

Audizione innanzi alle Commissioni Giustizia e Affari sociali della Camera dei Deputati nell'ambito dell'indagine conoscitiva in merito all'esame delle proposte di legge C. 971 Gozi, C. 972 Gozi, C. 1203 Daniele Farina, C. 2015 Civati, C. 2022 Ermini, C. 2611 Ferraresi, C. 2982 Daniele Farina, C. 3048 Turco, C. 3229 Nicchi, C. 3235 Giachetti, C. 3328 Turco e C. 3447 Bruno Bossio, recanti disposizioni in materia di legalizzazione della coltivazione, della lavorazione e della vendita della *cannabis* e dei suoi derivati

SOMMARIO

- I cannabinoidi agiscono nell'organismo umano perturbando specifiche componenti del sistema endocannabinoide, espresse su molteplici tipologie cellulari di differenti organi e apparati e non solo del sistema nervoso. Ciò rende ragione di una serie di eventi avversi non neuropsichiatrici dei fitocannabinoidi.
- Nonostante l'utilizzo di marijuana sia stato proposto per il trattamento di numerosi sintomi o condizioni morbose, non sono molti gli studi clinici che ne abbiano definito l'efficacia e la sicurezza in maniera affidabile.
- L'autocoltivazione di cannabis per uso medico potrebbe condurre ad incertezze sulla reale posologia assunta dal paziente e limitare la possibilità di raccogliere dati di vigilanza sugli eventi avversi nella "real life".
- Numerosi dati di letteratura scientifica corroborano l'ipotesi che il THC abbia un ruolo dannoso su molteplici funzioni neurologiche e possa facilitare l'insorgenza di psicosi o altre psicopatologie.
- Un'età particolarmente esposta ai danni da THC è quella adolescenziale. Le proposte di legge in esame non consentirebbero l'uso per finalità ricreative di cannabis ai minori. Tuttavia, la legalizzazione renderebbe più impervia la strada verso la promozione di un contesto socio-culturale libero da droghe da abuso.
- Nonostante la lotta alle droghe d'abuso sia dispendiosa in termini economici, lo Stato non dovrebbe promuovere direttamente o indirettamente comportamenti a rischio per la salute psicofisica dei cittadini per questioni di bilancio.
- L'utilizzo cronico di cannabinoidi può indurre dipendenza e la sospensione sindromi da astinenza. Al momento, non esistono trattamenti farmacologici che abbiano dimostrato evidenze affidabili per la cura di queste condizioni, aprendo un ulteriore problema alla legalizzazione nel nostro Paese.

* * *

Onorevoli Deputati, a nome del Centro studi Livatino, del quale ho l'onore di far parte, ringrazio i Presidenti delle Commissioni Giustizia e Affari sociali per l'invito a tenere questa audizione. Sono un medico, fra qualche giorno mi specializzerò in Allergologia e Immunologia Clinica presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma, dove ho studiato, e parte della mia attività di ricerca sta affrontando la tematica del sistema endocannabinoide in alcune patologie immunomediate.

In materia di fisiologia umana, si chiamano cannabinoidi quelle molecole in grado di legarsi, con diversi gradi di affinità e specificità, ad alcuni recettori presenti sulle membrane di diverse cellule del nostro organismo, chiamati CB₁ e CB₂. Di questi, il recettore CB₁ risulta maggiormente distribuito a livello del sistema nervoso, mentre CB₂ sembra avere una distribuzione preminente nei tessuti periferici, particolarmente nelle cellule del sistema immunitario¹. Attraverso il legame con tali recettori, i cannabinoidi sono in grado di trasdurre un segnale all'interno delle cellule e modificarne, in parte, l'attività e l'espressione genica.

Nell'organismo umano, tali recettori possono essere legati da alcune molecole lipidiche a produzione endogena, chiamati endocannabinoidi, tra i quali i meglio caratterizzati in letteratura scientifica sono la *N*-arachidonoiletanolammide (o anandamide, AEA) e il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG). I menzionati composti risultano prodotti in gran parte "*on demand*" e vengono degradati in breve tempo da enzimi dedicati. Insieme, i recettori, i mediatori lipidici anzidetti insieme con i loro enzimi di degradazione e sintesi compongono il sistema endocannabinoide².

Alcune piante contengono molecole in grado di interagire con i recettori cannabinoidi e, pertanto, vengono definiti fitocannabinoidi. La Cannabis Sativa, ad esempio, contiene più di 60 fitocannabinoidi³, tra i quali il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CND)⁴ sono i meglio caratterizzati e studiati. Tali molecole non sono degradate rapidamente dagli enzimi sopra citati coinvolti nel sistema endocannabinoidi e quindi

¹ Chiurchiù V et al. Endocannabinoid signaling in innate and adaptive immunity. Immunolgy 2015;epub.

² Lu HC et al. An Introduction to the endogenous cannabinoid system. Biol Psychiatry 2016;79:516-25

³ Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. J Psychiatr Pract 2014;20:389-91

⁴ Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol 2008;153:199-215

devono andare incontro ad un più lento metabolismo epatico⁵. In particolare, il THC sembra essere responsabile degli effetti psicotropi tipici della marijuana, antagonizzati in parte dal CBD, a cui è attribuita funzione ansiolitica⁶.

Nel caso del fumo di marijuana, THC e gli altri fitocannabinoidi vengono velocemente assorbiti a livello polmonare e dismessi nella circolazione, tramite la quale raggiungono velocemente le cellule del sistema nervoso, ma anche di tanti altri organi quali fegato, milza, reni, testicoli. Nelle donne gravide il THC passa velocemente la barriera placentare e raggiunge in quantità la circolazione fetale.

Nonostante gli effetti psicoattivi della cannabis scompaiano nel giro di poche ore, il THC e i suoi metaboliti mantengono livelli ematici significativi per alcuni giorni e possono essere accumulati nel tessuto adiposo e da lì essere rilasciati lentamente, giustificando alcuni degli effetti ritardati rispetto all'assunzione sulle funzioni fisiche e mentali.

UTILIZZO MEDICO DELLA CANNABIS E MEDICINA BASATA SULLE EVIDENZE

L'utilizzo medico della cannabis è molto antico: si pensi che esiste documentazione al riguardo in testi di medicina cinese risalenti al 2800 A.C, dove ne viene indicata l'assunzione per un'ampia gamma di situazioni morbose⁷.

Tuttavia, nella medicina e nella farmacologia moderne, l'utilizzo di una o più molecole con attività terapeutica deve rispettare alcuni standard fondamentali di qualità e sicurezza, a loro volta garantiti da evidenze scientifiche e da un attento monitoraggio del farmaco nell'utilizzo nella *"real life"*.

Non può fare eccezione la cannabis: è pertanto necessario analizzare i dati scientifici che attualmente sono a disposizione.

Ad oggi, più di 20.000 pubblicazioni scientifiche hanno analizzato il ruolo dei cannabinoidi in fisiologia e patologia umana, di cui quasi la metà pubblicata negli ultimi cinque anni. Recentemente, Hill KP⁸ e Whiting PF⁹ hanno prodotto revisioni della letteratura sull'uso medico dei cannabinoidi. La gran parte degli studi controllati sono stati condotti con

⁵ Su MK et al. Metabolism of classical cannabinoids and the synthetic cannabinoid JWH-018. Clin Pharmacol Ther 2015;97:562-4

⁶ Niesink RJ et al. Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? Front Psychiatry 2013;4:130

⁷ Maule WJ. Medical uses of marijuana (Cannabis sativa): fact or fallacy. Br J Biomed Sci 2015;72:85-91

⁸ Hill KP. Medical Marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. JAMA 2015;313:2474-83

⁹ Whiting PF et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:2456-73

cannabinoidi sintetici (dronabinol, nabilone, levonantradolo – non disponibili in Italia) o con nabiximols (uno spray oromucosale con dosaggio di THC e CBD determinati – disponibile in Italia). Solo due studi hanno utilizzato marijuana fumata o vaporizzata, cinque studi hanno utilizzato THC fumato, sette TCH assunto per os.

Nelle revisioni precedentemente citate, differenti formulazioni di cannabinoidi sono stati utilizzati nelle seguenti situazioni patologiche:

- Nause e vomito in chemioterapia (37 report – 1772 partecipanti). 14 studi hanno coinvolto nabilone, 3 dronabinol, 1 nabiximols, 4 levonantradol e 6 THC (in capsule). Sono stati condotti sia in confronto con placebo che in confronto con altri farmaci già approvati per la stessa indicazione. In tutti i 28 studi, i cannabinoidi hanno dimostrato efficacia, nonostante non sempre venga raggiunta la significatività statistica.
- Stimolo dell'appetito in HIV (4 report – 255 partecipanti). Tutti gli studi hanno coinvolto dronabinol e si sono rilevati alti rischi di bias. In uno studio su un basso numero di pazienti per braccio per sperimentazione, si è studiato l'effetto del fumo di marijuana o dell'assunzione di dronabinol in confronto con placebo: si è dimostrato un aumento di peso in entrambe le somministrazioni di cannabinoidi.
- Dolore cronico (28 report – 2454 partecipanti). 13 studi hanno coinvolto nabiximols, 4 THC fumata, 5 nabilone, 3 spray oromucosale di THC, 1 cannabis vaporizzata, 1 acido ajulemico e 1 THC orale. Uno studio ha confrontato il nabilone con l'amitriptilina, tutti gli altri si sono confrontati con placebo. Le condizioni causali di dolore cronico erano eterogenee e comprendevano dolore neuropatico, dolore tumorale, neuropatia diabetica, fibromialgia, neuropatia da HIV, sclerosi multipla, artrite reumatoide. Solo due studi si sono dimostrati a basso rischio di bias. L'andamento generale dei pazienti arruolati in questi studi e trattati con cannabinoidi è stato caratterizzato da un generale miglioramento sulla sintomatologia dolorosa, anche se questo dato non ha sempre raggiunto la significatività statistica. Uno degli studi condotti su THC fumata, nonostante abbia arruolato un basso numero di pazienti, ha dimostrato gli effetti benefici apparentemente più spiccati¹⁰. Il farmaco su cui sono stati raccolti più test di valutazione della sintomatologia dolorosa risulta essere nabiximols.
- Spasticità dovuta a sclerosi multipla o paraplegia (33 report – 2280 partecipanti). 6 studi hanno coinvolto nabiximols, 3 dronabinol, 1 nabilone, 4 THC/CBD (2 insieme a dronabinol), 1 ECP002A e 1 THC. Tutti gli studi hanno confrontati i differenti

¹⁰ Abrams DI et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 2007;68:515-21

cannabinoidi con placebo, nessuno con altri farmaci già approvati per le stesse indicazioni. Solo due studi si sono dimostrati a basso rischio di bias. I cannabinoidi, in tutte le loro formulazioni e senza sensibili differenze tra le stesse, hanno dimostrato miglioramenti nella spasticità, ma in alcuni di questi trial non si è raggiunta una significatività statistica.

- Depressione. Nessuno studio incluso nelle revisioni di letteratura prima citate ha come outcome primario miglioramenti della depressione, ma la depressione come sintomo di accompagnamento è valutato in cinque studi che si sono posti come outcome primario dolore cronico o spasticità. Un solo studio ha dimostrato un peggioramento della depressione nel braccio trattato con nabiximols ad alto dosaggio (11-14 spray al giorno)
- Disturbi d'ansia. Anche in questo caso, i dati provengono da alcuni studi che si sono posti come outcome primario il dolore cronico e sembrano deporre per una diminuzione dell'ansia.
- Disturbi del sonno (5 studi – 54 partecipanti). Tutti gli studi hanno coinvolto il nabilone, che ha dimostrato di migliorare l'indice apnea/ipopnea nel sonno. In molti altri studi con diverso outcome primario, è stata valutata la qualità del sonno, con miglioramento riportato con tutte le formulazioni di cannabinoidi (dati più solidi per nabiximols)
- Glaucoma (6 partecipanti). Non differenze tra placebo e uso di cannabinoidi.
- Sindrome di Tourette (2 studi – 36 partecipanti). Miglioramento nella severità dei tic in pazienti che hanno assunto THC in capsule rispetto a placebo.

Quando riportati, eventi avversi anche severi sono stati più frequenti nelle popolazioni trattate con cannabinoidi rispetto ai controlli. Non risultano ad oggi disponibili dati sugli eventi avversi a lungo termine dei cannabinoidi utilizzati per fini medici.

Globalmente intesi, i dati presentati mostrano una evidenza di moderata qualità per quanto riguarda l'uso dei cannabinoidi nel dolore cronico e nella spasticità, di bassa qualità in tutte le altre indicazioni, con aumento degli eventi avversi a breve termine e dati mancanti sugli eventi avversi a lungo termine.

Hill KP, nella sua revisione della letteratura, che prende in particolare considerazione particolarmente il dolore cronico e i cannabinoidi, propone delle caratteristiche che renderebbero un paziente idoneo al trattamento con Marijuana:

- Affetto da patologia per la quale trials clinici randomizzati supportino l'utilizzo di marijuana
- Multipli tentativi falliti di trattamento con farmaci di prima e seconda linea per queste condizioni
- Un tentativo fallito con cannabinoidi già approvati dalla Food and Drug

Administration (dronabinol o nabilone)

- Non utilizzo di droghe d'abuso, disturbo psicotico, disturbo del tono dell'umore o d'ansia

L'utilizzo di cannabinoidi in molte condizioni mediche potrebbe essere promettente e ci si attende di avere a disposizione nei prossimi anni trial clinici di buona qualità che possano estendere la nostra conoscenza sull'effetto terapeutico delle molecole in differenti patologie.

È però da notare come siano alquanto limitate le condizioni nelle quali il fumo (o altre assunzioni) di marijuana sia stato valutato in maniera rigorosa per quanto riguarda efficacia e sicurezza.

Una certa propaganda per l'estensione dell'uso terapeutico della cannabis in Italia¹¹ sostiene che l'impossibilità di accedere facilmente all'uso e all'autocoltivazione della marijuana rappresenti una lesione del legittimo diritto dei malati alla cura.

Tale affermazione mi trova in disaccordo. Il legittimo diritto dei malati ad una cura ha come presupposto l'evidenza che il trattamento farmacologico in esame sia efficace e sicuro come dimostrato in studi clinici di buona qualità che possano essere traslati alla popolazione in esame. I dati sul fumo di marijuana o altre tipologie di assunzione (vaporizzazione, per os) appaiono da questo punto di vista ancora scarsi. Molti più dati sono disponibili per nabiximols, già approvato in Italia per la spasticità da sclerosi multipla, e per cannabinoidi di sintesi con dronabinol e nabilone, ancora non approvati in Italia. In tale prospettiva, mal si comprende come vi sia enorme attenzione per l'implementazione dell'uso medico della cannabis nel nostro Paese e non per l'approvazione di molecole con dronabinol e nabilone.

La possibilità di autocoltivazione rappresenta un ulteriore punto critico. È possibile infatti che alcune categorie di malati decidano di trattarsi con marijuana al di là del parere medico o che preferiscano (per ragioni economiche o di efficacia) le piante da loro coltivate piuttosto che i prodotti autorizzati e distribuiti per uso terapeutico. L'autocoltivazione porterebbe ad uno scarso controllo da parte medico sulla quantità e qualità di principi attivi assunti dal paziente, che dipendono almeno in parte dalle condizioni di crescita della pianta, ed impedirebbe in misura significativa le misure di monitoraggio della sostanza nella "real life". Come limitare l'autocoltivazione per uso terapeutico rimane un criticità non adeguatamente affrontata dalle proposte di Legge in esame.

USO RICREATIVO DELLA CANNABIS

¹¹ Ad esempio <http://cannabisterapeutica.it/autocoltivazione/>

La marijuana è la droga illegale più utilizzata al mondo^{12 13} e il fatto che sia definita spesso una “droga leggera” rinforza la convinzione che si tratti una sostanza sicura¹⁴.

La dizione stessa di “uso ricreativo” è fuorviante: l'utilizzo di un cannabinoide non è mai puramente ricreativo. Ricreativa può essere la finalità dell'utilizzo di una sostanza, ma l'effetto farmacologico è sistemico e coinvolge multipli organi e apparati.

I consumatori di marijuana hanno maggiore probabilità di assumere altre droghe d'abuso durante la loro vita e specialmente gli adolescenti incorrono nel rischio di utilizzarla come droga cosiddetta “di passaggio”¹⁵, in particolare verso la cocaina¹⁶.

Tuttavia, è bene ricordare che anche l'alcol e la nicotina potrebbero avere il ruolo di sostanze di passaggio ad altre droghe di abuso¹⁷.

La maggior parte degli autori concorda sul fatto che l'utilizzo di cannabis induca significativi eventi avversi sia idiosincrasici che dose-dipendenti. Cionondimeno l'identificazione chiara degli effetti collaterali di tale utilizzo appare problematico per la frequente concomitante assunzione di altre sostanze sia per la eterogeneità nelle tecniche di assunzione e nei dosaggi somministrati¹⁸.

L'uso cronico di marijuana può contribuire all'aumento di peso e alla riduzione dell'attività fisica, compromettere la qualità del sonno REM, irritare le mucose congiuntivale, sinusale, faringea e bronchiale. L'assunzione di cannabinoidi è in grado di indurre, in maniera paradossa, iperemesi che usualmente si risolve nel giro di 48 ore con la sospensione dell'assunzione. La marijuana fumata induce usualmente broncodilatazione e nell'utilizzo cronico infiammazione delle vie respiratorie e aumento della frequenza delle infezioni polmonari: uno “spinello” equivale a 2.5-5 sigarette per quanto riguarda alcuni parametri di danno polmonare¹⁹. Nel lungo periodo, aumenta il rischio di BPCO, displasia polmonare, pneumotorace: si precisa, tuttavia, che un legame accertato tra uso di cannabis e cancro

¹² Kolliakou A et al. Cannabis abuse and vulnerability to psychosis: targeting preventive services. *Curr Pharm Des* 2012;18:542-9

¹³ Teesson M et al. Prevalence, correlates and comorbidity of DSM-IV cannabis use and cannabis use disorders in Australia. *Austr NZ J Psychiatry* 2012;46:1182-92

¹⁴ Greydanus DE et al. Substance abuse in the adolescent. *Essential Adolescent Medicine*, McGraw-Hill 2006:704-5

¹⁵ Olthius JV et al. Substance use initiation: the role of simultaneous polysubstance use. *Drug Alcohol Rev* 2012;32:67-71

¹⁶ O'Brien MS et al. Does cannabis onset trigger cocaine onset? A case crossover approach. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:66-75

¹⁷ Levine A et al. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med* 2011;3:107-9

¹⁸ Greydanus DE et al. Marijuana: current concepts. *Front Public Health* 2013;1:42

¹⁹ Aldington S et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007;62:1058-63

polmonare rimane ancora non provato, in quanto reso particolarmente difficile da valutare per la frequente concomitante abitudine tabagica²⁰.

Il fumo di marijuana appare altresì pericoloso per pazienti che abbiano una malattia coronarica²¹; un legame tra uso di cannabis e malattia cardiovascolare e cerebrovascolare è stato proposto, ma ancora si attendono dati scientifici conclusivi in merito. È tuttavia noto che i cannabinoidi sono in grado di aumentare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, eventi potenzialmente dannosi in alcune popolazioni a rischio.

La guida di veicoli sotto l'influenza di marijuana aumenta di due volte il rischio di incidenti automobilistici, sia quando assunta da sola che insieme ad altre sostanze psicoattive²². Il problema della guida sotto l'influenza di cannabinoidi è tutt'oggi in aumento e in alcune aree della California, ad esempio, la percentuale di guidatori positivi per THC è del 20% durante le ore notturne dei week-end²³.

Senz'altro però, le maggiori preoccupazioni sugli effetti dei cannabinoidi riguardano il sistema nervoso. Il cervello umano rimane in uno stato di sviluppo attivo dal periodo prenatale fino approssimativamente all'età di 21-25 anni²⁴; in questo periodo, il tessuto cerebrale risulta essere più esposto ad effetti nocivi a lungo termine di alcune sostanze, compreso il THC²⁵. Ciò è stato ampiamente dimostrato su modello animale in età prenatale o in adolescenza, dove il THC sarebbe in grado di ricalibrare la sensibilità ad altre droghe d'abuso agendo sui circuiti cerebrali della gratificazione e di interferire con la dinamica citoscheletrica, fondamentale per la costruzione di una fisiologica rete assonale che interconnetta in maniera adeguata i neuroni²⁶. Quando confrontati con soggetti sani non esposti a THC, gli adulti che hanno fumato marijuana durante l'adolescenza mostrano minore connettività interneurale in specifiche regioni cerebrali precipuamente deputate

²⁰ Howden ML et al. Pulmonary effects of marijuana inhalation. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:87-92

²¹ Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 2002;42:54S-70S

²² Drabek M et al. Effects of marijuana and amphetamine (and its derivatives) on driving performance based on the driving simulator studies. *Med Pr* 2011;62:551-63

²³ Johnson MB et al. The prevalence of cannabis-involved driving in California. *Drug Alcohol Depend* 2012;123:105-9

²⁴ Gogtay N et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8174-9

²⁵ Volkow MD et al. Adverse health effects of marijuana use. *N Eng J Med* 2014;370:2219-27

²⁶ Tortoriello G et al. Miswiring the brain: delta9-tetrahydro-cannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *EMBO J* 2014;33:668-85

all'allerta, all'autocoscienza, alla memoria, all'apprendimento, alle funzioni esecutive, alla gestione delle abitudini^{27 28}.

Dal punto di vista neuroradiologico, è stato dimostrato che chi usa cannabis ha una diminuita attività della regione prefrontale e ridotto volume dell'ippocampo, una parte del cervello centrale nei processi di apprendimento e memoria²⁹.

L'uso regolare di marijuana è associata, inoltre, ad un aumento rischio di ansia, depressione³⁰, disturbo bipolare e specifici disturbi di personalità (antisociale, dipendente e istrionico)³¹, sebbene i meccanismi di tali nessi causali non appaiono ancora pienamente compresi.

La cannabis è anche associata all'insorgenza di psicosi (inclusa quella relativa a schizofrenia), specialmente nelle persone geneticamente predisposte³² o al peggioramento di una eventuale pre-esistente schizofrenia. In generale, un uso frequente di cannabinoidi aumenta di due volte il rischio di schizofrenia e sintomi psicotici, probabilmente a causa di una perturbazione delle funzioni del sistema endocannabinoide a livello del sistema nervoso centrale³³.

Si noti che uno dei più importanti fitocannabinoidi presenti nella cannabis, il CBD, ha dimostrato avere effetti anti-psicotici³⁴, il che consente di ipotizzare che THC (o altre molecole assunte con il fumo di cannabis) possano indurre o facilitare gli effetti psicotici e che formulazioni della pianta particolarmente povere in CBD possano risultare più rischiose da questo punto di vista.

A seguito del grave effetto della marijuana sulle capacità cognitive, sia durante l'intossicazione acuta sia per i giorni successivi al suo utilizzo, molti studenti presenterebbero una diminuita performance scolastica al di sotto delle loro capacità per

²⁷ Zalesky F et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain* 2012;135:2245-55

²⁸ Filbey F et al. Functional connectivity in inhibitory control networks and severity of cannabis use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2013;39:382-91

²⁹ Batalla A et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One* 2013;8:e55821

³⁰ Patton GC et al. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002;325:1195-8

³¹ Lev-Ran S et al. Cannabis use and cannabis use disorders among individuals with mental illness. *Compr Psychiatry* 2013;54:389-98

³² Caspi A et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27

³³ Leweke FM et al. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol* 2008;13:254-75

³⁴ Zuardi AW et al. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of translational investigation. *Curr Pharm Des* 2012;18:5131-40

un periodo di tempo considerevoli³⁵. Le medesime conclusioni si impongono, evidentemente, in relazione ad alcuni aspetti di molte attività lavorative.

Con riguardo ai problemi cognitivi associati all'utilizzo di cannabinoidi, ancora non è stato adeguatamente definito in letteratura scientifica se i danni persistano dopo un periodo di astinenza o se perdurino nonostante l'interruzione dell'utilizzo. Si sa tuttavia che un abbondante utilizzo di marijuana è legato a condizioni quali un basso stipendio, necessità di assistenza socioeconomica, disoccupazione, comportamenti criminosi e bassa soddisfazione nella vita^{36 37}.

I dati sul sistema endocannabinoide stanno aumentando la consapevolezza scientifica sulla distribuzione e la funzione dei recettori cannabinoidi su cellule di molti tessuti dell'organismo umano. È pertanto lecito ritenere che i fitocannabinoidi possano avere effetti sistemici importanti, ancorché scarsamente studiati nell'uomo, ad esempio sul sistema immunitario, tessuto adiposo, apparati riproduttivi maschile e femminile, placenta e molti altri.

È pertanto chiaro che chi utilizza cannabinoidi per finalità ricreative, in realtà sta assumendo sostanze che inducono una coorte di effetti su multipli organi e apparati, di cui molti ancora non completamente chiariti. L'impatto dei fitocannabinoidi sulla salute fisica e psichica nell'uomo è stato per anni sottovalutato e gli effetti avversi sono molteplici e significativi. Per queste ragioni, la legalizzazione dell'uso di cannabis per finalità ricreative risulta una scelta potenzialmente dannosa per la società e per i singoli cittadini.

Si potrebbe contestare che i dati disponibili evidenziano un ruolo particolarmente dannoso dei cannabinoidi in adolescenza e le proposte di Legge attualmente in esame in Italia non permetterebbero l'utilizzo in quella fascia di età. Si potrebbero menzionare anche i dati raccolti in Colorado, dove si è evidenziata una riduzione dell'uso di cannabis (anche in età adolescenziale) dal momento della legalizzazione rispetto al periodo precedente.

Sul punto si evidenzia tuttavia che la maturazione del sistema nervoso dura almeno fino ai 21-25 anni, al di là quindi della maggiore età. Nonostante i dati confortanti del Colorado, che socialmente e politicamente è comunque lontano dalla nostra situazione, non appare comunque ragionevole ipotizzare una scomparsa del mercato illegale di cannabis, che potrebbe concentrarsi sulle fasce di età escluse dall'uso legalizzato, prima tra tutte l'adolescenza. Dal momento che sarà comunque necessario proteggere età e condizioni particolarmente sensibili dai danni dei fitocannabinoidi (gravidanza, infanzia e

³⁵ Crean RD et al. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. J Addict Med 2011;5:1-8

³⁶ Fergusson DM et al. Cannabis use and later life outcomes. Addiction 2008;103:969-76

³⁷ Brook JS et al. Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. Subst Abus 2013;34:298-305

adolescenza), nell'ipotesi - che io non auspico - dell'approvazione di una delle proposte di legge in esame andrebbe incrementato l'investimento pubblico per prevenire e sanzionare lo spaccio di marijuana verso i minori, che resterebbe illegale, e sarebbe probabilmente destinato ad aumentare.

Inoltre, l'autocoltivazione potrebbe rendere più disponibile la sostanza anche per età teoricamente escluse.

In base a queste considerazioni, un ruolo centrale dovrebbe essere svolto da specifici programmi educativi per gli adolescenti che mirino ad evitare l'esposizione ai danni da droghe d'abuso (anche da cannabinoidi). Tale opera educativa tuttavia risulterebbe indubbiamente depotenziata dalla possibilità di usare legalmente marijuana al compimento della maggiore età.

Non si può poi dimenticare che i dati sugli effetti negativi sulla salute anche nella popolazione adulta sono piuttosto solidi.

Si potrebbe anche contestare che la marijuana è già ampiamente utilizzata ed è inutile combatterne ulteriormente la diffusione. I sostenitori della legalizzazione infatti sostengono che questa battaglia ha sottratto già troppe risorse pubbliche. Tale contestazione, tuttavia, trova la sua base teorica nella convinzione, non supportata dai dati di letteratura scientifica, che l'azione dei fitocannabinoidi sull'organismo sia fondamentalmente benigna, anche considerata la quasi nulla mortalità dovuta ad un eventuale sovradosaggio assunto. Ho già argomentato in merito: i fitocannabinoidi comportano numerosi rischi per la salute.

Oltre ai rischi legati alla salute, non ritengo ragionevole legalizzare una droga d'abuso, ampiamente utilizzata, per tentare di ridurre la spesa pubblica attualmente allocata in questo ambito. La vera sfida, che lo Stato non dovrebbe eludere, è quella di promuovere un contesto libero dalla droghe d'abuso, promuovendo programmi educativi, colpendo il mercato illecito e contribuendo a recuperare efficacemente le persone in situazione di dipendenza da sostanze.

Se poi si giustifica una eventuale legalizzazione della cannabis con la necessità da parte dello Stato di controllare la qualità della sostanza assunta, la sua produzione, la circolazione e la vendita contrastando un mercato illecito spesso di natura criminosa, non si ravvisano ragioni per le quali questo principio non varrebbe per qualunque droga d'abuso e perché dunque ci si limiti a parlare di cannabinoidi. Più probabilmente, il presupposto delle proposte di Legge presentate è che i fitocannabinoidi sono molecole sostanzialmente "innocue" e agiscono su pathway fisiologiche fondamentalmente inerti per l'omeostasi dell'organismo umano: abbiamo già ampiamente dimostrato il contrario.

DIPENDENZA DA CANNABIS

Nell'opinione pubblica, ci si chiede se l'uso cronico di marijuana possa generare dipendenza. Ebbene, i dati diagnostici, epidemiologici, laboratoristici e clinici indicano che la condizione di dipendenza da cannabis non solo esiste, ma è epidemiologicamente rilevante e causa danni³⁸.

Le caratteristiche cliniche della condizione di dipendenza da cannabis sono simili a quelle delle altre droghe d'abuso, ma generalmente appaiono meno gravi e insorgono in maniera meno precoce. Circa il 9-10%^{39 43} dei pazienti che provano ad utilizzare marijuana svilupperanno dipendenza, contro il 15% di quelli che provano cocaina e il 24% di quelli che provano eroina. Tuttavia, poiché l'uso di marijuana è molto più diffuso nella popolazione, la dipendenza da tale sostanza è due volte più prevalente rispetto alle altre sostanze psicoattive illecite³⁹, con dati particolarmente spiccati per quanto riguarda le età adolescenziale e giovane adulta. Negli USA, circa 4.2 milioni di persone hanno riportato, nel 2013, dipendenza o abuso da cannabinoidi⁴⁰; tale numero appare in crescita rispetto agli anni precedenti, probabilmente per la diffusione sempre maggiore di cannabis ad alta concentrazione di THC e bassa di CBD⁴¹.

Il numero di persone che fanno esperienza di sintomi di astinenza da cannabis varia molto da casistica a casistica⁴²; le evidenze relative ai fattori che influenzano lo sviluppo di una sindrome di astinenza rimangono molto limitate, ma è dimostrato una relazione diretta tra il numero di sigarette di cannabis fumate e l'intensità dei sintomi di astinenza⁴³.

L'Associazione Americana di Psichiatria ha inserito nel DSM-5 i criteri per astinenza da cannabis⁴⁴. Perché la condizione sia definita, è necessario che almeno tre dei seguenti segni o sintomi si presentino approssimativamente nella settimana successiva la sospensione

³⁸ Budney AJ et al. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract* 2007;4:4-16

³⁹ Wagner FA et al. From first drug use dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:479-88

⁴⁰ Substance abuse and mental health services administration (2014) Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-48, HHS Publication No.(SMA) 14-4863. Substance abuse and mental health services administration, Rockville, MD. 2015

⁴¹ Copeland J et al. Progress toward pharmacotherapies for cannabis-use disorder: an evidence-based review. *Subst Abuse Rehabil* 2016;7:41-53

⁴² Marshall K et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014

⁴³ McClure EA et al. Characterizing smoking topography of cannabis in heavy users. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;220:309-18

⁴⁴ American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth 2013. <http://dsm.psychiatryonline.org>

di un uso di generose quantità di cannabis per tempo prolungato: 1) irritabilità, ansia e aggressività, 2) nervosismo o tremore, 3) disordini del sonno, 4) appetito diminuito o perdita di peso, 5) irrequietezza, 6) umore depresso, 7) almeno uno dei seguenti sintomi fisici che causino discomfort significativo: dolore allo stomaco, instabilità, tremore, sudorazione, febbre, brividi o mal di test.

Tali sintomi si presentano usualmente tra le 24 e le 48 ore dalla sospensione, raggiungono l'acme nel giro di una settimana³⁹ e possono persistere per 3-4 settimane⁴⁵. La sindrome da astinenza da cannabinoidi non mette in pericolo la vita del paziente né è associata a conseguenze mediche o psichiatriche significative.

Recentemente, Marshall K e collaboratori⁴³ hanno pubblicato una metanalisi sull'efficacia della terapia farmacologica nel trattamento della dipendenza e astinenza da cannabis. Non tutti i pazienti affetti da queste condizioni in verità necessitano di trattamento farmacologico, ma è comunque importante identificare dei capisaldi terapeutici per i soggetti che ne esibiscano necessità. Purtroppo, nonostante numerosi report sulla possibile efficacia di svariati farmaci, non è stato possibile identificare un atteggiamento farmacologico sostenuto dalle evidenze scientifiche. Importante appare comunque un supporto psicologico nelle fasi di divezzamento¹⁹.

La mancanza di un atteggiamento terapeutico definito per condizioni quali la dipendenza, l'abuso e l'astinenza da cannabis rappresenta un altro fattore critico della legalizzazione.

⁴⁵ Milin R et al. Prospective assessment of cannabis withdrawal in adolescents with cannabis dependence: a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:174-8