga (quattro mesi dal momento della domanda all'autorizzazione - Q 663), il Ministero degli Interni si è mostrato "estremamente disponibile" (p 162).
5. Il rapporto della BMA dice: "La regolamentazione della cannabis e dei cannabinoidi dovrebbe essere sufficientemente elastica da consentire la ricerca su questi composti senza che debba essere concessa dal Ministero degli Interni una licenza in base al Misuse of Drugs Act". In particolare, la BMA parla di "una risposta molto incoraggiante", sia dal Ministero della Sanità che da quello degli Interni riguardo ad un'accelerazione del processo di autorizzazione (Q 82); ma riferisce anche di gravi ritardi allo stato attuale (Q 92). Il Ministero degli Interni, dal canto suo, fa sapere che "Le richieste di autorizzazioni alla ricerca vengono evase quanto più speditamente possibile per quanto le circostanze lo permettano" (p 149); il Ministro ha riferito che, negli ultimi sei casi, la media del tempo intercorso fra la domanda e la concessione del permesso è stata di sette settimane (Q 663). La BMA spera che le linee guida per le sperimentazioni aiuteranno ad accelerare il processo (Q 92).

6. Il Comitato ha proposto alla BMA l'idea di un incontro fra il Ministero degli Interni ed i ricercatori, accolta con favore da questi ultimi (Q 93). Il Ministero degli Interni afferma di essere favorevole a un incontro di questo tipo assieme al Ministero della Sanità, in quanto "offrirebbe un'utile opportunità per una disamina accurata di alcune delle complesse questioni in discussione, quali l'approvvigionamento della cannabis a dosi fisse e l'adozione di corrette metodologie di ricerca". Si sta attualmente lavorando alla programmazione di tale incontro (Q 686).

Usa terapeutico ed uso ricreativo

27. "Pur senza voler creare panico", il Professor Edwards mette in guardia che la cannabis o i suoi derivati forniti per uso terapeutico potrebbero essere dirottati verso un uso ricreativo (Q 20). Il Professor Hall ammonisce che, se i medici fossero autorizzati a prescrivere la cannabis, alcuni potrebbero essere tentati di trarre profitto da prescrizioni compiacenti (Q 761). Le nuove linee guida del Ministero della Sanità sulla gestione clinica dell'abuso di droghe dovrebbero provvedere a che farmaci prescrivibili ma sottoposti a controllo (come il metadone) non vengano dirottati nel mercato nero; il Ministero ritiene comunque che il dirottamento del nabilone sia "altamente improbabile", dato che esso è dispensato solo da farmacie ospedaliere ed in quantità limitate (p 217). Il rapporto della BMA sostiene che "sarebbe prudente elaborare un sistema di etichettatura che non permetta l'identificazione delle droghe prescritte come cannabinoidi e raccomandare ai pazienti di custodire queste droghe in un luogo sicuro ed inaccessibile agli altri". Il Professor Nathanson aggiunge che l'ideale sarebbe sviluppare delle medicine a base di Cannabis dotate di minimi effetti psicoattivi (Q 76).
1. Il 23 gennaio 1997 il Sottosegretario agli Interni ha dichiarato alla Camera dei Comuni "Molti di coloro che reclamano l'uso terapeutico della cannabis sfruttano questo argomento come un cavallo di Troia per promuovere la campagna per la sua legalizzazione (HC col. 1060). David Copestake, Ministro del Culto Metodista che ha condotto ricerche e scritto pubblicazioni in questo campo, esprime il suo punto di vista osservando che a suo tempo erano stati proposti impieghi terapeutici anche per il tabacco (p 213). La NDPA dice lo stesso, e sostiene anzi che la BMA sia stata "presa in ostaggio" e che l'ACT sia "in stretti rapporti" con i circoli che si battono per la legalizzazione (p 278). Il Christian Institute concorda con loro (p 208).
2. L'ACT invece insiste di non essere a favore di una legalizzazione generalizzata (p 28), ma sottolinea che l'eroina (diamorfina) può pur sempre essere prescritta (trattandosi di un farmaco di classe A nel Misuse of Drugs Act, ma collocato nella Tabella 2 secondo i Regolamenti del 1985). Il Dr. Notcutt osserva che non ci sono prove che in questo modo venga incoraggiato l'uso dell'eroina, ed elenca molte altre droghe di abuso potenziale che, pur senza licenza, sono utilizzate nel dolore cronico (p 105). La MRC dà voce alla stessa

argomentazione, ed aggiunge (come fa un gran numero di altri esperti da noi interpellati) che "Il problema degli usi terapeutici potenziali della cannabis e dei suoi derivati deve essere tenuto nettamente distinto da quello della loro proibizione per scopi ricreativi" (p 144). Secondo il Professor Hall, il dibattito sull'uso terapeutico della cannabis racchiude un elemento di pretestuosità; ma non si dovrebbe permettere che ciò influenzasse la discussione in un senso o nell'altro (p 222).

3. Il Ministero della Sanità concorda nell'individuare questo "elemento di pretestuosità"; contemporaneamente, però, apprezza e condivide "la genuina preoccupazione di tante persone di trovare prodotti medicinali per patologie intrattabili" (Q 176)

Capitolo 8 : Il parere del Comitato

Uso terapeutico della cannabis: raccomandazioni

1. Sulla base dell'insieme della documentazione in nostro possesso, prendiamo atto che non v'è prova scientifica rigorosa e conclusiva che attribuisca, o non attribuisca, alla cannabis un qualsivoglia valore terapeutico.
2. Cionondimeno, abbiamo raccolto sufficienti dati aneddotici (vide supra, ai paragrafi 5.4,20-22,27-30) per convincerci che la cannabis quasi certamente conosce applicazioni terapeutiche genuine, in particolar modo nel trattamento degli spasmi dolorosi dei muscoli e di altri sintomi della MS, nonché nel controllo di altre forme dolorose.
3. **Pertanto raccomandiamo che vengano organizzate con urgenza sperimentazioni cliniche sulla cannabis per il trattamento della MS e del dolore cronico.** Salutiamo quindi con estremo favore il fatto che, nel corso della nostra inchiesta, sia il Dr. Geoffrey Guy della GW Pharmaceuticals, sia il gruppo di lavoro della Royal Pharmaceutical Society guidato da Sir William Asscher, abbiano intrapreso questo percorso (paragrafi 5.44-48). Salutiamo anche con favore l'intenzione manifestata dal gruppo di Asscher di effettuare

uno studio comparativo degli effetti di una preparazione a dose fissa di cannabis naturale con quelle del cannabinoide sintetico già disponibile, il dronabinolo, sulla base dello stesso dosaggio del THC.

4. Benché né il Dr. Guy né il gruppo del Dr. Asscher contemplino studi sulla cannabis fumata, noi concordiamo con il Direttore Esecutivo della MRC che tale sperimentazione non dovrebbe essere esclusa a priori (paragrafo 5.57). Tuttavia prendiamo atto dei danni del fumo e non prospettiamo che questa modalità di assunzione sia adottata al fine di somministrare qualunque medicina che venisse approvata. Per tale ragione **raccomandiamo che siano promossa ricerche per esplorare vie alternative di somministrazione (ad es. per inalazione, per via sublinguale o rettale) che, pur mantenendo il vantaggio del rapido assorbimento garantito dal fumo, ne eviterebbero gli effetti nocivi.**
5. Il Governo ha ripetutamente dichiarato che, qualora fosse presentata alla MCA una messe di dati sufficiente ad accreditare la cannabis come farmaco e a giustificare la registrazione, esso sarebbe pronto ad emendare le Misuse of Drugs Regulations in modo da permetterne la prescrizione. Il problema con questa politica è che ci vorranno almeno diversi anni perché si verifichi quanto testé descritto. Infatti, gli studi del gruppo Asscher non saranno presumibilmente completati prima della metà del 2001 e si prevede porteranno solamente ad una "prova di principio" preliminare, lasciando ad altri il compito di procedere con i successivi sviluppi farmaceutici. Il Dr. Guy prevede di non ottenere un'autorizzazione del prodotto prima di cinque anni. Nel frattempo 85000 persone in questo paese continueranno a soffrire per i gravi sintomi della MS. Solo una piccola percentuale di essi, che si sappia, ha provato la cannabis illegalmente, ma tra questi, un numero significativo ha riferito di aver provato un marcato sollievo dei propri sintomi. Noi non riteniamo dunque che questa situazione sia soddisfacente.
6. Raccomandiamo pertanto che **il Governo prenda le misure atte a trasferire la cannabis e la resina di cannabis dalla Tabella 1 alla Tabella 2 delle Misuse of Drugs Regulations (vedi riquadro 3), in modo da permettere ai medici di prescrivere una preparazione appropriata di cannabis, anche se come medicinale non registrato e ad personam (vedi riquadro 6), nonché di permettere a medici e farmacisti di fornire il farmaco prescritto.** Questo provvedimento, incidentalmente, consentirebbe anche la ricerca pur in assenza di una speciale autorizzazione del Ministero degli Interni (vedi riquadro 8).
7. Si sostiene in alcuni ambienti che certuni fra quanti fanno campagna per l'uso terapeutico considerano quest'ultimo un paravento per la legalizzazione dell'uso a fini voluttuari (paragrafi 7.28-30). Noi non consideriamo che questa sia una ragione valida per opporsi all'uso terapeutico della sostanza se, come crediamo, esso è giustificato alla prova dei fatti. Propendiamo invece per l'argomentazione recentemente espressa dall'on. Austin Mitchell alla Camera dei Comuni (14 gennaio 1998, col.317): attualmente le persone che consumano

cannabis a scopi terapeutici si trovano ad essere colti sulla linea del fronte nella guerra contro la tossicodipendenza, il che non fa che criminalizzare individui le cui intenzioni sono del tutto innocenti, oltre a sovraccaricare le forze di repressione ed a procurare discredito alla legge. Viceversa, legalizzare l'uso terapeutico su prescrizione, come da noi preconizzato, creerebbe una netta separazione tra l'uso terapeutico e quello ricreativo, sotto il controllo della professione medica. Noi crediamo, anzi, che tutto ciò potrebbe far rispettare più facilmente la linea di demarcazione tracciata contro l'uso voluttuario.

8. Prima di spostare la cannabis dalla Tabella 1 alla 2, il Governo per legge deve sentire il parere dell'Advisory Council on the Misuse of Drugs. **La nostra raccomandazione è che il Governo proceda immediatamente in questo senso e risponda al presente rapporto solo dopo aver ottenuto e considerato il parere del Council.** Siamo consapevoli, peraltro, che tale procedura potrebbe richiedere un tempo più lungo di quanto normalmente viene concesso.

Uso terapeutico dei cannabinoidi: raccomandazioni

9. A differenza della cannabis stessa, il cannabinoide THC (dronabinolo) ed il suo analogo nabilone sono già stati accettati dal Governo quali agenti dotati di valenza terapeutica (paragrafi 5.11-17), il che ha dato luogo al paradosso che, mentre la cannabis stessa è bandita come droga psicotropa, il THC, la sostanza che per prima la rende tale, è legittimata per uso medico. Alcuni degli esperti da noi interpellati si dichiarano pronti (paragrafo 5.50) a contemplare un uso terapeutico allargato dei cannabinoidi, ma non della cannabis stessa. E' una posizione su cui non ci troviamo d'accordo, dato che certuni che fanno uso di entrambi i gruppi di sostanze trovano che la cannabis sia più efficace (paragrafo 5.51). Salutiamo invece con favore l'inclusione del THC negli studi comparativi in parallelo con la cannabis, proposti dal gruppo Asscher.
1. Il dronabinolo (THC), benché non registrato nel nostro paese, è già stato riclassificato nella Tabella 2 delle Misuse of Drugs Regulations, ed il nabilone è un medicinale autorizzato e non una droga soggetta a controllo; talché non si rende necessario alcun intervento governativo, né per l'uno né per l'altro, per permettere sperimentazioni cliniche o prescrizioni mediche. Tutti gli altri cannabinoidi salvo il THC restano invece nella Tabella 1 e per riclassificarli bisognerebbe domandare il consenso dell'OMS in base alla Convenzione del 1971. Non pensiamo che questa rappresenti una priorità, dato che non siamo persuasi che ogni altro cannabinoide sia dotato di valore terapeutico consolidato; ciononostante raccomandiamo che, **in tempi ragionevoli, il Governo sollevi presso l'OMS il problema della riclassificazione dei cannabinoidi rimanenti**, allo scopo di facilitare la ricerca.

Perché cambiare la legge?

11. La ragione principale per raccomandare la modifica della legge nel senso di

legalizzare l'uso terapeutico della cannabis è una ragione umanitaria. Infatti, l'uso terapeutico illegale della cannabis è molto diffuso (paragrafi 5.2-3); a volte fruisce di connivenze e, in certi casi, persino dell'aperto incoraggiamento degli operatori sanitari (paragrafo 5.6); eppure, attualmente esso espone i pazienti ed in certi casi chi li assiste, ai calvari dei procedimenti, oltre alla possibilità di serie conseguenze penali. Siamo consapevoli che, qualora alla nostra raccomandazione venisse dato séguito, il Regno Unito si collocherebbe non più in linea con molti altri paesi; ma riteniamo anche che il Governo non dovrebbe essere timoroso di assumere la responsabilità di porsi all'avanguardia in questo campo.

1. La seconda ragione della nostra raccomandazione è che osserviamo in quest'area una notevole incoerenza, ed in certi casi persino leggerezza, nel rispetto della legge (paragrafi 7.2-5). In alcuni casi non si arriva al processo; laddove utenti di cannabis a scopo terapeutico sono stati penalmente perseguiti, le sentenze a volte sono state lievi, e ci sono stati persino dei casi in cui i giudici hanno rifiutato di emettere sentenze di condanna. Il Ministro ci ha detto di non voler interferire in questa materia, soggetta alla competenza ed alla discrezionalità dei giudici e delle procure (QQ 668-673). La quale è sì una posizione costituzionalmente corretta per un Ministro; ma non è una posizione giusta per un Parlamento. Se la legge dello Stato non viene fatta rispettare, ne subisce discredito il Parlamento; e allora, o bisogna procedere ad un giro di vite per far rispettare la legge, o bisogna cambiarla. Nella fattispecie, noi propendiamo per la seconda ipotesi.
2. Un ulteriore vantaggio collaterale prodotto dalla riclassificazione sarebbe quello di incoraggiare la ricerca (paragrafi 7.18-26). Sono aperti infatti vasti e stimolanti spazi di ricerca in questo settore (vedi Capitolo 3), che (tenendo conto dell'entità degli stanziamenti offerti dalla MRC e dalla Wellcome, nonché del numero delle autorizzazioni rilasciate dal Ministero degli Interni - paragrafo 5.39 e riquadro 8) non vengono sfruttati appieno nel nostro paese, nonostante il livello di eccellenza della scienza biomedica britannica. Prendiamo atto con soddisfazione che il Ministero degli Interni non abbia assunto un atteggiamento deliberatamente ostruzionistico e che anzi abbia già raccolto il nostro invito a realizzare un incontro fra la comunità scientifica ed i responsabili delle autorizzazioni alla ricerca (paragrafo 7.26). Tuttavia, ora che la ricerca in questo campo è decollata e che l'esistenza di importanti applicazioni mediche, a nostro avviso, è stata chiaramente accertata, non è ragionevole che la ricerca continui ad essere soggetta a questo sovraccarico di burocrazia. Oltretutto, la riclassificazione nella Tabella 2 andrebbe anche nella direzione di rimuovere quel pregiudizio negativo che secondo molti degli esperti da noi interpellati grava ancora sulla ricerca in questo settore ed agisce da deterrente su ricercatori, enti erogatori, case farmaceutiche e comitati etici locali dissuadendoli dal partecipare a ricerche che invece potrebbero rivestire la massima importanza.
3. Come ci ha sottolineato il Ministro, un medico che prescrivesse cannabis in

queste condizioni, in assenza cioè della debita registrazione della MCA per le corrispondenti indicazioni, dovrebbe assumersi la piena responsabilità per tutte le conseguenze del caso (Q 679). Ciò è vero; eppure abbiamo potuto constatare direttamente come vari medici prescrivano correntemente il nabilone senza autorizzazione (Notcutt Q 405). Abbiamo la massima fiducia che la stragrande maggioranza dei componenti la professione non indulga in comportamenti scorretti in questa materia e che le autorità disciplinari degli ordini professionali siano comunque in grado di reprimere efficacemente chiunque lo facesse.

4. Il Ministro ha anche osservato che, in determinate circostanze, una persona imputata di un reato legato al consumo di cannabis potrebbe invocare l'uso terapeutico a sua difesa, o attenuante (Q 674). Non dubitiamo che attualmente questo si verifichi e che, in qualche caso, sia difficile stabilire dove finisce l'uso voluttuario e dove inizia quello terapeutico (paragrafo 5.5). La riclassificazione, offrendo la possibilità della prescrizione, di fatto ridimensionerebbe grandemente questo problema, giacché, invece di dover indagare su anamnesi mediche caso per caso come si è costretti a fare ora, basterebbe che le autorità chiedessero di esibire la prescrizione.
5. Come ogni altro farmaco, anche le medicine a base di cannabis non sono indicate per certe categorie di pazienti. A quanto ci risulta, le medicine a base di cannabis non dovrebbero essere prescritte a persone affette da, o predisposte a, schizofrenia (paragrafo 4.12) o patologie cardiovascolari (paragrafo 4.4) e neppure, in attesa di ulteriori ricerche, alle donne in stato di gravidanza (paragrafi 4.15-16). Come per molti altri farmaci, gli utenti dovrebbero essere avvisati dei possibili effetti sulla guida (paragrafi 4.6-9) e sulle funzioni cognitive (paragrafo 4.13). Come per ogni farmaco potenzialmente additivo, il rischio di uno sviluppo di dipendenza (paragrafi 4.23-33) dovrebbe essere soppesato all'atto della prescrizione ed il paziente ne dovrebbe essere avvisato di conseguenza. **Pertanto, se i medici saranno autorizzati a prescrivere cannabis in assenza di registrazione, gli ordini professionali medici dovranno munirli di linee guida chiare e rigorose da ottemperare con senso di responsabilità** (paragrafo 7.17).
6. Come per ogni altro farmaco soggetto ad abuso, **è necessario, da parte degli organi medici disciplinari, mettere in atto misure di salvaguardia per prevenirne il dirottamento verso usi impropri** (paragrafo 7.27). Queste misure potrebbero includere un sistema di dichiarazioni firmate da medico e paziente.

Uso voluttuario

18. Si ritiene in certi ambienti che l'attuale regime di proibizione assoluta dell'uso ricreativo della cannabis e suoi derivati non sia giustificabile, viste le sue conseguenze negative sia per i consumatori che per il pubblico in generale. In considerazione dei dati in nostro possesso, dissentiamo da questa opinione. Al contrario, condividiamo la posizione espressa dal Governo nel testo *Tackling*

Drugs: "Quanti più dati si raccolgono sui rischi della ... cannabis, ... tanto più discreditata appare l'idea che [essa sia] innocua" (paragrafo 6.16).

19. I danni prodotti dalla cannabis non vanno peraltro sopravvalutati: si tratta infatti di una sostanza né tossica (paragrafo 4.3), né gravemente additiva, né s'ha motivo di ritenere che possa causare schizofrenia in soggetti in buona salute che non siano già predisposti alla malattia. Tuttavia, sappiamo che:
 - è inebriante, al punto di compromettere la capacità di svolgere determinate attività critiche per la sicurezza (come guidare velivoli o automezzi oppure manovrare macchinari) per varie ore dall'assunzione (paragrafi 4.6-9);
 - può provocare effetti psichici negativi, da temporanei sensi di angoscia fino a psicosi transitorie ed esacerbazioni di malattie mentali preesistenti (paragrafi 4.10-12);
 - l'uso continuativo può portare a dipendenza psichica (paragrafi 4.23-33) e, in un certo numero (forse il 5-10%) di individui che ne fanno un uso "pesante", può produrre uno stato vicino all'intossicazione cronica, rendendo impossibile una vita normale;
 - l'astinenza può occasionalmente dar luogo a sintomi sgradevoli (paragrafi 4.23-25);
 - la cannabis compromette le funzioni cognitive durante l'uso (paragrafo 4.6);
 - accelera il polso ed abbassa la pressione arteriosa, il che comporta rischi per i cardiopatici, ed in particolare ai principianti che non hanno sviluppato assuefazione a questo effetto (paragrafo 4.4).
18. Inoltre è possibile, anche se non provato, che gli effetti della cannabis sulla guida etc. possano durare più a lungo di qualche ora dopo l'assunzione (paragrafo 4.7); che le alterazioni della funzione cognitiva possano persistere in séguito all'astinenza (paragrafo 4.13); e che la cannabis possa compromettere il sistema immunitario (paragrafo 5.16) e l'apparato riproduttivo (paragrafi 4.15-16).
19. In aggiunta a quanto detto, il fumo di cannabis comporta un rischio di patologie respiratorie paragonabile al fumo del tabacco. E' infine possibile, anche se non dimostrato, che l'esposizione al fumo di cannabis aumenti il rischio di neoplasie del cavo orale, del faringe e dei polmoni (paragrafi 4.17-18).
20. Pertanto, **sulla base dei dati scientifici raccolti, raccomandiamo che la cannabis ed i suoi derivati permangano nella categoria delle droghe soggette a controllo.**