

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

Antonino Cartabellotta^{1*} Corrado Iacono²

¹Medico Chirurgo, Fondazione GIMBE, ²Farmacista, Comitato Etico Bologna-Imola

L'utilizzo della cannabis a scopo terapeutico è sempre più diffuso a livello internazionale^{1,2}. In Italia, sin dal 1998 i medici sono autorizzati a prescrivere preparazioni magistrali a base di cannabis per uso terapeutico, tramite ricetta non ripetibile³. Successivamente, con il DM 23 gennaio 2013⁴ il Ministero della Salute ha inserito nella sezione B della Tabella dei Medicinali i medicinali stupefacenti di origine vegetale a base di cannabis: sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture. Il medico può dunque oggi prescrivere prodotti a base di cannabis a fini terapeutici e qualsiasi farmacia, se rifornita della sostanza, può dispensare prodotti a base di cannabis sotto forma e dose di medicamento secondo prescrizione medica.

Nel corso dell'ultimo anno l'utilizzo della cannabis a fini terapeutici è al centro del dibattito politico e sociale nel nostro Paese. In particolare, il DdL S.2947 "Disposizioni concernenti la coltivazione e la somministrazione della cannabis a uso medico"⁵ è approdato lo scorso 30 ottobre al Senato, dopo l'approvazione alla Camera che ha unificato nel passaggio alla Camera i testi di tutti i DdL simili già presentati. Inoltre, secondo quanto previsto dall'accordo di collaborazione tra Ministero della Salute e Ministero della Difesa del 18 settembre 2014⁶ è stata avviata in Italia la produzione della cannabis, in precedenza importata da coltivazioni olandesi tramite l'*Office of Medicinal Cannabis*. Infatti, dal 14 dicembre 2016⁷ è disponibile per la prescrizione di preparazioni magistrali a base di cannabis la sostanza attiva di origine vegetale cannabis FM2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le *Good Manufacturing Practices* (GMP) dell'Unione Europea⁸. La cannabis FM2 è costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate contenenti una percentuale di tetraidrocannabinolo (THC) del 5-8% e ad una di cannabidiolo (CBD) del 7,5-12%; sono inoltre presenti cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabinarina in percentuale <1%. La cannabis FM2 coltivata in *Good Agricultural and Collecting Practices* (GACP) e prodotta secondo le GMP è fabbricata in accordo con le direttive dell'Unione Europea in materia di sostanze attive per la produzione di medicinali. La documentazione tecnica del prodotto è depositata presso l'Agenzia Italiana del Farmaco.

La Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute – il cui Ufficio Centrale Stupefacenti con l'entrata in vigore del DM 9 novembre 2015 svolge le funzioni di Organismo statale per la cannabis⁹ – ha emanato una circolare con tutte le informazioni necessarie a medici e farmacisti per l'utilizzo della cannabis FM2 a scopi terapeutici¹⁰: prescrizione e rimborsabilità, monitoraggio delle prescrizioni, indicazioni, posologia e metodo di somministrazione, modalità di preparazione del decotto, proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, controindicazioni, effetti collaterali, avvertenze speciali e precauzioni di impiego, interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione, sistema di fitosorveglianza per il monitoraggio della sicurezza. La circolare ribadisce che "la cannabis non può essere considerata una terapia propriamente detta, ma un trattamento sintomatico di supporto a quelli standard, quando questi 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". Tenendo conto delle evidenze scientifiche disponibili, che saranno aggiornate ogni due anni, la circolare riporta le condizioni nelle quali è previsto l'utilizzo di cannabis ad uso medico (box 1). Le preparazioni magistrali a base di cannabis FM2 possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato e iscritto all'Ordine dei Medici, tramite prescrizione magistrale non ripetibile, ma la rimborsabilità è stabilita da ciascuna Regione e Provincia Autonoma.

Citazione. Cartabellotta A, Iacono C. Uso terapeutico della cannabis nel dolore cronico: efficacia ed effetti avversi. Evidence 2017;9(9): e1000173.

Pubblicato 17 novembre 2017

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

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Box 1. Indicazioni all'utilizzo della cannabis terapeutica¹⁰

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

Per ulteriori informazioni e normative sulla cannabis ad uso terapeutico si rimanda all'apposita sezione del sito del Ministero della Salute¹¹.

Diverse motivazioni hanno indotto la Fondazione GIMBE a realizzare il presente Position Statement, basato su una recente revisione sistematica della letteratura¹². Innanzitutto, il dolore cronico rappresenta l'indicazione che dal punto di vista epidemiologico ha il maggior impatto sulle necessità terapeutiche e, di conseguenza, sulla produzione di cannabis: infatti, studi recenti riportano che il 45-80% dei pazienti che utilizzano prodotti a base di cannabis lo fanno per la gestione del dolore^{13,14} e, tra quelli ai quali sono stati prescritti oppioidi a lunga durata d'azione per la terapia del dolore, più del 39% utilizzano anche la cannabis^{15,16}. In secondo luogo, i medici sempre più spesso dovranno discutere con i loro pazienti i potenziali benefici e rischi della cannabis visto che la decisione di prescrivere preparati a base di cannabis deve essere condivisa con il paziente, tenuto a rilasciare un consenso informato scritto. Infine, le evidenze disponibili sul trattamento del dolore cronico sono estremamente frammentate e, di conseguenza, manca una sintesi di riferimento in grado di fornire a Istituzioni, professionisti e pazienti una mappa delle prove di efficacia e dei rischi della cannabis terapeutica negli adulti con dolore cronico, finalizzata a guidare l'appropriatezza prescrittiva, le scelte dei pazienti e la necessità di condurre ulteriori studi.

1. Metodi

1.1. Ricerca bibliografica

È stata condotta sino al marzo 2017 su numerose banche dati (MEDLINE, Embase, PubMed, PsycINFO, Evidence-Based Medicine Reviews, inclusi il Cochrane Database of Systematic Reviews, Database Abstracts of Reviews of Effectiveness, Health Technology Assessments, e il Cochrane Central Register of Controlled Trials) e fonti di letteratura grigia. Ulteriori articoli sono stati identificati tramite l'analisi di citazioni bibliografiche e dalla consultazioni di esperti. È stata inoltre condotta una ricerca sui registri di trial per identificare studi in corso, o conclusi e non

ancora pubblicati: Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, ISRCTN registry, National Institutes of Health RePORTER, Agency for Healthcare Research and Quality Grants On-Line Database.

1.2. Selezione degli studi

Sono stati inclusi studi in lingua inglese che hanno valutato gli effetti dei preparati a base di cannabis naturale, intesi come qualsiasi preparazione o estratti della pianta di cannabis, in soggetti adulti escluse le donne non gravide^{17,18}. Per valutare l'efficacia della cannabis nel trattamento del dolore cronico, sono stati inclusi trial controllati randomizzati e studi di coorte che misuravano il dolore come outcome primario. Per la valutazione dei rischi, sono stati inclusi studi condotti sia in pazienti con dolore cronico, sia nella popolazione generale, considerato che questi ultimi potrebbero essere applicabili anche ai pazienti con dolore cronico. Inoltre, per identificare potenziali rischi la cui prevalenza non è stata ben definita in studi osservazionali di grandi dimensioni, sono stati inclusi anche studi descrittivi relativi a "rischi emergenti". La ricerca bibliografica era mirata ad identificare sia studi primari, sia revisioni sistematiche. Sono stati riesaminati il 5% degli abstract identificati e tutti gli articoli integrali per garantire l'affidabilità, risolvendo eventuali disaccordi con un terzo revisore. Sono stati sintetizzati i dati delle revisioni sistematiche, includendo solo quelle che descrivevano in maniera esplicita strategie di ricerca, criteri di inclusione ed esclusione degli studi e valutazione della validità interna degli studi inclusi¹⁹. Sono stati inclusi gli studi primari che soddisfacevano i criteri di inclusione, successivi alla pubblicazione delle revisioni sistematiche incluse, o da queste non presi in considerazione.

1.3. Valutazione della qualità degli studi ed estrazione dei dati

Per ciascuno studio sono stati estratti i dettagli relativi a disegno, setting, popolazione, intervento, follow-up, somministrazione contemporanea di interventi rilevanti, outcome, utilizzo dell'assistenza sanitaria, effetti avversi.

Due revisori indipendenti hanno valutato ciascun trial classificando il rischio di bias – *risk of bias* (ROB) – in basso, elevato o non chiaro utilizzando lo strumento della Cochrane Collaboration²⁰; i casi di disaccordo sono stati risolti tramite consenso. Per valutare il ROB degli studi osservazionali sono state considerate le potenziali fonti di bias più rilevanti adattando gli strumenti di valutazione critica^{21,22}.

1.4. Analisi dei dati

Per gli studi sul dolore neuropatico è stata effettuata una meta-analisi sulla percentuale di pazienti che hanno sperimentato una riduzione del dolore $\geq 30\%$. Per altri gruppi di pazienti i dati sono stati riportati in maniera qualitativa perché varie ragioni hanno reso precluso le meta-analisi: eterogeneità clinica, variazioni degli outcome riportati, limitato numero di trial. Tenendo conto della validità interna dei singoli studi^{23,24} e della consistenza, coerenza e applicabilità delle evidenze complessive, la forza delle evidenze è stata classificata in quattro categorie (box 2).

1.5. Sintesi dei dati

A seguito del rigoroso processo di ricerca e selezione degli studi sono stati inclusi 62 studi primari e 13 revisioni sistematiche (appendice). La sintesi delle prove di efficacia della cannabis sono riportate nella tabella 1 e il rischio di effetti avversi nella tabella 2.

2. Efficacia della cannabis nel trattamento del dolore cronico

Sono stati identificati 22 trial controllati randomizzati – *randomized controlled trials* (RCT)²⁵⁻⁴⁶ – da 2 recenti revisioni sistematiche^{17,18} e 8 ulteriori studi che soddisfacevano i criteri di inclusione: 5 RCT⁴⁷⁻⁵¹ e 3 studi di coorte⁵²⁻⁵⁴. I metodi principali utilizzati per la valutazione continua del dolore sono la *visual analogic scale* (VAS) da 0 a 100 mm e la *numeric rating scale* (NRS) da 0 a 10 (dove 0 indica nessun dolore e 10 indica il dolore di massima intensità). Alcuni studi hanno identificato la percentuale di partecipanti che hanno sperimentato un miglioramento clinicamente significativo dell'intensità del dolore, definito come una riduzione $\geq 30\%$ (o approssimativamente di 2 punti) sulla NRS, oppure di 20 mm sulla VAS.

2.1. Dolore neuropatico

13 RCT hanno valutato l'efficacia dei preparati a base di cannabis sul dolore neuropatico: i partecipanti inclusi avevano un dolore neuropatico centrale o periferico correlato a varie condizioni cliniche. Il ROB di questi studi era basso per 11^{28,31,32,34,35,37,40,43,44,47,51}, non chiaro in 1³⁰ ed alto in 1³⁹. Complessivamente, la forza delle evidenze sull'efficacia della cannabis per ridurre il dolore neuropatico era bassa. In generale, gli studi non hanno riportato differenze significative sulla rilevazione continua del do-

Box 2. Forza delle evidenze

- **Elevata:** è improbabile che ulteriori studi modifichino la stima dell'effetto.
- **Moderata:** ulteriori studi potrebbero avere un effetto importante sulla stima dell'effetto e potrebbero modificarla.
- **Bassa:** è molto probabile che ulteriori studi possano avere un effetto importante sulla stima dell'effetto e possano modificarla.
- **Insufficiente:** qualsiasi stima degli effetti è molto incerta.

lore tra i gruppi; tuttavia, una percentuale più elevata di pazienti del gruppo trattato con cannabis aveva un sollievo clinicamente significativo dal dolore per molti mesi. In 9 studi i pazienti trattati con cannabis avevano maggiore probabilità di sperimentare un miglioramento del dolore $\geq 30\%$ (risk ratio 1.43 [95% CI, 1.16- 1.88]). Molti studi erano di piccole dimensioni, pochi riportavano gli outcome oltre 2-3 settimane e nessuno a lungo termine. Nel trial di maggiori dimensioni, 246 pazienti con dolore neuropatico periferico hanno ricevuto nabixomols sino ad un massimo di 24 erogazioni/die vs placebo³¹. I pazienti che hanno concluso lo studio (79 nel gruppo nabixomols e 94 nel gruppo placebo) hanno avuto una significativa riduzione del dolore (odds ratio, 1.97 [CI, 1.05- 3.70]). Tuttavia, includendo tutti i partecipanti, la riduzione nello score NRS non ha raggiunto la significatività statistica. Il secondo trial in ordine di dimensioni con basso ROB ha incluso 55 pazienti con infezione da HIV associata a neuropatia sensoriale, assegnati in maniera randomizzata a 3 sigarette/die con 3.56% di THC vs placebo per 5 giorni. Tra i partecipanti che hanno completato lo studio, il 52% (n = 13) del gruppo di intervento ha riportato una significativa riduzione clinica del dolore rispetto al 24% (n = 6) del gruppo placebo³⁷. Uno studio prospettico di coorte della durata di 1 anno (n = 431) su pazienti con dolore cronico neuropatico e nocicettivo non neoplastico ha fornito informazioni sugli effetti a lungo termine⁵⁴: gli utilizzatori di cannabis hanno avuto una riduzione dell'intensità media del dolore che si è mantenuta stabile in 4 rilevazioni della VAS nell'arco di 1 anno, senza raggiungere la significatività statistica (risk ratio 0.92 [CI, 0.62 -1.23]).

2.2. Sclerosi multipla

9 studi hanno esaminato l'efficacia dei preparati a base di cannabis sul dolore nei pazienti con sclerosi multipla. Nella maggior parte dei casi i partecipanti avevano dolore resistente alle terapie tradizionali o dolore neuropatico correlato a diagnosi di sclerosi multipla confermata clinicamente. Il ROB era basso per 3 studi^{33,46,48}, non chiaro per 5^{26,41,42,45,49} ed elevato per 1³⁶. Complessivamente,

la forza delle evidenze è bassa per varie ragioni: pochi studi metodologicamente rigorosi, numero limitato di pazienti inclusi, risultati incoerenti tra gli studi, mancanza di outcome a lungo termine. Dei 3 studi con basso ROB, 1 ha riportato una piccola riduzione non significativa nel ridurre il dolore a 5 settimane, 1 non ha riportato differenze negli outcome e 1 studio di grandi dimensioni ha riportato che un maggior numero di pazienti del gruppo

dei pazienti trattati con cannabis riferiva sollievo dal dolore fisico a 12 settimane (28.0% vs 18.7%; $P = 0.028$)³³.

2.3. Dolore neoplastico

3 studi (n = 547) hanno esaminato l'efficacia dei preparati a base di cannabis sul dolore neoplastico^{27, 29, 38}: i partecipanti erano pazienti oncologici con dolore moderato-severo, la cui causa non era tuttavia specificata. Il ROB

Tabella 1. Efficacia della cannabis nei pazienti con dolore cronico: sintesi delle evidenze

Tipo di dolore	Studi	Risultati	Forza delle evidenze	Commenti
Neuropatico	<ul style="list-style-type: none"> 11 studi con basso ROB (n= 593) <ul style="list-style-type: none"> 4 con sigarette di THC (n= 150) 3 con THC vaporizzato (n= 97) 3 cannabiximols (n= 312) 1 con spray uromucosale che veicola THC o THC+CBD (n= 34) 1 studio con ROB non chiaro nabiximols; (n= 30) 1 studio con elevato ROB (n= 125) 	<p>Gli studi non hanno rilevato differenze significative tra i gruppi rispetto alle scale per la rilevazione continua del dolore. Tuttavia, una percentuale più elevata di pazienti trattati con cannabis ha riferito un significativo sollievo dal dolore anche dopo molti mesi. In una meta-analisi di 9 studi, i pazienti trattati con cannabis hanno avuto una significativa esperienza clinica $\geq 30\%$ di sollievo dal dolore (RR 1,43 [95% CI, 1.16–1.88].</p>	Bassa	Pochi pazienti inclusi nella maggior parte degli studi a basso ROB; risultati discordanti; marcate differenze tra gli studi su dosaggio e modalità di somministrazione; limitata durata degli studi; limitata applicabilità.
Sclerosi multipla	<ul style="list-style-type: none"> 3 studi con basso ROB (n= 369) <ul style="list-style-type: none"> 1 con capsule di THC/CBD 1 cannabiximols 1 con spray sublinguale che veicola THC, CBD o THC+CBD 5 studi con ROB non chiaro (n= 897) <ul style="list-style-type: none"> 3 cannabiximols 1 con sigarette di THC 1 con THC per os 1 studio con elevato ROB con capsule di THC/CBD (n=657) 	Nessun effetto clinicamente significativo sul dolore.	Insufficiente	Limiti metodologici; risultati discordanti; pochi dati a lungo termine; dolore come outcome secondario; limitata applicabilità.
Neoplastico	<ul style="list-style-type: none"> 2 studi con ROB non chiaro (n= 596) <ul style="list-style-type: none"> 1 cannabiximols 1 con nabiximolse THC spray oromucosale 1 studio con elevato ROB con capsule di THC (n= 10) 	Nessun effetto clinicamente significativo sul dolore.	Insufficiente	Pochi studi; limiti metodologici (rischio elevato di perdita dei partecipanti al follow-up, procedure di randomizzazione e <i>blinding</i> non chiare, utilizzo di outcome non standardizzati).
Associato a condizioni varie	<ul style="list-style-type: none"> 1 studio con ROB non chiaro con nabiximols nell'artrite reumatoide (n= 58) 1 studio con ROB elevato con THC per os per il dolore addominale (n= 65) 3 studi di coorte con forme miste di cannabis (sigaretta, per os, vaporizzazione) per la fibromialgia, malattia infiammatoria intestinale/ malattia di Crohn e dolore nocicettivo e/o neuropatico 	Piccolo miglioramento nel dolore.	Insufficiente	Percentuale elevata di partecipanti persi al follow-up negli studi osservazionali di grandi dimensioni.

THC= tetraidrocannabinolo, CBD= cannabidiolo, ROB= *risk of bias* (rischio di bias)

era non chiaro in 2 studi^{27,29} ed elevato in un terzo³⁸. Complessivamente, le evidenze risultano insufficienti sia per il numero limitato di studi, sia per vari limiti metodologici: elevato numero di partecipanti persi al follow-up, esclusione dei pazienti con punteggi del dolore variabili, utilizzo di outcome non standardizzati, procedure di randomizzazione e di *blinding* non chiare.

2.4. Dolore associato a condizioni varie

2 trial^{125,50} e 3 studi di coorte^{52,53,54} hanno esaminato l'efficacia dei preparati a base di cannabis nei pazienti con dolore associato a condizioni varie: fibromialgia, artrite reumatoide, dolore addominale. Il ROB era non chiaro in un trial²⁵ ed elevato nell'altro⁵⁰; negli studi osservazionali era basso in 1 studio⁵⁴ ed elevato in 2^{52,53}. Complessivamente le evidenze erano insufficienti a causa dei risultati inconsistenti e dei limiti metodologici: assenza di follow-up, inadeguato occultamento nell'assegnazione, bias di selezione, numero elevato di partecipanti persi al follow-up, esclusione di utilizzatori occasionali di cannabis.

3. Effetti avversi associati all'utilizzo della cannabis

3.1. Pazienti con dolore cronico

2 revisioni sistematiche che hanno valutato la cannabis per il dolore cronico suggeriscono che il suo utilizzo potrebbe essere associato ad un maggior rischio di eventi avversi a breve termine^{17,18}. Tuttavia, la loro incidenza non presenta differenze significative tra i gruppi negli altri trial esaminati. Gli eventi avversi più frequenti erano lievi (es. vertigini, senso di stordimento), mentre alcuni erano severi (es. tentativi di suicidio, paranoia, agitazione) (tabella 2). Un ulteriore studio osservazionale non ha rilevato differenze di eventi avversi gravi tra il gruppo che utilizzava la cannabis (12,5% ± 1,5% THC, 2.5 g/d) e quello di controllo (risk ratio aggiustato 1.08 [CI, 0.57-2.04])⁵⁴.

3.2. Popolazione generale

Funzionalità polmonare. Evidenze di forza moderata provenienti da 2 studi di coorte ben disegnati^{55,56} suggeriscono che nei giovani adulti il fumo occasionale di cannabis non influenza negativamente la funzionalità polmonare sino a 20 anni di follow-up, nonostante alcuni studi suggeriscono che l'utilizzo quotidiano per un periodo prolungato può determinare alterazioni in tal senso⁵⁷.

Eventi cardiovascolari. 2 studi^{58,59} forniscono evidenze insufficienti a causa di limiti metodologici tra cui la mancata misurazione dell'esposizione in maniera longitudinale e il potenziale *recall bias*.

Tumori del distretto testa-collo. Una meta-analisi di 9 studi caso-controllo fornisce evidenze di forza bassa che l'uso della cannabis non si associa ad un aumentato rischio di tali neoplasie (OR 1.02 [CI, 0.91-1.14])⁶⁰.

Carcinoma polmonare. Uno studio di coorte di grandi dimensioni⁶¹ e una meta-analisi⁶² di 6 studi caso-controllo

forniscono evidenze di forza bassa che l'uso della cannabis non è associato ad un aumento del rischio di carcinoma polmonare (OR, 0.96 [CI, 0.66 to 1.38]).

Carcinoma del testicolo. Per questo tumore⁶³ per il carcinoma a cellule di transizione⁶⁴ le evidenze sono insufficienti.

Sintomi psicotici. Da una revisione sistematica⁶⁵ e da 8 studi⁶⁶⁻⁷³ emergono evidenze di forza bassa sull'associazione tra uso di cannabis (proporzionale al contenuto in THC) e sviluppo di sintomi psicotici, sia nelle popolazioni a rischio di disturbi dello spettro psicotico sia in quelle a medio rischio. La possibilità che la cannabis contribuisca direttamente allo sviluppo di tali sintomi è supportata, ma non provata, da plausibilità biologica, evidenze di relazione dose-risposta, studi di coorte prospettici e studi sperimentali di piccole dimensioni.

Sintomi maniacali. Una revisione sistematica di 6 studi longitudinali fornisce evidenze di forza bassa sull'associazione tra utilizzo di cannabis ed esacerbazioni di sintomi maniacali in pazienti con disturbo bipolare già noto⁷⁴. La revisione dimostra un'elevata incidenza di sintomi maniacali di nuova insorgenza nei soggetti senza pregressa diagnosi di disturbo bipolare (OR 2.97 [CI, 1.80- 4.90]).

Funzioni cognitive. 2 revisioni sistematiche di studi condotti nella popolazione generale forniscono evidenze di forza moderata che l'utilizzo attivo di cannabis si associa a lungo termine ad effetti negativi lievi/moderati sulle funzioni cognitive, mentre nei pazienti con pregresso utilizzo di cannabis le evidenze sono insufficienti^{75,76}.

Suicidio. Una meta-analisi di 4 studi epidemiologici⁷⁷ ha documentato un'associazione significativa tra l'uso di cannabis e la mortalità per suicidio (OR 2.56 [CI, 1.25- 5.27]) con l'uso di cannabis. Tuttavia, l'affidabilità di questo dato è condizionata da numerosi limiti: inconsistenza dei risultati negli studi inclusi, inadeguata valutazione dell'esposizione, inadeguato aggiustamento dei fattori confondenti tra gli studi.

Incidenti con veicoli a motore. Evidenze di forza moderata da una meta-analisi di 21 studi osservazionali multicentrici condotti in differenti paesi suggeriscono che l'intossicazione acuta da cannabis si associa ad un modesto aumento del rischio di incidenti (OR 1.35 [CI, 1.15 - 1.61])⁷⁸, dopo ripetute analisi statistiche e aggiustamento delle analisi di meta-regressione.

Altri effetti avversi. L'utilizzo a lungo termine della cannabis si associa con una grave forma di vomito ciclico, nota come sindrome da iperemesi da cannabinoidi⁷⁹⁻⁸⁶. Gravi malattie infettive, tra cui aspergillosi⁸⁷⁻⁹⁰ e tubercolosi, sono state associate al fumo di cannabis^{91,92}. Non è chiara l'evidenza degli effetti dell'uso della cannabis sul comportamento violento^{93,94}. In uno studio prospettico di coorte di grandi dimensioni (n = 34.653)⁹⁵, l'utilizzo della cannabis si associava a dipendenza (OR aggiustato 9.5 [CI, 6.4-14.1]). In uno studio cross-sectional di pazienti in

Tabella 2. Rischi della cannabis nei pazienti con dolore cronico e nella popolazione generale: sintesi delle evidenze

Outcome	Studi (n= numero di partecipanti)	Risultati	Forza delle evidenze	Commenti
Effetti avversi comuni	2 revisioni sistematiche 1 studio osservazionale sul dolore cronico	Rischio più elevato di effetti avversi non gravi a breve termine.	Moderata	Dati consistenti, eccetto gli effetti avversi gravi.
Incidenti con veicoli a motore	Meta-analisi di 21 studi osservazionali (n= 239.739)	Aumentato rischio di collisione (OR 1.35 [95% CI,1.15–1.61]).	Moderata	Aumento del rischio modesto, ma significativo.
Funzionalità polmonare	2 studi prospettici di coorte con basso ROB con 20–32 anni di follow-up (n= 6.053) 1 revisione sistematica di 5 studi osservazionali di cui 3 di coorte e 2 cross-sectional (n= 851)	Nei giovani adulti il fumo occasionale di cannabis non ha influenzato negativamente la funzionalità polmonare anche dopo 20 anni. Una precedente revisione sistematica di 5 studi non ha riportato un rischio di effetti avversi polmonari (OR, 0.80 [95% CI, 0.46–1.39]).	Moderata (giovani adulti) Insufficiente (anziani)	2 studi di coorte prospettici ben condotti; limitate informazioni sugli effetti negli utilizzatori abituali; evidenze assenti negli anziani con comorbidità.
Eventi cardiovascolari	2 studi osservazionali con basso ROB: • 1 studio case-crossover (n= 3.882) • 1 studio di coorte (n= 2.097)	Nei pazienti con IMA l'uso di cannabis non si associa alla mortalità con un follow-up medio di 12.7 anni, ma l'esposizione non è stata misurata in maniera longitudinale. Rischio di IMA entro 1h dall'uso di cannabis significativamente più elevato rispetto al periodo di non utilizzo (OR, 4.8 [95% CI, 2.9–9.5]), ma il risultato potrebbe essere sovrastimato dal <i>recall bias</i> .	Insufficiente	<i>Recall bias</i> ; inadeguato controllo dei fattori confondenti; mancanza di dati sull'esposizione longitudinale.
Carcinoma polmonare	1 meta-analisi a livello di pazienti individuali di 6 studi caso-controllo (n= 2150) 1 studio di coorte con alto ROB (n= 49.231)	Nessuna associazione tra uso occasionale di cannabis e carcinoma polmonare.	Bassa	<i>Recall bias</i> ; per lo più utilizzatori occasionali, pochi abituali; lo studio di coorte di grandi dimensioni non forniva informazioni sull'esposizione nel tempo.
Tumore testa-collo	Meta-analisi di 9 studi caso-controllo (n=5.732)	Nessuna associazione tra uso di cannabis e cancro (OR, 1.02 [95% CI, 0.91–1.14]).	Bassa	Consistenza generale tra gli studi e nessuna evidenza di dose-risposta; misurazioni all'esposizione imprecise con potenziale <i>recall bias</i> ; ampia variabilità del range di non utilizzatori di cannabis tra gli studi (1-83%).
Carcinoma del testicolo	Meta-analisi di 3 studi caso-controllo ad alto ROB (n= 719)	Aumentato rischio di carcinoma (non seminoma) in soggetti che utilizzano cannabis almeno una volta la settimana (OR, 1.92 [95% CI, 1.35–2.72]).	Insufficiente	<i>Recall bias</i> e fattori confondenti (consumo di tabacco).
Carcinoma a cellule di transizione	1 studio caso-controllo ad alto ROB (n= 52)	Rischio di cancro >40% negli utilizzatori di cannabis da anni v (OR 3,4; p "non aggiustata" = 0.012).	Insufficiente	1 studio caso-controllo molto piccolo con rilevanti limiti metodologici.
Suicidio	1 meta-analisi di 4 studi osservazionali	Probabilità significativamente aumentata di suicidio con qualsiasi utilizzo di cannabis (OR 2.56 [95% CI 1.25–5.27]).	Insufficiente	Risultati inconsistenti; insufficiente verifica dell'esposizione e aggiustamento per i fattori confondenti.

IMA = infarto acuto del miocardio; ROB = *risk of bias* (rischio di bias)

Tabella 2. (continua)

Outcome	Studi	Risultati	Forza delle evidenze	Commenti
Sintomi maniacali	1 meta-analisi di 2 studi prospettici	Aumentata incidenza di nuovi sintomi maniacali tra la popolazione senza diagnosi di disturbo bipolare (OR 2.97 [95% CI, 1.80–4.90]).	Bassa	Numero limitato di studi; esposizione non ben caratterizzata in 1 studio; l'altro era un grande studio di coorte su comunità che ha mostrato anche l'effetto dose-risposta.
Sintomi psicotici	1 revisione sistematica di 8 studi ha incluso pazienti senza sintomi psicotici: <ul style="list-style-type: none"> • 3 con basso ROB • 3 con medio ROB • 2 con alto ROB 	Pregresso utilizzo di cannabis associato a un aumentato rischio di sintomi psicotici.	Bassa	Evidenze consistenti per i grandi studi osservazionali e alcune evidenze di rischio aumento rischio con alti livelli di utilizzo; coerenza con i dati da piccoli studi sperimentali suggeriscono rischio di psicosi in alcuni pazienti; l'entità del rischio non è chiara e non ci sono studi specifici sulla popolazione con dolore cronico.
Effetti cognitivi	2 revisioni sistematiche	Utilizzo attivo di cannabis a lungo termine associato a lievi effetti avversi su tutti gli aspetti cognitivi. Risultati non chiari, inconsistenti sugli effetti a lungo termine negli ex-utilizzatori.	Moderata	2 studi di coorte prospettici ben condotti; limitate informazioni sugli effetti negli utilizzatori abituali; nessuna informazione nei soggetti anziani con comorbidità.

ROB = *risk of bias* (rischio di bias)

terapia quotidiana a base di oppioidi per il dolore cronico, la prevalenza di dipendenza da cannabis era del 2.4% e il 13.2% ha riferito di aver utilizzato la cannabis negli ultimi 30 giorni⁹⁶, ma la prevalenza di dipendenza da cannabis nel sottogruppo di consumatori attivi non era riportata.

4. Discussione

Nei pazienti con dolore cronico le evidenze sui potenziali benefici e rischi della cannabis terapeutica sono limitate (tabella 1, tabella 2). In particolare, se evidenze di forza bassa dimostrano che i preparati a base di cannabis con contenuto standardizzato di THC-CBD (generalmente in rapporto 1:1 o 2:1) possono alleviare il dolore neuropatico, le evidenze sono insufficienti nei pazienti con altri tipi di dolore. La maggior parte degli studi erano di piccole dimensioni, molti hanno limiti metodologici e gli effetti a lungo termine sono poco chiari perché il follow-up è limitato nella maggior parte degli studi. Inoltre, tra i diversi studi sul dolore neuropatico esistono discrepanze tra outcome continui e dicotomici; una possibile interpretazione è che la cannabis non sia efficace in maniera consistente e che, se in generale non ha effetti clinici importanti, alcuni sottogruppi di pazienti possono sperimentare benefici rilevanti. Purtroppo, non si conoscono i sottogruppi di pazienti che possono beneficiarne con maggiore o minore probabilità. Questi risultati sono in linea con la recente revisione sistematica della *National*

*Academies of Sciences, Engineering and Medicine*⁹⁷ che, esaminando gli effetti della cannabis su un ampio range di outcome, conclude che esistono prove di efficacia della cannabis nei pazienti con dolore cronico, di forza moderata e limitate al dolore neuropatico, e rileva la necessità di ulteriori studi.

Evidenze di forza moderata documentano che il fumo occasionale di cannabis non pregiudica la funzione polmonare anche dopo circa 20 anni. Tuttavia, i dati limitati sugli effetti nei fumatori abituali di cannabis suggeriscono un possibile deterioramento della funzione polmonare a lungo termine^{55,56}. Evidenze di forza bassa documentano che l'uso di cannabis occasionale/moderato non è associato a diagnosi di cancro polmonare o di cancro testa-collo indipendentemente dall'utilizzo di tabacco, ma i dati sono limitati perché gli studi caso-controllo non arruolavano consumatori abituali. Le evidenze sull'associazione tra uso di cannabis ed eventi cardiovascolari a lungo termine sono di forza bassa.

L'utilizzo di cannabis ha potenziali gravi effetti sulla salute mentale e si associa a eventi avversi di tipo cognitivo, sebbene le evidenze siano insufficienti a definire l'entità del rischio o identificare i soggetti a rischio più elevato. L'uso di cannabis sembra comunque associato a lievi effetti avversi di tipo cognitivo negli utilizzatori attivi, ma gli effetti a lungo termine negli ex-utilizzatori sono incerti. Esiste un'associazione consistente tra uso

di cannabis e sviluppo di sintomi psicotici sia a breve sia a lungo termine. Un grande studio prospettico di coorte ha rilevato che l'uso di cannabis si associa a un rischio sostanziale di dipendenza da cannabis e un rischio seppure inferiore di dipendenza da alcool e da altre sostanze⁹⁵. Infine, è importante conoscere alcuni eventi avversi verosimilmente correlati all'utilizzo di cannabis (es. complicanze infettive, sindrome da iperemesi da cannabis, comportamento violento), anche se la loro incidenza non è nota.

La terapia non farmacologica e quella farmacologica non a base di oppioidi rappresentano i trattamenti di prima scelta per il dolore cronico⁹⁸. I medici possono utilizzare la cannabis per il trattamento del dolore cronico nei pazienti che non hanno risposto a questi trattamenti⁹⁹. Tuttavia, nessuno studio ha direttamente comparato la cannabis con gli oppioidi e non esistono evidenze se l'utilizzo di cannabis influenzi l'uso degli oppioidi e gli effetti avversi oppioido-correlati. Studi cross-sectional suggeriscono un'associazione tra utilizzo di cannabis ed eventi avversi correlati agli oppioidi, ovvero abuso o maggiore utilizzo^{15,16,100-102}. Di contro, uno studio *open label* ha rilevato che gli score del dolore e l'utilizzo di oppioidi diminuivano per oltre 6 mesi nei pazienti con dolore cronico che avevano iniziato il trattamento con la cannabis, anche se l'affidabilità di questi risultati è limitata dal numero elevato di partecipanti persi al follow-up¹⁰³.

5. Limiti

L'applicabilità dei risultati di questa revisione alla pratica clinica presenta alcuni limiti. Innanzitutto, le popolazioni di pazienti in molti studi erano estremamente selezionate e alcuni hanno previsto un periodo di *run-in* dopo il quale i *non responders* venivano esclusi dall'analisi. In secondo luogo, i dati sull'efficacia provengono soprattutto da studi che utilizzano formulazioni con contenuti di THC e CBD che potrebbero differire da quelli della cannabis FM2 e da preparazioni non autorizzate¹⁰⁴.

Le evidenze sui rischi sono limitate perché gli studi includono pochi pazienti anziani, malati cronici e quelli con storia importante o prolungata di utilizzo di cannabis. Inoltre, i rischi sono stati valutati sia nei pazienti con dolore cronico sia nella popolazione generale, anche se rimane incerto il grado di applicabilità dei dati sul rischio della popolazione generale ai pazienti con dolore cronico. Infine, negli studi osservazionali, la dose esatta di esposizione alla cannabis era raramente nota a causa del *recall bias* e la potenza (ovvero la stima di sigarette con cannabis fumate al giorno) era impossibile da valutare.

6. Conclusioni

A fronte di un incremento della disponibilità di cannabis per uso terapeutico e alle grandi aspettative dei pazienti, solo pochi studi rigorosi ne hanno valutato l'efficacia

sul dolore cronico: in particolare, limitate evidenze suggeriscono che la cannabis può alleviare il dolore neuropatico, ma su altri tipi di dolore le prove di efficacia sono insufficienti. Relativamente ai rischi, dalla revisione emergono limitate evidenze sull'associazione tra il consumo di cannabis e l'aumento del rischio di eventi avversi non gravi a breve termine e di gravi effetti avversi sulla salute mentale, come le psicosi.

Considerato che nei pazienti con dolore cronico non esistono dati definitivi sui benefici della cannabis e sono disponibili limitate informazioni sui rischi, è indispensabile la conduzione di studi metodologicamente rigorosi e di adeguate dimensioni per rispondere ai quesiti di ricerca non ancora risolti (tabella 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Ryan-Ibarra S, Induni M, Ewing D. Prevalence of medical marijuana use in California, 2012. *Drug Alcohol Rev* 2015;34:141-6.
2. Adler JN, Colbert JA. Clinical decisions. Medicinal use of marijuana—polling results. *N Engl J Med* 2013;368:e30.
3. Legge 08 aprile 1998, n. 94. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. (G.U. Serie Generale, n. 86 del 14 aprile 1998). Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=20248. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.
4. DECRETO 23 gennaio 2013. Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella II, Sezione B, dei medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture). (13A00942) (GU Serie Generale n.33 del 08-02-2013). Disponibile a: www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/02/08/13A00942/sg. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.
5. DL S.2947 "Disposizioni concernenti la coltivazione e la somministrazione della cannabis a uso medico". Disponibile a: www.senato.it/leg/17/BGT/Schede/Dditer/48395.htm. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.
6. Ministero della Salute, Ministero della Difesa. Accordo di collaborazione tra il Ministro della salute e il Ministro della Difesa per l'avvio del Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis. Roma, 18 settembre 2014. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4588_listaFile_itemName_0_file.pdf. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.
7. Ministero della Salute. Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico. Circolare 14/12/2016 - Inizio commercializzazione Cannabis FM-2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze in attuazione dell'Accordo di collaborazione tra il Ministro della salute e il Ministro della difesa firmato in data 18 settembre 2014, concernente l'avvio del Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=57156&parte=1%20&serie=null. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

Tabella 3. Raccomandazioni per la ricerca futura nei pazienti con dolore cronico

Area	Raccomandazioni
Efficacia della cannabis	<ul style="list-style-type: none"> • Studi in popolazioni diverse da quelle con dolore neuropatico o da sclerosi multipla • Studi con una maggiore durata del follow-up • Studi in pazienti consumatori non abituali di cannabis • Studi di efficacia comparativa tra la cannabis e altri trattamenti per il dolore, inclusi gli oppioidi • Esaminare gli effetti dei preparati con differenti rapporti THC:CBD • Studi sui preparati CBD • Utilizzare i livelli ematici di THC e CBD per valutare il livello effettivo di esposizione alla cannabis
Disturbi generali	<ul style="list-style-type: none"> • Studi osservazionali per valutare il rischio di disturbi generali da utilizzo della cannabis
Effetti avversi polmonari	<ul style="list-style-type: none"> • Studi osservazionali nella popolazione anziana o con multimorbilità
Effetti avversi cardiovascolari	<ul style="list-style-type: none"> • Studi osservazionali con informazioni più complete sull'esposizione
Neoplasie	<ul style="list-style-type: none"> • Studi osservazionali di grandi dimensioni per valutare l'associazione tra uso di cannabis e rischio di carcinoma polmonare • Studi per aumentare le insufficienti evidenze sulla possibile associazione tra uso di cannabis e carcinoma del testicolo e quello a cellule transizionali
Salute mentale	<ul style="list-style-type: none"> • Studi nei pazienti con dolore cronico per valutare l'associazione tra uso di cannabis e psicosi acuta • Identificazione dei pazienti non schizofrenici ad alto rischio di psicosi • Strategie per mitigare il rischio di psicosi indotta da cannabis • Studi per valutare l'associazione tra uso di cannabis e rischio di mania e suicidio
Effetti avversi emergenti	<ul style="list-style-type: none"> • Studi di maggiori dimensioni per caratterizzare meglio la sindrome di iperemesi da cannabis • Studi per valutare il trattamento dei pazienti con sindrome di iperemia da cannabis

THC= tetraidrocannabinolo, CBD= cannabidiolo

8. Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze. Produzione cannabis ad uso medico. Disponibile a: www.farmacemilite.it/cannabis.aspx?Inrid=25. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

9. DECRETO 9 novembre 2015. Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972. (15A08888) (GU Serie Generale n.279 del 30-11-2015). Disponibile a: www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/11/30/15A08888/sg. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

10. Circolare del Ministero della Salute n. 12516 del 22 febbraio 2017. Trasmissione del documento recante raccomandazioni ai medici prescrittori di Cannabis FM-2 prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le normative dell'UE in materia di sostanze attive, certificata GMP secondo le Good manufacturing practices dell'UE. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58262&parte=1%20&serie=null. Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

11. Ministero della Salute. Medicinali a base di cannabis. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

12. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, Elven C, Zakher B, Motu'apuaka M, Paynter R, Kan-sagara D. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017;167:319-331.

13. Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpful-

ness among medical cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014;40:23-30.

14. Ilgen MA, Bohnert K, Kleinberg F, Jannausch M, Bohnert AS, Walton M, et al. Characteristics of adults seeking medical marijuana certification. *Drug Alcohol Depend* 2013;132:654-9.

15. Degenhardt L, Lintzeris N, Campbell G, Bruno R, Cohen M, Farrell M, et al. Experience of adjunctive cannabis use for chronic noncancer pain: findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) study. *Drug Alcohol Depend* 2015;147:144-50.

16. Reisfield GM, Wasan AD, Jamison RN. The prevalence and significance of cannabis use in patients prescribed chronic opioid therapy: a review of the extant literature. *Pain Med* 2009;10:1434-41.

17. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-73.

18. Butler M, Krebs E, Sunderlin B, Kane R. Medical cannabis for non-cancer pain: a systematic review. Disponibile a: www.health.state.mn.us/topics/cannabis/intractable/medicalcannabisreport.pdf. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.

20. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponibile a: www.handbook.cochrane.org. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

21. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible a: www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.
22. Viswanathan M, Ansari M, Berkman N, Chang S, Hartling L, McPheeters L, et al. Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. AHRQ publication no. 12-EHC047-EF. (Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews). Disponible a: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/methods-bias-update/methods/. Ultimo accesso: 17 novembre 2017
23. Berkman N, Lohr K, Ansari M, McDonagh M, Balk E, Whitlock E, et al. Grading the Strength of a Body of Evidence When Assessing Health Care Interventions for the Effective Health Care Program of the Agency for Healthcare Research and Quality: An Update. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. AHRQ publication no. 13(14)-EHC130-EF. (Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews). Disponible a: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/methods-guidance-grading-evidence/methods/. Ultimo accesso: 17 novembre 2017
24. Atkins D, Chang S, Gartlehner G, Buckley D, Whitlock E, Berliner E, et al. Assessing the Applicability of Studies When Comparing Medical Interventions. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. AHRQ publication no. 11-EHC019-EF. (Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews). Disponible a: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/methods-guidance-applicability/methods/. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.
25. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:50-2.
26. Collin C, Ehler E, Waberszine G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2010;32:451-9.
27. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:167-79.
28. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:166-73.
29. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebocontrolled, graded-dose trial. *J Pain* 2012;13:438-49.
30. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33:128-30.
31. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain* 2014;18:999-1012.
32. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008;9:506-21.
33. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG; MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2012;83:1125-32.
34. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004;112:299-306.
35. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:672-80.
36. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentrerandomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26.
37. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21.
38. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:84-9.
39. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20.
40. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain* 2015;16:616-27.
41. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2012;184:1143-50.
42. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *MultScler* 2004;10:434-41.
43. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182:E694-701.
44. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain.* 2013;14:136-48.
45. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:984-97.
46. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, con-

- trolled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9.
47. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59:440-52.
48. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* 2003;17:21-9.
49. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klassen E, Beumer TL, et al. Effects on spasticity and neuropathic pain of an oral formulation of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis. *Clin Ther* 2017 Feb 9. pii: S0149-2918(17)30054-1.
50. de Vries M, van Rijkevorse DC, Vissers KC, Wilder-Smith OH, van Goor H; Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol does not reduce pain in patients with chronic abdominal pain in a phase 2 placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 Jul;15(7):1079-1086.e4.
51. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An exploratory human laboratory experiment evaluating vaporized cannabis in the treatment of neuropathic pain from spinal cord injury and disease. *J Pain.* 2016;17:982-1000.
52. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One* 2011;6:e18440.
53. Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:472-80.
54. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain* 2015;16:1233-42.
55. Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, et al. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2010;35:42-7.
56. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012;307:173-81.
57. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
58. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
59. Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, Mukamal KJ, Mittleman MA. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013;165:170-5.
60. de Carvalho MF, Dourado MR, Fernandes IB, Araújo CT, Mesquita AT, Ramos-Jorge ML. Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol* 2015;60:1750-5.
61. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control.* 2013;24:1811-20.
62. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, et al; Cannabis and Respiratory Disease Research Group of New Zealand. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015;136:894-903.
63. Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and metaanalysis. *BMC Cancer* 2015;15:897.
64. Chacko JA, Heiner JG, Siu W, Macy M, Terris MK. Association between marijuana use and transitional cell carcinoma. *Urology* 2006;67:100-4.
65. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
66. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Hofer M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011;342:d738.
67. Dominguez MD, Saka MC, van Saka M, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:1075-82.
68. Rössler W, Hengartner MP, Angst J, Ajdacic-Gross V. Linking substance use with symptoms of subclinical psychosis in a community cohort over 30 years. *Addiction* 2012;107:1174-84.
69. Kaufmann RM, Kraft B, Frey R, Winkler D, Weiszenbichler S, Bäcker C, et al. Acute psychotropic effects of oral cannabis extract with a defined content of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:24-32.
70. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013;27:19-27.
71. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:488-91.
72. van Nierop M, Janssens M, Bruggeman R, Cahn W, de Haan L, Kahn RS, et al; Genetic Risk Outcome of Psychosis Investigators. Evidence that transition from health to psychotic disorder can be traced to semi-ubiquitous environmental effects operating against background genetic risk. *PLoS One* 2013;8:e76690.
73. Mason O, Morgan CJ, Dhiman SK, Patel A, Parti N, Patel A, et al. Acute cannabis use causes increased psychotomimetic experiences in individuals prone to psychosis. *Psychol Med* 2009;39:951-6.
74. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and metaanalysis. *J Affect Disord* 2015;171:39-47.
75. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012;20:420-9.
76. Ganzer F, Bröning S, Kraft S, Sack PM, Thomasius R. Weighing the evidence: a systematic review on long-term neurocognitive effects of cannabis use in abstinent adolescents and adults. *Neuropsychol Rev* 2016;26:186-222.
77. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and metaanalyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord* 2016;195:63-74.
78. Røgeberg O, Elvik R. The effects of cannabis intoxication

on motor vehicle collision revisited and revised. *Addiction* 2016;111:1348-59.

79. Ramos S, Rodrigues R, Almeida N, Sá JM, Fonseca L. Cannabinoid hyperemesis syndrome [Abstract]. *PsychotherPsychosom* 2013;82(Suppl 1):90. Abstract no. 357.

80. Sadiq M. Cannabis hyperemesis syndrome [Abstract]. *J Addict Med* 2013;7(Suppl):E3.

81. Soriano-Co M, Batke M, Cappell MS. The cannabis hyperemesis syndrome characterized by persistent nausea and vomiting, abdominal pain, and compulsive bathing associated with chronic marijuana use: a report of eight cases in the United States. *Dig Dis Sci* 2010;55:3113-9.

82. Velasco A, Pentecost P. An unexpected etiology of cyclical vomiting [Abstract]. *J Hosp Med* 2012;7(suppl2). Abstract no. 97987.

83. Vujasinović M, Ivartnik M, Tretjak M. Cannabinoid hyperemesis syndrome - case report. *Zdravstvenik* 2012;81:159-62.

84. Welder JD. Some like it hot: a case of cannabinoid hyperemesis syndrome [Abstract]. *J Gen Intern Med* 2012;27:S480-1.

85. Woods JA, Wright NJ, Gee J, Scobey MW. Cannabinoid hyperemesis syndrome: an emerging drug-induced disease. *Am J Ther* 2016;23:e601-5.

86. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid hyperemesis syndrome: diagnosis, pathophysiology, and treatment—a systematic review. *J Med Toxicol* 2017;13:71-87.

87. Cescon DW, Page AV, Richardson S, Moore MJ, Boerner S, Gold WL. Invasive pulmonary aspergillosis associated with marijuana use in a man with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2214-5.

88. Chusid MJ, Gelfand JA, Nutter C, Fauci AS. Letter: Pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* 1975;82:682-3.

89. Marks WH, Florence L, Lieberman J, Chapman P, Howard D, Roberts P, et al. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1996;61:1771-4.

90. Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: National Academies Pr; 2011.

91. Munckhof WJ, Konstantinos A, Wamsley M, Mortlock M, Gilpin C. A cluster of tuberculosis associated with use of a marijuana water pipe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:860-5.

92. Oeltmann JE, Oren E, Haddad MB, Lake Lk, Harrington TA, Ijaz K, et al. Tuberculosis outbreak in marijuana users, Seattle, Washington, 2004. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1156-9.

93. Carabellese F, Candelli C, Martinelli D, La Tegola D, Catanesi R. Cannabis use and violent behaviour: a psychiatric patients cohort study in Southern Italy. *RivPsichiatri* 2013;48:43-50.

94. Myerscough R, Taylor S. The effects of marijuana on human physical aggression. *J PersSocPsychol* 1985;49:1541-6.

95. Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Flórez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, et al. Cannabis use and risk of psychiatric disorders: prospective evidence from a US national longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2016;73:388-95.

96. Fleming MF, Balousek SL, Klessig CL, Mundt MP, Brown DD. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J Pain* 2007;8:573-82.

97. National Academies of Sciences, Engineering, and Medi-

cine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: National Academies Pr; 2017.

98. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-49.

99. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *ClinPharmacolTher* 2011;90:844-51.

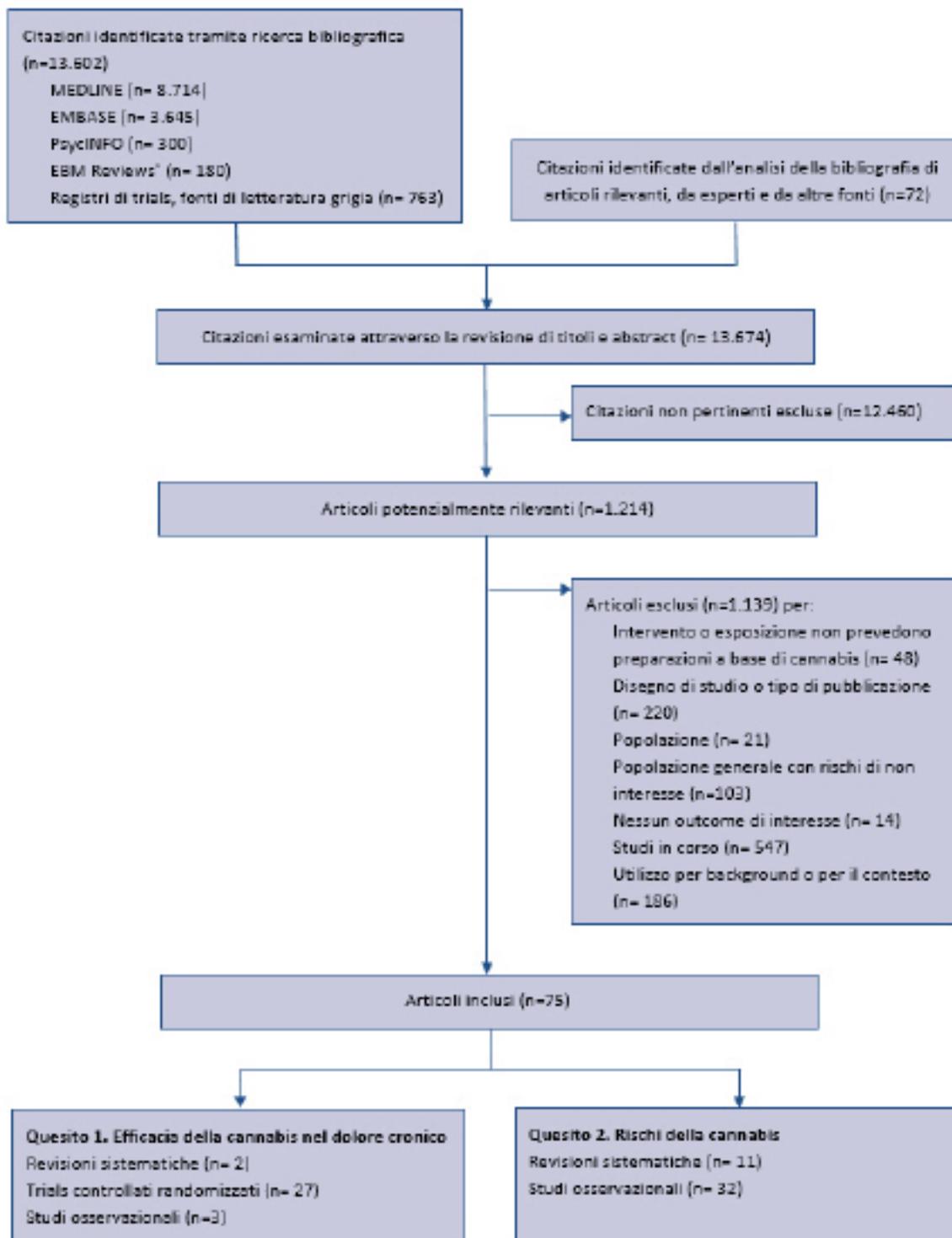
100. DeGeorge M, Dawson E, Woster P, Ko M, Burke L, Bronstein K. An analysis of the association between marijuana use and potential nonadherence in patients prescribed hydrocodone. *Proceedings of the 2013 annual meeting of the American Academy of Pain Medicine*. Fort Lauderdale, FL: 2013, April. Poster Abstract 114. Disponible a: www.painmed.org/2013posters/poster114.pdf. Ultimo accesso: 17 novembre 2017.

101. Hefner K, Sofuoglu M, Rosenheck R. Concomitant cannabis abuse/dependence in patients treated with opioids for non-cancer pain. *Am J Addict* 2015;24:538-45.

102. Ashrafioun L, Bohnert KM, Jannausch M, Ilgen MA. Characteristics of substance use disorder treatment patients using medical cannabis for pain. *Addict Behav* 2015;42:185-8.

103. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R, et al. The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: a prospective open-label study. *Clin J Pain* 2016;32:1036-1043.

104. Vandrey R, Raber JC, Raber ME, Douglass B, Miller C, Bonn- Miller MO. Cannabinoid dose and label accuracy in edible medical cannabis products. *JAMA* 2015;313:2491-3.



* Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessments, Cochrane Central Register of Controlled Trials

Appendice. Diagramma di flusso: ricerca e selezione degli studi