

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO PRIMO: CANNABIS SATIVA	2
1.1 Fitocannabinoidi	2
1.2 Sistema Endocannabinoide.....	2
1.3 THC e CBD: meccanismo d'azione	2
1.4 Usi Terapeutici: raccomandazioni del Ministero della Salute	4
1.4.1 Dolore cronico e oncologico.....	5
1.4.2 Nausea e vomito da chemioterapici.....	6
1.4.3 Cachessia correlata a malnutrizione in HIV e chemioterapia.....	6
1.4.4 Glaucoma.....	7
1.4.5 Spasticità nella Sclerosi Multipla	7
1.5 Normativa uso Cannabis terapeutica	8
CAPITOLO SECONDO: LA SCLEROSI MULTIPLA	9
2.1 Fisiopatologia ed epidemiologia	9
2.2 Eziologia e Classificazione	10
2.3 Caratteristiche cliniche e Diagnosi	13
2.4 Terapia.....	16
2.4.1 Aderenza e educazione terapeutica	17
2.5 Spasticità da Sclerosi Multipla	18
2.5.1 Scale di valutazione	20
CAPITOLO TERZO: REVISIONE DELLA LETTERATURA	22
3.1 Obiettivo di Ricerca	22
3.2 Materiali e Metodi	22
3.3 Risultati.....	23
3.4 Discussione	35
3.5 <i>Conclusioni</i>	43
BIBLIOGRAFIA	44
RINGRAZIAMENTI	51

“L'educazione è l'arma più potente che puoi usare per cambiare il mondo.”

Nelson Mandela

INTRODUZIONE

Il quesito alla base di questo lavoro di ricerca è quello di analizzare l'uso dei fitocannabinoidi di Cannabis Sativa standardizzata volto ad alleviare i sintomi della spasticità da Sclerosi Multipla, al fine di evidenziare una riduzione dei sintomi legati alla spasticità e un miglioramento della qualità di vita. A tal proposito è stata portata avanti in questo elaborato, una revisione sistematica dei dati, al fine di poter individuare le migliori evidenze in merito all'uso e all'efficacia dei fitocannabinoidi per trovare una risposta al quesito clinico iniziale.

La motivazione che mi ha spinto ad affrontare tale tema trova origine dal mio interesse per la fitoterapia, determinato dal precedente percorso di studi, e l'idea di poter unire le conoscenze fitoterapiche e le conoscenze in ambito infermieristico, apprese durante questo percorso di formazione, ha fatto suscitare la voglia e l'interesse di analizzare l'uso dei fitocannabinoidi in un sintomo estremamente invalidante della Sclerosi Multipla come la spasticità e al contempo di approfondire le conoscenze in merito al ruolo assunto dall'infermiere nella presa in carico di un paziente con patologia cronica degenerativa.

Il seguente lavoro è stato suddiviso in tre capitoli: il primo capitolo prevede una descrizione generale dei fitocannabinoidi e del loro meccanismo d'azione, degli usi terapeutici e le raccomandazioni del Ministero della Salute, attenendosi alla normativa in uso della Cannabis terapeutica.

Nel secondo capitolo è stata fatta una descrizione generale sulla patologia della Sclerosi Multipla con riferimento al decorso clinico, alla terapia, all'educazione terapeutica come competenza infermieristica e una descrizione dei sintomi correlati alla patologia con maggiore interesse per la spasticità.

Nel terzo capitolo è descritto il lavoro di ricerca effettuato per ottenere il P.I.C.O. e le successive ricerche all'interno delle banche dati scientifiche circa l'uso dei fitocannabinoidi nella terapia sintomatica. Segue l'elaborazione dei dati più rilevanti e una discussione critica degli articoli dove si esalta il ruolo dell'infermiere sia come professionista autonomo che come anello di congiunzione all'interno dell'equipe multiprofessionale.

CAPITOLO PRIMO: CANNABIS SATIVA

La Cannabis Sativa è una pianta arbustiva fiorita, appartenente alla famiglia delle Cannabaceae, comunemente nota come canapa, cannabis o marijuana. I principi attivi sono contenuti maggiormente nella resina prodotta dalle infiorescenze femminili e in misura minore nelle foglie. La composizione della Cannabis è complessa, ha più di 500 composti chimici identificati fino ad ora, tra cui 120 sono classificati come fitocannabinoidi e altri fitochimici.¹La Cannabis Sativa ha una lunga storia come pianta medicinale, il suo utilizzo fu promosso per il suo effetto analgesico, sedativo, antinfiammatorio, antispasmodico, e per i suoi effetti anticonvulsivanti. La Cannabis fu rimossa dalla Farmacopea Americana nel 1941 ma un rinato interesse in campo medico arrivò a seguito delle scoperte di R. Mechoulam, il quale, tra il 1963 e il 1964 riuscì ad isolare per la prima volta le strutture chimiche dei principali fitocannabinoidi.²

1.1 Fitocannabinoidi

I principali costituenti chimici della Cannabis sono i fitocannabinoidi, noti per i loro effetti fisiologici e spesso psicogeni. I più noti e maggiormente studiati per l'applicazione terapeutica sono: il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), che rappresenta l'ingrediente psicoattivo principale e il cannabidiolo (CBD). Altri fitocannabinoidi minori sono: Cannabinolo, Cannabigerolo, Cannabicromene, Tetraidrocannabivarina. Il delta-9-tetraidrocannabinolo, comunemente definito THC è il principale e più conosciuto dei principi attivi della Cannabis fino ad ora scoperti. Si tratta di una sostanza chimica psicotropa che possiede numerose proprietà benefiche: antidolorifiche, anti-nausea, antiemetiche, stimola l'appetito, abbassa la pressione endoculare, euforizzante.³ Il Cannabidiolo definito CBD è l'altro costituente della Cannabis Sativa più studiato, è un cannabinoide non psicoattivo, ma in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale, prolungandone la durata d'azione e limitandone gli effetti collaterali,⁴ ha inoltre dimostrato interessanti proprietà antinfiammatorie e neuroprotettive.⁵ La potenza dei prodotti a base di Cannabis è determinata dal loro contenuto di THC.⁶

1.2 Sistema Endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide è un complesso sistema diffuso all'interno dell'organismo costituito da recettori, cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi) ed enzimi. Esso svolge un ruolo essenziale nello sviluppo del sistema nervoso centrale ed è coinvolto in molteplici funzioni fisiologiche, come l'anti-nocicezione, la cognizione, la memoria, la funzione endocrina, la nausea, il vomito, l'infiammazione e il riconoscimento immunitario.⁷

I due principali recettori degli endocannabinoidi comprendono il recettore CB1, che presenta una localizzazione ubiquitaria nell'organismo; è stato riscontrato nel sistema nervoso centrale a livello delle regioni corticali associative, nel cervelletto e nei gangli della base, in periferia è stato trovato nel testicolo, nella prostata, nel pancreas, nel timo, nelle tonsille, nel surrene, nel polmone, nel midollo osseo, nel letto vascolare, in diverse strutture dell'occhio e nei mitocondri di cellule muscolari striate e dei cardiomiociti.⁹ Il recettore CB2 viene espresso principalmente quando c'è un'infiammazione attiva ed è presente in concentrazioni decrescenti nei linfociti B, nei monociti, nei neutrofilo e nei linfociti T.¹⁰

Gli endocannabinoidi sono molecole di natura lipidica, vengono sintetizzati per essere rilasciati nello spazio extracellulare dove si legano con diversa efficacia ai relativi recettori svolgendo un'azione autocrina e paracrina. I primi endocannabinoidi ad essere stati scoperti e ad oggi meglio caratterizzati sono: l'Anandamide o N-arachidonoil-etanolamina (AEA) e il 2- arachidonoilglicerolo (2- AG).¹¹

1.3 THC e CBD: meccanismo d'azione

I fitocannabinoidi THC e CBD mimano gli effetti degli endocannabinoidi interagendo con i recettori CB1 e CB2 regolando la trasmissione degli impulsi nervosi e provocando una riduzione del rilascio di segnali tra le cellule. Di conseguenza, si ha un effetto sulle vie motorie, una riduzione del dolore e della frequenza degli spasmi, quindi un miglioramento della spasticità nella Sclerosi Multipla e di altri sintomi correlati come disturbi del sonno e problemi della vescica.¹²

Il delta-9- THC risulta essere un agonista parziale dei recettori CB1 e CB2 ed è principalmente associato alla modulazione degli stimoli correlati al dolore, alla sedazione, all'appetito e all'umore, oltre all'azione come broncodilatatore e antiossidante con potenziale neuroprotettivo e antinfiammatorio determinati dall'attivazione del recettore CB1.¹³ Il delta-9- tetraidrocannabinolo può causare tachicardia autolimitante, ipotensione, ortostasi, xerostomia e xerofthalmia. Il suo uso non provoca la depressione respiratoria osservata con la somministrazione di benzodiazepine o oppioidi perché i recettori CB1 non si trovano nei centri respiratori midollari.¹⁴ In recenti studi è stato dimostrato che il Cannabidiolo contrasta alcuni degli effetti collaterali inebrianti e indesiderati del delta-9 TCH, tra cui ansia, tachicardia, aumento dell'appetito e sedazione, e si ritiene ampiamente che limiti o addirittura inverta gli effetti psicotici di delta-9THC.¹⁵ Le dosi massime giornaliere sono THC = 22,5 mg e CBD = 45mg.¹⁶

1.4 Usi Terapeutici: raccomandazioni del Ministero della Salute

Il DM 9 novembre 2015 prevede l'impiego di Cannabis ad uso medico per tutte quelle patologie riguardanti: l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali; l'analgesia nel dolore cronico in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rilevato inefficace; l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapia per HIV; l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, in pazienti oncologici o affetti da AIDS e l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali. Nel punto 3 del DM (appropriatezza prescrittiva e modalità di dispensazione) si stabilisce che la rimborsabilità a carico del SSN è subordinata alle indicazioni emanate da parte delle Regioni o Province autonome. La Cannabis terapeutica può essere prescritta, con i costi di approvvigionamento a carico del paziente, da un qualsiasi medico per qualsiasi patologia per la quale esiste letteratura scientifica accreditata.

La circolare afferma che l'uso medico della Cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta bensì un trattamento sintomatico di supporto a trattamenti standard quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato

effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali. La dispensazione della Cannabis, al fine dell'erogazione a carico del SSR, prevede la redazione di un Piano Terapeutico della durata massima di 90 giorni, rinnovabile da parte di uno specialista, previa acquisizione del consenso informato del paziente, secondo quanto previsto dalla normativa nazionale vigente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità indica che diversi studi dimostrano gli effetti terapeutici dei cannabinoidi.¹⁷ Nel 1985 le aziende farmaceutiche hanno iniziato a sviluppare preparazioni a base di delta-9- tetraidrocannabinolo (THC), il Dronabinol e il Nabilone. Nel 2005 diventò disponibile nelle farmacie canadesi il Nabiximols (Sativex) uno spray per uso orale contenente un rapporto standardizzato di THC e CBD pari a 1:1, ricavati da piante clonate di Cannabis Sativa coltivate in condizioni strettamente controllate.¹⁸

L'efficacia terapeutica dipende anche dalla somministrazione del prodotto, la somministrazione oromucosale facilita un rapido assorbimento producendo concentrazioni plasmatiche di TCH molto inferiori a quelle della cannabis inalata. Gli effetti avversi del THC, come affaticamento, tachicardia, vertigini, nausea e sonnolenza vengono evitati iniziando con dosi basse e una lenta titolazione delle preparazioni di Cannabis.¹⁹

1.4.1 Dolore cronico e oncologico

Il dolore cronico (dolore correlato al cancro, dolore neuropatico o dolore associato alla sclerosi multipla) è un problema di salute importante. Nella maggior parte dei casi, il dolore cronico viene trattato con oppiacei (che possono portare all'abuso di droghe), antidepressivi e farmaci anticonvulsivanti. Inoltre, gli oppiacei sono associati a spiacevoli effetti collaterali come sedazione, stitichezza persistente, perdita di appetito, nausea, depressione respiratoria che limitano il loro uso clinico.²⁰

I cannabinoidi hanno dimostrato di inibire il dolore in sede sovra spinale, spinale e periferica. Recentemente è stato visto che i cannabinoidi hanno un maggior effetto sul dolore neuropatico. Ci sono prove moderate che il THC (Dronabinol, Cesamet, Marinol, Syndros) è un trattamento efficace per il dolore neuropatico cronico e oncologico. Gli effetti analgesici e antinfiammatori del THC sono mediati dalla sua azione agonista sui

recettori CB1 e CB2.²¹ L'impiego dei cannabinoidi può essere preso in considerazione in pazienti con dolore cronico moderato-severo non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti o nel caso in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.²²

1.4.2 Nausea e vomito da chemioterapici

La pianta di Cannabis è stata utilizzata per diversi secoli per il trattamento della nausea e del vomito e negli studi clinici, si è scoperto che è un efficace agente antiemetico. I cannabinoidi agiscono come agonisti antiemetici interagendo con i recettori CB1 e 5HT3 che si trovano centralmente e nel complesso vago dorsale, dove viene attivata l'emesi.

Le evidenze a supporto dell'impiego per l'effetto antiemetico nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapia HIV sono di bassa qualità. I farmaci utilizzati a tal proposito sono Dronabinol e Nabilone entrambi forme sintetiche del delta-9-THC ed approvati dalla Food and Drug Administration per il trattamento di nausea e vomito associata alla chemioterapia nei pazienti che non hanno risposto alla terapia convenzionale antiemetica.²³

1.4.3 Cachessia correlata a malnutrizione in HIV e chemioterapia

I cannabinoidi sono utili nel trattamento dell'anoressia, della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia, nonostante la loro bassa potenza rispetto ad altri antiemetici disponibili. I cannabinoidi sono gli unici antiemetici che aumentano l'appetito. La stimolazione dei recettori cannabinoidi CB1 nell'ipotalamo può implicarli nella stimolazione dell'assunzione di cibo. Ci sono prove conclusive che il THC (Dronabinol, Cesamet, Marinol, Syndros) è un trattamento efficace per aumentare l'appetito e migliorare la diminuzione della perdita di peso associata all'HVI/ AIDS. Studi clinici hanno confermato questo effetto oressigenico nella gestione dell'anoressia oncologica.²⁴

1.4.4 Glaucoma

Per questa patologia, non esistono dati a supporto di un favorevole rischio/ beneficio per i cannabinoidi in pazienti resistenti alle terapie convenzionali, il che suggerisce che qualsiasi effetto positivo dei cannabinoidi somministrata per via orale, oftalmica o endovenosa è di breve durata. Solo uno studio condotto in sei pazienti, incluso nella revisione Jama 2015 mostrando una riduzione temporanea della pressione intraoculare con THC.²⁵

1.4.5 Spasticità nella Sclerosi Multipla

La spasticità e il dolore neuropatico cronico sono sintomi comuni e gravi nelle persone con Sclerosi Multipla. Questi sintomi aumentano con la progressione della malattia e portano a rigidità muscolare, mobilità ridotta e dolore, di conseguenza ad un peggioramento della disabilità, a una compromissione delle attività quotidiane e della qualità della vita. I cannabinoidi possono ridurre la spasticità e il dolore nelle persone con Sclerosi Multipla. La richiesta di trattamento sintomatico con cannabinoidi è elevata.²⁶ Nabiximols (Sativex) è stato approvato a tal proposito, agendo sui recettori presinaptici CB1, che in risposta riducono il rilascio massiccio di glutammato e regolano l'eccitabilità glutammatergica durante la spasticità. Sativex è commercializzato in fiale da 10 ml dotate di erogatore per la somministrazione oromucosale che determina un lento inizio dell'azione ma una durata dell'azione più lunga rispetto all'inalazione. Con ogni spruzzo si liberano 100 microlitri di spray contenenti 2,7 mg di THC e 2,5 mg di CBD. In seguito alla somministrazione THC e CBD sono assorbiti e diventano rilevabili nel plasma entro 15 minuti.²⁷ Si consiglia l'uso di Sativex nelle persone con Sclerosi Multipla che hanno avuto una risposta insoddisfacente ai farmaci antispastici convenzionali. Le evidenze a supporto dell'impiego dei cannabinoidi per il dolore correlato a spasticità nei pazienti con Sclerosi Multipla sono complessivamente di qualità moderata.

1.5 Normativa uso Cannabis terapeutica

L'intera normativa italiana sulla Cannabis e i suoi derivati ruota attorno al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza del 1990 (d.P.R. 309/1990). Tale normativa permetteva l'utilizzo di prodotti medicinali a base di Cannabis che potevano essere acquistati solo tramite importazione dall'estero. La legge n. 49/2006 modificò il T.U. 309/ 1990 ed inserì la Cannabis e le sostanze da questa derivate nella tabella I, raggruppante quelle sostanze prive di utilità terapeutica e in grado di produrre effetti sul sistema nervoso centrale o causare dipendenza fisica e/o psichica nel soggetto assunto. Successivamente il Decreto Ministeriale n.33/2013 si occuperà di inserire nella tabella II sez. B anche i medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture) e non più solo quelli di origine sintetica, rendendo così legale l'utilizzo ai fini farmacologici dell'intera pianta. Il 30 aprile 2013, con autorizzazione sulla Gazzetta Ufficiale n. 100 (supplemento n. 33) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato il Sativex in Italia per il trattamento della spasticità da moderata a grave in persone con Sclerosi Multipla che abbiano manifestato una risposta inadeguata ad altri farmaci antispastici. In data 8 luglio 2013 l'azienda Almirall ha annunciato ufficialmente la disponibilità sul territorio italiano del farmaco derivato dalla Cannabis. Sativex è stato approvato in 21 paesi del mondo ed è già commercializzato in altri paesi europei, incluso Germania, Spagna e Regno Unito. Il trattamento è stato inserito dall'AIFA in classe H (ospedaliera), cioè a carico del sistema sanitario nazionale, è disponibile presso le farmacie ospedaliere/ farmacie delle ASL territoriali in seguito alla prescrizione da parte dei neurologi dei Centri di Sclerosi Multipla. Con l'obiettivo di monitorare correttezza ed appropriatezza terapeutica, è stato istituito un Registro nazionale a cui vengono iscritti i pazienti in cura con Sativex.^{28,29} Con la legge 172/2017 vennero attuati tre interventi di portata più innovativa e riguardano rispettivamente l'ambito delle autorizzazioni alla coltivazione, la rimborsabilità delle cure a carico del SSN e l'aggiornamento del personale medico. Per quest'ultimo punto è essenziale che gli infermieri abbiano accesso a informazioni basate sulle prove, risultati, analisi e rischi per supportare i pazienti nel processo decisionale e per garantire che tutti i pazienti siano attivamente coinvolti in merito ad alternative terapeutiche.

CAPITOLO SECONDO: LA SCLEROSI MULTIPLA

2.1 Fisiopatologia ed epidemiologia

La Sclerosi Multipla (SM), denominata anche encefalomielite disseminata o sclerosi a placche, è una malattia cronica infiammatoria del sistema nervoso centrale, ad eziologia sconosciuta e carattere progressivo, causata da una risposta abnorme del sistema immunitario che provoca l'infiammazione e danneggia la mielina e i neuroni andando a creare placche. La perdita di mielina (demielinizzazione) e di neuroni (neurodegenerazione) compromette la trasmissione degli impulsi nervosi tra il cervello, il midollo spinale e il resto del corpo provocando i sintomi tipici della SM.³⁰ Questa patologia è caratterizzata da un coinvolgimento ad aree multifocali, motivo per cui viene denominata "Multipla", e le aree maggiormente colpite possono essere l'encefalo (soprattutto le regioni periventricolari, il centro ovale, il corpo calloso, il tronco encefalico e il cervelletto), il midollo spinale (nei cordoni posteriori o anterolaterali) ed i nervi ottici.³¹

Le cellule coinvolte nel processo infiammatorio sono diverse: l'azione iniziale si ha dalle cellule della microglia (che nel sistema nervoso favoriscono l'infiammazione per distruggere gli agenti esterni), sostenuta poi dal richiamo nella sede dell'infiammazione di linfociti T autoreattivi, che causano a loro volta un potente processo infiammatorio; questi, riescono a penetrare nel SNC, andando ad attaccare e distruggere gli oligodendrociti, cellule nervose responsabili della sintesi e mantenimento della guaina mielinica, determinando un rallentamento della conduzione degli impulsi nervosi. Altri tipi cellulari impiegati nella risposta infiammatoria sono: i monociti, i linfociti B residenti e le cellule polimorfonucleate (neutrofili), tali fenomeni sono responsabili, secondo recenti studi, dell'autoimmunologia della Sclerosi Multipla.³² Le placche di Sclerosi Multipla possono essere caratterizzate come attive precoci, attive tardive o inattive. Le placche attive precoci riguardano tutte le lesioni iniziali in cui la mielina si riduce progressivamente con conservazione dell'integrità assonale; esse sono difficili da identificare attraverso gli esami diagnostici; le placche attive tardive si differenziano da quelle precoci poiché la fase di demielinizzazione dura più a lungo senza la possibilità di autorigenerazione a causa della progressiva perdita di oligodendrociti. Le placche inattive

vengono identificate nel caso in cui è avvenuta una completa demielinizzazione; la lesione e il danno assonale sono nettamente visibili.³³

Il numero stimato di persone con Sclerosi Multipla in tutto il mondo è aumentato a 2,8 milioni nel 2020. La stima risulta essere superiore del 30% rispetto al 2013. La prevalenza globale nel 2020 era di 35,9/100.000.⁴ Secondo le Linee Guida elaborate dalla Società Italiana di Neurologia (2022) in Italia sono oltre 140.000 le persone affette da questa patologia per un totale di 3.600 nuovi casi ogni anno, 6 nuovi casi ogni 100.000 persone. Le frequenze di prevalenza e incidenza variano a seconda delle Regioni e delle popolazioni considerate. La SM è più diffusa nelle zone lontane dall'equatore a clima temperato, la prevalenza della malattia invece sembra avere una progressiva riduzione con l'avvicinarsi all'equatore.⁴ In Sardegna il tasso d'incidenza della SM è di gran lunga superiore alla media nazionale. L'età all'esordio è generalmente tra i 20 e i 40 anni, ma il 3-5% dei nuovi casi riguarda bambini e adolescenti sotto i 16 anni.¹⁷ È importante notare che il rischio di SM può differire sostanzialmente tra differenti gruppi etnici all'interno della stessa regione geografica.

2.2 Eziologia e Classificazione

Sebbene la causa della Sclerosi Multipla sia ancora sconosciuta, si ritiene che la malattia sia multifattoriale.³⁴ I fattori di rischio identificati della SM sono:

- **Fattori Genetici:** la presenza di uno specifico cluster di antigeni leucocitari umani (HLA) sulla superficie cellulare, un gruppo di geni situati sul cromosoma che codificano per il complesso di istocompatibilità (MHC), sono correlate a un aumento della suscettibilità a fattori scatenanti, come virus, che innescano la risposta autoimmune tipica della SM. La Sclerosi Multipla non è ereditaria, non è geneticamente trasmissibile tra genitori e figli, ma studi epidemiologici hanno riscontrato una maggiore frequenza della patologia in componenti dello stesso nucleo familiare, ma l'incidenza è molto bassa in termini assoluti.³⁵
- **Fattore ambientale:** tra di essi troviamo l'esposizione ai raggi UVB i quali stimolano la produzione cutanea di vitamina D. Questa vitamina ha un ruolo nella regolazione funzionale del sistema immunitario dove, bassi livelli o assunzione

ridotta, possono portare ad uno stato di immunodeficienza contro agenti virali che, se combinati alla predisposizione genetica, può causare l'insorgenza della SM, soprattutto della forma recidivante-remittente.³⁶ Un altro elemento è il virus Epstein-Barr (EBV) con la conseguente mononucleosi infettiva (manifestazione clinica), i quali, se riscontrati dopo la prima infanzia, attivano i meccanismi epigenetici per regolare l'espressione dei geni virali e garantire la loro sopravvivenza all'interno della cellula ospite.³⁷ Ciò significa che riscontrare la mononucleosi infettiva raddoppia le probabilità di avere la SM, mentre essere negativi al virus ha un valore predittivo. Soggetti che non hanno mai contratto il virus presentano un rischio più basso. Altri studi sono incentrati su malattie come possibili fattori di rischio, come il morbillo, la parotite e la rosolia. In merito al fumo di sigaretta, è spesso riportato che ha un ruolo ben consolidato nella suscettibilità alle malattie autoimmuni, rendendo altamente probabile un effetto biologico sul sistema immunitario.³⁸ Ricerche sulla migrazione ritengono che l'insorgenza della SM sia secondaria rispetto all'esposizione ambientale, che il fattore ambientale prevale sul fattore genetico e che il tempo che intercorre tra l'esposizione ai fattori ambientali e l'insorgenza è di 10-20 anni.³⁷

- Fattore mentale: alcuni studi dimostrano che l'esordio della SM può essere causato da eventi di vita particolarmente stressanti, e che le ricadute di malattia sono più frequenti in persone che presentano elevati livelli di stress.³⁹

La Sclerosi Multipla presenta diverse forme di gravità, che variano a seconda della quantità delle placche sclerotiche e delle recidive. Si possono dividere in quattro forme cliniche principali:

1. Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SM-RR) è la forma più comune. Circa l'85% delle persone diagnosticate ha inizialmente questa forma, caratterizzata da episodi acuti di malattia (ricadute) alternati a periodi di completo o parziale benessere (remissione).⁴⁰
2. Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva (SM-SP) è l'evoluzione della forma Recidivante- Remittente, circa il 30- 50% delle persone inizialmente diagnosticate con la forma RR potranno passare entro 10 anni ad una forma secondariamente progressiva, caratterizzata da una disabilità persistente che

progredisce gradualmente nel tempo. Fenotipicamente, il decorso della SMPS non è uniforme e consiste in periodi di progressione con possibile attività di ricaduta sovrapposta, ma anche periodi di disabilità relativamente stabile.⁴⁰

3. Sclerosi Multipla primariamente progressiva (SM -PP) riguarda il 15% delle persone, è caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute o remissioni. Presenta un decorso progressivo, ma senza la presenza di attacchi, con rare fasi di temporaneo miglioramento.⁴⁰
4. Sclerosi Multipla a ricadute progressive (SMRP) riguarda il 5% delle persone ed è una forma clinica meno comune, caratterizzato da episodi acuti che si inseriscono su un'evoluzione peggiorativa continua.⁴

Altri sottotipi includono: sindrome clinicamente isolata (CSI) caratterizzata dalla comparsa di un episodio neurologico che dura almeno 24 ore e che sia dovuto a un processo demielinizzante del sistema nervoso centrale. I sintomi più comuni sono la neurite ottica, sintomi del tronco encefalico e del midollo spinale. Le persone con una CSI non svilupperanno necessariamente la SM. Sindrome radiologica isolata (RIS) può anche essere definita SM asintomatica o preclinica in quanto è una sindrome dove nelle immagini della risonanza magnetica si possono notare delle lesioni tipiche, ma il paziente non riferisce nessun sintomo clinico. Sclerosi Multipla Benigna viene definita una malattia in cui tutti i sintomi neurologici della persona rimangono funzionali fino a 15 anni dopo l'insorgenza della malattia. In generale la SM benigna tende ad essere associata a sintomi sensitivi (parestesie) o visivi (neurite ottica).

Non vi è alcun esame che possa prevedere con assoluta certezza, fin dai primi sintomi, quale sarà il decorso a lungo termine della SM nel singolo individuo, solo un monitoraggio attento che analizzi gli aspetti specifici della malattia nel singolo caso permetterà di formulare un'indicazione di prognosi più precisa.⁴⁰

2.3 Caratteristiche cliniche e Diagnosi

La Sclerosi Multipla può presentarsi con una serie di sintomi che dipendono dalla localizzazione delle lesioni e possono presentarsi singolarmente o simultaneamente. I sintomi più comuni comprendono:

- Disturbi motori: nei casi lievi si presentano in forma di debolezza con riduzione della forza e impaccio motorio a uno o a più arti, il deficit parziale si chiama paresi; il deficit di forza più severo, fino a causare un'abolizione completa di moto, si chiama plegia. Accanto al deficit di forza può presentarsi un aumento del tono muscolare, evidenziabile come un'aumentata resistenza ai movimenti passivi, fino a raggiungere, in taluni casi, un grado severo di spasticità.⁴¹ Si verifica a causa della frequente insorgenza di lesioni nei tratti motori discendenti del midollo spinale e comporta problemi di mobilità (deambulazione) e del controllo posturale (equilibrio).⁴²
- Disturbi sensitivi: comprendono un'ampia gamma di sintomi soggettivi, come formicolii, sensazione di puntura, sensazione di pelle cartonata o addormentata, a volte sensazione di dolore. Il soggetto può notare un calo della sensibilità, con difetto nel manipolare e riconoscere gli oggetti, oppure può notare un difetto nel percepire il caldo e il freddo. L'insorgenza di dolore può essere causata da lesioni delle vie di sensibilità (dolore neuropatico), ma anche essere conseguenza di contratture muscolari e di alterazioni posturali. Possono anche comparire dolori intermittenti, tipo scossa, come nel caso del segno di Lhermitte, oppure come nel caso della nevralgia trigeminale, dolore improvviso, trafittivo, di breve durata, a metà del volto. Questi disturbi intermittenti sono chiamati "parossistici".⁴¹
- Disturbi visivi: possono dipendere da due principali cause, quali lesioni del nervo ottico oppure da lesioni alle vie nervose che controllano i movimenti dell'occhio. Nel primo caso (nevrite ottica è uno dei sintomi d'esordio più comuni della malattia) il soggetto nota un calo della vista, parziale o totale, frequentemente associato a dolore all'orbita o nelle regioni contigue. Nel

secondo caso invece noterà uno sdoppiamento della visione, diplopia: questo avviene quando il processo di demielinizzazione interessa le vie nervose che coordinano i movimenti oculari, situati nel tronco dell'encefalo.⁴¹

- Disturbi cerebellari: coinvolgono il tronco e il cervelletto e possono manifestarsi con instabilità della marcia, mancanza di equilibrio, sensazione di vertigini, atassia, il movimento perde la sua fluidità e acquista la caratteristica del tremore, nistagmo e ipotonia; sono indice prognostico negativo.⁴³
- Disturbi cognitivi: insorgono più frequentemente in fase avanzata della malattia e sono associati ad un aumento progressivo della degenerazione nervosa. Tra questi vi sono: difficoltà di concentrazione, incapacità nel mantenere l'attenzione, la pianificazione e l'elaborazione del pensiero sono rallentate, spesso viene descritta con la sensazione di avere la mente annebbiata, confusa.⁴⁴
- Fatigue: si tratta del sintomo più comunemente riscontrabile con una prevalenza del 86%, viene descritto come un esaurimento fisico non correlato alla quantità di attività svolta ed è valutato dai pazienti come il sintomo peggiore poiché causa notevoli difficoltà e stress all'interno della quotidianità, si verifica ogni giorno e peggiora nel corso della giornata. Fattori che contribuiscono ad aggravare questo sintomo possono essere caldo, umidità, infezioni, anemia.⁴⁵

I sintomi meno frequenti all'inizio della malattia sono: disturbi urinari, intestinali e sessuali, le lesioni del nervo facciale i disturbi della deglutizione e le crisi epilettiche, lesioni da pressione, osteoporosi. Spesso la loro frequenza aumenta nel corso della malattia.⁴¹ La maggior parte dei sintomi dovuti alla SM può essere affrontata e trattata con successo attraverso terapie farmacologiche specifiche e non farmacologiche, tra cui ha un ruolo fondamentale la riabilitazione.

Come visto i sintomi della Sclerosi Multipla sono tanti e possono essere ricondotti a differenti quadri patologici, di conseguenza diagnosticarla non è semplice, in più non vi è ancora presente un esame specifico per definire la diagnosi di Sclerosi Multipla.

La diagnosi viene formulata dal medico sulla base di tre elementi: sintomi e anamnesi riferiti dal paziente, l'esame neurologico e le analisi strumentali e biologiche. L'anamnesi comprende tutte le informazioni utili raccolte durante il colloquio con la persona riguardanti la sua situazione clinica, i sintomi precedenti, disturbi e malattie familiari. L'esame neurologico è una visita che ha lo scopo di riscontrare eventuali disturbi o patologie che interessano il sistema nervoso centrale o periferico, quindi anche l'eventuale SM. Durante la visita viene effettuata una valutazione delle funzioni nervose superiori, nervi cranici, sistema motorio e forza muscolare, deambulazione, stazione eretta e coordinazione, sensibilità, riflesso, vista e funzioni cognitive. Gli esami strumentali e di laboratorio invece comprendono:

- risonanza magnetica che rappresenta l'esame di diagnostica per immagini migliore per individuare la Sclerosi Multipla. È un esame radiologico non invasivo e indolore, della durata di circa 20 minuti. Viene eseguito su midollo spinale e cervello. L'uso del mezzo di contrasto, gadolinio, aiuta a distinguere le aree di demielinizzazione recenti da quelle più vecchie. Oltre a confermare o ad escludere la diagnosi di SM la risonanza è uno strumento efficace per monitorare l'evoluzione della malattia ed è attualmente l'indicatore prognostico più affidabile per prevederne il possibile decorso;⁴⁴
- puntura lombare o rachicentesi consiste in un prelievo del liquido cefalorachidiano con lo scopo di ricavare indicazioni specifiche in merito alla possibile presenza di infezioni e/o infiammazioni a carico delle meningi e dell'encefalo. Un aumento del numero di anticorpi all'interno del liquor può essere causato dalla presenza di malattie autoimmuni a carico del sistema nervoso centrale, in particolare per una diagnosi positiva di SM si valuta la presenza delle bande oligoclonali (sono delle immunoglobuline prodotte dai linfociti B e la loro presenza indica un processo infiammatorio a livello del SNC);⁴⁶
- potenziali evocati sono eventi elettrici generati dal SNC mediante la stimolazione periferica di un organo sensoriale. Questo esame permette di rilevare la presenza di una anomalia a livello del sistema nervoso centrale e contribuisce a identificare il sito anatomico lesionato non visibile tramite

tecniche di neuroimmagine. I tre test eseguiti più frequentemente riguardano i potenziali evocati somatosensoriali, visivi e uditivi.⁴⁴

I neurologi ritengono che questi esami costituiscano la diagnosi strumentale “minima” essenziale per una corretta diagnosi e che nessuno di essi ha un valore diagnostico assoluto. Infatti, si consiglia (sia per escludere concomitanti patologie autoimmunitarie, sia in vista di eventuali successive terapie immunomodulanti) l’esecuzione di uno screening immunologico completo.⁴⁷

2.4 Terapia

La cura della Sclerosi Multipla non è focalizzata a trattare le cause della patologia in quanto sconosciute, ma ha come obiettivi i meccanismi con cui la malattia si sviluppa andando da una parte ad abbreviare la durata delle ricadute e ridurne la gravità usando una terapia d’attacco e in secondo luogo prevenire le ricadute e ridurne la frequenza con una terapia a lungo termine. La terapia d’attacco viene usata nella fase di riacutizzazione, si verifica un miglioramento clinico rapido ma non duraturo e viene effettuata con farmaci corticosteroidi. È ampiamente riconosciuto che il trattamento steroideo accelera il recupero funzionale e che il beneficio dura 1-2 mesi, senza influenza preventiva sulle ricadute successive. Se dopo 5 giorni di trattamento con steroidi ad alte dosi non vi sono segni di recupero clinico può essere prolungato fino a 7-10 giorni. Solitamente la terapia dell’attacco viene somministrata per via endovenosa in centri specializzati, nei giorni seguenti l’insorgenza dell’attacco, successivamente può seguire un breve periodo di terapia orale a domicilio.⁴⁷

La terapia a lungo termine ritarda la progressione della malattia con l’utilizzo di farmaci immunomodulanti e immunosoppressori con effetti nei mesi o negli anni successivi l’inizio del trattamento. La terapia farmacologica dovrebbe iniziare il prima possibile e la scelta di un principio attivo specifico dipende da fattori individuali associati alla malattia stessa e dai desideri e preferenze del paziente, che dovrebbe avere la possibilità di scegliere il tipo di terapia e la sua via di somministrazione. Vi è la possibilità di intervenire sui sintomi della SM attraverso terapie farmacologiche e/ o trattamenti fisici e riabilitativi, riducendo la loro intensità e migliorano così la qualità di vita dell’utente

(trattamento sintomatico).⁴¹ L'elaborato di tesi si focalizza sul sintomo della spasticità e sui possibili trattamenti in particolare l'utilizzo della Cannabis Sativa.

La risposta alla terapia viene monitorata attraverso dei continui follow-up, solitamente ogni 3 mesi si valuta, con l'utilizzo di una scala e di un esame obiettivo, la funzionalità sistemica, ossia le funzioni piramidali, cerebellari e sensoriali, mentre indagini come la risonanza magnetica vengono effettuate a scadenza di un anno.⁴⁸

2.4.1 Aderenza e educazione terapeutica

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce come aderenza terapeutica il grado in cui il comportamento di una persona nell'assumere i farmaci, nel seguire una dieta e/o nell'apportare cambiamenti al proprio stile di vita corrisponde alle raccomandazioni concordate con l'operatore sanitario. L'aderenza implica un coinvolgimento attivo e collaborativo del paziente, al quale si richiede di partecipare alla pianificazione e attuazione del progetto terapeutico elaborando un consenso basato sull'accordo ed un'alleanza paziente/professionista, ciò porterebbe ad avere un impatto maggiore sulla salute della popolazione rispetto a qualsiasi altro miglioramento medico specifico.⁴⁹ La non-aderenza, invece, si presenta quando i pazienti non assumono i farmaci in modo adeguato perché non comprendono appieno il regime terapeutico prescritto e la necessità di una buona aderenza, per il controllo della patologia in atto, tende ad aumentare nel tempo perché i pazienti dimenticano le indicazioni fornite dai sanitari durante le visite. La non aderenza può essere significativa e incidere notevolmente sull'outcome complessivo dei trattamenti. A tal proposito, di fondamentale importanza è l'educazione terapeutica, essa è parte integrante del processo di assistenza ed è multidisciplinare, coinvolge l'intera équipe di professionisti della salute (medici, infermieri, terapisti della riabilitazione, psicologi, ecc.) - opportunamente formati - al fine di garantire un'assistenza a 360°, coordinata e tempestiva, che migliori la soddisfazione del paziente e l'efficacia delle prestazioni. L'educazione terapeutica è intesa come un'attività atta ad aiutare il paziente e la sua famiglia a comprendere la natura della malattia e dei trattamenti, a collaborare attivamente alla realizzazione di tutto il percorso terapeutico e a prendersi cura del proprio stato di salute per mantenere e migliorare la

propria qualità di vita; ed è un processo fondamentale in quanto stimola il paziente ad assumere un ruolo attivo ed acquisire competenze per affrontare al meglio la propria malattia. Nelle malattie croniche, così come la SM, non si può pensare di curare un paziente solo con il trattamento farmacologico o con le informazioni, ma serve un processo educativo che metta al centro la persona rendendola partecipe ed attiva. Per l'infermiere quella educativa è un'area di responsabilità assegnata dal profilo professionale e ribadita dalla Legge 42/99; non si trascuri poi il risvolto etico della funzione educativa dell'infermiere, che con il suo intervento collabora per evitare al paziente dolori eludibili, peggioramenti della condizione clinica e stati di ansia correlati alla mancata padronanza delle situazioni.⁴⁹

2.5 Spasticità da Sclerosi Multipla

Le lesioni che la Sclerosi Multipla provoca alle aree del sistema nervoso centrale deputate al controllo del movimento volontario sono causa del sintomo della spasticità, riscontrabile in tutti gli individui affetti da questa malattia. Le cause della spasticità sono dovute a danni del fascio piramidale ed extrapiramidale, che sono le vie discendenti dalla corteccia motoria, costituiti da motoneuroni eccitatori e inibitori diretti ai muscoli volontari. In condizioni normali, l'arco riflesso di stiramento offre un feedback negativo del controllo dei movimenti muscolari; lo stiramento del muscolo (stimolazione) causa una contrazione riflessa (inibizione) che aiuta a mantenere la lunghezza e il tono muscolare. Nella SM vi è una perdita dell'inibizione e la distruzione dell'arco riflesso di stiramento con conseguente spasticità. Essa si manifesta con iperreflessia, ipertono muscolare, resistenza al movimento passivo, perdita di destrezza, alterazioni posturali, affaticamento, dolore, percezione di indolenzimento e rigidità, clonie (contrazioni ritmiche e rapide) spesso accompagnate da un disturbo della forza muscolare (debolezza) e spasmi muscolari (movimenti involontari improvvisi, spesso dolorosi).⁵⁰

Da un'indagine condotta in soggetti affetti da SM si è ricavata una definizione più pratica di spasticità: “non comune contrazione dei muscoli percepita come rigidità e irrequietezza delle gambe, movimenti ripetitivi del piede, crampi muscolari alle gambe o alle braccia, spostamento della gamba contratta e tesa verso l'esterno o verso l'alto”.⁵¹

La spasticità è una delle principali cause della disabilità derivata da SM. Ciò è dovuto principalmente al fatto che tale problematica tende ad essere associata a dolore (continuo o provocato da spasmi), difficoltà nello svolgere attività di vita quotidiana, disturbi vescicali e del sonno, problemi di deambulazione e di eseguire ulteriori movimenti, compresi quelli necessari per l'igiene personale, problemi di mantenimento della postura. Tali effetti possono far aumentare significativamente l'affaticamento e rendere alquanto problematico lo svolgimento delle normali attività quotidiane. In mancanza di una gestione a lungo termine adeguata, la spasticità può causare una grave riduzione della mobilità, lo sviluppo di ulcere da pressione e insorgenza di contratture. La spasticità può inasprire altri sintomi della SM e a livello psicologico può causare depressione, ansia e bassa stima di sé. Gestire la spasticità è possibile andando anche ad individuare i fattori trigger, che possono peggiorarla, come ad esempio le infezioni delle vie urinarie, i problemi intestinali, le irritazioni cutanee dovute a vestiti o scarpe strette, il caldo, la febbre e la fatica da SM.⁴

Il trattamento della spasticità ha come scopi principali: alleviare dolore e fastidio, migliorare l'uso degli arti e la destrezza, migliorare o preservare abilità funzionali e capacità di svolgere le attività di vita quotidiana e ridurre il carico di lavoro a chi presta assistenza. Per raggiungere tali obiettivi, è necessario poter fare riferimento ad un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Sclerosi Multipla che la regione Marche, grazie all'impegno e alla collaborazione costante della Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), ha approvato in via definitiva, con delibera regionale n.927 del 9 luglio 2018.⁴

Tra i farmaci antispastici, il più usato è il Baclofene, miorilassante ad azione centrale, tra le reazioni avverse si presentano: sonnolenza, debolezza eccessiva, parestesie, secchezza della fauci, nausea e vomito. Altri farmaci orali di uso comune comprendono: Tizanidina, un miorilassante ad azione centrale che rispetto al Baclofene determina meno debolezza muscolare ma più sedazione e sonnolenza; benzodiazepine (Diazepam e Clonazepam), psicofarmaci con proprietà miorilassanti oltre che sedative, ansiolitiche e analgesiche. Tuttavia, i dati forniti da studi ben condotti a supporto dell'efficacia di questi farmaci nel controllo della spasticità sono limitati. Quando la spasticità affligge solo un'area localizzata (focale), gli antispastici hanno in genere un'applicabilità limitata: in tali casi, altre opzioni terapeutiche prevedono iniezioni di tossina botulinica di tipo A. Infine, nei

pazienti affetti da spasticità degli arti inferiori che non traggono beneficio dalla terapia orale, è possibile ricorrere alla somministrazione intratecale di Baclofene, un approccio che richiede un attento monitoraggio.⁵² Il trattamento della spasticità con fitocannabinoidi è stato trattato nel capitolo precedente.

Il PDTA per la SM della regione del Veneto ha proposto l’algoritmo gestionale in merito alla spasticità⁵³ (figura 1):

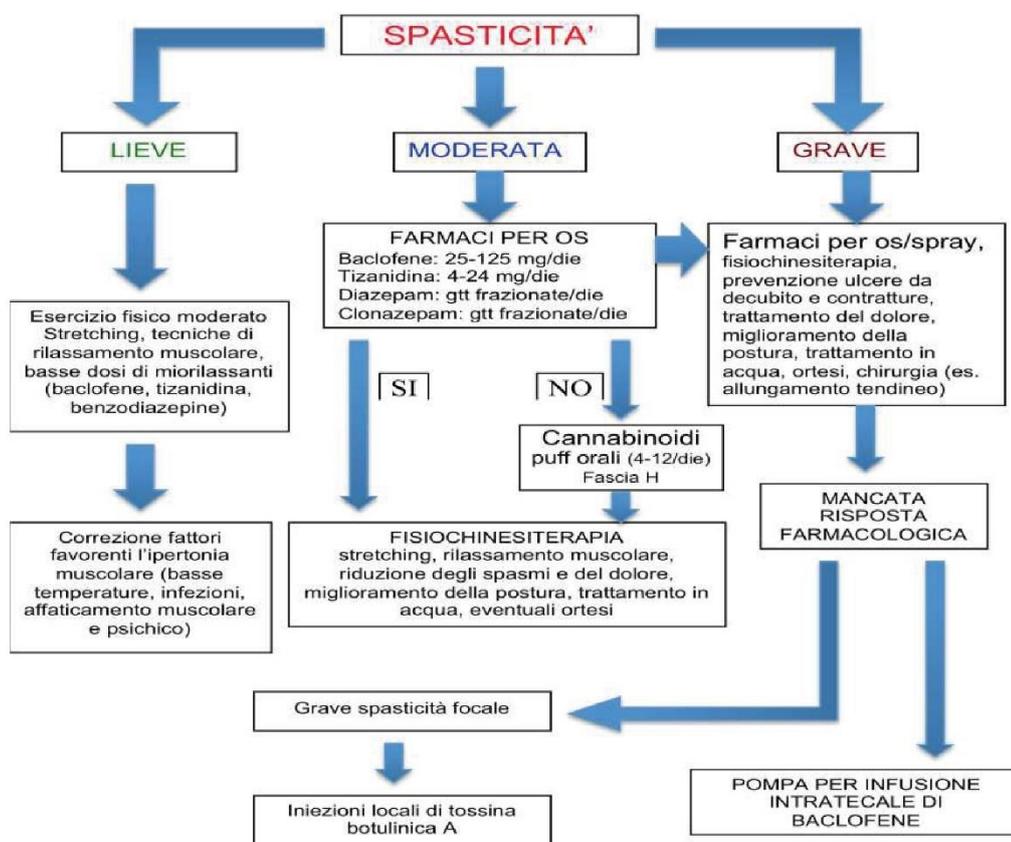


Figura 1 algoritmo gestionale della spasticità⁵³

2.5.1 Scale di valutazione

Ad oggi sono presenti diversi strumenti di valutazione per descrivere la gravità e i deficit funzionali che la SM comporta. Tra le diverse scale di valutazione troviamo l’Expanded Disability Status Scale (EDSS) di Kurtzke, la quale valuta i sintomi funzionali del SNC

e quantifica la disabilità di 8 sistemi funzionali, ossia il sistema piramidale, cerebellare, tronco encefalico, sensitivo, sfinterico, visivo, cerebrale e altri. ⁴⁹

Per quanto riguarda invece la misurazione della spasticità da SM esistono diverse scale, esse valutano in genere i movimenti di braccia e gambe, l'attività muscolare, l'ampiezza del movimento passivo e attivo e/o la capacità di espletare le attività di cura della persona.

Quelle maggiormente utilizzate sono:

- Scala di Ashworth (AS)/scala di Ashworth modificata (MAS): l'attribuzione del punteggio è un giudizio operatore dipendente, per tale motivo, nonostante venga utilizzato un punteggio numerico e quantitativo, l'attribuzione del grado di spasticità dipende dall'esperienza del personale specializzato che esegue valutazione⁴.
- Scala di Valutazione Numerica (NRS): affidabile nella misura della gravità della spasticità, su una scala da 0 (=assenza di spasticità) a 10 (=la peggiore spasticità possibile) il paziente indica il proprio livello di spasticità nelle ultime 24 ore.
- Scala della Spasticità da Sclerosi Multipla (MSSS): strumento per la quantificazione dell'impatto della spasticità da parte del paziente.
- Punteggio giornaliero medio dello spasmo (Daily mean spasm score): misura il numero di spasmi avvertiti dal paziente quotidianamente.
- Scala di Tardieu (raramente usata oggi): è una scala per misurare la spasticità che prende in considerazione la resistenza i movimenti passivi a velocità sia lenta e veloce.

Altre modalità disponibili per facilitare la stima dell'impatto della spasticità da SM nelle attività di vita quotidiana e dunque sulla qualità di vita sono: Indice Barthel ADL (attività di vita quotidiana); Questionari qualità di vita come: Patient's Global Impression of Change (PGIC percezione globale del cambiamento da parte del paziente) e Physician's Carers Global Impression of Change (PGIC, CGiC percezione globale del cambiamento da parte del medico o di chi presta assistenza).⁵⁴

CAPITOLO TERZO: REVISIONE DELLA LETTERATURA

3.1 Obiettivo di Ricerca

L'obiettivo della seguente revisione della letteratura è quello di analizzare l'uso dei fitocannabinoidi di Cannabis Sativa standardizzata come terapia volta ad alleviare i sintomi della spasticità da Sclerosi Multipla, al fine di evidenziare una riduzione dei sintomi legati alla spasticità e un miglioramento della qualità di vita.

3.2 Materiali e Metodi

È stata svolta inizialmente una ricerca per individuare il problema oggetto della revisione attraverso dei quesiti di background:

- Quali sono le conseguenze dei sintomi della Sclerosi Multipla?
- Quali sono i trattamenti terapeutici previsti?
- Qual è il ruolo dell'infermiere nell'approccio al paziente con Sclerosi Multipla?

Successivamente è stato formulato il quesito di foreground tramite il metodo P.I.C.O:

P	Paziente / popolazione	Pazienti > 18 anni affetti dalla spasticità da Sclerosi Multipla
I	Intervento	Uso dei fitocannabinoidi di Cannabis Sativa standardizzata
C	Confronto	Nessuna comparazione
O	Outcome	Riduzione dei sintomi della spasticità e miglioramento della qualità di vita

Per la revisione è stata condotta una ricerca utilizzando le banche dati, siti e motori di ricerca quali PubMed, Cinahl, Google Scholar, Cochrane e il sito dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla www.aism.it. La ricerca è stata effettuata da aprile 2024 ad agosto 2024 facendo riferimento ad alcune parole chiave che hanno permesso di

analizzare i vantaggi e i limiti dell'utilizzo di fitocannabinoidi nel trattamento della spasticità da SM: cannabis, medical marijuana, phytocannabinoids; therapeutic use, tolerability phytocannabinoids, effectiveness; Multiple Sclerosis spasticity; nursing, nurse' s role, case management, nurse assessment. Per effettuare la ricerca, sono state utilizzate delle stringhe di ricerca, inserendo l'operatore booleano "AND": Cannabis AND Medical marijuana; Phytocannabinoids AND Multiple Sclerosis; Multiple Sclerosis AND Nurse' role; Therapeutic use AND Phytocannabinoids; Nurse assessment AND multiple sclerosis therapy.

I criteri di inclusione comprendono:

- Persone > 18 anni
- Soggetti affetti da spasticità da Sclerosi Multipla
- Soggetti in trattamento con fitocannabinoidi e/o terapia convenzionale
- Articoli datati dall'anno 2014
- Articoli che presentano le parole chiave anche nel titolo in quanto più pertinenti.

Criteri di esclusione:

- Articoli non in lingua inglese ed italiana
- Pazienti in gravidanza
- Persone affette da SM ma con sintomi quali disturbi visivi e dell'equilibrio

3.3 Risultati

Titolo anno di pubblicazione	Autori / e	Disegno di studio	Obiettivo / i	Conclusioni
"Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized	Victoria P. da Rovare, Gabriel P.A. Magalhães, Guilherme D.A. Jardini, Matheus L. Beraldo,	Revisione sistematica e metanalisi di RCT	Riassumere gli effetti dei cannabinoidi per la spasticità dovuta a Sclerosi Multipla rispetto	Vi sono prove di certezza moderate riguardo all'impatto dei cannabinoidi sulla spasticità dovuta a Sclerosi Multipla e sugli eventi avversi

<p>clinical trials” 2017</p>	<p>Mariele O. Gameiro, Arnav Agarwal, Gustavo José Luvizutto, Lucas Paula-Ramos, Samira Esteves Afonso Camargo, Luciane Dias de Oliveira, Rodrigo Bazan, Regina El Dib</p>		<p>alle cure usuali e al placebo</p>	<p>quali vertigini, sonnolenza e nausea</p>
<p>“Efficacy of Nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: Treatment effects on Spasticity Numeric Rating Scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials” 2023</p>	<p>Jacqueline Nicholas, Robert Chinnapongse, Fred Lublin, Sylvia Klineova, Daniel Checketts, Joris Berwaerts, Sajida Javaid, Joshua R. Steiner</p>	<p>Metanalisi di RCT</p>	<p>Fornire una valutazione completa degli effetti del trattamento con lo spray oromucosale Nabiximols sulla spasticità della Sclerosi Multipla in due studi clinici</p>	<p>Il Nabiximols determina un miglioramento della spasticità che si è mantenuto per tutto il periodo di trattamento di 12 settimane, come misurato dai punteggi medi giornalieri della spasticità NRS, dal conteggio giornalieri degli spasmi e dai punteggi MAS per combinazioni di gruppi muscolari, in particolare la combinazione dei 6 gruppi muscolari chiave degli arti inferiori nei pazienti con risposta NRS al trattamento con Nabiximols</p>

<p>“Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders” 2014</p>	<p>Barbara S. Koppel, MD, FAAN John C.M. Brust, MD, FAAN Terry Fife, MD, FAAN Jeff Bronstein, MD, PhD Sarah Youssof, MD Gary Gronseth, MD, FAAN David Gloss, MD</p>	<p>Revisione sistematica di RCT</p>	<p>Determinare l'efficacia della marijuana terapeutica in diverse patologie neurologiche</p>	<p>Sono stati studiati i seguenti dati nei pazienti con SM: l'estratto orale di cannabis è efficace per la spasticità da Sclerosi Multipla, Nabiximols e THC sono probabilmente efficaci per ridurre le misure centrate sul paziente. È possibile che sia l'estratto orale di cannabis che THC siano efficaci per ridurre sia le misure centrate sul paziente che quelle oggettive a 1 anno. In merito al dolore centrale o spasmi dolorosi l'estratto orale di cannabis è efficace, TCH e Nabiximols sono probabilmente efficaci. Il rischio di gravi effetti psicopatologici avversi è stato di quasi l'1%</p>
<p>“Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients with Multiple Sclerosis” 2018</p>	<p>Mari Carmen Torres-Moreno, PhD; Esther Papaseit PhD; Marta Torrens, MD, PhD; Magí Farré ,MD,PhD.</p>	<p>Revisione sistematica e metanalisi di RCT</p>	<p>Condurre una revisione sistematica e una metanalisi per valutare l'efficacia e la tollerabilità dei cannabinoidi</p>	<p>I risultati suggeriscono un'efficacia dei cannabinoidi per il trattamento della spasticità, del dolore e della disfunzione della vescica nei</p>

			<p>medicinali rispetto al placebo nel trattamento sintomatico dei pazienti con Sclerosi Multipla</p>	<p>pazienti con SM. Possono essere considerati farmaci sicuri, poiché l'analisi degli eventi avversi gravi non ha mostrato significatività statistica, sebbene il numero totale di eventi avversi sia superiore rispetto al placebo per il trattamento dei sintomi nei pazienti con Sclerosi Multipla</p>
<p>“A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of Nabiximols oromucosal spray on clinical measures of spasticity in patients with multiple sclerosis” 2024</p>	<p>Francois A. Bethoux, Rachael Farell, Daniel Checketts, Natasha Sahr, Joris Bewaerts, Jessica K. Alexander, Franck Skobieranda</p>	<p>RCT</p>	<p>Valutare, in modo prospettico gli effetti del Nabiximols, come terapia aggiuntiva, sulla misura del tono muscolare dipendente dalla velocità in persone con Sclerosi Multipla che presentano spasticità resistente al trattamento</p>	<p>Nonostante i precedenti risultati sull'efficacia di Nabiximols, osservati principalmente con misure valutate dal paziente, i risultati dell'endpoint primario non hanno indicato un effetto significativo del trattamento come misurato dal LLMT-6</p>
<p>“Patient-reported benefits from Nabiximols treatment in multiple sclerosis-</p>	<p>Michael R. Haupts, Ute Essner e Mathias Maurer</p>	<p>Studio prospettico multicentrico, aperto e non interventistico</p>	<p>Indagare le percezioni dei pazienti sull'efficacia e la tollerabilità</p>	<p>Nabiximols è un'opzione terapeutica utile per i pazienti con spasticità da Sclerosi Multipla</p>

related spasticity exceed conventional measures” 2024			dello spray oromucosale Sativex quando aggiunto alla terapia con farmaci per la spasticità da Sclerosi Multipla	che non riescono ad ottenere un adeguato sollievo dei sintomi con la terapia antispastica convenzionale o sono scarsamente tollerabili alla terapia antispastica convenzionale
“Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity with Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies” 2019	Katja Akgün, Ute Essner, Cordula Seydel and Tjalf Ziemssen	Revisione sistemica	Valutare le prove concrete sui benefici e la sicurezza dello spray THC: CBD nel trattamento sintomatico della spasticità refrattaria dovuta alla SM	I dati valutati in questa revisione sistematica forniscono prove dell’efficacia e della sicurezza del THC: CBD nella pratica clinica e confermano i risultati ottenuti negli RCT
“Clinical Benefits and Safety of Medical Cannabis Products: A Narrative Review on Natural Extracts” 2024	Gérard Mick, Pascal Douek	Revisione narrativa di studi randomizzati, studi controllo e studi osservazionali	Sintetizzare le attuali conoscenze riguardanti alcuni benefici e la sicurezza della cannabis medica e dei prodotti medicinali a base di cannabis, compresi tutti i potenziali rischi	I risultati degli studi clinici e i dati del mondo reale forniscono alcune prove per l’uso di cannabis medica e dei preparati medicinali a base di cannabis come terapia aggiuntiva in alcuni pazienti in una serie di condizioni croniche come la Sclerosi Multipla con un profilo di sicurezza

			associati al loro utilizzo	accettabile e ben tollerati
“Nabiximols is Efficient as Add-On Treatment for Patients with Multiple Sclerosis Spasticity Refractory to Standard Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials” 2022	Dénes Kleiner István László Horváth, Stefania Bunduc, Dorottya Gergő, Katalin Lugosi, Péter Fehérvári, Péter Hegyi and Dezső Csupor	Revisione sistemica e metanalisi di RCT	Valutare se l'aggiunta di Nabiximols possa migliorare la spasticità refrattaria associata alla Sclerosi Multipla	Nabiximols è efficace nella spasticità associata alla Sclerosi Multipla, refrattaria al trattamento standard e può essere considerato come terapia sintomatica aggiuntiva. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per stabilire il protocollo di trattamento ottimale: dose, durata, momento di inizio
“Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity-A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial” 2023	Julie Schjødtz Hansen, Stefan Gustavsen, Homayoun Roshanifefat, Matthias Kant, Fin Biering- Sørensen, Claus Andersen, Anna Olsson, Helene Højsgaard Chow, Nasrin Asgari, Julie Richter Hansen, Helle Hvilsted Nielsen, Rikke Middelhede Hansen, Thor Petersen, Annette Bang	RCT	Indagare l'effetto del THC e del CBD (da soli e combinati), nella formulazione in capsule su dolore neuropatico e spasticità in pazienti con Sclerosi Multipla. Obiettivo secondario era valutare gli effetti avversi del TCH e CBD	Non è stata riscontrata alcuna differenza tra il placebo e il trattamento attivo con capsule orali di THC o CBD da soli o in combinazione su dolore neuropatico o spasticità nei pazienti con SM. Si è verificato un maggior numero di eventi avversi nei gruppi in trattamento con THC

	Oturai, Finn Sellebjerg, Eva Aggerholm Sædder, Helge Kasch, Peter Vestergaard Rasmussen, Nanna Brix Finnerup and Kristina Bacher Svendsen			
--	---	--	--	--

Per eseguire la presente revisione sono stati identificati 32 articoli in lingua inglese pubblicati dal 2014 al luglio 2024. Effettuando una seconda analisi 22 articoli sono stati scartati in quanto non sono stati ritenuti utili ai fini del presente lavoro o perché sovrapponibili o non è stato possibile accedere all'articolo per esteso. Al termine di questo processo sono stati selezionati dieci articoli dai quali trarre le informazioni per rispondere al quesito alla base di questo elaborato. Dall'analisi degli articoli appare evidente come alcuni di essi si siano focalizzati maggiormente sull'endpoint primario, ovvero la valutazione del miglioramento della spasticità e sintomi ad esso collegati quali frequenza degli spasmi, gravità degli spasmi, dolore, motricità e funzione della vescica.

Tra gli articoli che hanno maggiormente attenzionato l'endpoint primario vi è la revisione di Barbara S. Koppel et al. (2014)⁵⁵ che è stata effettuata su 34 studi. Uno studio multicentrico, comprendenti 160 pazienti, ha confrontato Nabiximols auto-titolato con placebo per il sintomo della spasticità da Sclerosi Multipla usando una scala analogica visiva (VAS) a 100 punti. Non è stato riscontrato alcun cambiamento significativo rispetto al basale a 6 settimane (differenza -5,93; [intervallo di confidenza al 95% CI -13,52 a 1,65; p= 0,124]). Tra i pazienti che hanno segnalato la spasticità come il sintomo peggiore si è verificata una significativa riduzione della valutazione VAS (riduzione media 31,2 nei trattati contro 8,4 nel placebo [p<0,001 correzione post Bonferroni, 95% CI -10 a -35]). In altri studi in cui è stato confrontato il Nabiximols con placebo, l'analisi della popolazione Intention to treat (ITT) ha mostrato una differenza di trattamento di 0,52 punti a favore di Nabiximols (p= 0,048; 95% CI -1,029 a 0,004 punti). All'interno della stessa revisione sono stati valutati studi in cui 277 pazienti, con SM stabile e rigidità

muscolare per almeno 3 mesi, hanno ricevuto estratti di cannabis contenente THC e CBD (titolati alla dose giornaliera massima di 25mg di THC) o placebo, con una titolazione di 2 settimane seguita da 10 settimane di mantenimento e valutazioni a 2, 4, 8 e 12 settimane. Il sollievo della rigidità muscolare è stato equiparato alle categorie 0-3, con un odds ratio di 2,26 per il miglioramento a 12 settimane (95% CI 1,24-4,13; p=0,004). In un altro studio di classe 1, 630 pazienti con spasticità correlata alla SM hanno ricevuto THC o una combinazione di THC e CBD o placebo per ciascuno, titolati in 5 settimane e mantenuti per 8 settimane. Non vi è stato alcun effetto significativo del trattamento sull'endpoint primario della scala di Ashworth per THC (variazione media 1,86 vs placebo 0,92, IC 95% 7-95; p= 0,94) o THC+ CBD (variazione media 1,24 vs 0,92, IC 95% 6-60; p=0,32). Tuttavia, è stato osservato un effetto benefico per entrambi i trattamenti attivi sugli esiti di spasticità e dolore riferiti dai pazienti (p= 0,003). Gran parte degli studi rilevano che l'estratto orale di cannabis, il THC e il CBD sono probabilmente efficaci per ridurre i punteggi riferiti dai pazienti, ma inefficaci a ridurre le misure oggettive a 12-15 settimane. La metanalisi di proporzioni semplici ha prodotto il 6,9% (95% CI 5,7% 8,2%) di coloro che hanno interrotto il farmaco a causa di eventi avversi, mentre dei 1.118 che hanno ricevuto placebo, il 2,2% (95% CI 1,6%-3,5%) ha interrotto a causa di eventi avversi.

Anche nella revisione di Mari Carmen Torres-Moreno et al. (2018)⁵⁶ in cui sono stati analizzati 17 RCT comprendenti 3.161 pazienti i risultati hanno favorito i cannabinoidi rispetto al placebo. I risultati significativi per l'efficacia dei cannabinoidi rispetto al placebo sono stati (SMD -0,25 DS [95% CI -0,38 a 0,13 DS]), mentre per il Nabiximols rispetto al placebo (SMD -0,29 DS; 95% CI -0,47 a -0,12 DS) questi dati valgono per la spasticità (dati di valutazione soggettiva del paziente) per il dolore i risultati sono (SMD -0,17 DS [95% CI -0,31 a -0,03 DS]) mentre per la disfunzione della vescica sono (SMD -0,11DS [95% CI -0,22 a -0,0008 DS]). I risultati per la tollerabilità sono stati RR= 1,72 anni- paziente (95% CI 1,46-2,02 anni-paziente) nell'analisi degli eventi avversi totali e 2,95 anni- paziente (95% CI 2,14-4,07 anni paziente) nei ritiri dovuti a eventi avversi. I risultati hanno descritto un rischio più elevato per i cannabinoidi, ma la metanalisi degli eventi avversi gravi non ha mostrato alcuna significatività statistica.

Due degli articoli esaminati hanno valutato il miglioramento della spasticità secondo l'endpoint primario ma in modo particolare si sono soffermati sul tono muscolare degli

arti inferiori e superiori attraverso la scala MAS LLT-6 e la scala MAS LLT-4. Il primo è lo studio randomizzato di Francois A. Bethoux et al. (2024)⁵⁷, si tratta di uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a 2 trattamenti e a 2 periodi, studio crossover. Ogni sequenza consisteva in due periodi di trattamento, ciascuno composto da una fase di titolazione della dose di 14 giorni seguita da una fase di mantenimento della dose di 7 giorni. Dei 68 pazienti arruolati, 33 sono stati assegnati a Nabiximols seguito da placebo e 35 sono stati assegnati a placebo seguito da Nabiximols. Le variazioni medie dei minimi quadrati nei punteggi MAS LLMT-6 dal basale al giorno 21 sono state -0,23 per Nabiximols e -0,26 per placebo; la differenza media dei minimi quadrati nel trattamento nei punteggi MAS LLMT-6 per Nabiximols rispetto al placebo era 0,04, che non era statisticamente significativo ($p= 0,7152$). Le variazioni medie nei punteggi MAS LLMT-4 dal basale al giorno 21 non erano significativamente diversi tra Nabiximols e gruppi placebo.

Il secondo articolo comprende la metanalisi di Jacqueline Nicholas et al. (2023)⁵⁸ che è stata eseguita su due studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, a gruppi paralleli. Il periodo di trattamento in entrambi gli studi è stato di 4 settimane con Nabiximols in singolo cieco, che comprendeva la parte A al fine di identificare, sulla base di un miglioramento >20% nei punteggi NRS di spasticità 0-10, i responder iniziali (pazienti che traevano beneficio dal farmaco) idonei per la randomizzazione in una parte B in doppio cieco controllata con placebo. Inoltre, lo studio SAVANT ha utilizzato una ri-titolazione randomizzata dopo il washout. Sono stati analizzati i risultati della NRS di spasticità, il conteggio degli spasmi e i punteggi della scala di Ashworth modificata (MAS). La variazione media rispetto al basale nei punteggi NRS medi giornalieri di spasticità è stata significativamente maggiore per Nabiximols rispetto al placebo in tutti i punti temporali post-basale, variando da - 0,36 a -0,89 in GWSP0604 e da -0,52 a -1,96 in SAVANT. Per valutare il cambiamento nella Spasticity NRS dopo l'interruzione randomizzata di Nabiximols in GWSP0604 sono state analizzate le probabilità di peggioramento del 20% o del 30%. Gli Odds ratio per le soglie di miglioramento del 20% e del 30% nelle 12 settimane di trattamento hanno generalmente mostrato un andamento favorevole per Nabiximols, supportando i risultati dell'analisi dei modelli misti per misure ripetute. La riduzione percentuale della variazione geometrica rispetto al basale nel conteggio medio giornaliero di spasmi per Nabiximols è variata dal 19 al 35% rispetto

al placebo. È stata osservata una differenza di trattamento a favore di Nabiximols nei punteggi MAS complessivi durante la parte randomizzata di ogni studio. L'effetto del trattamento è stato maggiore per le combinazioni di gruppi muscolari degli arti inferiori variando tra - 0,16 e -,37.

Lo studio randomizzato in doppio cieco di Julie Schjødtz Hansen et al. (2023)⁵⁹ analizza oltre all'endpoint primario anche l'intensità del dolore neuropatico. Si tratta di uno studio che ha reclutato 134 pazienti che sono stati randomizzati a uno dei quattro gruppi di allocazione, tutti e quattro i gruppi hanno avuto una diminuzione significativa dell'intensità media di dolore neuropatico dal basale all'endpoint, l'analisi ITT riporta che: placebo -1,8 (DS 1,8), THC -1,4 (DS 2,0), CBD -1,4 (DS 1,6), e THC&CBD -1,6 (DS 1,8). Confrontando i tre gruppi di trattamento attivi con placebo, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'intensità media del dolore, nel THC 0,42 (- 0,54–1,38), CBD 0,45 (- 0,47–1,38) e THC&CBD 0,16 (-0,75–1,08) (ANOVA unidirezionale $p = 0,74$). Tutti e quattro i gruppi di allocazione hanno avuto una diminuzione significativa dell'intensità media della spasticità dal basale all'endpoint nell'analisi ITT (placebo -1,7 (DS2,0), THC -1,5 (DS 2,0) CBD -1,3 (DS 1,9) e THC&CBD -1,6 (DS2,7). Un confronto dei tre gruppi attivi rispetto al gruppo placebo non hanno mostrato differenze significative nella riduzione della spasticità THC 0,24 (- 0,67–1,45), CBD 0,46 (-0,74–1,65) e THC&CBD 0,10 (-1,18–1,39) (ANOVA unidirezionale, $p= 0.89$).

Cinque degli articoli analizzati, oltre a valutare l'endpoint primario hanno sviluppato anche un secondo endpoint basato sulla valutazione globale del paziente sulla qualità di vita. In modo particolare lo studio prospettico, multicentrico, aperto e non interventistico di Michael R. Haupts et al. (2024)⁶⁰ prevedeva un monitoraggio di 12 settimane di 51 pazienti adulti con spasticità da Sclerosi Multipla, la valutazione del raggiungimento degli obiettivi individuali del trattamento GAS e il punteggio medio complessivo di questa scala è aumentato del 46% dal basale alla settimana 12 (35,2 vs 51,4; $p<0,001$). I punteggi valutati dal medico erano 4,5 -1,8 all'inizio e 3,5 -2,0 alla settimana 4 di trattamento con Nabiximols, rappresentando una riduzione media del 23,2%. La gravità della spasticità valutata dal paziente è migliorata nel tempo con punteggi NRS per la spasticità 0-10 ridotti da 5,2 -1,9 al basale a 3,0 - 2,2 alla settimana 2 e 2,6-1,9 alla settimana 12,

rappresentando riduzioni medie rispetto al basale rispettivamente del 45,5 e del 52,7%. Mentre il dolore correlato alla spasticità è migliorato nel tempo con punteggi NRS del dolore 0-10 ridotti da 4,9 – 2,3 al basale a 3,3-2,3 alla settimana 4 e 2,3- 1,5 alla settimana 12, equivalenti a riduzioni rispettivamente del 32,7 e del 53,1%.

Nella revisione di Katja Akgun et al. (2019)⁶¹ invece, sono stati esaminati 14 pubblicazioni del mondo reale, inclusi studi osservazionali e registri di trattamento. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto la soglia della minima differenza clinica importante (MCID), con almeno una riduzione del 20% del punteggio della scala di valutazione numerica (NRS) della spasticità dopo 4 settimane variava dal 41,9% all'82,9%. La riduzione del punteggio medio della spasticità NRS dopo 4 settimane è stata mantenuta per 6-12 mesi. La dose giornaliera media era di cinque o sei spruzzi. Negli studi osservazionali che esaminano gli effetti del THC: CBD sui disturbi del sonno, il punteggio NRS medio è diminuito del 24,3% entro il primo mese di trattamento. In termini di qualità della vita specifica per SM (MSQoL-54) sono stati osservati miglioramenti significativi del punteggio di salute fisica in un periodo di 3 mesi nello studio MOVE-2 in Germania, mentre in Italia la qualità di vita riferita dal paziente non ha mostrato miglioramenti significativi nelle 5 categorie EQ-5D, mentre il punteggio medio(mediano) per lo stato di salute generale valutato dalla VAS EQ 0-100 è migliorato significativamente dal basale al mese.

La revisione di Dénes Kleiner et al. (2022)⁶² ha identificato 9 articoli di cui 7 (1128 pazienti) sono stati inclusi nella metanalisi, ed ha valutato la qualità di vita attraverso la scala ADL con punteggi che non differivano significativamente tra i gruppi (MD 0,01; 95% CI (-0,34) –0,36; I² = 76%, p < 0,01). Anche nel caso di SGIC, il Nabiximols ha mostrato un tasso di risposta significativamente più elevato rispetto al placebo [OR 1,72; 95% CI 1,21-2,46; I² = 0%; p = 0,70]. Invece il tasso di risposta alla spasticità era significativamente più alto nel gruppo Nabiximols rispetto al gruppo placebo (odds ratio 2,41 [95% CI 1,39-4,18; I² 68%; p= 0,01]). Tre articoli hanno riportato gli effetti a breve termine del Nabiximols (durata del trattamento < 4 settimane) e 5 articoli hanno riportato gli effetti a lungo termine del Nabiximols (durata del trattamento >6 settimane). La diminuzione della spasticità è stata più evidente dopo il trattamento a lungo termine e, in entrambi i casi, la differenza tra il gruppo di intervento e quello di controllo è stata

statisticamente significativa, ma di limitata rilevanza clinica (per il trattamento a breve termine: MD -0,80; [IC al 95% (-1,44)-(-0,16)]; $I^2 = 45\%$; $p = 0,16$]; per il trattamento a lungo termine: MD -1,02; [IC al 95% (-1,73)-(-0,31)]; $I^2 = 81\%$; $p < 0,01$]. La differenza media rispetto al placebo è stata -1,48 [95% CI (-2,64) -(-0,33)]; $I^2 = 7\%$; $p = 0,37$]. Nel caso di MAS invece, il cambiamento non è stato statisticamente significativo (MD -0,28; [95% CI (-0,70) 0,14]; $I^2 = 31\%$; $p = 0,23$]).

Anche la revisione narrativa di Gérard Mick et al. (2024)⁶³ ha analizzato studi randomizzati, studi controllati e studi osservazionali sia in merito alla spasticità da Sclerosi Multipla ma anche in merito alla qualità di vita. L'efficacia della spasticità della SM è stata ampiamente studiata in RCT e studi longitudinali che valutano Nabiximols, con una ricchezza di dati del mondo reale. Questi indicano un beneficio sostanziale, fino al 40% di quei pazienti che mostrano una risposta iniziale (considerati come quelli con un miglioramento $>20\%$ nel loro punteggio NRS di spasticità basale entro 4 settimane) otterranno risposte durature. Il trattamento continuato (dosaggi medi di 6-7 spruzzi/giorno) determina un miglioramento sostenuto $>30\%$ di miglioramento rispetto al punteggio NRS basale per la risposta. Il miglioramento della spasticità è stato accompagnato anche da un miglioramento nei punteggi dell'intensità del dolore. Invece per la maggior parte degli studi randomizzati che valutano Nabiximols nella SM, il beneficio osservato negli esiti di spasticità e dolore non è accompagnato da miglioramenti significativi nei punteggi complessivi di QoL, in alcuni casi si osserva un miglioramento nei punteggi di funzionalità fisica, i maggiori miglioramenti nelle misure complessive di QoL sono limitati ai pazienti considerati come rispondenti al trattamento. Utilizzando il Patient Global Impression of Change (PGIC) il 76% ha riportato che la loro situazione generale era "molto migliore" dopo 12 settimane.

Infine, la revisione di Victoria P. da Rovare et al. (2017)⁶⁴, analizza entrambi gli endpoint in 16 RCT coinvolgenti 2597 pazienti di età compresa tra 40 e 60 anni. Sono stati somministrati cannabinoidi o placebo, e l'analisi ha rivelato una differenza non statisticamente significativa tra cannabinoidi e placebo così riportata:

- spasticità (differenza medi standard 0,36 [intervallo confidenziale 95% -0,17 a 0,88; $p = 0,18$; $I^2 = 88\%$];

- la frequenza degli spasmi (SMD 0,04 [CI 95% - 0,15 a 0,22; p= 0,70; I²= 2%];
- gravità dello spasmo (SMD 0,14 [CI 95% -0,63 a 0,36; p= 0,59; I²= 0%]);
- dolore (SMD -0,02 [95% -0,39 a 0,35; p= 0,90; I²= 0%]);
- attività di vita quotidiana (SMD 0,01[CI 95% -1,21 a 1,24; p= 0,98; I²= 0%]).

Inoltre, si è verificato un aumento degli eventi avversi quali vertigini (risk ratio 3,45 [CI 95% 2,71-4,4; p= 0,20; I²= 23%]), sonnolenza (RR 2,9 [CI 95% 1,98-4,23; p= 0,77; I²=0%]) e nausea (RR 2,25 [CI 95% 1,62- 3,13; p= 0,83; I²=0%]).

3.4 Discussione

Di seguito vengono discussi alcuni punti della letteratura precedentemente analizzata in cui i risultati non sono chiari ed univoci.

Analizzando la totalità degli studi, tra gli strumenti più utilizzati per valutare la spasticità abbiamo le scale Spasticity NRS, VAS, che valutano la parte soggettiva, quindi le sensazioni del paziente, e la scala Ashworth modificata (MAS) che analizza la parte oggettiva, cioè, valutata clinicamente dal medico. La MAS misura solo un aspetto distinto delle sfide fisiche (l'aumento del tono muscolare dipendente dalla velocità in gruppi muscolari distinti) che i pazienti con SM affrontano e contribuiscono alla loro percezione della spasticità, ma non considera l'impatto globale della spasticità o dei sintomi correlati alla spasticità sui pazienti. La percezione della spasticità da parte del paziente può essere influenzata anche da altri sintomi della SM, come debolezza muscolare, spasmi e dolore⁵⁷. Poiché la spasticità varia di giorno in giorno, o anche nel corso di una giornata, le valutazioni del clinico non sono adatte a catturare l'intera gamma dell'esperienza di spasticità; come riportato nella revisione di Jacqueline Nicholas et al (2023) la valutazione con la Spasticity NRS è un riflesso migliore dell'esperienza quotidiana del paziente, che può essere mediata su più giorni per generare una stima affidabile della gravità della spasticità. Gli spasmi muscolari sono un sintomo correlato alla spasticità che può verificarsi nel 95% dei pazienti con SM con spasticità; pertanto, il conteggio degli spasmi riferito dal paziente è un elemento importante da considerare quando si valutano

interventi terapeutici per la spasticità⁵⁸. A tal proposito oltre alle valutazioni cliniche, le misure riferite dai pazienti per la spasticità sono fondamentali nella valutazione degli interventi terapeutici. Dal punto di vista del paziente le intuizioni ottenute da risultati soggettivi sono probabilmente ancora più importanti dei risultati oggettivi⁵⁵. L'uso di entrambe queste scale all'interno degli studi porta a dei risultati contrastanti in merito all'efficacia di Nabiximols o dei fitocannabinoidi.

Nella revisione di Jacqueline Nicholas et al. (2023)⁵⁸ e nella revisione di Mari Carmen Torres- Moreno et al (2018)⁵⁶ nessuno degli interventi ha dimostrato una chiara efficacia nel trattamento della spasticità quando valutato in una forma più oggettiva (MAS), ma Nabiximols e i cannabinoidi producono una riduzione limitata e lieve della spasticità soggettiva. In merito alla valutazione globale del paziente sulla qualità della vita lo studio prospettico di Michael R Haupts et al (2024)⁶⁰ ha valutato per 12 settimane l'efficacia della terapia aggiuntiva con Nabiximols nei pazienti con spasticità da SM nella pratica clinica di routine in Germania, valutando l'evoluzione dei punteggi GAS che è un metodo utile per determinare se un intervento risponde agli obiettivi individuali di un paziente correlati al trattamento. Il miglioramento statisticamente e clinicamente significativo del 46% nel punteggio GAS osservato durante 12 settimane di terapia con Nabiximols è altamente rilevante per la pratica quotidiana. Tuttavia, nella revisione di Dénes Kleiner et al (2022)⁶² in termini di punteggio Barthel, i pazienti trattati con Nabiximols non hanno mostrato cambiamenti significativi o in alcuni casi addirittura un peggioramento. Questo perché la scala Barthel valuta la fattibilità delle attività di routine quotidiane e l'indipendenza funzionale del paziente ed è quindi una misura non specifica della spasticità. Lo sviluppo della spasticità è dovuto a un deficit motorio primario del sistema nervoso centrale, e quindi la disfunzione motoria nei pazienti con spasticità modifica notevolmente il punteggio complessivo della Barthel Index. Un miglioramento significativo si ha con la Patient's Global Impression of Change (SGIC) evidenzia l'effetto benefico complessivo del Nabiximols, che è stato anche segnalato come generalmente ben tollerato dai pazienti in tutti gli studi identificati. I dati sulla qualità della vita erano scarsi e molto eterogenei. La maggior parte degli studi ha riportato un impatto minimo del Nabiximols sui parametri della qualità della vita, probabilmente a causa degli altri sintomi della SM che non sono stati migliorati dal Nabiximols come sottolineato da Markova et al. (2019). Nel complesso, sono dimostrati gli effetti favorevoli del

Nabiximols sulla spasticità e, in alcuni casi, sulle misure correlate alla spasticità, il che implica che i miglioramenti sono statisticamente e clinicamente significativi.

Nell'analisi degli eventi avversi totali si è verificato che gli utilizzatori di fitocannabinoidi hanno sperimentato un rischio circa tre volte maggiore di vertigini, sonnolenza e secchezza delle fauci, e un rischio circa due volte maggiore di nausea, rispetto al placebo. Questi eventi avversi sono significativamente più tollerabili di quelli correlati all'uso dell'attuale terapia della spasticità, quali depressione respiratoria, atassia e allucinazioni così come riportato nella revisione di Victoria P. da Rovare et al (2017)⁶⁴. I fitocannabinoidi possono essere considerati sicuri, senza gravi complicazioni per quanto riguarda le sindromi di astinenza o gli effetti di dipendenza da farmaci.

Gli studi analizzati presentano delle limitazioni che possono essere correlate al fatto che la maggior parte dei pazienti è in trattamento con farmaci attivi come l'interferone o corticosteroidi che possono introdurre distorsioni nei veri effetti dei cannabinoidi. Altre limitazioni includono la varietà della durata di trattamento, difficoltà nell'accecamento dello studio, e la mancanza di un'unica scala di valutazione che rispecchi sia la componente soggettiva che oggettiva.

Il punto di forza della ricerca sta nell'aver ottenuto un modesto numero di articoli volti a rafforzare la medesima teoria di base riguardo all'efficacia del trattamento con fitocannabinoidi. Un punto di debolezza della ricerca sta nell'aver rilevato un esiguo numero di risultati specifici al ruolo dell'infermiere.

L'infermiere è una figura professionale che svolge un ruolo cardine di cerniera fra medico, paziente e famiglia e contribuisce a fornire un servizio migliore in termini di qualità e assistenza nella gestione del paziente. Egli, infatti, è in grado di affrontare, con più autonomia, i vari aspetti della multiformità con cui la Sclerosi Multipla si presenta e che vanno a incidere sulla qualità della vita della persona. Il dialogo, l'utilizzo di un linguaggio chiaro e comune, la presenza continua, una presa in carico globale e costante nel tempo sono compiti che l'infermiere, adeguatamente formato nella cura della Sclerosi Multipla, può svolgere e che lo rendono un punto di riferimento per la persona colpita dalla malattia e per i suoi familiari. Non solo, quindi, un portatore di qualità, ma anche un anello indispensabile dell'equipe interdisciplinare. Per capire con quali modalità

l'infermiere debba agire nei confronti della tipologia di paziente qui trattata, è utile citare alcuni articoli selezionati dal Codice Deontologico dell'infermiere⁶⁵:

Articolo 2

L'assistenza infermieristica è servizio alla persona, alla famiglia e alla collettività. Si realizza attraverso interventi specifici, autonomi e complementari di natura intellettuale, tecnico scientifica, gestionale, relazionale e educativa.

Articolo 7

L'infermiere orienta la sua azione al bene dell'assistito di cui attiva le risorse sostenendolo nel raggiungimento della maggiore autonomia possibile, in particolare, quando vi sia disabilità, svantaggio, fragilità.

Articolo 20

L'infermiere ascolta, informa, coinvolge l'assistito e valuta con lui i bisogni assistenziali, anche al fine di esplicitare il livello di assistenza garantito e facilitarlo nell'esprimere le proprie scelte.

Il momento della diagnosi è sempre uno shock emotivo ma ancor di più lo è ricevere una diagnosi di Sclerosi Multipla (SM), in cui il soggetto il più delle volte è giovane, all'inizio o nel pieno della propria vita affettiva e lavorativa. La malattia irrompe improvvisamente nella vita di una persona che si trova a dover fronteggiare cambiamenti importanti e non sempre reversibili. Queste modificazioni possono interferire con il senso di identità personale e generare sentimenti di sconforto e di crisi⁶⁶.

Le reazioni maggiormente riportate dalle persone neo-diagnosticate sono: shock, paura, negazione, tristezza. Spesso, al momento della diagnosi, accade che le persone si lascino rapire da pensieri negativi, come l'idea di non poter più vivere come prima, permettendo così, che informazioni scorrette o percepite in modo inadeguato e poco chiaro, si insinuino nella mente sotto forma di certezze acquisite. Particolarmente importante in questa fase è avere informazioni chiare e delucidazioni sulla malattia per reagire nella maniera più idonea e l'infermiere è la figura professionale che in qualità di promotore della salute

attraverso il dialogo e l'ascolto ha il compito di istruire il paziente, ossia informarlo e formarlo in merito ai fattori che influenzano positivamente la salute e la qualità di vita considerando i suoi bisogni e le sue esigenze.

All'inizio della malattia, in modo particolare in una malattia cronica come la Sclerosi Multipla ha un posto importante l'educazione terapeutica che implica una promozione del self care e dell'empowerment del paziente con SM con l'obiettivo di acquisire le tecniche che possono aiutarlo a superare il percorso di accettazione della malattia, le competenze circa la malattia e, soprattutto, la fiducia nella propria capacità di applicare quelle conoscenze al suo controllo quotidiano⁶⁷.

L'infermiere svolge anche un ruolo chiave nel discutere con il paziente le opzioni terapeutiche e/o la decisione se iniziare o meno un trattamento, fornisce informazioni aggiornate sulle ricerche e gli sviluppi attuali, in modo che il paziente comprenda le opzioni di trattamento disponibili (sia farmacologiche che non farmacologiche) e gli obiettivi del trattamento, tutto ciò porterà ad un processo decisionale più informato da parte del paziente e del team sanitario. Ciò può aiutare il paziente a sentirsi rafforzato, in controllo e più motivato ad aderire al regime di trattamento^{68,69}.

Una delle caratteristiche della SM è la presenza di disabilità, in modo particolare questo elaborato di tesi si focalizza sulla spasticità che va ad interferire con le attività quotidiane e la deambulazione, interferendo sulla mobilità, sul movimento articolare e dunque sulla qualità di vita del paziente. La spasticità si associa ad altri sintomi, tra cui l'aumento del numero di spasmi dolorosi, un aumentata frequenza di disturbi del sonno (insonnia, spasmi notturni, sonno non ristoratore, sindrome delle gambe senza riposo), conseguenti a dolore e contrazioni, e più frequente disfunzione urinaria, il compito dell'infermiere in questo caso sarà quello di identificare i limiti e le risorse dell'individuo con lo scopo di massimizzare la sua autonomia⁷⁰. I pazienti con spasticità da lieve a moderata, che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia antispastica convenzionale, possono scegliere di seguire il trattamento con Sativex come agente aggiuntivo nella gestione sintomatica della spasticità resistente al trattamento. Inoltre, i pazienti vengono informati e supportati dall'infermiere e dal medico in merito agli aspetti fisiologici, psicologici, farmacologici e legali che il trattamento comporta⁷¹.

All'inizio del trattamento viene illustrata al paziente la modalità di somministrazione che avviene a livello orale, grazie ad un erogatore. Si educa il paziente a cambiare il sito in cui si applica l'erogazione ogni volta che si usa tale farmaco, scegliendo tra la parte interna della guancia o la mucosa sottolinguale. È importante attendere almeno 15 minuti tra un'erogazione e l'altra, onde evitare effetti collaterali o alterare l'assorbimento del farmaco. Si danno informazioni in merito al periodo di titolazione e come procedere. Nell'arco di 2 settimane, si aumenta il numero di pouf giornalieri progressivamente, fino ad un massimo di 12. Non è necessario raggiungere il numero massimo di pouf se gli effetti terapeutici vengono ottenuti per numero di erogazioni inferiore. Le dosi possono essere distribuite nell'arco della giornata. Dopo 4 settimane, è necessaria un follow up per valutare gli effetti del farmaco e decidere se continuare la terapia. Gli effetti collaterali più comuni sono la sensazione di sonnolenza o capogiri. Questi tendono a verificarsi nelle prime quattro settimane di trattamento e a esaurirsi nel tempo. Eventualmente gli effetti collaterali possono essere ridotti impiegando un numero inferiore di pouf o aumentando l'intervallo di somministrazione tra due pouf⁴. Alcune delle diagnosi infermieristica a cui i pazienti potrebbero andare incontro comprendono la “integrità della mucosa orale compromessa”. Infatti, poiché il farmaco a base alcolica viene spruzzato sulla mucosa orale, esso provoca ulcere/lesioni, vesciche, secchezza, screpolature, variazioni di colore, dolore. Al fine di ridurre il dolore, limitare la progressione delle alterazioni della mucosa e promuovere la guarigione, l'infermiere spiega all'utente l'importanza di:

- mantenere un'adeguata igiene del cavo orale, evitando l'utilizzo di colluttori ad elevato contenuto di alcol;
- applicare sulla sede di somministrazione e quindi di lesione sostanze lubrificanti/emollienti come ad esempio il miele rosato, al fine di mantenere la mucosa idratata ed elastica;
- ispezionare la bocca tutti i giorni;
- seguire una dieta equilibrata, bere in abbondanza, evitare cibi molto speziati, salati, piccanti o acidi.

Altra diagnosi infermieristica potrebbe essere “rischio di caduta correlato a deficit dell'andatura”, al fine di prevenire le cadute si attuano interventi come:

- valutare il rischio di cadere del paziente attraverso l'utilizzo di scale validate,
- identificare le caratteristiche dell'ambiente che possano aumentare il potenziale di cadute,
- gestione dell'ambiente come: mantenere una buona illuminazione anche durante la notte, mantenere i pavimenti asciutti, garantire la presenza di corrimano per le scale e lungo i corridoi, fornire ausili per facilitare la deambulazione/mobilizzazione,
- fornire un dépliant a scopo informativo per illustrare a parenti e pazienti come prevenire la caduta.

La persona alla quale è stato prescritto l'utilizzo di Cannabis Sativa per trattare la spasticità da SM potrebbe presentare anche un "disturbo del concetto di sé", dovuto al fatto che essa si percepisce un soggetto che fa uso di sostanze illecite. In tal caso è importante che l'infermiere: chiarisca eventuali concetti errati, spiegando che è un trattamento terapeutico prescritto dal medico; mantenga il contatto con la persona ad esempio attraverso colloqui telefonici, la incoraggi ad esprimere i suoi sentimenti, pensieri, preoccupazioni riguardo al trattamento⁷².

Di fatto, nel percorso di questi pazienti, l'infermiere andrà a stendere una pianificazione assistenziale standard costruita sulla base della clinica del paziente e del regime terapeutico in uso (includendo il monitoraggio degli eventi avversi), mediante lo strumento del counseling. Quindi, per il paziente in trattamento con fitocannabinoidi, l'infermiere diviene un punto di riferimento nella gestione della terapia e nella valutazione dell'andamento clinico, andando a svolgere un ruolo importante di supporto tecnico ed emotivo.

L'infermiere assume la funzione case manager dedicato alla SM, svolge una funzione fondamentale nella presa in carico delle persone sia presso il Centro SM, sia nella Casa della Salute per la continuità assistenziale territoriale sanitaria e sociosanitaria. Le principali competenze distintive dell'infermiere nella gestione delle patologie croniche come la SM in accordo con "European Association of Neuroscience Nursing, 2011" riguardano nello specifico:

- la funzione di assessment dei problemi prioritari di salute e/o assistenziali, relativi ai molteplici sintomi che si presentano nelle varie fasi della malattia, quali: dolore,

fatigue, alterata mobilità, tremori, disartria, difficoltà di deglutizione, disfunzioni della vescica e dell'intestino, disturbi visivi, sintomi depressivi, deterioramento cognitivo;

- la funzione educativa (educazione, informazione, formazione dei pazienti e dei care - giver nel self-care) come comprendere e gestire i sintomi, specialmente a livello domiciliare;
- il ruolo di “advocacy” (mantenere i contatti con l’equipe multiprofessionale tra Centro SM e Casa della Salute);
- il ruolo di auditor del percorso, di informazione per la famiglia ed i servizi sociali;
- la funzione di addestramento all’utilizzo dei presidi appropriati per l’incontinenza urinaria e fecale;
- il ruolo di valutazione dell’igiene di vita, alimentazione, idratazione, rilevazione e trattamento delle lesioni da pressione;
- il ruolo di counseling, cioè una particolare forma di relazione d’aiuto basata sull’ascolto attivo e sulla comunicazione non direttiva.⁷³

I vantaggi del case manager è quello di essere centrato sui bisogni del paziente e della famiglia, aumenta la soddisfazione del paziente e minimizza la frammentazione della cura. Nell’ottica di garantire un’assistenza di qualità, risulta indispensabile prevedere corsi di formazione e di aggiornamento per infermieri e tutto il personale sanitario coinvolto, in quanto, solo attraverso la conoscenza e la formazione continua, si possono acquisire gli strumenti necessari per assicurare la gestione ottimale di una patologia complessa come la SM. Investire nella preparazione e nell’aggiornamento del personale sanitario è cruciale per offrire un’assistenza completa e di alta qualità ai pazienti affetti da questa malattia.

3.5 Conclusioni

Il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'uso di Cannabis Sativa standardizzata in merito alla riduzione dei sintomi della spasticità da Sclerosi Multipla e ad un miglioramento della qualità di vita.

Da quanto emerso dalla letteratura analizzata l'uso dei fitocannabinoidi, in particolare quando in formulazione combinata di TCH e CBD (Sativex), è un'opzione terapeutica efficace ed utile per i pazienti con spasticità da Sclerosi Multipla che non riescono ad ottenere un adeguato sollievo dei sintomi con la terapia antispastica convenzionale o sono scarsamente tollerabili a tale terapia. Esso non risolve totalmente il problema della spasticità ma, perlomeno, contribuisce ad alleviare il sintomo in misura tale da ottenere un discreto miglioramento della qualità di vita, ad esempio la risoluzione dei disturbi del sonno conseguenti alla spasticità.

Se da una parte vi sono utenti che hanno trovato in questo tipo di cura sintomatica un completo beneficio sia fisico (quanto alla spasticità) sia mentale (quanto all'umore), dall'altra vi sono soggetti che rinunciano al trattamento in quanto il beneficio ottenuto è minore rispetto al disturbo degli effetti collaterali di cui il farmaco, seppur confermato essere sicuro e tollerabile rispetto ai preparati di Cannabis grezza, non è esente. Comunque, gran parte degli utenti gode dei benefici del trattamento e allo stesso tempo il medico e/o l'infermiere gestisce gli effetti collaterali o istruisce la persona a gestirli autonomamente.

I futuri studi interventistici od osservazionali di Nabiximols dovrebbero concentrarsi sulle differenze tra misure valutate dal paziente e dal medico con l'obiettivo di identificare una misura standardizzata che sia clinicamente utile.

Bibliografia

1. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Triptani orali (agonisti della serotonina 5-HT_{1B/1D}) nel trattamento dell'emicrania acuta: una metanalisi di 53 studi. *Lancet*. 2001;358(9294):1668e1675.
2. Pertwee R.G. "Cannabinoid pharmacology: the first 66 years". *British Journal of Pharmacology*. 2009; Vol. 147(Suppl 1):S163-S171. doi: 10.1038/sj.bjp.0706406.
3. Andre CM, Hausman J.-F., Guerriero G. Cannabis sativa: la pianta dalle mille e una molecola. *Fronte. Pianta Sci*. 2016; 7:19. doi: 10.3389/fpls.2016.00019. [Articolo gratuito PMC] [Pubblicato il 17/06/2018] [Rif. incrociato] [Google Scholar].
4. (online) <http://www.aism.it> (Sito dell' AISM: Associazione Italiana Sclerosi Multipla).
5. Chiurchiù V, van der Stelt M, Centonze D, Maccarrone M. Il sistema endocannabinoide e il suo sfruttamento terapeutico nella sclerosi multipla: indizi per altre malattie neuroinfiammatorie. *Prog Neurobiol*. 2018; 160:82-100. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.00.
6. Colizzi M., Ruggeri M., Bhattacharyya S. Svelare gli effetti inebrianti e terapeutici degli ingredienti della cannabis su psicosi e cognizione. *Front. Psychol*. 2020; 11:833. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00833. [Articolo gratuito PMC] [Pubblicato il 17/06/2018] [Rif. incrociato] [Google Scholar].
7. Mechoulam R., Kogan N.M., "The chemistry of endocannabinoids". *Journal of endocrinological investigation* 2006; 29(3):3-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751705/>.
8. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., et al., "Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain". *Molecular Pharmacology*. 1988; 34(5):605-613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848184/>.
9. Wagner J.A., Varga K., Ellis E.F., et al., "Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock". *Nature*. 1997; 390(6659):518-521. doi: 10.1038/37371.
10. Galiègue S., Mary S., Marchand J., et al., "Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations". *European Journal of Biochemistry*. 1995; 232(1):54-61. doi: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x.
11. Lu H.C., Mackie K., "An introduction to the endogenous cannabinoid system". *Biological Psychiatry*. 2016; 79(7):516-525. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.

12. Markovà J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® come terapia aggiuntiva vs. farmaci antispastici di prima linea ulteriormente ottimizzati (SAVANT) nella spasticità resistente della sclerosi multipla: uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo. *Int J Neurosci* 2019;129(2):119-28.
13. Williams, SJ, Hartley, JP, e Graham, JD (1976). Effetto broncodilatatore del delta1-tetraidrocannabinolo somministrato per aerosol a pazienti asmatici.
14. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Il cannabidiolo e la D9 - tetraidrocannabivarina sono modulatori negativi del sistema endocannabinoide? una revisione sistematica. *Br J Pharmacol.* 2015;172(3):737-753.
15. F. Grotenhermen, *Clin. Farmacocinetica.* 2003, 42, 327. doi: 10.2165/ 00003088-200342040-00003.
16. Russo, E. Guy, GW. Pubblicazione Ricerca Google Una storia di due cannabinoidi: la logica terapeutica della combinazione di tetraidrocannabinolo e cannabidiolo *Med. Ipotesi.* 2006; 66:234-246.
17. (online)https://www.google.it/search?q=allegato+ministero+della+salute+58359&sc_esv=d9880e105989b578&sxsrf=ADLYWIJGlliBrrfRz305SHrWgO_Nr4iE5g%3A1729110623224&ei=XyIQZ8C1DeSF9u.
18. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2017;4, Therapeutic Effects of Cannabis and Cannabinoids. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425767/>.
19. MacCallum CA, Russo EB Considerazioni pratiche sulla somministrazione e il dosaggio della cannabis medica. *Eur. J. Intern. Med.* 2018; 49:12–19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004. [PubMed] [Rif. incrociato] [Google Scholar].
20. Elikkottil J., Gupta P., Gupta K. Il potenziale analgesico dei cannabinoidi. *J. Opioid Manag.* 2009; 5:341–357. doi: 10.5055/jom.2009.0034. [articolo gratuito PMC] [Pubblicato il 17/06/2018] [Rif. incrociato] [Google Scholar].
21. Bellnier T, Brown GW, Ortega TR (2018) Valutazione preliminare dell'efficacia, della sicurezza e dei costi associati al trattamento del dolore cronico con canna-bis a scopo medico. *Ment Health Clin* 8(3):110–115.

22. Maida V, et al. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol.* 2008; 6 (3): 119-124.
23. - Sutton IR, Daeninck P: Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer related pain. *J Support Oncol* 4 (10): 531-5, 2006 Nov-Dec. [PubMed].
24. Abrams DI Integrazione della cannabis nell'assistenza clinica al cancro. *Curr. Oncol.* 2016;23: S8–S14. doi: 10.3747/co.23.3099. [Articolo gratuito PMC] [Pubblicato il 17/06/2018] [Rif. incrociato] [Google Scholar].
25. Tomida I, et al. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88: 708-713.
26. Howard P, Twycross R, Shuster J, et al.: Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage* 46 (1): 142-9, 2013. [PubMed].
27. Monografia di prodotto. Sativex nella spasticità da sclerosi multipla. Almirall, 2013.
28. Cfr. Dossier: utilizzo terapeutico dei cannabinoidi in Italia, reperibile al sito: [https://www.biodiritto.org/Dossier/Utilizzo terapeutico-dei-cannabinoidi-in-Italia](https://www.biodiritto.org/Dossier/Utilizzo_terapeutico-dei-cannabinoidi-in-Italia) (last visited 09/01/2020).
29. Stabilimento farmaceutico alle dipendenze dell'ente pubblico Agenzie Industria Difesa. Oltre a soddisfare prioritariamente le esigenze sanitarie delle Forze Armate, fin dal 1853, collabora con altre Istituzioni producendo diverse tipologie di materiali sanitari (farmaci, presidi medico-chirurgici, alimentari, integratori, allestimenti sanitari, ecc.).
30. Aloisi, F. (18 ottobre 2018b). Sclerosi multipla. Istituto superiore di sanità. <https://www.epicentro.iss.it/sclerosi-multipla/>.
31. Jean Cambier, Maurice Masson, Catherine Masson, & Henri Dehen. (2013). *Neurologia* (12°). Milano: Edra Masson.
32. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998;76: 189-99.
33. Frischer, J. M., Weigand, S. D., Guo, Y., Kale, N., Parisi, J. E., Pirko, I., ... Lucchinetti, C. F. (2015). Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Annals of Neurology*, 78(5), 710–721. <https://doi.org/10.1002/ana.24497>.
34. Ministero della Salute, (29 maggio 2019b). Sclerosi multipla. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=177&area=Malattie_del_sistema_nervoso.

35. E. Leray, T. Moreau, A. Framont, G. Edan (2016) Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue*.
36. Aslani, S., Jafari, N., Javan, M. R., Karami, J., Ahmadi, M., & Jafarnejad, M. (2017). Epigenetic Modifications and Therapy in Multiple Sclerosis. *NeuroMolecular Medicine*, 19(1), 11–23. <https://doi.org/10.1007/s12017-016-8422-x>.
37. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis—A review. *European Journal of Neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>.
38. Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2011). Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta Analysis. *PLoS ONE*, 6(1), e16149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016149>.
39. Bianconi, G., Poggioli, E., Merelli, E., Razzaboni, E., & Comelli, D. (2006). Aspetti psicologici della sclerosi multipla.
40. Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M. Sclerosi multipla, attualità e prospettive. Elsevier, 2011.
41. Ghezzi A, Zaffaroni M. Conoscere la sclerosi multipla – guida pratica per i pazienti ed i familiari. Fondazione Cesare Serono, quinta edizione gennaio 2013 fuori commercio.
42. Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*, 17(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>.
43. Vanzetta, M. (2007). Il paziente neurologico. Assistenza, relazione, educazione. Milano: McGraw-Hill.
44. Bertora, P. (2015). Neurologia. Per i corsi di Laurea in Professioni Sanitarie. Padova: PICCIN.
45. Olek, M. J. (2018b, giugno). Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults - UpToDate. Recuperato 3 novembre 2018, da <https://www.uptodate-com>.
46. Johnson, K. S., & Sexton, D. J. (2016, febbraio). Lumbar puncture: Technique, indications, contraindications, and complications in adults - UpToDate. Recuperato 12 novembre 2018, da <https://www-uptodate-com>.
47. Corti M.c, Lisiero M, Boscolo C.E, Benedetti M.D, Gallo P, Zuliani C. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la sclerosi multipla nella regione del Veneto. Allegato A alla DGR 758 del 14 maggio 2015.

48. Olek, M. J. (2018c, novembre). Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults - UpToDate. Recuperato 14 dicembre 2018, da [https://www-uptodate-com](https://www.uptodate-com).
49. (online) <https://www.nurse24.it/>.
50. Fernández O. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: recent clinical trials. Neurology Department and Institute of Clinical Neurosciences, Regional University Hospital, Málaga, Spain , Eur Neurol, 2014.
51. Serpell MG, Notcutt W, Collin Springer C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. -Verlag 2012.
52. Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W., & Kohlmann, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurology, 14(1), <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>.
53. https://www.opivenezia.it/images/documentazione/documenti/pdta_sclerosi.pdf.
54. Monografia di prodotto. Sativex nella spasticità da sclerosi multipla. Almirall, 2013.
55. Barbara S. Koppel, MD, FAAN John C.M. Brust, MD, FAAN et al (2014) Systematicreview: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.
56. Mari Carmen Torres-Moreno, PhD; Esther Papaseit, MD et al (2018) Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis A Systematic Review and Meta-analysis.
57. Francois A. Bethoux Jessica K. Alexander, Rachel Farrell et al (2024) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of nabiximols oromucosal spray on clinical measures of spasticity in patients with multiple sclerosis.
58. Jacqueline Nicholas et al (2023) Efficacy of nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: Treatment effects on Spasticity Numeric Rating Scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials.
59. Julie Schjødtz Hansen, Stefan Gustavsen , Homayoun Roshanifefat , Matthias Kant et al (2023) Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity—A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial.
60. Michael R Haupts, Ute Essner & Mathias Maurer (2024) Patient-reported benefits from nabiximols treatment in multiple sclerosis-related spasticity exceed conventional measures.

61. Katja Akgün, Ute Essner, Cordula Seydel et al (2019) Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies.
62. Dénes Kleiner et al (2022) Nabiximols is Efficient as Add-On Treatment for Patients with Multiple Sclerosis Spasticity Refractory to Standard Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials.
63. Gérard Mick, Pascal Douek (2024) Clinical Benefits and Safety of Medical Cannabis Products: A Narrative Review on Natural Extracts.
64. Victoria P. da Rovarea , Gabriel P.A. Magalhães , Guilherme D.A. Jardim et al(2017) Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.
65. Il Codice deontologico dell'Infermiere, approvato dal Comitato centrale della Federazione con deliberazione n.1/09 del 10 gennaio 2009 e dal Consiglio nazionale dei Collegi Ispavi riunito a Roma nella seduta del 17 gennaio 2009.
66. Litta, R. (A c. Di). (2010). Aspetti psicologici e sclerosi multipla. Associazione Italiana Sclerosi Multipla.
67. Coulter A, Roberts S, Dixon A (2013) Delivering better services for people with long-term conditions. <http://tinyurl.com/qa6kcwe> (accessed 7 December 2015).
68. Lugaresi A. Addressing the need for increased adherence to multiple sclerosis therapy: can delivery technology enhance patient motivation? *Expert Opin Drug Deliv.* 2009; 6:995–1002.
69. Brandes DW, Callender T, Lathi E, O’Leary S. A review of disease modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:77–92.
70. Cowan, C. K., Pierson, J. M., & Leggat, S. G. (2018). Psychosocial aspects of the lived experience of multiple sclerosis: Personal perspectives. *Disability and Rehabilitation*, 1–11. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1498545>.
71. Russo M, Calabrò RS, Naro A, Sessa E, Rifici C, D’Aleo G, et al. Sativex in the management of Multiple Sclerosis-related spasticity: role of the corticospinal modulation. Clinical study, Hindawi Publishing Corporation *Neural Plasticity*, January 2015.
72. (online)https://www.google.it/search?q=nanda+internazionale+diagnosi+infermieristica+h+definizione+e+classificazione+2018-2020&sc_
73. Daniels R, Grendell RN, Wilkins FR. *Basi dell’assistenza infermieristica*. Editore Piccin, 2014.