

Uso del cannabidiolo per la terapia del dolore cronico

Meccanismo d'azione CBD e THC

Il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) rappresentano i principi attivi presenti a più alte concentrazioni nella *Cannabis* sp. THC e CBD sono noti differire tra loro in termini di profilo farmacodinamico e di effetti farmacologici da essi prodotti. Nello specifico, il THC esercita i suoi effetti psicoattivi, orezzizzanti, antiemetici e analgesici principalmente in quanto agonista parziale dei recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2. D'altra parte, il CBD è definito essere privo di effetti psicoattivi rispetto a THC in quanto avente un'affinità sostanzialmente inferiore rispetto allo stesso per tali recettori. Tuttavia, le sue proprietà anticonvulsivanti sembrano derivare da una sua buona affinità per recettori non-cannabinoidi, tra cui 5HT1a, 5HT2A, MOR, DOR, i recettori ionotropici TRPA1, TRPV1 e TRPV4, i recettori orfani accoppiati alla proteina G GPR18 e GPR55, nonché i recettori $\alpha 3$ e $\alpha 1$ della glicina (Mlost J, 2020).

Quesito 1: quali sono le evidenze a supporto dell'utilizzo di CBD nella terapia del dolore cronico?

In data 29-7-2022 è stata condotta una revisione sistematica della letteratura utilizzando come database Pubmed e Web of Science. La stringa di ricerca utilizzata è stata la seguente: (cannabidiol OR CBD OR Epidyolex) AND ("CHRONIC pain" OR "Long-lasting pain") AND "randomized". Dalla ricerca sono emersi 130 risultati di cui sono solo 3 gli studi clinici randomizzati e controllati che hanno valutato l'utilizzo del CBD (o di suoi analoghi, come ad esempio la cannabidivarina) come monoterapia in pazienti affetti da dolore cronico osteoarticolare (Hunter D, 2018), neuropatico (Xu DH, 2020) e associato a malattia da HIV (Eibach L, 2021). In tali studi CBD è stato somministrato per via transdermica nel primo (gel, 250 mg/die, o 500mg/die), topica nel secondo (olio, 250mg/die) e per via orale nell'ultimo (capsule molli, 400mg/die). Quando l'effetto terapeutico del CBD, in termini di riduzione del dolore, è stato misurato tramite scala VAS (Wang Li, 2021)¹, in nessuno dei tre studi è emersa una differenza statisticamente significativa tra CBD e placebo.

Oltre a tali evidenze, si dispone di un recente audit condotto in Nuova Zelanda su 400 casi (di cui il 46% affetto da dolore cronico non oncologico) trattati con olio di CBD, nei quali si riportano evidenze suggestive di efficacia del trattamento per la terapia del dolore cronico (Gulbransen G, 2020). Si sottolinea, tuttavia, come nel complesso non emerga da tale audit alcuna associazione tra la dose somministrata di CBD e il beneficio riportato dai pazienti. Tale risultato è potenzialmente indicativo di un rilevante effetto placebo (Di marzo V, 2015).

Quesito 2: qual è il dosaggio e la via di somministrazione di CBD nel trattamento del dolore cronico?

Dagli studi precedentemente citati non emerge un'indicazione omogenea relativa al dosaggio di CBD da somministrare in tale contesto patologico. Si evidenzia come tali studi siano eterogenei tra loro in termini di eziologia del dolore cronico (osteoarticolare/neuropatico/associato a HIV), formulazione farmaceutica

¹ Nel 2021 Wang Li e colleghi hanno prodotto una revisione sistematica e meta-analisi di tutti gli RCT (≥ 20 pazienti) in cui qualsiasi prodotto di cannabis medica contenente THC e/o CBD venisse somministrato per la terapia del dolore cronico. A tale scopo, le misurazioni degli esiti condotte negli studi primari sono state riportate e, se necessario, convertite nella scala VAS (Visual Analog Scale) per valutare la variazione dell'intensità del dolore dopo somministrazione del trattamento. Si sottolinea che, sebbene la stima combinata prodotta dalla meta-analisi suggerisca un piccolo miglioramento dovuto alla somministrazione di prodotti contenenti THC e/o CBD in termini di riduzione del dolore rispetto al placebo (weighted mean difference -0.50 cm, IC 95% (-0.75 to -0.25); qualità GRADE delle evidenze moderata/alta), tale risultato non risulta essere clinicamente rilevante (la differenza minima clinicamente rilevante è pari a 1 cm).

testata (olio/capsule molli/gel transdermico) e via di somministrazione del trattamento (topica/orale/transdermica). In questo panorama complesso, un recente *consensus statement* internazionale ha prodotto un protocollo per la somministrazione orale di CBD (olio oppure capsule molli). Si tratta però di una fonte di bassa qualità in considerazione anche del fatto che il panel di esperti è stato selezionato e sponsorizzato dalla Spectrum Therapeutics, azienda farmaceutica produttrice di cannabis ad uso medico e prodotti ricreazionali a base di cannabis (Bhaskar A, 2021).

Conclusioni

Nel complesso le evidenze emerse dalla ricerca bibliografica non sono suggestive di una comprovata efficacia del CBD nella terapia del dolore cronico. Inoltre, si specifica che non si dispone di alcuna evidenza riguardo al profilo di efficacia e di sicurezza del CBD in pazienti affetti da atassia di Friedreich. In ultimo, se fosse di interesse la valutazione del profilo di sicurezza del CBD, si rimanda all'RCP di Epidyolex, unica specialità medicinale a base di cannabidiolo da somministrare per via orale, attualmente rimborsata in una indicazione terapeutica differente dal dolore cronico.

Referenze bibliografiche

Bhaskar A, Bell A, et Al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res.* 2021;3(1):22.

Di Marzo V, Centonze D, et Al. Placebo effects in a multiple sclerosis spasticity enriched clinical trial with the oromucosal cannabinoid spray (THC/CBD): dimension and possible causes. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21(3):215-21.

Eibach L, Scheffel S, et Al. Cannabidivarin for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1055-62.

Gulbransen G, Xu W, et Al. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open.* 2020;4(1):bjgpopen20X101010.

Hunter D, Oldfield G, et Al. Synthetic transdermal cannabidiol for the treatment of knee pain due to osteoarthritis. OARS World Congress on Osteoarthritis - Promoting Clinical and Basic Research in Osteoarthritis. *OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE.* 2018;S26, pp.S26-S26.

Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8870.

Wang L, Hong PJ, et Al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2021;374:n1034. doi: 10.1136/bmj.n1034. PMID: 34497047.

Xu DH, Cullen BD, et Al. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(5):390-402.