



Università degli Studi di Padova
Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina
Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

L'UTILIZZO DI CANNABINOIDI NEL TRATTAMENTO
DELLA SPASTICITA' DA SCLEROSI MULTIPLA
Revisione bibliografica e valutazione d'efficacia

Relatore: Prof. Marco Bergamasco

Laureanda: Viviana Gatto

Anno Accademico 2014- 2015

INDICE

ABSTRACT

INTRODUZIONE	Pag. 4
--------------	--------

CAPITOLO 1: PROBLEMA	Pag. 5
----------------------	--------

1.1 La Sclerosi Multipla.....	Pag. 5
1.1.1 Le cause	Pag. 5
1.1.2 Classificazione in base al decorso clinico.....	Pag. 6
1.1.3 Caratteristiche cliniche	Pag. 8
1.1.4 Diagnosi	Pag.10
1.1.5 Terapia	Pag.11
1.2 La spasticità da Sclerosi Multipla	Pag.13
1.2.1 Scale di valutazione.....	Pag.15
1.3 La Cannabis Sativa	Pag.16

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	Pag.19
--------------------------------	--------

CAPITOLO 3: RISULTATI DELLA RICERCA	Pag.21
-------------------------------------	--------

3.1 Efficacia	Pag.21
3.2 Eventi avversi.....	Pag.22

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	Pag.26
-------------------------	--------

4.1 Il ruolo dell'infermiere nell'assistenza al paziente in trattamento con cannabinoidi.....	Pag.26
---	--------

BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI

ABSTRACT

La Sclerosi Multipla è una malattia neurodegenerativa demielinizzante che comporta lesioni al Sistema Nervoso Centrale. La causa principale di tale patologia è ancora sconosciuta ma alla base della perdita di mielina vi è un'alterazione nella risposta del sistema immunitario. E' possibile individuare quattro forme di decorso clinico di SM: a decorso recidivante-remittente, secondariamente progressiva, primariamente progressiva, a decorso progressivo con ricadute. Vi è poi una forma benigna. La SM può presentarsi con una serie di sintomi che dipendono dalla localizzazione delle lesioni. Fra i più frequenti abbiamo i disturbi: motori, sensitivi, visivi, dell'equilibrio e della coordinazione. Gli esami paraclinici per la diagnosi sono: la risonanza magnetica, l'esame del liquido cerebrospinale e i potenziali evocati. Quanto alla terapia, essa ha due obiettivi principali: abbreviare la durata delle ricadute e ridurre la gravità con farmaci corticosteroidi; prevenire le ricadute, ridurre la frequenza e prevenire o ritardare la progressione della malattia. Vi è poi la terapia sintomatica volta ad alleviare i sintomi della SM: l'elaborato tratta in particolare della spasticità. Se la spasticità comporta nella persona un elevato grado di disabilità e non risponde alle terapie "standard", vengono utilizzati estratti di Cannabis Sativa standardizzata, differente dai preparati di Cannabis grezza da strada.

Al fine di illustrare i benefici e gli effetti collaterali del trattamento, è stata condotta una ricerca on-line su banche dati come PubMed, Cinahl, e Scopus inserendo le parole chiavi: cannabis, medical marijuana, cannabinoids; therapeutic use, treatment, Multiple Sclerosis; nursing, nurse's role, nurses, nursing care, case management, case manager.

E' emerso che la cannabis sativa diminuisce il livello di spasticità da SM comportando un miglioramento della qualità di vita, seppur con una serie di effetti collaterali. Questi però, generalmente non sono gravi e sono reversibili. Nella maggior parte dei casi il farmaco è ben tollerato dagli utenti.

Nell'elaborato è stata considerata la figura dell'infermiere che, per sua competenza e professionalità, ha un ruolo importante nell'assistenza al paziente che assume cannabinoidi per il trattamento della spasticità da SM, tale ruolo si esplica in molti modi che in alcune fasi consistono in interventi di case management.

INTRODUZIONE

All'inizio del terzo anno accademico del Corso di Laurea di Infermieristica ho avuto il piacere di condurre un'esperienza di tirocinio presso il reparto di Neurologia dell'ospedale Ca' Foncello di Treviso. In quel periodo ho potuto portare a termine qualche turno nel Day – Hospistal (DH) del reparto il quale si occupa principalmente dell'assistenza a persone affette da Sclerosi Multipla (SM). Ho visto molti utenti giovani recarsi con elevata frequenza presso il DH per sottoporsi alle cure. Mi sono interessata alla patologia: nel mondo si contano circa 2,5-3 milioni di persone con SM, di cui 600.000 in Europa e circa 75.000 in Italia.¹ Nella Regione Veneto la prevalenza è attualmente stimata in circa 170 - 180 casi/100.00 abitanti, con un'incidenza di circa sei nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti. Dunque l'incidenza della SM è in continuo aumento.² La distribuzione della malattia non è uniforme: è più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore a clima temperato, in particolare Nord Europa, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia del Sud. La prevalenza della malattia al contrario sembra avere una progressiva riduzione con l'avvicinarsi all'Equatore.¹ La SM può esordire ad ogni età della vita, ma è diagnosticata per lo più tra i 20 e i 40 anni. Le risultano colpite in numero doppio rispetto agli uomini. Dunque la SM rappresenta la prima causa neurologica di disabilità non traumatica in età giovane/adulta ed è gravata da elevati costi sociali e sanitari.² Per frequenza è la seconda malattia neurologica nel giovane adulto e la prima di tipo infiammatorio cronico.¹ Sui sintomi della SM, si è parlato abbastanza ad esempio di *fatigue*, ma molto meno di spasticità. A Treviso, per la cura di questo sintomo, da soli due anni circa viene impiegato il Sativex, un farmaco spray sublinguale a base di estratto naturale di Cannabis Sativa, che all'estero viene adoperato da più tempo. Il farmaco non è esente da eventi avversi e per contenere i quali, notevole è il contributo dato dalle infermiere dedicate del DH. Infatti, da parte loro, è previsto anche un servizio di consulenza telefonica dei malati (gestione dell'autosomministrazione e degli effetti collaterali dei farmaci, comunicazione dei risultati di esami, ecc.)² oltre che una fondamentale funzione di supporto emotivo.

CAPITOLO 1: PROBLEMA

1.1 La Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa demielinizzante che comporta lesioni al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Per molti anni è stata considerata una malattia della sostanza bianca del SNC, tuttavia un numero crescente di studi ha dimostrato anche un coinvolgimento della sostanza grigia. Tale patologia prende il nome di “multipla” in quanto si verificano un danno e una perdita di mielina in più aree del SNC. Queste aree di perdita di mielina (o “demyelinizzazione”) sono di grandezza variabile e prendono il nome di placche (o lesioni) che possono evolvere da una fase infiammatoria iniziale a una fase cronica, in cui assumono caratteristiche simili a cicatrici, da cui deriva il termine “sclerosi”.¹

La sostanza grigia contiene i corpi cellulari delle cellule nervose, chiamate anche neuroni. La sostanza bianca contiene i loro prolungamenti, o assoni, che connettono tra di loro le cellule nervose. La caratteristica della cellula nervosa è data dalla capacità, una volta eccitata, di propagare gli impulsi lungo gli assoni e di trasferirli, tramite le sinapsi, sulle cellule nervose dove vanno a terminare, o sui loro prolungamenti. Gli assoni, per migliorare ed aumentare la velocità di trasmissione degli impulsi, vengono rivestiti da una “guaina mielinica” che funge da isolante. Dunque la demielinizzazione comporta un rallentamento nella conduzione degli impulsi lungo le vie nervose che ne sono interessate. Ad esempio, lo stimolo che viene generato sulla retina dell’occhio raggiungerà la corteccia visiva con ritardo e in modo desincronizzato, comportando un deficit della visione, oppure lo stimolo che si genera nella corteccia cerebrale motoria arriverà in ritardo al midollo e ciò, sul piano sintomatico, si evidenzierà come un deficit motorio che, se grave, può raggiungere la plegia, cioè la paralisi totale.³

1.1.1 Le cause

La causa o le cause di tale patologia sono ancora in parte sconosciute. Alla base della perdita di mielina c’è un’alterazione nella risposta del sistema immunitario. Infatti, in condizioni normali, esso difende l’organismo attaccando e distruggendo microrganismi provenienti dall’esterno, principalmente virus e batteri, attraverso linfociti, macrofagi e altre cellule che circolano nel sangue. Invece, nella SM, si instaura un meccanismo di

danno definito “autoimmune” secondo il quale il sistema immunitario attacca i componenti del sistema nervoso centrale scambiandoli per agenti estranei. Uno dei principali bersagli della risposta immunitaria alterata è la “proteina basica della mielina” che è uno dei costituenti della mielina stessa. Dunque, le cellule del sistema immunitario attraversano le pareti dei vasi sanguigni, superando la barriera emato-encefalica e penetrano nel sistema nervoso centrale causando infiammazione e perdita di mielina. La barriera emato-encefalica è una rete di capillari che divide la circolazione sanguigna del cervello dal resto del torrente circolatorio, impedendo così alla maggior parte delle sostanze e delle cellule di entrare nel sistema nervoso centrale.

Nell’insorgenza della SM, giocano un ruolo fondamentale alcuni fattori come:

- l’ambiente e l’etnia (clima temperato, latitudine, origine caucasica, agenti tossici, livelli bassi di vitamina D);
- l’esposizione ad agenti infettivi (virus, batteri) soprattutto nei primi anni di vita;
- una predisposizione genetica.

Sarebbe l’insieme di più fattori ad innescare il meccanismo autoimmune alla base dell’insorgenza dei sintomi (origine multifattoriale).

La SM non è una malattia infettiva e non si trasmette da individuo a individuo. Analogamente, predisposizione genetica non significa che la SM sia ereditaria o che venga trasmessa dai genitori ai figli con i propri cromosomi. Studi epidemiologici hanno riscontrato una maggiore frequenza della patologia in componenti dello stesso nucleo familiare, ma l’incidenza è molto bassa in termini assoluti: figli e fratelli o sorelle di persone con SM hanno infatti una percentuale trascurabile (3-5%) di maggiore rischio, rispetto ai familiari di persone senza sclerosi multipla, di sviluppare la malattia.

1.1.2 Classificazione in base al decorso clinico

L’evoluzione nel tempo della malattia varia da persona a persona. E’ possibile individuare fondamentalmente quattro forme di decorso clinico:

1. Sclerosi multipla a decorso recidivante-remittente (SM-RR): è la forma clinica più frequente. Circa l’85% delle persone con SM ha inizialmente questa forma di SM, nella quale si presentano episodi acuti di malattia (dette “ricadute”, che insorgono

nell'arco di ore o giorni e sono destinati a regredire del tutto o in parte in un tempo variabile) alternati a periodi di benessere (definiti "remissioni").¹

2. Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP): si sviluppa come evoluzione della forma recidivante-remittente, ed è caratterizzata da una disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. Circa il 30-50% delle persone con SM, che inizialmente hanno una forma recidivante-remittente, sviluppano entro 10 anni circa una forma secondariamente progressiva.¹
3. Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP): è caratterizzata dall'assenza di vere e proprie ricadute. Le persone (meno del 10%) presentano, fin dall'inizio della malattia, sintomi che iniziano in modo graduale e tendono a progredire lentamente nel tempo.¹
4. Sclerosi multipla a decorso progressivo con ricadute: vi sono persone (circa il 5%) per le quali, oltre al presentarsi di un andamento progressivo dall'inizio, si manifestano anche episodi acuti di malattia, con scarso recupero dopo l'episodio.¹

A questi quattro tipi, si aggiunge una quinta forma caratterizzata da un andamento particolare, detta "SM benigna". La SM benigna presenta alcune peculiarità rispetto a tutte le altre forme: non peggiora con il passare del tempo e, in genere, esordisce con uno o due episodi acuti, che presentano un recupero completo, senza lasciare disabilità. Questa forma di SM può anche essere individuata quando è presente una minima disabilità per 15 anni dalla data di esordio. In generale la SM benigna tende a essere associata a sintomi sensitivi (parestesie) o visivi (neurite ottica). È difficile stabilire l'esatto numero di persone con SM benigna, alcuni studi avrebbero evidenziato che circa il 20% delle forme di SM con diagnosi clinica sono benigne, mentre altri ricercatori ritengono che la percentuale di forme benigne sia superiore al 20-30%.

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. In ogni caso, indipendentemente dalla forma della malattia, la durata della vita delle persone con SM non è sostanzialmente differente da quella degli altri. Inoltre, per chi riceva oggi la diagnosi di SM e abbia un

approccio corretto e consapevole alla malattia, le probabilità di raggiungere un grado significativo di disabilità si sono di molto ridotte rispetto al passato e, viceversa, sono aumentate le probabilità di poter godere a lungo di una buona qualità di vita personale, lavorativa e sociale.¹

1.1.3 Caratteristiche cliniche

La Sclerosi Multipla può presentarsi con una serie di sintomi che dipendono dalla localizzazione delle lesioni e possono variare da persona a persona. In uno stesso individuo, la frequenza con cui essi compaiono è diversa: alcuni sono frequenti, altri sono rari o compaiono solo dopo anni dai primi sintomi. Inoltre, essi possono presentarsi singolarmente oppure simultaneamente.

Fra i sintomi più frequenti vi sono:

1. Disturbi motori

Nei casi lievi si presentano in forma di “debolezza” con riduzione della forza e impaccio motorio a uno o più arti: il deficit parziale si chiama paresi. Il deficit di forza può però essere più severo, fino a causare un’abolizione completa di moto; il deficit totale si chiama plegia. Può essere interessato un arto solo (monoparesi o monoplegia), gli arti di metà corpo (emiparesi o emiplegia), entrambi gli arti inferiori (paraparesi o paraplegia), o tutti e quattro gli arti (tetraparesi o tetraplegia). 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, sintomo che approfondiremo in seguito.³

2. 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, 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, che si esprime come

dolore che, partendo dalla colonna vertebrale, si irradia agli arti inferiori, scatenato dalla flessione del capo; oppure come nel caso della nevralgia trigeminale, dolore improvviso, trafittivo, di breve durata, a metà del volto. Questi disturbi intermittenti sono chiamati “parossistici”.³

3. Disturbi visivi

Possono dipendere da due principali cause: da lesioni del nervo ottico oppure da lesioni alle vie nervose che controllano i movimenti dell'occhio. Nel primo caso (che porta il nome di nevrite ottica) 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, o diplopia: questo avviene quando il processo di demielinizzazione interessa le vie nervose che coordinano i movimenti oculari, situati nel tronco dell'encefalo.³

4. Vertigini, disturbi dell'equilibrio

Una lesione che interessi le vie vestibolari può comportare la comparsa di vertigini (alle quali frequentemente si associano nausea e vomito) e turbe dell'equilibrio. Un segno frequentemente osservato dal neurologo è il nistagmo, caratterizzato da movimenti ritmici dei globi oculari, che si mettono in evidenza nello sguardo di lateralità, ma talvolta anche quando gli occhi fissano un oggetto che sta davanti a loro. Il soggetto può rendersi conto di questo disturbo, avvertendo una sensazione di instabilità della visione, come se gli oggetti si sfuocassero o si muovessero (oscillopsia).³

5. Disturbi della coordinazione o cerebellari

Si presentano in forma di tremori e di disturbi dell'equilibrio, con instabilità e barcollamento durante la deambulazione. Il cammino diventa incerto ed oscillante, con deviazioni dalla sua regolare traiettoria e con tendenza ad allargare la base di appoggio (atassia). Il movimento perde la sua fluidità e acquista la caratteristica del tremore intenzionale, cioè tende ad oscillare e interrompersi durante la sua esecuzione, maggiormente quando si avvicina alla meta (ad esempio, afferrare un bicchiere). Anche il linguaggio può perdere la sua fluidità, facendosi più scandito (parola scandita).³

I sintomi meno frequenti all'inizio della malattia, sono: i disturbi urinari, intestinali e sessuali, le lesioni del nervo facciale, i disturbi della deglutizione e le crisi epilettiche. Spesso la loro frequenza aumenta nel corso della malattia.³

1.1.4 La Diagnosi

Secondo le Linee Guida diagnostiche attuali la diagnosi di SM viene acquisita mediante l'applicazione dei tre Criteri Diagnostici di McDonald/Polman del 2010 di seguito descritti.

1. Nessuna spiegazione migliore per i sintomi/segni clinici presentati dal paziente (diagnosi differenziale): un'accurata raccolta anamnestica è la base di una corretta e precoce diagnosi di SM; un'eventuale familiarità per SM o per altre patologie autoimmuni/infiammatorie va assolutamente rilevata al momento dell'anamnesi.

Una volta raccolta l'anamnesi, in presenza di sintomi suggestivi di SM, il paziente dovrà essere sottoposto ad un Esame Neurologico completo applicando l'*Expanded Disability Status Scale (EDSS)*. Sulla base dell'anamnesi e dell'EDSS si deciderà se eseguire una Risonanza Magnetica (RM) encefalica e/o spinale. Sebbene non sia strettamente necessario eseguire entrambe all'esordio clinico, si raccomanda un *neuroimaging* completo, che serva come punto di partenza/riferimento per i successivi monitoraggi diagnostico o terapeutico del paziente.

2. Dimostrazione della disseminazione spaziale delle lesioni infiammatorie a carico della sostanza bianca. Per disseminazione spaziale si intende che le lesioni sono multiple ossia colpiscono zone diverse e separate del SNC, essa viene esaminata attraverso la RM che permette di localizzare nel cervello o nel midollo spinale aree di demielinizzazione.
3. Dimostrazione della disseminazione temporale delle lesioni infiammatorie (intendendo con ciò lesioni che si sviluppano in tempi successivi) ripetendo l'esame RM con l'utilizzo di un mezzo di contrasto (gadolinio) il quale permette di evidenziare le lesioni più recenti perché "attive".²

A completamento delle indagini diagnostiche vi sono:

- L'esame liquorale che si ottiene tramite la puntura lombare e serve a mettere in luce uno stato infiammatorio del sistema nervoso caratterizzato da un lieve aumento di cellule e proteine ma soprattutto dalla presenza delle cosiddette "bande oligoclonali". Secondo alcuni studi esse avrebbero anche un significato prognostico;³
- I potenziali evocati che comprendono diversi test che permettono di evidenziare le

risposte elettriche generate in strutture nervose specifiche, dopo che le stesse sono state attivate da stimoli periferici e dunque scoprire un difetto di conduzione degli impulsi nervosi lungo le vie sensoriali, visive, acustiche o motorie; possiedono un valore diagnostico minore e complementare, potendo dimostrare una sofferenza del SNC anche in assenza di sintomi a carico della via nervosa esaminata.³

I neurologi ritengono che questi esami costituiscano la diagnostica strumentale “minima” essenziale per una corretta diagnosi e che nessuno di essi ha un valore diagnostico assoluto. Infatti, si consiglia inoltre (sia per escludere concomitanti patologie autoimmunitarie, sia in vista di eventuali successive terapie immunomodulanti) l’esecuzione di uno screening immunologico completo.²

L’insieme degli accertamenti strumentali non deve essere necessariamente lo stesso in tutti i pazienti. È possibile, infatti, acquisire una diagnosi corretta e precoce con pochi ed essenziali accertamenti strumentali (risonanza magnetica, esame liquor, potenziali evocati visivi), così come può rendersi necessario eseguire una estesa batteria di esami bio-umorali, genetici e strumentali per escludere una spiegazione patologica migliore. Il percorso diagnostico, in altre parole, va “confezionato” sul singolo paziente.²

1.1.5 La terapia

Per quanto riguarda la terapia della SM, essa non è focalizzata a trattare le cause della patologia in quando sconosciute, bensì ha come obiettivi i meccanismi con cui la malattia si sviluppa:

1. Abbreviare la durata delle ricadute e ridurne la gravità con farmaci corticosteroidi (terapie dell’attacco con miglioramento clinico rapido ma non duraturo);
2. Prevenire le ricadute, ridurne la frequenza e prevenire o ritardare la progressione della malattia (dunque la disabilità) con l’utilizzo di farmaci immunomodulanti e immunosoppressori (terapie a lungo termine con effetti nei mesi o negli anni successivi l’inizio del trattamento);

Vi è poi 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).³

Considerando la variabilità della SM tra ogni singola persona, il trattamento deve essere individuato da caso a caso.¹

In riferimento al primo obiettivo, si definisce ricaduta (o episodio clinico o riasacerbazione) la comparsa di nuovi sintomi neurologici tipici di un evento infiammatorio demielinizzante acuto o il peggioramento di quelli preesistenti, di durata $\geq$ 24 ore in assenza di fattori precipitanti quali febbre o infezioni. Ad ogni persona che presenti una ricaduta con sintomi che causino una limitazione delle usuali attività viene proposto il trattamento con metilprednisolone, potente farmaco antinfiammatorio, ad alte dosi (1 g/die in soluzione fisiologica 250 ml per 3-5 gg) per via endovenosa. 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. Quando dopo 5 giorni di steroide ad alte dosi non vi sono segni di recupero clinico il ciclo può essere prolungato fino a 7-10 giorni. Non è ritenuto consigliabile prolungare un trattamento steroideo per più di 2 settimane.²

Una volta trattato l'episodio acuto, si avvia il trattamento volto a modificare il decorso della malattia o, in altre parole, a ritardare il passaggio da SM “a ricadute e remissioni” a SM “secondariamente progressiva”.¹ La precocità di queste cure costituisce la miglior garanzia della loro efficacia.³

Le autorità regolatorie europee (EMA) e italiane (AIFA) hanno classificato tali trattamenti in due categorie, stabilendo in questo modo rigorosi criteri di prescrivibilità:

1. Farmaci di prima linea per il trattamento delle forme iniziali di malattia (SM “a ricadute e remissioni”);
2. Farmaci di seconda linea, indicati per le forme refrattarie ai precedenti o alle forme di SM a più rapida evoluzione.³

Per la terapia di prima linea sono disponibili interferone β (IFN β), Glatiramer (GA) e più recentemente Teriflunomide (TER) e Dimetilfumarato; la terapia di seconda linea è rappresentata dal Natalizumab e dal Fingolimod.²

Quanto alla terapia sintomatica, essa comprende una varietà di farmaci contro la spasticità, i disturbi urinari, dell'alvo e sessuali, il dolore, la fatica, le alterazioni del tono dell'umore.

Come verrà illustrato nei seguenti paragrafi, l'elaborato di tesi si pone l'obiettivo di concentrare l'attenzione sul sintomo della spasticità e sui possibili trattamenti, in particolare sull'utilizzo della Cannabis sativa.

1.2 La spasticità da Sclerosi Multipla

Innanzitutto è opportuno capire al meglio che cosa si intenda per spasticità da Sclerosi Multipla e a tal fine vengono proposte due definizioni. Il gruppo di lavoro europeo EUSPASM definisce la spasticità come un “disordine del controllo sensomotorio secondario a lesione dei motoneuroni superiori, che si manifesta come attivazione involontaria intermittente o persistente della muscolatura”. 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”.

Come tutti i sintomi della SM, la spasticità è il risultato della degradazione della mielina e delle fibre nervose: le placche inibiscono il controllo sovraspinale dell'attività riflessa e compromettono i movimenti funzionali dei muscoli degli arti e del tronco. 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 iperiflessia, ipertono muscolare, resistenza al movimento passivo, debolezza muscolare, perdita di destrezza, alterazioni posturali, affaticamento, dolore, percezione di indolenzimento e rigidità, clonie (contrazioni ritmiche e rapide) e spasmi muscolari (movimenti involontari improvvisi, spesso dolorosi). Questi segni e sintomi causano disabilità: difficoltà nello svolgere attività di vita quotidiane, problemi di deambulazione, di mantenimento della postura, di controllo delle funzioni vescicali e disturbi del sonno. 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.

Il trattamento della spasticità ha come scopi principali:

- alleviare dolore e fastidio
- migliorare l'uso degli arti/la destrezza
- migliorare o preservare abilità funzionali e capacità di svolgere le attività di vita quotidiana
- ridurre il carico di lavoro a chi presta assistenza⁴

Per raggiungere tali obiettivi, nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Sclerosi Multipla nella regione del Veneto, viene proposto l'algoritmo gestionale rappresentato nella figura di seguito:

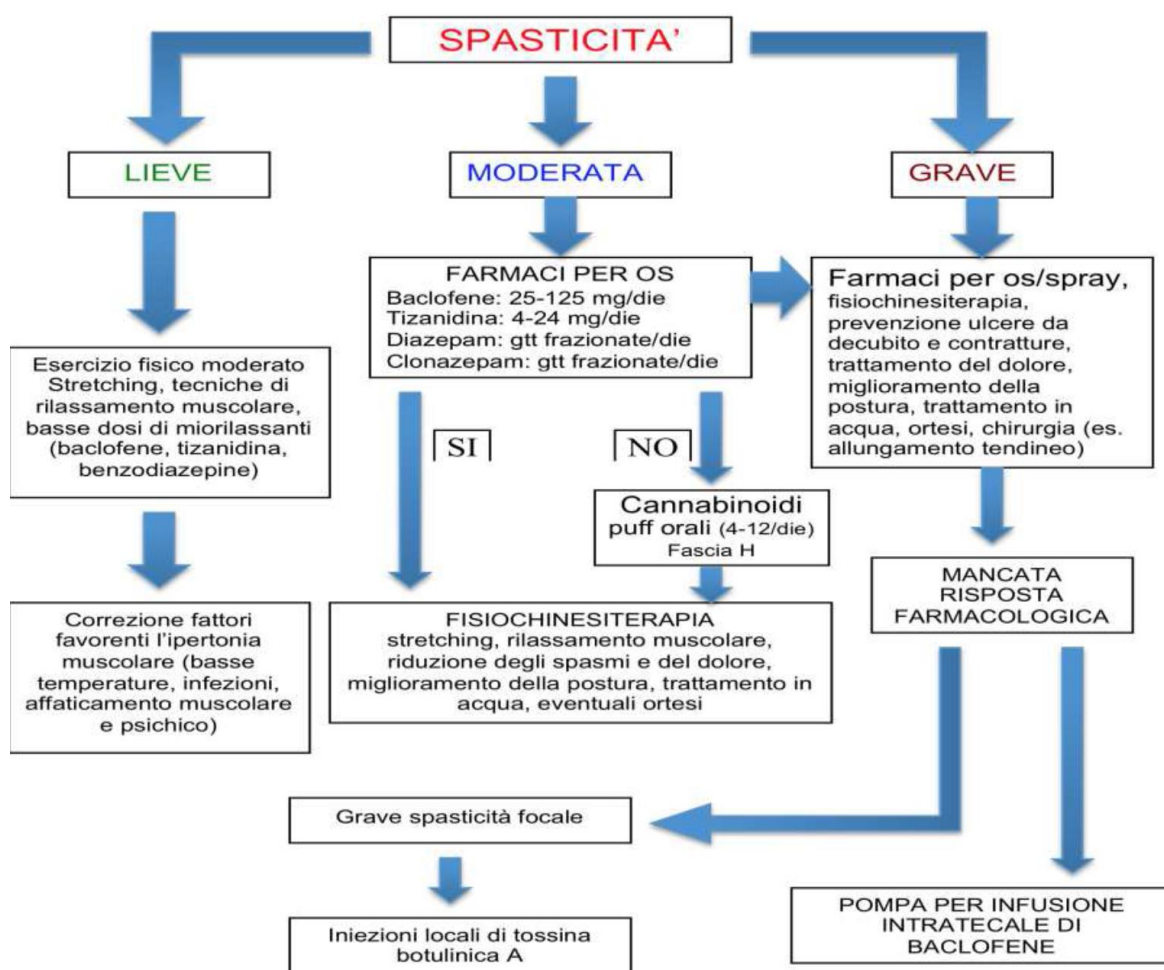


Figura 19 – “Algoritmo gestionale dei pazienti affetti da spasticità nella SM”. Tratta da: Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la sclerosi multipla nella regione del Veneto.²

Tra i farmaci antispastici, il più usato è il baclofene, miorilassante ad azione centrale. 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 e le molecole valutate non hanno prodotto benefici funzionali.

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.²

Un discorso a parte sarà riservato all'utilizzo dei cannabinoidi per il trattamento della spasticità.

1.2.1 Scale di Valutazione

Esistono diverse scale per misurare la spasticità da SM: 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. Di seguito si illustrano le più utilizzate.

- Scala di Ashworth/scala di Ashworth modificata: misura l'impressione dello sperimentatore e non del paziente e considera la rigidità solo di alcuni muscoli in un momento specifico del giorno;⁴
- 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;⁴
- Scala della Spasticità da Sclerosi Multipla (MSSS): strumento per la quantificazione dell'impatto della spasticità da parte del paziente;⁴

- Punteggio giornaliero medio dello spasmo (Daily mean spasm score): misura il numero di spasmi avvertiti dal paziente quotidianamente;⁴
- Scala di Tardieu (raramente usata oggi): valuta la resistenza al movimento passivo a velocità bassa e alta.⁴

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);⁴
- Questionari qualità di vita.⁴

Altri strumenti di valutazione del decorso della malattia nei pazienti trattati con Sativex comprendono:

- Patient's Global Impression of Change (PGIC, percezione globale del cambiamento da parte del paziente);⁴
- Physician's Carers Global Impression of Change (PGIC, CGiC, percezione globale del cambiamento da parte del medico o di chi presta assistenza).⁴

1.3 La Cannabis Sativa

Nella pianta Cannabis Sativa sono state identificate più di 400 sostanze chimiche differenti, oltre 60 delle quali appartengono alla famiglia dei cannabinoidi. I più importanti sono il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD), un cannabinoide non-psicoattivo in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale, limitandone gli effetti psicoattivi e sedativi indesiderati e contemporaneamente potenziandone gli effetti terapeutici prolungando la durata d'azione. Gli endocannabinoidi interagiscono con i recettori CB1 e CB2, molecole proteiche presenti all'interno o sulla superficie delle cellule rispettivamente nel sistema nervoso centrale (talamo e corteccia, ma anche altre strutture) e nel sistema immunitario modificando di conseguenza il comportamento di quelle cellule o la loro attività.⁵ I cannabinoidi sintetici e i fitocannabinoidi (derivate dalle piante) mimano gli effetti degli endocannabinoidi (prodotti dall'organismo stesso)⁵ regolando la trasmissione degli impulsi nervosi in alcune sinapsi delle vie nervose, in particolare 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 SM e di altri sintomi correlati come disturbi del sonno e problemi alla vescica.⁴

Nel 2005 diventò disponibile nelle farmacie canadesi il Sativex, medicinale a contenuto standardizzato di THC e CBD, ricavati da piante clonate di Cannabis Sativa, coltivate in condizione strettamente controllate.

In data 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 SM che non abbiano manifestato una risposta adeguata 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 nel mondo ed è già commercializzato in altri paesi europei, incluso Germania, Spagna e Regno Unito.⁵

Le preparazioni di Cannabis grezza da strada hanno dosaggi non controllati, elevati livelli di THC e basse concentrazioni del CBD. Inoltre, essendo fumate, sono caratterizzate dal rapido raggiungimento di picchi ematici elevati di THC. Tali condizioni aumentano il rischio di effetti psicotropi e di abuso. Invece, Sativex è commercializzato in fiale da 10 mL dotate di erogatore per la somministrazione oromucosale. Con ogni spruzzo si liberano 100 µL di spray contenenti 2,7 mg di THC e 2,5 mg di CBD, in rapporto 1:1. In seguito alla somministrazione, THC e CBD sono assorbiti e divengono rilevabili nel plasma entro 15 minuti. Un singolo spruzzo produce una concentrazione ematica di picco di THC, parametro legato alla sensazione di euforia da Cannabis, fino a 60 volte inferiore rispetto al THC aspirato con il fumo o inalato. La dose ottimale di Sativex deve essere raggiunta attraverso un periodo di titolazione protratto sino a due settimane, aumentando la dose di uno spruzzo al giorno, sino al raggiungimento dell'attenuazione ideale dei sintomi. La dose media usata è pari a otto spruzzi al giorno, ma se necessario è possibile assumere un massimo di dodici spruzzi al giorno.⁴

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.

Sulla base del PDTA, le UOC di Neurologia delle Aziende Sanitarie del Veneto devono essere in grado di garantire la somministrazione e l'attento monitoraggio del medicinale Sativex, in particolare attraverso l'intervento di un infermiere Case Manager che si occupi dell'addestramento all'autosomministrazione.

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

Al fine di raccogliere informazioni per la stesura di tale elaborato, innanzitutto è stato analizzato il contesto regionale, italiano ed internazionale riguardo ai servizi offerti alle persone affette da SM. In particolare ho considerato il centro di SM di Treviso, nonché DH del reparto di Neurologia dell'ospedale Ca' Foncello, dove ho potuto confrontarmi con due infermiere case manager per comprendere il tipo di assistenza da loro prestata ai pazienti e raccogliere del materiale cartaceo.

Successivamente, è stata fatta una ricerca on –line attraverso l'utilizzo delle seguenti parole chiave per poter analizzare i vantaggi e i limiti dell'utilizzo di cannabinoidi nel trattamento della spasticità da SM:

- Cannabis, medical marijuana, cannabinoids;
- Therapeutic use, treatment;
- Multiple Sclerosis;
- Nursing, nurse's role, nurses, nursing care, nursing assessment, case management, case manager.

E' stata condotta una ricerca utilizzando le banche dati/siti/motori di ricerca:

- Portale AIRE: sono state ricercate le parole chiavi sopraelencate nelle riviste professionali presenti presso la Biblioteca Pinali ("riviste elettroniche");
- Pubmed
- Cinahl
- Scopus
- Il sito dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla www.aism.it ;
- Google Scholar

La ricerca in Pubmed è stata effettuata digitando la stringa di ricerca: ("Cannabis"[Mj]OR "Medical Marijuana"[Mj]OR Marijuana OR Cannabis OR "Cannabinoids/therapeutic use"[Mj]OR "Dronabinol/therapeutic use"[Mj]OR "Cannabinoids"[Mh]) AND "Multiple Sclerosis"[Mj]. Oltre alle parole chiave sono stati attivati i seguenti filtri: abstract, 5 years, humans, languages (english, italian). Sono risultati 38 articoli, di cui 21 avevano il *full text* disponibile, dei quali 10 erano particolarmente pertinenti.

Nel portale AIRE del sistema bibliotecario elettronico dell'Università degli studi di Padova, è stata selezionata la modalità "ricerca veloce" e utilizzata la stringa di ricerca

“Multiple Sclerosis AND Cannabinoids”: in particolare, in Scopus sono stati ottenuti 368 articoli, dei quali 143 nella sezione *review*. Sono stati esclusi molti articoli sulla base della lettura dell’*abstract*, sono stati eliminati alcuni articoli in quanto doppi ed altri in quanto non era disponibile il *full text*. Alla fine sono stati selezionati 4 articoli.

Dalla lettura degli articoli ho analizzato alcuni studi randomizzati e clinici dai quali ho ricavato le caratteristiche principali, i punti di forza e le criticità emerse dall’utilizzo di cannabinoidi nel trattamento della spasticità da SM.

Dalla ricerca è emerso che vi è una maggioranza di studi clinici controllati randomizzati (*randomized controlled trial, RCT*) rispetto a revisioni sistematiche, questo perché, essendo un argomento recente, gli studiosi sono intenti a raccogliere più dati possibili per poi produrre, in seguito, revisioni sistematiche.

Riguardo al ruolo dell’infermiere nell’assistenza al paziente che assume farmaci a base di cannabis sativa per il trattamento della spasticità da SM a livello teorico, nella ricerca online, si sono ottenuti scarsi risultati poiché i dati non erano particolarmente specifici e pertinenti. Invece, nella realtà ho potuto constatare che l’infermiere ha il ruolo fondamentale di case manager, descritto nel quarto capitolo del presente elaborato. Dunque, per documentare quanto di infermieristico vi sia in tale argomento, sono state illustrate le diagnosi infermieristiche che il paziente in trattamento con cannabis sativa presenta.

Per maggiori dettagli si veda il report di ricerca nell’Allegato 1.

CAPITOLO 3: RISULTATI DELLA RICERCA

3.1 Efficacia

Numerosi studi hanno fornito evidenze a conferma dell'efficacia dei cannabinoidi nei pazienti con spasticità associata a SM. In una sperimentazione clinica randomizzata controllata vs placebo della durata di 12 settimane, è risultato che Sativex induce una riduzione maggiore o uguale del 30% del punteggio NRS relativo alla spasticità in un numero significativamente maggiore di pazienti rispetto al placebo, risultato analogo a quello osservato per la qualità del sonno. La soglia di miglioramento pari al 30% era considerata clinicamente rilevante dai medici specialisti coinvolti nello studio.⁶

Le linee guida dell'American Academy of Neurology affermano che i clinici potrebbero proporre l'estratto di Cannabis standardizzato ad uso orale ed in particolare il THC per ridurre la spasticità e il dolore (escluso dolore neuropatico centrale) e spiegare che il beneficio può essere mantenuto per un anno. Tali sostanze però, non hanno un effetto rilevante nella riduzione del tremore, dunque i clinici potrebbero scegliere di non offrire Sativex ai pazienti per la cura di tale sintomo. Sativex è efficace anche per ridurre gli episodi di incontinenza vescicale, ma è probabilmente inefficace nel ridurre la spasticità oltre le sei settimane e gli episodi di incontinenza vescicale oltre le dieci settimane.⁷

Da una revisione sistematica di un RCT che ha esaminato l'uso di cannabinoidi nel trattamento del dolore cronico non correlato a cancro è emerso che il dolore è una rilevante conseguenza della spasticità: lo studio ha coinvolto l'uso di Sativex per il trattamento del dolore neuropatico nella SM ed ha dimostrato una riduzione del dolore rispetto al placebo a dieci settimane; tuttavia a 14 settimane, il punteggio del dolore non differiva tra il gruppo in trattamento e il gruppo placebo. Comunque, conseguentemente alla riduzione del dolore, vi è stato un miglioramento anche della rigidità muscolare e dei disturbi del sonno. La valutazione dell'efficacia dei cannabinoidi nel sollievo del dolore è una decisione informata tra il paziente e l'assistente sanitario.⁸

Una revisione di letteratura sul dolore da SM, riporta i seguenti dati: si stima che il dolore sia vissuto dal 75% dei pazienti con SM ed in qualsiasi punto di decorso della malattia. Quasi il 30% del consumo totale di farmaci per la SM viene utilizzato per curare tale sintomo ma, allo stesso tempo, i pazienti riferiscono una scarsa soddisfazione di gestione del dolore che influisce negativamente sull'umore, sulla partecipazione alla vita familiare e

lavorativa e, dunque, sulla qualità di vita della persona. A causa del dolore, la persona talvolta arriva ad essere costretta in carrozzina. L'agire con cannabinoidi sulla spasticità che è la causa del dolore, costituisce un successo di gestione di quest'ultimo ed in generale un miglioramento della qualità di vita degli utenti.⁹

Anche gli assistenti sanitari dei pazienti in trattamento con Sativex hanno riferito miglioramenti dello stato funzionale degli utenti e dunque un miglioramento della qualità della propria vita.⁴

Altri sintomi della SM migliorati in trattamento con Sativex sono affaticamento e spasmi. Tuttavia, in alcuni casi tale farmaco ha indotto, rispetto al placebo, una tendenza inequivocabile all'aumento della forza muscolare nelle gambe, di conseguenza la riduzione della spasticità non è stata ottenuta a fronte di un aumento della debolezza.⁴

Un RCT condotto per 36 mesi ricorda che i cannabinoidi non hanno un complessivo effetto sulla progressione della SM.¹⁰

Il limite di questi studi sta nella breve durata, dunque manca un monitoraggio dei pazienti per fare delle considerazioni sulla sicurezza dell'utilizzo di Sativex a lungo termine^{8;11}.

Uno studio a lungo termine ha fornito la possibilità di osservare la sicurezza, la tollerabilità ed il cambiamento dell'effetto di Sativex ad uso cronico. Ne è risultato che i dati di tollerabilità e di efficacia supportano l'uso continuo del farmaco per un periodo che si avvicina ai due anni. Inoltre, i pazienti non sviluppano tolleranza a Sativex.¹²

In pazienti rimasti in trattamento per almeno un anno il punteggio VAS è rimasto costante e di conseguenza è stato mantenuto il miglioramento significativo rispetto ai valori del periodo iniziale. Pertanto, i soggetti che hanno beneficiato di un'attenuazione dei sintomi associati alla spasticità nelle prime dieci settimane di trattamento hanno mantenuto il miglioramento a lungo termine. L'interruzione del trattamento con Sativex ha peggiorato la spasticità nella maggior parte dei pazienti.⁴

3.2 Eventi avversi

Quanto agli effetti collaterali, c'è da ricordare che vi è un'importante differenza tra la Cannabis grezza da strada contenente elevati livelli di THC ed il farmaco a base di Cannabis Sativa standardizzata, ossia a qualità e dosaggio controllati. Infatti, quando si sente parlare di Cannabis, vi è la tendenza a generalizzare. Inoltre, va fatta una distinzione per quanto riguarda la modalità di assunzione: la Cannabis fumata comporta picchi ematici elevati di THC rispetto al farmaco assunto attraverso la mucosa orale.⁸

Le linee guida dell'*American Academy of Neurology* affermano che i cannabinoidi sono in genere ben tollerati ma sono stati segnalati alcuni effetti indesiderati gravi. Alcuni studi, infatti hanno riportato morti a causa di polmonite. Comunque, nella maggior parte dei casi, non è stata notata nessuna variazione significativa rispetto a segni e sintomi urologici, valori ematologici, funzionalità cardiaca e parametri vitali.⁷

Nella maggior parte dei casi gli eventi avversi erano di entità da lieve a moderata e si sono risolti rapidamente. Gli eventi avversi più comuni (incidenza pari o superiore al 10%) sono stati capogiri e affaticamento⁷ insorti tendenzialmente durante le prime quattro settimane di trattamento. L'incidenza degli eventi avversi è diminuita in seguito all'introduzione di un periodo di aggiustamento posologico. Sativex non sembra causare gli effetti collaterali comunemente associati al consumo di Cannabis a scopo ricreativo.⁴

Nelle linee guida sopra citate e in una revisione sul ruolo dei cannabinoidi nella SM è spiegato che fra i disturbi comuni, per quanto riguarda l'apparato gastrointestinale, emergono costipazione, diarrea, secchezza delle fauci, sindrome della bocca bruciante, ulcere della bocca, nausea, fastidio orale, dolore orale, vomito; tra i disturbi del metabolismo e della nutrizione abbiamo anoressia (compresa perdita di appetito) e maggiore appetenza.^{7;13} Possono verificarsi anche astenia, vertigini, visione annebbiata, cadute, dolore ed irritazione nel sito di applicazione, senso di anormalità, senso di ubriachezza, malessere.^{4;13}

Infine, tra gli effetti collaterali non comuni vi sono: mialgia, convulsioni, disidratazione, cistite emorragica,⁷ faringite, palpitazioni, tachicardia, ipertensione, irritazione della gola, dolori addominali, discolorazione della mucosa orale, esfoliazione della mucosa orale, stomatite, discolorazione dentale.⁴

Nel trattamento a lungo termine gli eventi avversi più frequentemente osservati sono stati i seguenti: capogiri, affaticamento, diarrea, nausea, dolore al cavo orale, cefalea e sonnolenza.^{4;8}

Alcuni pazienti hanno segnalato la comparsa di eventi avversi compatibili con una compromissione delle funzioni cognitive, con sintomi di entità da lieve a moderata nella maggior parte dei casi. Gli eventi avversi neurologici insorti sono stati: disturbi dell'attenzione, compromissione dell'equilibrio e della coordinazione motoria, disartria, compromissione della memoria, letargia, amnesia^{7;8;13}, diminuita velocità di elaborazione e percezione visuo-spaziale.¹⁴ Ne consegue che un uso di marijuana potrebbe raddoppiare il

rischio di causare incidenti stradali per coloro che la assumono e notevoli problemi nelle relazioni sociali, a scuola, al lavoro. Quanto alle funzioni cognitive, un'attenzione particolare va prestata ai giovani che hanno un Sistema Nervoso non pienamente sviluppato e nei quali l'assunzione di marijuana ha mostrato un cambiamento strutturale del cervello.¹⁵ Infatti, l'uso di Sativex non è raccomandato nei bambini o adolescenti al di sotto di 18 anni di età.⁴

Da uno studio è emersa una significativa riduzione dell'apprendimento nei pazienti con SM che avevano ricevuto estratti di cannabis rispetto al gruppo placebo.^{7;13}

Da uno studio a lungo termine, in cui i pazienti hanno assunto Sativex per 50 settimane, oltre che un miglioramento della spasticità per la maggior parte dei pazienti, sono emersi effetti collaterali quali vertigini, capogiri ed affaticamento muscolare ma non sono comparsi disturbi cognitivi.⁶

Gli eventi avversi psichiatrici rilevati sono stati disorientamento, euforia, depressione, dissociazione ed insonnia fra i comuni, mentre allucinazioni, illusioni, paranoia, idee suicide e percezione delirante fra i meno comuni.⁸ Tuttavia, gli effetti si sono dimostrati tutti correlati alla dose, evitabili con una lenta titolazione e reversibili.¹³ Come conseguenza a tali eventi avversi, in alcuni casi non è stata adottata alcuna misura, in altri la dose è stata ridotta, in altri ancora il trattamento è stato sospeso temporaneamente e, infine, ancora in altri la terapia è stata interrotta definitivamente. La sospensione della somministrazione ha portato alla risoluzione completa dell'evento. Comunque, nel complesso, non vi sono evidenze di un rischio neuropsichiatrico/cognitivo a lungo termine e/o irreversibile correlato all'uso di Sativex.

Il trattamento con Sativex non è associato a fenomeni di tolleranza (ovvero alla necessità di aumentare la dose necessaria per preservare nel tempo l'effetto terapeutico raggiunto), ad un uso improprio del farmaco o ad una sindrome da astinenza.⁴

Riguardo alla tollerabilità e alla sicurezza, in alcuni volontari sani che hanno ricevuto fino a 18 spruzzi di Sativex due volte al giorno, non sono state riscontrate alterazioni clinicamente rilevanti della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca, degli intervalli QTc, PR o QRS. Tuttavia, l'impiego di Sativex è sconsigliato nei pazienti con una grave malattia cardiovascolare.⁴

Prima di procedere alla prescrizione e somministrazione del farmaco, il medico raccoglie un'attenta analisi sui trattamenti precedenti e su eventuali controindicazioni quali disturbi

d'ansia, disturbi dell'umore, disturbi psicotici e disturbi da uso di sostanze già presenti. In ogni caso va valutato il rischio rispetto al beneficio. Se il medico decide di prescrivere marijuana, dovrà informare il paziente sui regolamenti giuridici da rispettare.¹⁵

Da uno studio randomizzato controllato è emerso che non c'era alcuna relazione significativa tra l'uso precedente di cannabis e l'effetto e/o la dose di Sativex sulla spasticità e/o l'incidenza di eventi avversi tipici.¹⁶

In uno studio condotto al fine di valutare il costo economico di Sativex in termini di efficacia ed eventi avversi a breve termine, è stato fatto un confronto tra Sativex ed altri tipi di trattamento per la spasticità (inclusi iniezioni di tossina botulinica e pompa intratecale di Baclofene): è emerso che con Sativex si ha un guadagno in termini di beneficio ma non a livello economico; tale farmaco non porta ad ulteriori costi di gestione per gli eventi avversi che può causare. Comunque sono necessarie ulteriori ricerche per valutare i costi di Sativex a lungo termine.¹⁷

Per maggiori dettagli si veda il report nell'Allegato 2.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

Nel fornire una valutazione critica della letteratura analizzata posso affermare che l'utilizzo di cannabinoidi, ed in particolare di Sativex, non risolve totalmente il problema della spasticità in tutte le persone con SM che presentano questo sintomo 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 rispetto ai preparati di Cannabis grezza, non è esente. Comunque, gran parte degli utenti gode dei benefici del trattamento e nel contempo il medico e/o l'infermiere gestisce gli effetti collaterali o istruisce la persona a gestirli autonomamente.

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 cannabinoidi e degli effetti collaterali ad esso associati. Invece, il punto di debolezza della ricerca sta nell'aver procurato un esiguo numero di risultati specifici al ruolo dell'infermiere.

4.1 Il ruolo dell'infermiere nell'assistenza al paziente in trattamento con cannabinoidi

In merito alla figura infermieristica, come già accennato, il ruolo degli infermieri nei centri di SM riprende per molti tratti le funzioni dell'infermiere *case manager*, ossia un professionista che fornisce e/o coordina i servizi sociali e sanitari, per una gestione clinica di un *target* di popolazione di utenti (in questo caso di utenti con SM) dall'ammissione alla dimissione, creando un modello unico di assistenza centrato sul singolo paziente.¹⁸

Le competenze cliniche dell'infermiere *case manager* sono:

- la comprensione del modello organizzativo assistenziale;
- la conoscenza di una specifica popolazione di utenti;
- le diagnosi cliniche correlate e i trattamenti medici;
- le conoscenze sulla gestione delle risorse, l'uso di protocolli etc.;
- il riconoscimento della continuità assistenziale.¹⁸

Invece, i ruoli del case-manager sono:

- clinico: segue il giro visita e provvede alle cure dirette;
- manager: determina con il gruppo gli obiettivi, gestisce la degenza e guida l'assistenza;
- coordinatore: coordina l'assistenza dall'ammissione al follow-up a domicilio;
- educatore: sia per l'equipe assistenziale che per il paziente e la sua famiglia.

Inoltre, l'infermiere *case manager* contribuisce a migliorare la qualità della vita del paziente, rilevando e sviluppando le capacità residue per aumentarne l'autonomia e deve possedere grandi abilità nel comunicare e nel negoziare con più figure professionali e non.

Il case-manager ha numerosi vantaggi:

- è centrato sui bisogni del paziente e della famiglia;
- fornisce risultati di cura di qualità;
- aumenta la soddisfazione del paziente;
- minimizza la frammentazione della cura con il coordinamento;
- promuove l'efficienza delle cure;
- utilizza e coordina gruppi assistenziali multidisciplinari;
- rappresenta una fusione dei risultati clinici ed economici;
- può essere un efficace strumento di marketing per gli enti sanitari.¹⁸

Per capire con quali modalità l'infermiere debba agire nei confronti della tipologia di paziente quivi trattata, è utile citare alcuni articoli selezionati dal Codice Deontologico dell'infermiere¹⁹:

- ❖ 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 ed educativa.
- ❖ Articolo 5- Il rispetto dei diritti fondamentali dell'uomo e dei principi etici della professione è condizione essenziale per l'esercizio della professione infermieristica.
- ❖ 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.

Quando i pazienti scelgono di seguire il trattamento con cannabinoidi per la gestione dei sintomi, innanzitutto l'infermiere ha la responsabilità professionale²¹ di rispettare e supportare la loro decisione di utilizzare la Cannabis a scopo medico. Inoltre, è importante che l'infermiere, assieme al medico, si assicuri che l'utente sia informato riguardo agli aspetti fisiologici, psicologici, farmacologici e legali che il trattamento comporta.¹¹

Nella realtà, in particolare in quella osservata al Centro di diagnosi e cura della SM, nel Day Hospital dell'Unità Operativa di Neurologia dell'ospedale Ca' Foncello di Teviso, quotidianamente l'infermiere assiste gli utenti nella gestione degli effetti collaterali del Sativex.

All'inizio del trattamento viene illustrato al paziente in che cosa consiste il periodo di titolazione e come procedere, spiegando che, qualora dovessero presentarsi effetti collaterali non gravi, è opportuno diminuire la dose riducendo il numero di spruzzi giornalieri. Molto spesso però, gli utenti contattano l'infermiere del DH al presentarsi degli effetti collaterali che nella maggior parte dei casi consistono in capogiri, affaticamento e difficoltà di concentrazione. In tali situazioni è l'infermiere a ricordare all'utente dell'opportuna riduzione della dose spigandone le modalità.

La diagnosi infermieristica per la quale l'infermiere del DH deve più spesso intervenire è la "compromissione della mucosa orale". 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 collutori 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 e bere in abbondanza;
- ✓ evitare cibi molto speziati, salati, piccanti o acidi.²²

Quanto alle possibili diagnosi infermieristiche "rischio di cadute" e "fatigue" (quest'ultima

comprendente le caratteristiche definenti di percepito bisogno di maggiore energia per svolgere i compiti abituali e la compromissione della capacità di concentrazione) si procede alla diminuzione della dose come sopra descritto. Comunque, quanto alla “fatigue”, l’infermiere può suggerire al paziente di pianificare le attività della giornata in base alle auto-somministrazioni di Sativex e alle priorità.

La persona alla quale è stato prescritto l’utilizzo di Cannabis Sativa per trattare la spasticità da SM potrebbe presentare 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:

- ✓ innanzitutto chiarisca eventuali concetti errati, spiegando che si tratta di una cura prescritta dal medico;
- ✓ mantenga il contatto con la persona ad esempio attraverso colloqui telefonici, la incoraggi ad esprimere i suoi sentimenti, pensieri, preoccupazioni riguardo al trattamento.²²

Dunque l’infermiere del servizio svolgerà a tutti gli effetti il suo lavoro con modalità organizzative di *case management*; 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 cannabinoidi, 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M. Sclerosi multipla, attualità e prospettive. Elsevier, 2011.
2. 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.
3. 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.
4. Monografia di prodotto. Sativex nella spasticità da sclerosi multipla. Almirall, 2013.
5. <http://www.aism.it> (Sito dell' AISM: Associazione Italiana Sclerosi Multipla).
6. 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.
7. Yadav V, Bever C, Bowen J, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology, 2014.
8. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. J. Neuroimmune Pharmacol, March 2015, invited review.
9. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. Published online: 19 December 2012, Curr Neurol Neurosci Rep 2013.
10. Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. On behalf of the CUPID investigator group, Lancet Neurol 2013.
11. Russo M, Calabrò RS, Naro A, Sessa E, Rifichi 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.
12. 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.
13. Zajicek JP, Apostu VI. Role of Cannabinoids in Multiple Sclerosis. Clinical Neurology Research Group, Peninsula College of Medicine and Dentistry,

Plymouth. Review, 2011.

14. Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. From the University of Toronto, 2011.
15. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems. Clinical review, 2015.
16. Wright S, Duncombe P, Altman DG. Assessment of blinding to treatment allocation in studies of a cannabis-based medicine (Sativex) in people with multiple sclerosis: a new approach. *Trials* 2012.
17. Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex) for spasticity in multiple sclerosis. *Pharmacoeconomics* 2012, Adis 2012 Springer International Publishing AG.
18. <http://www.sigg.it/diapositive52/nursing/03sangiorgi.pdf>
19. 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 Ispasvi riunito a Roma nella seduta del 17 gennaio 2009.
20. Green AJ, De-Vries K. Cannabis use in palliative care – an examination of the evidence and the implications for nurses. *Journal of Clinical Nursing*, 2010.
21. Decreto Ministeriale 14 settembre 1994, n.39, Gazzetta Ufficiale 9 gennaio 1995 n.6. Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere. Testo aggiornato al 15 dicembre 2005.
22. Carpenito LJ – Moyet. *Diagnosi Infermieristiche, applicazione alla pratica clinica*, casa editrice ambrosiana, 5^a edizione settembre 2010.

ALLEGATI

Allegato 1

BANCA DATI	STRINGA	N. ARTICOLI	ARTICOLI SELEZIONATI
PUBMED	("Cannabis"[Mj]OR "Medical Marijuana"[Mj]OR Marijuana OR Cannabis OR "Cannabinoids/therapeutic use"[Mj]OR "Dronabinol/therapeutic use"[Mj]OR "Cannabinoids"[Mh]) AND("Multiple Sclerosis"[Mj])	38	Yadav V, Bever C, Bowen J, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology, 2014.
	Filtri: Abstract; 5 years; Humans; Languages → english, italian		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.
			Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. From the University of Toronto, 2011.
			Zajicek JP, Apostu VI. Role of Cannabinoids in Multiple Sclerosis. Clinical Neurology Research Group, Peninsula College of Medicine and Dentistry, Plymouth. Review, 2011.
			Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. On behalf of the CUPID investigator group, Lancet Neurol 2013.
			Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. Published online: 19 December 2012, Curr Neurol Neurosci Rep 2013.
			Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex) for spasticity in multiple sclerosis. Pharmacoeconomics 2012, Adis 2012 Springer International Publishing AG.
			Wright S, Duncombe1 P, Altman DG. Assessment of blinding to treatment allocation in studies of a cannabis-based medicine (Sativex) in people with multiple sclerosis: a new approach. Trials 2012.
			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.
PUBMED	("Cannabis"AND "Nursing")	95	Green AJ, De-Vries K. Cannabis use in palliative care – an examination of the evidence and the implications for nurses. Journal of Clinical Nursing, 2010.
SCOPUS	"Multiple Sclerosis AND Cannabinoids"	368	Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. J. Neuroimmune Pharmacol, March 2015, invited review.
			Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems. Clinical review, 2015.
			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.
SCOPUS	"Multiple Sclerosis AND Cannabinoids AND nursing"	143	0

Allegato 2

BANCA DATI	BANCA DATI	AUTORE	ANNO	RIVISTA	TIPO DI STUDIO	LINK
Pubmed	Cannabis use in palliative care – an examination of the evidence and the implications for nurses	Green AJ, De-Vries K	2010	Journal of Clinical Nursing	review	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920073
Pubmed	Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis	Yadav V, Bever C, Bowen J, et al.	2014	American Academy of Neurology	report of the guideline	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24663230
Pubmed	Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: recent clinical trials.	Fernández O.	2014	Neurology Department and Institute of Clinical Neurosciences, Regional University Hospital, Málaga, Spain, Eur Neurol	review osservazionali	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278118
Pubmed	Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis.	Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A.	2011	University of Toronto	cross	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444900
Pubmed	Role of Cannabinoids in Multiple Sclerosis	Zajicek J, Apostu VI.	2011	Clinical Neurology Research Group, Peninsula College of Medicine and Dentistry, Plymouth	review	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323391
Pubmed	Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID)	Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, et al.	2013	CUPID investigator group, Lancet Neurol	randomised, placebo-controlled trial	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856559
Pubmed	Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment.	Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M	2013	Curr Neurol Neurosci Rep	review	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250765
Pubmed	Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex) for spasticity in multiple sclerosis.	Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K.	2012	Springer International Publishing AG	rct	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072659
Pubmed	Assessment of blinding to treatment allocation in studies of a cannabis-based medicine (Sativex) in people with multiple sclerosis: a new	Wright S, Duncombe P, Altman DG.	2012	/	rct	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046749
Pubmed	Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis	Serpell MG, Notcutt W, Collin Springer C.	2012	Verlag	rct	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878432
Scopus	Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials	Lynch ME, Ware MA	2015	J. Neuroimmune Pharmacol	review	/
Scopus	Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems	Hill KP.	2015	/	review	/
Scopus	Sativex in the management of Multiple Sclerosis-related spasticity: role of the corticospinal modulation.	Russo M, Calabrò RS, Naro A, Sessa E, Riffici C, D'Aleo G, et al.	2015	Clinical study, Hindawi Publishing Corporation Neural Plasticity	clinical study	/