

Evento ReDO

“Il dolore nel paziente con Malattia Reumatologica”



L'utilizzo della Cannabis per il controllo del dolore

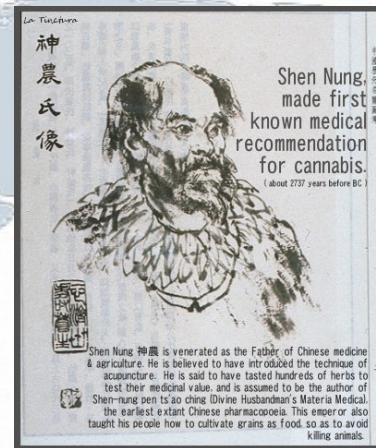
Maria Chiara Gerardi

UO Reumatologia ed Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia

Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale

Università di Brescia

Shen Nung 2727 a.C.



19° secolo d.C.

Shen Nung 2727 a.C.



Lancet, 1890

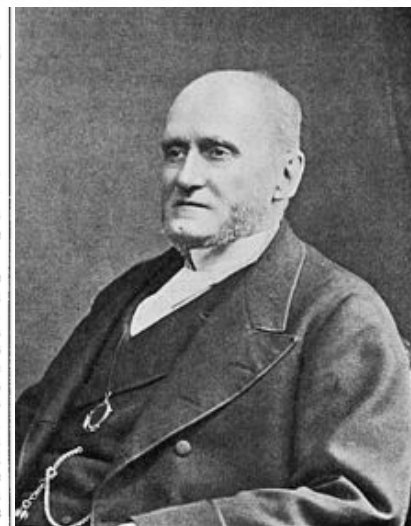
ON THE
THERAPEUTICAL USES AND TOXIC EFFECTS
OF CANNABIS INDICA.

By J. RUSSELL REYNOLDS, M.D., F.R.S., &c.,
PHYSICIAN IN ORDINARY TO HER MAJESTY'S HOUSEHOLD.

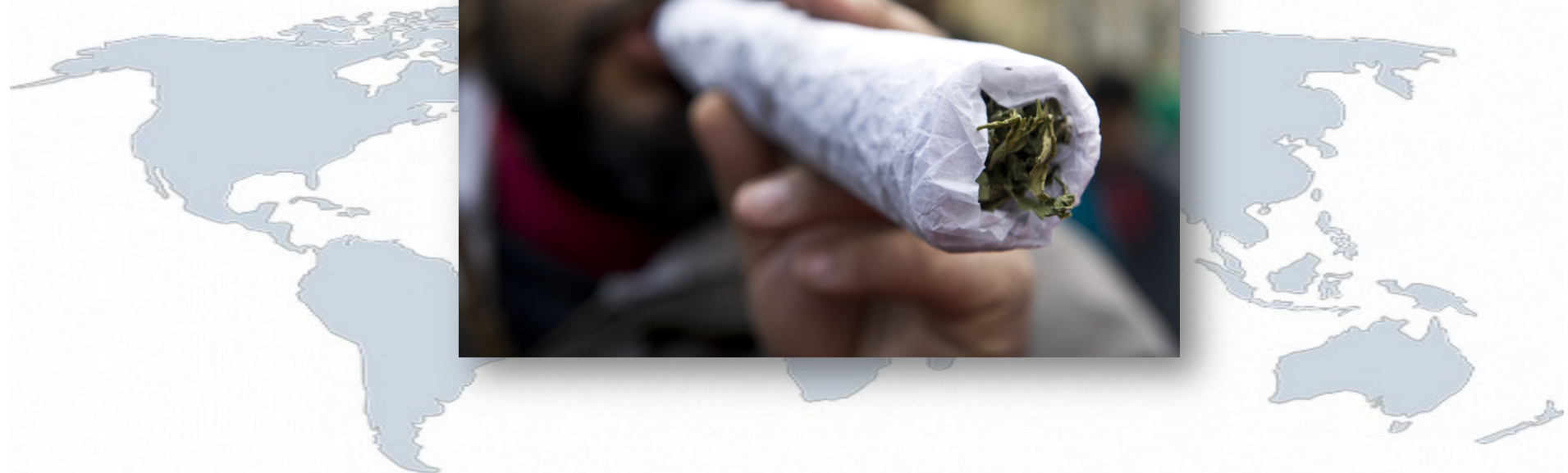
THE letter of "W. W.," in THE LANCET of March 15th, induces me to submit this communication on the therapeutical value of Indian hemp and the circumstances which have led to its having obtained a somewhat questionable character in our Pharmacopœia.

In 1848 Dr. C. J. B. Williams, in his lectures on medicine in University College, spoke of this drug as one from which he, after using it in many cases, had expected much, but it was so uncertain in its action, and its exhibition was sometimes accompanied by such distressing toxic effects that he had discontinued its use, and advised his pupils to do the same. Some seven years after this Mr. Peter Squire, the most distinguished pharmacist of the time, informed me that for at least three years he had been unable to obtain a good specimen of any preparation of the drug from India, or even to obtain the plant; strange things had been sent him, and other plants, but the former were bad, and the plants were not even of the same genus. However, he had recently been successful in obtaining the plant and in making an alcoholic extract and a tincture, with which he hoped I would make experiments. To this request I very readily acceded, and have made very numerous observations of its action from that time until now; and with this general result, that Indian hemp, when pure and administered carefully, is one of the most valuable medicines we possess.

In order to furnish the results to which I have been led by more than thirty years' experience of the drug, it will be well to arrange the maladies in which it has been either useful, or useless in the order to be followed in this paper; then to speak of its "uncertainty" of action, and of the methods to be adopted in order to avoid its toxic effects.



20° secolo d.C.



Negli ultimi anni...



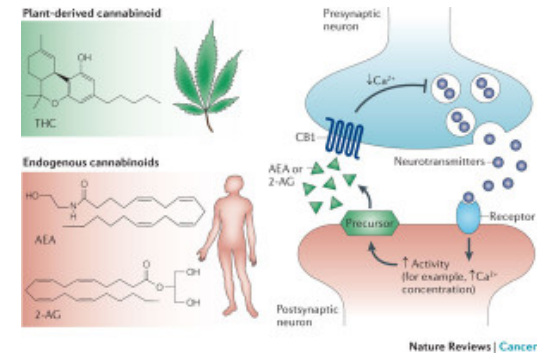
- 1. Cosa sono i cannabinoidi?**
- 2. Quali sono i cannabinoidi disponibili in Italia?
Come possono essere prescritti e assunti?**
- 3. Sono efficaci nelle malattie reumatologiche?**

- 1. Cosa sono i cannabinoidi?**
- 2. Quali sono i cannabinoidi disponibili in Italia?
Come possono essere prescritti e assunti?**
- 3. Sono efficaci nelle malattie reumatologiche?**

Cannabinoidi

1. Endocannabinoidi
2. Cannabinoidi sintetici
3. Fitocannabinoidi

1. Endocannabinoidi:



Derivati Acido arachidonico, **prodotti nell'organismo**

- **neurotrasmettitori** coinvolti in diverse funzioni del nostro organismo:
 - appetito
 - spasticità muscolare
 - memoria
 - **dolore**
 - azione vasodilatatoria
 - proprietà anticonvulsivanti
 - regolazione della risposta immunitaria

Cannabinoidi e dolore

FACILITAZIONE



- NMDA
- Glutammato

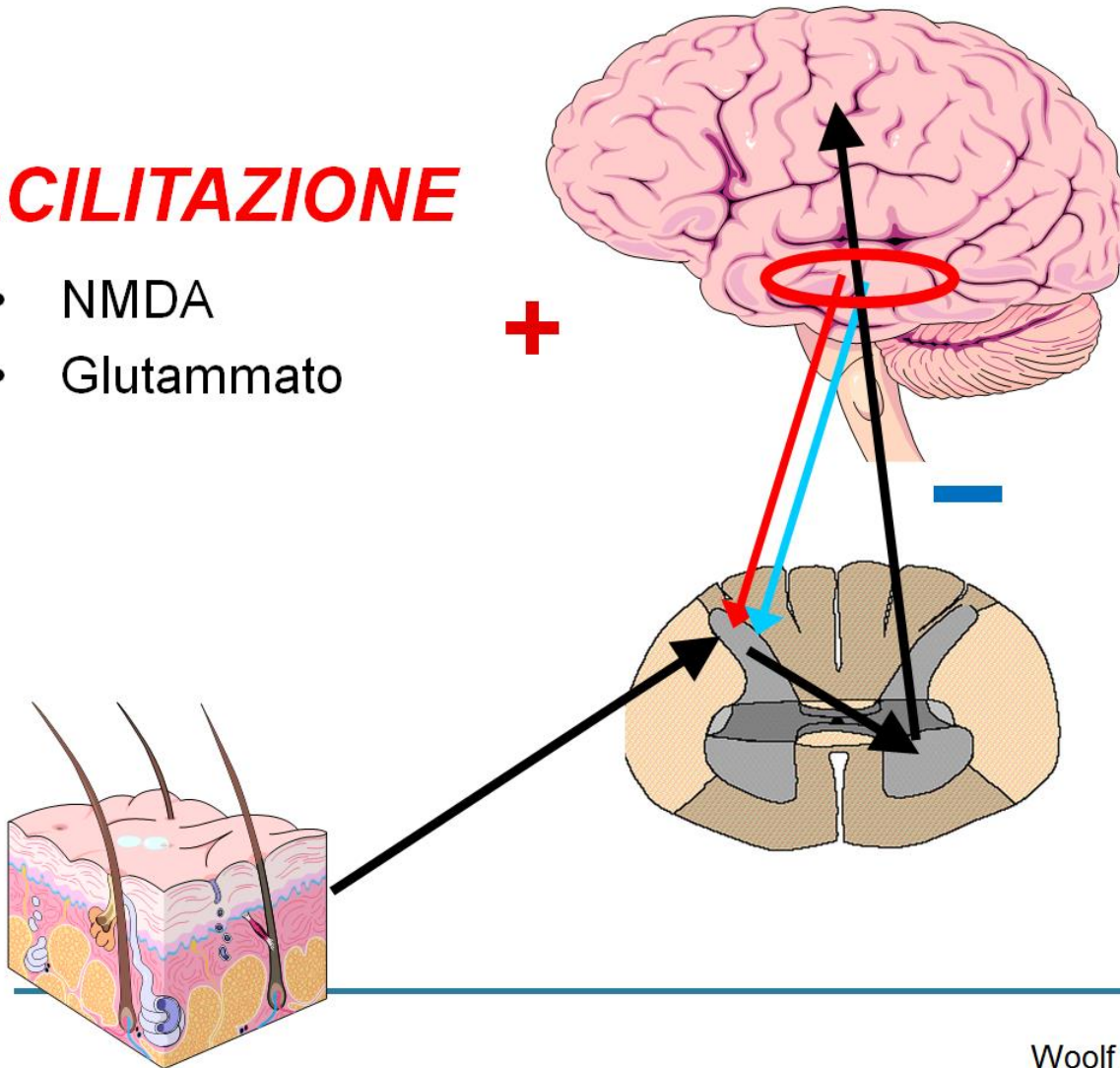
+

**CENTRI DI
PROCESSAZIONE
DEL DOLORE**

INIBIZIONE



Recettori
endogeni
cannabinoidi



2. Cannabinoidi sintetici:



- molecole progettate e sintetizzate in laboratorio:
 - **Nabilone**, derivato sintetico del delta-9-tetraidroacannabinolo (*Cesamet*)
 - **Dronabinol** (USA: *Marinol*; UE: come farmaco generico)

nausea e vomito nei pazienti in chemioterapia

Non in commercio in Italia

3. Fitocannabinoidi:



centinaia di composti chimici presenti nella *C. sativa*

- Ad oggi, identificati una settantina:
 - **THC (tetraidrocannabinolo)**
 - **CBD (cannabidiolo)**
 - cannabigerolo (CBG), tetraidrocannabivarina (THCV)

- 1. Cosa sono i cannabinoidi?**
- 2. Quali sono i cannabinoidi disponibili in Italia?
Come possono essere prescritti e assunti?**
- 3. Sono efficaci nelle malattie reumatologiche?**



Dal **2006** in Italia i medici possono prescrivere **preparazioni magistrali**

Dal **2013** in Italia è anche prescrivibile dai neurologi un prodotto registrato come medicinale a base di **estratti di cannabis** per ridurre gli spasmi dolorosi nella sclerosi multipla (SativexR).

Decreto Ministeriale n. 279 del 9 Novembre 2015

“... in considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che dovranno essere aggiornate ogni due anni, si può affermare che l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali...”

Indicazioni

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

Indicazioni

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

La **rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Regionale** è subordinata alle **indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province Autonome.**





Sativex (THC e CBD)

spray oromucosale
spasticità Sclerosi multipla



Cannabis FM2 (THC 5%-8% e CBD 7-12%)

Cannabis FM1 (THC 13-20% e CBD<1%)

infiorescenze di *C. sativa* prodotta Stabilimento Chimico farmaceutico di Firenze



Bedrocan (THC 19%-22% e CBD<1%)

Bedrobinol (THC 12% e CBD <1%)

Bediol (THC 6% e CBD 7,5%)

Bedrolite (THC < 0,4% e CBD 9%)

Bedica (THC 13,5% e CBD <1%)

infiorescenze di *C. sativa* importate in Italia provenienti dall'Office of medicinal cannabis olandese



PEDANIOS 22/1(THC 22% e CBD<1%)

PEDANIOS 8/8(THC 8% e CBD 8%)

PEDANIOS 1/9(THC <1% e CBD 8%)

infiorescenze di *C. sativa* importate in Italia dal Canada

Somministrazione

- *Orale* (tisana/estratto oleoso o alcolico/ capsule decarbossilate) effetti dopo 30-90', picco 2-3 ore dopo, effetti svaniscono dopo circa 6 ore
- *Inalatoria* (attraverso apparecchi riscaldatori/ vaporizzatori) effetti in 15' circa, svaniscono in circa 3-4 ore

Preparati Galenici a base di Cannabis

INDICAZIONI PER LA PREPARAZIONE DEL DECOTTO



Scegliere un pentolino stretto con coperchio e usare sempre lo stesso.

1. Versare ACQUA FREDDA nel contenitore: 250 ml di acqua per dosi fino a 200 mg, 500 ml per dosi da 200 mg a 400 mg, 750 ml per dosi da 400 mg a 600 mg e 1 litro per dosi uguali o superiori a 1g



Quantitativi molto ridotti di Cannabis (es. 30 mg, 50 mg, ...) richiedono comunque l'utilizzo di almeno 250 ml di acqua

2. Aggiungere la Cannabis *a freddo* e portare ad ebollizione

(per la Cannabis FM2 fermarsi al punto 2, lasciar raffreddare il decotto per circa 15 minuti prima di filtrarlo e consumarlo entro le 24 ore).

3. Abbassare la fiamma per mantenere un blando bollore, per circa 15-20 minuti

4. Lasciare intiepidire e dolcificare a piacere

- Non filtrare le infiorescenze e ingerirle con il liquido così da assumere le eventuali sostanze attive rimaste nella parte vegetale e non perfettamente estratte con la decozione

- Se si desidera consumare il decotto nell'arco della giornata è possibile conservarlo caldo in un thermos di vetro o metallo (NO plastica)

- Riscaldare sempre il decotto prima dell'assunzione



- E' necessario conoscere il volume totale della soluzione per poter sapere da quanti ml è composta la singola dose da prelevare dal thermos, altrimenti si rischia di assumere una quantità maggiore o minore di quella dovuta



Tenere sempre con se anche la copia della ricetta medica, per legittimare il possesso di Cannabis a scopo terapeutico

INDICAZIONI PER L'ASSUNZIONE DELL'OLIO

L'olio deve essere assunto in gocce o in millilitri.



E' consigliata la somministrazione sub-linguale dell'olio (o tra guancia e gengiva), al fine di permettere ai principi attivi di raggiungere il circolo direttamente dai capillari presenti sotto la lingua saltando il metabolismo epatico.

E' possibile mettere le gocce su una mollica di pane, che va tenuta, il più a lungo possibile, sotto la lingua o tra guancia e gengiva e poi deglutita.



Per ottimizzare l'assorbimento, si consiglia di assumere l'olio a stomaco vuoto (30 minuti prima o due ore dopo il pasto)

Per evitare l'esposizione al calore, l'olio può essere conservato in frigorifero

Dosaggio

Il dosaggio dei derivati della Cannabis è **estremamente variabile** e dipende da numerosi fattori che concorrono a determinare il dosaggio.

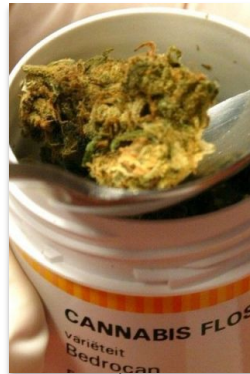
È consigliabile **iniziare con dosaggi bassi** e somministrarli almeno per due settimane prima di prendere in considerazione l'aumento del dosaggio.



Cannabis FM2 (THC 5%-8% e CBD 7-12%)

Cannabis FM1 (THC 13-20% e CBD<1%)

infiorescenze di *C. sativa* prodotta Stabilimento Chimico farmaceutico di Firenze



Bedrocan (THC 19%-22% e CBD<1%)

Bedrobinol (THC 12% e CBD <1%)

Bediol (THC 6% e CBD 7,5%)

Bedrolite (THC < 0,4% e CBD 9%)

Bedica (THC 13,5% e CBD <1%)

infiorescenze di *C. sativa* importate in Italia provenienti dall'Office of medicinal cannabis olandese



PEDANIOS 22/1(THC 22% e CBD<1%)

PEDANIOS 8/8(THC 8% e CBD 8%)

PEDANIOS 1/9(THC <1% e CBD 8%)

infiorescenze di *C. sativa* importate in Italia dal Canada

Eliminazione

- emivita 25-36 ore
- metaboliti attivi nelle urine anche settimane dopo l'assunzione

Interazioni con altri farmaci

Effetti cumulativi:

alcool, benzodiazepine o oppiacei

Farmaci che aumentano concentrazioni della cannabis per via orale:

macrolidi, antimicotici, calcio-antagonisti, inibitori della proteasi HIV
amiodarone, isoniazide

Farmaci che riducono concentrazioni della cannabis per via orale:

Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone,
rifabutina, troglitazone ed iperico

AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI

Effetti collaterali più comuni:

euforia, tachicardia, ipotensione, cefalea, vertigini, bruciore e rossore degli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare

AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI

Effetti collaterali più comuni:

euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore degli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare.

Non raccomandati:

- cardiopatici o disturbi cardio-polmonari (rischio di comparsa di tachicardia e/o ipertensione)
- insufficienza epatica e/o renale ed epatite C
- problemi psichiatrici (>> schizofrenia) o storia di abuso di sostanze psicotrope o alcool
- nota storia di intolleranza alla cannabis e/o ai cannabinoidi
- gravidanza, allattamento e nei minori di 18 anni.

AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI

Effetti collaterali più comuni:

euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore degli occhi, secchezza delle fauci, debolezza muscolare.

Non raccomandati:

- cardiopatici o disturbi cardio-polmonari (rischio di comparsa di tachicardia e/o ipertensione)
- insufficienza epatica e/o renale ed epatite C
- problemi psichiatrici (>> schizofrenia) o storia di abuso di sostanze psicotrope o alcool
- nota storia di intolleranza alla cannabis e/o ai cannabinoidi
- gravidanza, allattamento e nei minori di 18 anni.

VIETATO assumere Cannabis quando occorre mettersi alla **guida di automobili o svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 ore dall'ultima somministrazione.**

SOVRADOSAGGIO

Sovradosaggio:

- Depressione
- Sentimenti di paura e panico
- Perdita di conoscenza

Generalmente i sintomi **scompaiono spontaneamente** nel giro di *poche ore*.

Se persistenza: rivolgersi medico/pronto soccorso

Modalità di prescrizione



medico
specialista

→ **Piano
terapeutico**

**Consenso
informato** ←



paziente

Modalità di prescrizione



medico
specialista

→ **Piano
terapeutico**

**Consenso
informato** ←



paziente

**FARMACIA
preparazioni galeniche**



Modalità di prescrizione



medico
specialista



**Piano
terapeutico**



paziente



**Consenso
informato**

**FARMACIA
preparazioni galeniche**



Scheda raccolta dati

**FARMACIA OSPEDALIERA
COMPETENTE**

ISS



- 1. Cosa sono i cannabinoidi?**
- 2. Quali sono i cannabinoidi disponibili in Italia?
Come possono essere prescritti e assunti?**
- 3. Sono efficaci nelle malattie reumatologiche?**

Cannabinoidi e dolore nelle malattie reumatologiche

- **1 studio nell'Artrite Reumatoide**
- **1 studio nell'Osteoartrosi**
- **2 studi nella Fibromialgia**

Artrite Reumatoide

Sativex

(1- 6/ser)

31 pazienti
con AR attiva

Placebo

27 pazienti
con AR attiva

Artrite Reumatoide

Sativex

(1- 6/ser)

31 pazienti
con AR attiva

- ↓ DOLORE a riposo
- ↓ DOLORE nel movimento
- ↑ Qualità del SONNO
- ↓ DAS28

Placebo

27 pazienti
con AR attiva

DOLORE a riposo
DOLORE nel movimento
Qualità del SONNO
DAS28

dopo 5 settimane

Artrite Reumatoide

Sativex

(1-6/ser)

31 pazienti
con AR attiva

dopo 5 settimane

- ↓ DOLORE a riposo
- ↓ DOLORE nel movimento
- ↑ Qualità del SONNO
- ↓ DAS28

SOSPENSIONE PER EFFETTI
COLLATERALI: 0

Placebo

27 pazienti
con AR attiva

DOLORE a riposo
DOLORE nel movimento
Qualità del SONNO
DAS28

SOSPENSIONE PER EFFETTI
COLLATERALI: 3(11%)

Osteoartrosi

PF-0445785
→ Placebo

19 pazienti
con Artrosi
del ginocchio

Naprossene
→ Placebo

17 pazienti
con Artrosi
del ginocchio

Osteoartrosi

PF-0445785
→ Placebo

19 pazienti con
Artrosi del
ginocchio

DOLORE
RIGIDITA'
FUNZIONE FISICA

Naprossene
→ Placebo

17 pazienti con
Artrosi del
ginocchio

dopo 2 settimane

↓ DOLORE
↓ RIGIDITA'
↑ FUNZIONE FISICA

Fibromialgia

Skrabek 2008 Nabilone 1 mg bid orally versus placebo Titration from 0.5 to 1 mg bid from week 1 to 4

Ware 2010 Nabilone 0.5 or 1 mg versus amitriptyline 10 or 20 mg at bedtime each
Titration in each of 2 periods of 2 weeks, with 2 weeks washout

Fibromialgia

<u>Skrabek 2008</u>	<u>Nabilone 1 mg bid orally</u> versus placebo Titration from 0.5 to 1 mg bid from week 1 to 4	50% pain reduction: not reported and not provided on request
		PGIC: not assessed
		↓ DOLORE
		Sleep: not assessed
		Fatigue: no significant difference ^b
		Depression: no significant difference ^b
		↓ ANSIA
		↑ QUALITA' DELLA VITA

Fibromialgia

<u>Skrabek 2008</u>	<u>Nabilone 1 mg bid orally</u> versus placebo Titration from 0.5 to 1 mg bid from week 1 to 4	50% pain reduction: not reported and not provided on request
		PGIC: not assessed
		↓ DOLORE
		Sleep: not assessed
		Fatigue: no significant difference ^b
		Depression: no significant difference ^b
		↓ ANSIA
		↑ QUALITA' DELLA VITA
<u>Ware 2010</u>	<u>Nabilone 0.5 or 1 mg</u> versus amitriptyline 10 or 20 mg at bedtime each Titration in each of 2 periods of 2 weeks, with 2 weeks washout	50% pain reduction: not reported and not provided on request
		PGIC: not assessed
		↑ DISTURBI DEL SONNO
		Fatigue: not reported
		Depression: not reported
		Anxiety: not reported
		Health-related quality of life: no significant difference ^b

Fibromialgia

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life

Jimena Fiz^{1,2}, Marta Durán³, Dolors Capellà^{2,3}, Jordi Carbonell⁴, Magí Farré^{1,2*}

1 Human Pharmacology and Neurosciences Unit, Institut de Recerca Hospital del Mar – IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain, **2** Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Fundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, Spain, **4** Rheumatology Unit, Parc Salut Mar, Barcelona, Spain

28 pazienti FM:

- 11% solo fumo
- 46% solo ingestione
- 43% entrambi

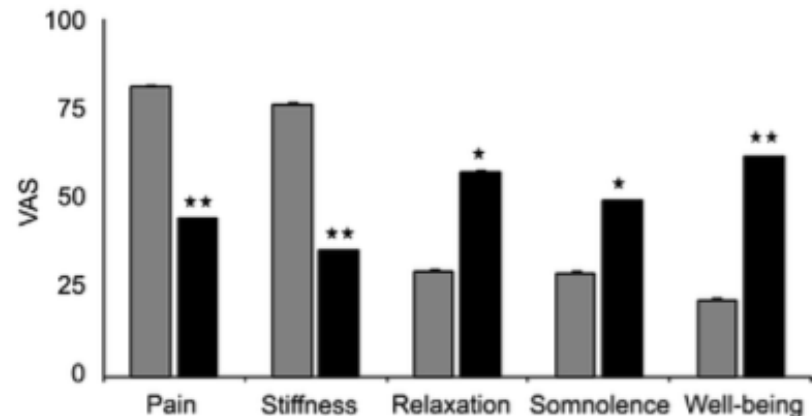


Figure 2. Perceived effects of cannabis self-administration.

Note: Perceived benefits of cannabis recorded by patients on a range of symptoms using 100-mm VAS scales before and at 2 hours of cannabis consumptions. Grey bars: pre-cannabis; black bars: post-cannabis. ** = $p < 0.001$; * = $p < 0.05$.

doi:10.1371/journal.pone.0018440.g002

Fibromialgia

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

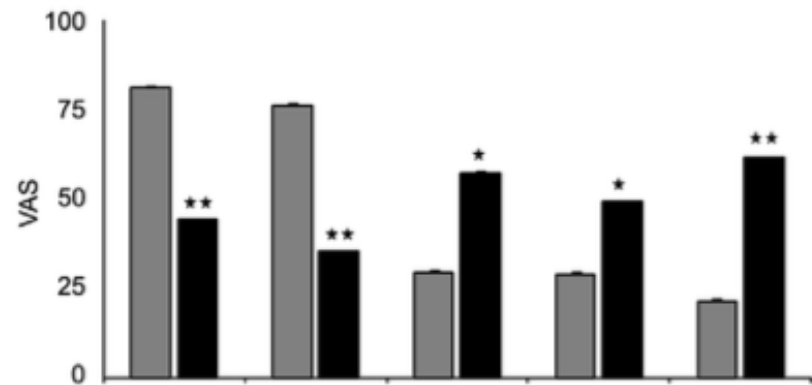
Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life

Jimena Fiz^{1,2}, Marta Durán³, Dolors Capellà^{2,3}, Jordi Carbonell⁴, Magí Farré^{1,2*}

1 Human Pharmacology and Neurosciences Unit, Institut de Recerca Hospital del Mar – IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain, 2 Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, 3 Fundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, Spain, 4 Rheumatology Unit, Parc Salut Mar, Barcelona, Spain

28 pazienti FM:

- 11% solo fumo
- 46% solo ingestione
- 43% entrambi



Dopo 2 ore:

↓ DOLORE, RIGIDITA'

↑ SENSAZIONE DI RILASSAMENTO E BENESSERE,
DISTURBI DEL SONNO

** = $p < 0.001$; * = $p < 0.05$.

doi:10.1371/journal.pone.0018440.g002

REVIEW ARTICLE

Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviewsW. Häuser^{1,2}, F. Petzke³, M.-A. Fitzcharles^{4,5}

1 Internal Medicine 1, Klinikum Saarbrücken gGmbH, Germany

2 Department Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Technische Universität München, Germany

3 Schmerzmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Germany

4 Alan Edwards Pain Management Unit, McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada

5 Division of Rheumatology, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada

“studi insufficienti per poter raccomandare i cannabinoidi come trattamento del dolore nelle malattie reumatologiche”



The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey

M. A. WARE,¹ H. ADAMS,² G. W. GUY²

Pain Centre,¹ McGill University Health Centre, Montreal, Canada; GW Pharmaceuticals plc,² Salisbury, UK

UK, 2010

1998-2002

2969 pazienti con **patologie croniche**



The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey

M. A. WARE,¹ H. ADAMS,² G. W. GUY²

Pain Centre,¹ McGill University Health Centre, Montreal, Canada; GW Pharmaceuticals plc,² Salisbury, UK

Table 2 Thirty diseases and symptoms for which continuing cannabis use is most commonly reported

Disease/symptom	Number	%	Median years of use (interquartile range)
Multiple sclerosis	249	11.61	3 (2–6)
Neuropathy	239	11.14	4 (2–8)
Chronic pain	235	10.96	4 (2–9)
Depression	172	8.02	6 (3–10)
Arthritis	155	7.23	4 (2–8)
Gastrointestinal	84	3.92	5 (2–10)
Migraine	74	3.45	6 (3.5–15)
Allergy	62	2.89	3 (2–7)
Spinal pain	62	2.89	4 (2–9)
Asthma	53	2.47	4 (2–7)
Weight loss (unintended)	40	1.86	6 (2–13)
Spinal cord injury	39	1.82	7 (4–16)
Genitourinary	36	1.68	2 (2–5)
Chronic fatigue syndrome	27	1.26	4 (3–9)
Dystonia	27	1.26	2.5 (2–6)
Limited mobility	25	1.17	3 (2–6)
Epilepsy	24	1.12	4.5 (2.5–10)
Psychological	24	1.12	6.5 (3–17)
Fibromyalgia	23	1.07	5 (2–14)
Spinal disorder	22	1.03	5 (3–11)
Spinal surgery	22	1.03	6 (2–12)
Cardiovascular condition	21	0.98	4 (2–6)
Bone disorder	18	0.84	3 (2–6)
Spinal disc disorder	16	0.75	3 (2–10)
Spinal paralysis	16	0.75	9.5 (4.5–15)
Surgery	15	0.7	3.5 (2–16)
Visual impairment	15	0.7	5 (1–16)
Insomnia	14	0.65	4 (1–8)
Skin condition	14	0.65	3 (2–5)
Carcinoma	13	0.61	5 (4–6)
Other	309	14.4	n/a
Total	2145	100	

n/a, not applicable.

UK, 2010

1998-2002

2969 pazienti con patologie croniche



The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey

M. A. WARE,¹ H. ADAMS,² G. W. GUY²

Pain Centre,¹ McGill University Health Centre, Montreal, Canada; GW Pharmaceuticals plc,² Salisbury, UK

Table 2 Thirty diseases and symptoms for which continuing cannabis use is most commonly reported

Disease/symptom	Number	%	Median years of use (interquartile range)
Multiple sclerosis	249	11.61	3 (2–6)
Neuropathy	239	11.14	4 (2–8)
Chronic pain	235	10.96	4 (2–9)
Depression	172	8.02	6 (3–10)
Arthritis	155	7.23	4 (2–8)
Gastrointestinal	84	3.92	5 (2–10)
Migraine	74	3.45	6 (3.5–15)
Allergy	62	2.89	3 (2–7)
Spinal pain	62	2.89	4 (2–9)
Asthma	53	2.47	4 (2–7)
Weight loss (unintended)	40	1.86	6 (2–13)
Spinal cord injury	39	1.82	7 (4–16)
Genitourinary	36	1.68	2 (2–5)
Chronic fatigue syndrome	27	1.26	4 (3–9)
Dystonia	27	1.26	2.5 (2–6)
Limited mobility	25	1.17	3 (2–6)
Epilepsy	24	1.12	4.5 (2.5–10)
Psychological	24	1.12	6.5 (3–17)
Fibromyalgia	23	1.07	5 (2–14)
Spinal disorder	22	1.03	5 (3–11)
Spinal surgery	22	1.03	6 (2–12)
Cardiovascular condition	21	0.98	4 (2–6)
Bone disorder	18	0.84	3 (2–6)
Spinal disc disorder	16	0.75	3 (2–10)
Spinal paralysis	16	0.75	9.5 (4.5–15)
Surgery	15	0.7	3.5 (2–16)
Visual impairment	15	0.7	5 (1–16)
Insomnia	14	0.65	4 (1–8)
Skin condition	14	0.65	3 (2–5)
Carcinoma	13	0.61	5 (4–6)
Other	309	14.4	n/a
Total	2145	100	

n/a, not applicable.

UK, 2010

1998-2002

2969 pazienti con patologie croniche

FUMO (777/82%)

modalità di somministrazione più frequente





- INALAZIONE PRODOTTI DI COMBUSTIONE
- FUMO: RIDOTTO ASSORBIMENTO 40% THC/CHB

- 1. Cosa sono i cannabinoidi?**
- 2. Quali sono i cannabinoidi disponibili in Italia?
Come possono essere prescritti e assunti?**
- 3. Sono efficaci nelle malattie reumatiche?**

Conclusioni

- Cannabinoidi: un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard
- Nelle malattie reumatologiche: ancora pochi studi, breve durata, pochi pazienti
- Una possibilità terapeutica che necessita di ulteriori studi

Cannabinoidi, non solo dolore

The Endocannabinoid System

CBD, CBN and THC fit like a lock and key into existing receptors. These receptors are part of the endocannabinoid system which impact physiological processes affecting pain modulation, and appetite plus anti-inflammatory effects and other immune system responses. The endocannabinoid system comprises two types of receptors, CB1 and CB2, which serve distinct functions in animal health and well-being.



Tetrahydrocannabinol



Cannabidiol



Cannabinol

CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.

CB1

CBD does not directly fit CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.

CB2

CB2 receptors are mostly in the peripheral organs especially cells associated with the immune system.

Cannabinoidi, non solo dolore

The Endocannabinoid System

CBD, CBN and THC fit like a lock and key into existing receptors. These receptors are part of the endocannabinoid system which impact physiological processes affecting pain modulation, and appetite plus anti-inflammatory effects and other immune system responses. The endocannabinoid system comprises two types of receptors, CB1 and CB2, which serve distinct functions in animal health and well-being.



Tetrahydrocannabinol



Cannabidiol



Cannabinol

CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.



CBD does not directly fit CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.



**CELLULE
SISTEMA IMMUNITARIO**

Cannabinoidi, non solo dolore

Table 1 | Effects of cannabinoids on immune cells, fibroblasts, FLSs and chondrocytes

Cell type	Evidence from human cells and clinical data	Evidence from animal models
B cells	<ul style="list-style-type: none"> • B cells have the highest levels of CB1 and CB2 mRNA expression in the immune system^{23,116} • THC and WIN 55,212-2 mesylate increase B cell proliferation¹¹⁷ • AEA decreases B cell proliferation¹¹⁸ • THC, cannabidiol and cannabinol decrease B cell apoptosis¹¹⁹ • Ingestion of cannabis (bhang) decreases serum IgG and serum IgM¹²⁰ and decreases the absolute number of B cells¹²⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Cannabidiol increases B cell apoptosis¹²¹ • Cannabidiol suppresses production of IgG and IgM¹²²
T cells	<ul style="list-style-type: none"> • CD4⁺ T cells have the lowest levels of CB1 and CB2 mRNA expression in the immune system^{23,116} • CD8⁺ T cells express CB1 and CB2 mRNA^{23,116} • AEA, THC, WIN 55,212-2 and AIA decrease T cell proliferation¹²³ • Cannabidiol increases T cell proliferation¹²⁴ • T cells express CB1 and CB2 mRNA¹²⁵ • T cells have cannabinoid receptors¹²⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • Expression levels of CB2 are higher than those of CB1 (REF.¹²⁶) • JWH-133 decreases T cell proliferation by 40%¹²⁶ • O-1966 decreases proliferation of CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells by 60% and 50% respectively and increases the expression of T_{reg} cells^{121,124} • O-1966 increases T cell apoptosis¹²⁷ • JWH-133 increases T cell apoptosis¹²⁷ • O-1966 increases T cell apoptosis¹²⁷ • JWH-133 increases IL-10 production by macrophages¹²⁹ • THC decreases NO and PGE₂ (REF.¹²⁸)
Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> • AEA decreases macrophage proliferation¹²³ • AEA decreases macrophage apoptosis¹²³ • AEA increases macrophage apoptosis¹²³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Mice lacking CB1 and CB2 have increased macrophage apoptosis¹²⁴ • JWH-133 increases IL-10 production by macrophages¹²⁹ • THC decreases NO and PGE₂ (REF.¹²⁸)
Fibroblasts	<ul style="list-style-type: none"> • AJA decreases collagen production in SSc dermal fibroblasts⁹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • THC and cannabidiol prevent death of mouse fibroblasts¹¹⁹
FLSs	<ul style="list-style-type: none"> • CB2 is expressed in OA and RA FLSs²² • WIN 55,212-2 mesylate decreases proliferation of FLSs and production of IL-6 and IL-8 by FLSs in OA and RA^{66,130} • Low-dose WIN 55,212-2 mesylate reduces MMP3 production, but high-dose WIN 55,212-2 mesylate increases extracellular levels of MMP3 in OA and RA⁶⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • AJA suppresses production of MMPs in a rat model of adjuvant-induced arthritis¹³¹
Chondrocytes	<ul style="list-style-type: none"> • Human chondrocytes express CB1 and CB2 mRNA⁷⁶ • AEA induces apoptosis in human chondrocytes⁷⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Mouse chondrocytes express CB1 and CB2 mRNA⁷⁶ • AEA induces apoptosis in mouse chondrocytes⁷⁶



2-AG, 2-arachidonoyl glycerol; AEA, anandamide (also known as arachidonoyl ethanolamide); AJA, ajulemic acid; CB1, cannabinoid receptor 1; CB2, cannabinoid receptor 2; FLS, fibroblast-like synoviocyte; MMP3, matrix metalloproteinase 3; NF-κB, nuclear factor-κB; NO, nitric oxide; OA, osteoarthritis; PGE₂, prostaglandin E₂; RA, rheumatoid arthritis; SSc, systemic sclerosis; THC, (-)-trans-Δ⁹-tetrahydrocannabinol; T_{reg} cell, regulatory T cell.



UN LUOGO UNICO DI TUTTE NOI