

Articolo originale

Valutazione della qualità della Cannabis per uso medicinale in Olanda

Arno Hazekamp

Università di Leiden. Dipartimento di Farmacognosia, laboratori Gorlaeus, Einsteinweg 55, 2333CC Leiden, Olanda

Riassunto

Dal 2003, la Cannabis per uso medicinale è fornita in Olanda attraverso le farmacie con prescrizione medica. La coltivazione, la lavorazione ed il confezionamento della materia vegetale è realizzata seguendo protocolli farmaceutici e sotto la sorveglianza diretta dell'ufficio della Cannabis Medicinale (OMC). La qualità è garantita da regolari controlli di laboratori certificati. Tuttavia, in Olanda è tollerato il mercato illecito della Cannabis che viene distribuita nei cosiddetti “coffee-shops” i quali offrono un’ampia gamma di varietà di Cannabis ai comuni consumatori così come ai pazienti utilizzatori della Cannabis medicinale. Poiché la Cannabis è resa disponibile nelle farmacie, molti pazienti hanno operato un confronto tra il prezzo e la qualità di quella fornita dall’OMC e la Cannabis dei “coffee-shops”. Di conseguenza, il dibattito pubblico sul successo e sulla necessità del programma dell’OMC è stato sviluppato più sulle esperienze personali, piuttosto che su dati scientifici. L’opinione generale dei consumatori è che la Cannabis dell’OMC sia più costosa, senza alcuna evidente differenza della qualità.

Questo studio è stato realizzato per evidenziare le molte differenze qualitative che possono esistere fra la Cannabis per uso medicinale ottenuta da fonti ufficiali e da quelle illecite. I campioni di Cannabis di origine illecita sono stati ottenuti dai “coffee-shops” scelti casualmente e sono stati confrontati con la Cannabis medicinale ottenuta dall’OMC in una serie di analisi convalidate. Molti campioni ottenuti dai “coffee-shops” contenevano meno peso di quanto era previsto e tutti sono risultati contaminati da batteri e da funghi. Nessuna differenza evidente è stata rilevata tra i campioni analizzati per quanto riguarda il contenuto di cannabinoidi o di umidità. I risultati ottenuti indicano che la Cannabis medicinale offerta attraverso le farmacie è più garantita e più sicura per la salute degli pazienti utilizzatori di Cannabis.

Parole chiave: Cannabis medicinale, controllo di qualità, confronto, Olanda, Ufficio della Cannabis medicinale, coffee-shops.

Questo articolo può essere scaricato, stampato e liberamente distribuito per scopi non commerciali, purché il lavoro originale sia correttamente citato (vedi sotto per informazioni sul copyright). Disponibile online su www.cannabis-med.org

Indirizzo dell'autore: Arno Hazekamp, ahazekamp@rocketmail.com

Introduzione

L'uso della Cannabis medicinale sempre più si sta trasformando in un argomento di pubblica discussione in un numero crescente di paesi di tutto il mondo. La convenzione per le sostanze stupefacenti delle Nazioni Unite (1961), che è stata seguita da una serie di trattati complementari e la legislazione internazionale è stata un ostacolo importante al progresso in questo settore

per parecchie decenni. Tuttavia, negli ultimi anni ci sono stati alcuni sforzi seri per riportare la Cannabis nuovamente nell’ambito della ricerca scientifica, clinica e consentire il relativo impiego da parte dei pazienti interessati. Alcune iniziative sono state prese per decriminalizzare l’impiego terapeutico della Cannabis nel Regno Unito ed in Svizzera e sforzi concreti sono stati avviati per consentire ai pazienti l'accesso diretto alla Cannabis di elevata qualità, o ai suoi deri

vati sotto forma di estratti standardizzati, come in Spagna ed in Canada.

L'Olanda è stato il primo paese al mondo a fornire la Cannabis come droga vegetale disponibile nelle farmacie a seguito della prescrizione medica per trattare diverse classi di pazienti. Dal settembre 2003 le farmacie distribuiscono la Cannabis medicinale ai pazienti con prescrizione. Ai medici olandesi è permesso prescrivere la Cannabis per trattare una serie di patologie (vedere di seguito). Come orientamento generale, la Cannabis dovrebbe essere prescritta solo dopo che i trattamenti convenzionali provati si sono dimostrati inefficaci. Come tale, la Cannabis è impiegata efficacemente come farmaco di ultima scelta. Per la situazione unica e liberale dell'Olanda nei riguardi delle leggi sulla droga, un mercato illecito della Cannabis può essenzialmente competere apertamente con le farmacie. Gli utenti che impiegano la Cannabis medicinale confrontano ovviamente entrambe le fonti di approvvigionamento in termini di qualità, effetto medicinale e prezzo. Quindi non è sorprendente che le opinioni circa la qualità e l'efficacia della Cannabis fornita dallo Stato sia stata oggetto di discussione sui mezzi di informazione.

A causa della popolarità dell'argomento della Cannabis, le opinioni circa il prodotto fornito dalle farmacie ha trovato rapidamente l'attenzione del grande pubblico ed è risultato evidente che una larga parte degli utilizzatori della Cannabis terapeutica non è stata pienamente soddisfatta dal prodotto fornito. Un gruppo di gestori di "coffeeshops" (vedere di seguito) ha persino iniziato una campagna per promuovere la qualità del loro materiale facendo diretta concorrenza alla Cannabis della farmacia. Tuttavia, tali opinioni ed iniziative sono state basate generalmente su valutazioni e giudizi soggettivi emessi da un gruppo di utenti autorevoli ed esperti. Ovviamente, questo dibattito basato su opinioni ha complicato la valutazione oggettiva dell'introduzione della Cannabis medicinale in Olanda e ha mostrato chiaramente la necessità di riportare la discussione di questo argomento sul piano strettamente scientifico.

La ricerca qui presentata vuole confrontarsi con i messaggi apparsi sui mezzi di informazione circa l'insoddisfazione di alcuni utenti per la Cannabis medicinale offerta dall'ufficio per la Cannabis medicinale. Questo tipo di Cannabis è stata a più riprese dichiarata essere troppo debole, troppo potente o troppo asciutta. Secondo il parere di alcuni pazienti, la Cannabis "ufficiale" non funziona, o agisce in un modo molto diverso da quella a cui sono abituati ad utilizzare. Altri consumatori sono diffidenti a causa del trattamento di irraggiamento con raggi gamma subito dalla Cannabis medicinale, che viene normalmente fatto per sterilizzarla. Il reclamo più frequente, tuttavia, interessa il prezzo più elevato. Per rispondere a questi reclami, abbiamo esaminato i campioni ottenuti da "coffeeshops" scelti casualmente, mediante le analisi quantitative e microbiologiche convalidate che sono regolarmente adottate per il controllo di qualità della Can-

nabis medicinale in Olanda. I dati ottenuti sono stati confrontati con quelli del prodotto contemporaneamente fornito dalle farmacie. Le analisi della Cannabis medicinale valutata in questo studio è descritta nella monografia olandese ufficiale per la Cannabis medicinale.

I risultati presentati in questo lavoro sono intesi a dare un contributo alla discussione circa la necessità o il vantaggio di seguire una politica centralizzata per la produzione e la distribuzione della Cannabis medicinale. Speriamo che possa anche aiutare gli utenti della Cannabis medicinale a fare una scelta bene informata per la selezione della loro medicina.

Politica olandese sulla droga

Nell'attuale situazione dell'Olanda, i pazienti che usano la Cannabis medicinale possono ottenere la Cannabis da due fonti distinte: senza formalità, attraverso il mercato illegale e formalmente dalle farmacie. Per capire le scelte che questi malati devono fare per decidere fra queste due fonti, è importante avere una chiara comprensione circa la politica olandese sulla droga e con particolare riguardo alla Cannabis.

I principi di base della politica olandese sulle droghe in gran parte sono stati formulati nella metà degli anni settanta. La politica non è moralizzatrice, ma è basata sul presupposto che l'uso della droga è un fatto innegabile e deve essere affrontato quanto più possibile in modo pratico. L'obiettivo più importante di questa politica è quindi di impedire o limitare i rischi ed il danno connessi con l'uso della droga, sia per il consumatore che per la società. Per raggiungere questo scopo, il ministero della sanità ha la responsabilità di coordinare la politica sulle droghe.

La pietra angolare di questa politica è la legge conosciuta come la legge dell'oppio, che è basata su due fondamentali principi. In primo luogo si distingue fra i tipi differenti di droghe in base alla loro pericolosità (prodotti della Cannabis da una parte e le droghe che rappresentano un rischio "inaccettabile,, d'altra). Con i termini droghe leggere e droghe pesanti si fa riferimento a questa distinzione. Secondariamente, la legge differenzia in base alla natura dell'offesa, quale la distinzione fra il possesso di piccole quantità di droghe destinate ad uso personale ed al possesso destinato allo spaccio. Il possesso fino a 30 grammi di Cannabis è un reato minore, mentre, il possesso di più di 30 grammi è un crimine grave. L'uso in se della droga non è un reato. Questo metodo offre la possibilità per seguire una politica equilibrata con l'applicazione selettiva del diritto penale.

Il commercio di piccole quantità di Cannabis, attraverso le attività conosciute come "coffeeshops", è tollerato (condonato) con regole rigorose. In Olanda ci sono attualmente circa 700 "coffeeshops", in maggioranza situati nelle città più grandi. La tolleranza è uno strumento tipico della politica olandese che è basata sulla pressione da parte del controllore pubblico per prevenire la reiterazione dei reati. Questo principio è formulato nella legge ed è denominato "il principio

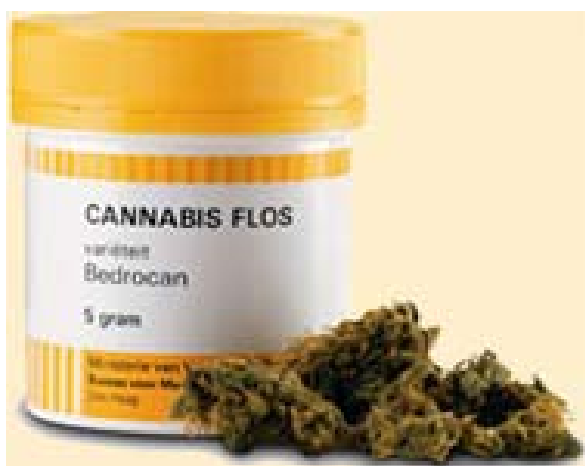


Figura 1: E' attualmente ottenibile nelle farmacie olandesi la confezione da 5 grammi di Cannabis grado medicinale. Ci sono normalmente due varietà disponibili; quella mostrata è la varietà 'Bedrocan' che ha un contenuto medio di THC del 18%. (Non è presentata la varietà 'Bedrobinol' che ha un contenuto medio di THC del 13%).

dell'opportunità,.. Il traffico su scala ridotta effettuato nei "coffeshops" è così un'offesa da un punto di vista legale, ma in determinate circostanze non è perseguito. Queste circostanze sono: nessuna pubblicità, nessun vendite di droghe pesanti, nessun fastidio causato al vicinato, vietata l'entrata e la vendita ai minori (sotto l'età di 18 anni) e nessuna vendita che superi i 5 grammi di Cannabis per singolo scambio. La quantità complessiva detenuta dal "coffeeshop" non deve superare i 500 grammi.

Se queste regole sono violate, l'esercizio commerciale può essere chiuso dalle autorità comunali. L'idea seguita dalla politica dell'Olanda nei riguardi dei "coffeeshops" è quella della riduzione del danno. Questo è basato sul presupposto che se il piccolo traffico e l'uso personale della Cannabis non sono puniti in determinate circostanze, i consumatori che sperimentano la droga, che sono principalmente giovani, non sono criminalizzati (non vengono inclusi nel casellario giudiziario) e non saranno costretti a frequentare ambienti criminali in cui è molto più alto il rischio di essere spinti a provare droghe più pericolose come l'eroina. Si crede diffusamente che in Olanda le droghe siano legalmente disponibili e non si facciano sforzi per combattere il sistema che alimenta il mercato della droga. Niente di questo corrisponde al vero. E' continua ed intensa la cooperazione fra il sistema preposto alla cura della tossicodipendenza, le autorità giudiziarie e gli amministratori pubblici. Ad eccezione della Cannabis venduta su scala ridotta nei "coffeeshops", tutte le forme di spaccio e di produzione delle altre droghe ha elevata priorità di interesse. La polizia ed i funzionari di dogana sequestrano regolarmente grandi quantitativi di droghe e collaborano molto efficacemente con altri paesi nella lotta contro il crimine organizzato. Solo nel 2000 circa 40.000 chilogrammi di Cannabis e circa 660.000 piante di marijuana sono stati sequestrati e 1372 coltivazioni sono state distrutte.

La tolleranza non significa che i fumatori della Cannabis possono fumare ovunque al di fuori di un "coffeeshop". Anche se nessuna norma scritta proibisce di fumare la Cannabis nei locali pubblici, quali i bar, i ristoranti o i corridoi di teatri, quasi nessuno lo fa. A chi infrange questa regola non viene applicata alcuna sanzione, ma alla persona è probabile gli venga chiesto, dal personale di controllo, di spegnere la sigaretta. L'assenza di regole scritte per l'uso della Cannabis ha dato peso a norme informali e la loro adozione ed efficacia è un aspetto della politica olandese sulla droga che è spesso sottovalutata e difficile da comprendere da parte dei visitatori stranieri. Per esempio, i turisti che visitano Amsterdam fanno comunemente l'errore di pensare che possono fumare Cannabis "dappertutto,..". Deve essere chiaro che la maggior parte della popolazione olandese, particolarmente gli anziani, non ha consumato mai la Cannabis e non conosce molto circa le regole o le abitudini che la riguardano. È in questa situazione complessa, tra le regole scritte e non scritte, che i consumatori olandesi di Cannabis medicinale devono fare la loro scelta su come ottenere la loro medicina.

Cannabis medicinale in Olanda

Il ministro della salute Els Borst (1994-2002) ha recepito il fatto che un gruppo considerevole di persone stava utilizzando la Cannabis ottenuta attraverso i "coffeeshops" per scopi terapeutici. Tuttavia, la situazione non ufficiale rendeva impossibile dare tutte le garanzie sulla qualità, sulla consistenza o sull'origine della Cannabis distribuita attraverso i "coffeeshops". Per fornire a questi pazienti una fonte sicura e certa di Cannabis di alta qualità, l'ufficio della Cannabis medicinale (OMC) è stato aperto nel marzo 2000 ed ha cominciato ad operare come agenzia nazionale dal 1° gennaio 2001. L'OMC è l'organizzazione del governo olandese che è responsabile della produzione della Cannabis per gli scopi medici e scientifici. Tiene il monopolio in Olanda per l'importazione, l'esportazione, il commercio all'ingrosso delle preparazioni di questo tipo di Cannabis a nome del Ministero della salute, del benessere e dello sport ed è notificata all'International Narcotics Control Board (INCB) in Vienna. Le Nazioni Unite sulla base della convenzione relativa alle sostanze stupefacenti precedentemente accennata obbliga l'Olanda ad organizzare il relativo ufficio in questo modo.

Dopo un periodo iniziale di preparazione, la Cannabis medicinale è stata resa disponibile, solo dietro prescrizione medica, nelle farmacie olandesi, a partire dal settembre 2003. I pazienti potenziali devono essere visitati da un medico professionista (solitamente il loro medico generico), che può concedere l'approvazione per l'uso della Cannabis mediante ricetta medica.

Sulla base della disponibilità e della qualità dei dati clinici e della letteratura scientifica, è stata fatta dall'OMC una selezione delle indicazioni per il trattamento con la relativa Cannabis medicinale. Questi sono: nausea e perdita di appetito derivato dalla terapia con chemioterapia, con radioterapia o per la terapia

anti-HIV; trattamento palliativo per cancro ed i pazienti con HIV; contro la spasticità ed il dolore associato alla sclerosi multipla, alle lesioni del midollo spinale; per il dolore neurogenico cronico; e tic fisico o verbale causato dalla sindrome di Tourette. Tuttavia, ai professionisti medici, se lo ritengono necessario, è permesso prescrivere la Cannabis in casi selezionati, pure per diverse indicazioni.

La Cannabis medicinale è distribuita sotto forma di materiale vegetale secco costituito da cime fiorite di piante femminili ed è prodotta da un coltivatore autorizzato ('Bedrocan' BV, Veendam, Olanda). Le piante sono coltivate in ambiente artificiale secondo la guida di riferimento che è stata derivata dalle regole generali per le produzioni vegetali emanate dal gruppo di lavoro sui prodotti medicinali e dei prodotti erboristici dell'agenzia europea di valutazione dei farmaci (EMA) [3]. Le specifiche dettagliate per la produzione della Cannabis medicinale possono essere trovate sul sito dell'OMC [15].

Materiali e metodi

Cannabis medicinale dell'OMC

Attualmente, sono disponibili due varietà differenti di Cannabis nelle farmacie olandesi: 'Bedrocan', contenuto medio di THC pari al 18% (intervallo: 15.5-21.0%) e 'Bedrobinol', contenuto medio di THC uguale al 13% (intervallo: 11.0-14.8%). Il prodotto finale è confezionato e distribuito in recipienti di plastica sigillati nelle quantità di 5 grammi (figura 1). Per questo studio, due pacchetti originali preparati per la farmacia (totale 10 grammi) di ogni varietà sono stati ottenuti dall'OMC.

Campionamento della Cannabis

Per eseguire un esperimento statisticamente accettabile sulla qualità della Cannabis ottenuta dai "coffeeshops" sono stati visitati dieci esercizi differenti. Questi sono stati selezionati a caso ed in maniera indipendente dal programma Intraval (Groningen/Rotterdam, Olanda). Inoltre, è stato incluso nello studio un campione ottenuto da una fondazione olandese non ufficialmente riconosciuta, specializzata nella fornitura della Cannabis ai pazienti, per un totale di 11 provenienze da cui i campioni sono stati raccolti. Per garantire che queste fonti rimanessero anonime, i campioni sono stati identificati soltanto dalle lettere (A-K). Per evitare lunghi spostamenti, sono stati visitati soltanto i "coffeeshops" situati nell'ovest e nel centro dell'Olanda (le province di Zuid-Olanda, Noord-Olanda ed Utrecht). Circa il 70% dei "coffeeshops" olandesi sono situati in questa regione che è la più densamente popolata [18]. La persona che ha visitato i "coffeeshops" per l'acquisto dei campioni ha finto di essere un parente di un paziente che soffriva di sclerosi multipla ed ha chiesto il tipo di Cannabis più adatto per questa patologia. La Cannabis consigliata è stata perciò comprata (10 grammi) per la realizzazione dello studio.

Determinazione dell'umidità e della composizione di cannabinoidi

Per confrontare l'efficacia, i campioni sono stati analizzati in HPLC per determinare il contenuto di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) ed il relativo precursore, acido tetraidrocannabinolico (THCA). Per le analisi, abbiamo usato il metodo HPLC validato, descritto nella monografia ufficiale olandese impiegata per la Cannabis medicinale [3]. Per confermare i risultati ottenuti con l'HPLC, la quantificazione di THC e di THCA è stata ripetuta usando un metodo quantitativo ¹H-NMR sviluppato di recente [6].

Anche se il THC è ritenuto essere il principio attivo principale nella pianta di Cannabis, molti ricercatori credono, così come anche i pazienti, che anche altri componenti (principalmente i cannabinoidi) potrebbero svolgere un ruolo nelle proprietà terapeutiche della Cannabis [22]. La bioattività di tali composti è stata evidenziata in un'ampia serie di studi scientifici. Gli esempi riguardano il cannabinoide cannabidiolo (CBD) che è stato dimostrato essere attivo nella riduzione del dolore neuropatico [14] ed il cannabinolo (CBN) che agisce sul sistema immunitario [8]. Per considerare nella nostra valutazione anche i cannabinoidi non-THC presenti in ogni campione, il profilo complessivo è stato valutato in HPLC, così come precedentemente descritto e anche con la gas cromatografia (GC) [7]. L'umidità dei campioni è stata determinata secondo il metodo di Karl-Fischer ed è stato espresso come % del peso del campione. I valori ottenuti sono stati confermati determinando la perdita di peso per essiccazione dopo 24 ore con riscaldamento a 40°C sotto vuoto.

Analisi microbiologica

La politica dell'OMC prevede che l'analisi microbiologica della Cannabis medicinale debba essere effettuata sia dopo che le piante sono state raccolte che dopo la lavorazione del prodotto finale. Il materiale confezionato deve rispondere alla norme previste dalla farmacopea europea (FE), capitolo 5.1.4, categoria 2: "qualità microbiologica delle preparazioni farmaceutiche", che si occupa dei requisiti delle preparazioni medicinali utilizzate per inalazione. Per impedire la formazione di tossine microbiche, il prodotto è sterilizzato subito dopo la raccolta con irradiazione a raggi gamma (dose <10 kGy) e successivamente è confezionato in condizioni asettiche. Se il prodotto confezionato non è conforme alle specifiche microbiologiche dell'FE, l'intero lotto è respinto per l'uso medico. Per determinare il livello di contaminazione microbiologica dei campioni ottenuti, l'analisi per la presenza dei batteri e dei funghi potenzialmente nocivi è stata effettuata da Bactimm BV (Nijmegen, Olanda), l'azienda che inoltre effettua le analisi routinarie per la Cannabis medicinale dell'OMC.

Prezzo

Il metodo più corretto per confrontare i prezzi delle preparazioni medicinali è quello che esprime il prezzo

Tabella 1: Prezzi pagati per ciascun campione quando sono stati richiesti 10 gr e quantitativo di campione (in grammi) ottenuto. Per Bedrocan e Bedrobinol i 10 grammi sono stati ottenuti riunendo 2 confezioni standard da 5 grammi ciascuna acquistate in farmacia.

Campione di Cannabis	Prezzo (euro)	Peso ricevuto (grammi)
Bedrocan	€ 93.92	9.97
Bedrobinol	€ 81.94	9.90
A	€ 48.00	7.49
B	€ 50.00	9.83
C	€ 60.00	8.37
D	€ 60.00	10.79
E	€ 48.00	9.30
F	€ 60.00	9.63
G	€ 60.00	9.77
H	€ 70.00	9.61
I	€ 50.00	8.81
J	€ 60.00	9.49
K	€ 60.00	9.61

in base alla quantità presente di principio attivo (prezzo per dosaggio). Nel caso di uso medicinale della Cannabis, è ampiamente accettato che il costituente attivo principale sia il THC, anche se si pensa che altri cannabinoidi possono svolgere un ruolo importante. Di conseguenza, i prezzi erano riferiti al peso dei campioni così come al loro contenuto di THC. I prezzi corretti sono stati espressi per 100 mg di THC.

Risultati e discussione

Per il completamento di tutte le prove analitiche erano necessari 10 grammi di Cannabis, ma la politica olandese relativa alla tolleranza sui “coffeeshops” proibisce di vendere al singolo cliente più di 5 grammi per una transazione. Di conseguenza, nella maggior parte dei casi la persona che ha raccolto i campioni ha dovuto ripassare presso lo stesso esercizio per ottenere altri 5 grammi della stessa Cannabis. Tuttavia, in 4 su 11 visite la persona ha potuto ottenere dal “coffeeshop” 10 grammi immediatamente. Gli operatori della maggior parte dei “coffeeshops” hanno dimostrato di essere competenti e di offrire risposte adeguate alle domande che riguardavano l'uso della Cannabis medicinale e ad offrire i consigli sugli argomenti quali il metodo e la frequenza di uso, così come sugli effetti previsti. Anche se la Cannabis è stata comprata esplicitamente per l'impiego medico, in nessuno degli esercizi visitati è stato chiesto di presentare la prescrizione del medico prima di vendere la Cannabis.

I campioni ottenuti sono stati pesati e divisi in parti utili per l'esecuzione delle varie differenti analisi. In 5 casi su 11 è stato riscontrato che il contenuto di sostanza nei pacchetti era meno di 9.50 grammi, con una differenza superiore al 5% al peso previsto. Una variazione del 5% è la tolleranza che è accettata solitamente nel commercio dell'UE. In un caso soltanto, (coffeeshop A), 7,49 grammi (- 25%) sono stati ottenuti al posto dei 10 gr pagati. Anche se non era un obiettivo del nostro studio, questi risultati dimostrano che la non corrispondenza del peso (intenzionale oppure no) non è semplicemente un problema accidentale. D'altra parte, entrambi i campioni ottenuti dall'OMC hanno presentato un contenuto pressoché pari alla quantità prevista di 10 grammi (± 0.1 grammi). I prezzi ed i pesi rilevati per i campioni sono elencati in tabella 1.

Nel materiale vegetale fresco di Cannabis, il THC è principalmente presente sotto forma del relativo precursore THC-acido (THCA). Sotto l'influenza del calore o della conservazione, il THCA può essere convertito in THC neutro. Per il consumatore comune, così come per il paziente che usa Cannabis, il THC è il componente bio-attivo più importante e quindi nei laboratori di analisi, per determinare il contenuto totale di THC della Cannabis (THCA + THC), è pratica comune riscaldare adeguatamente il materiale vegetale. Tuttavia, questo metodo non è completamente sicuro perché è difficile da realizzare una conversione completa di THCA a THC. Inoltre, durante il processo del riscaldamento si possono formare dei prodotti di degradazione (quali il cannabinolo o il delta-8-THC) o si può avere evaporazione del THC [19]. Durante questo studio questi problemi sono stati evitati determinando la quantità di THCA e di THC individualmente. In questo modo si è calcolato il valore totale di THC. Il metodo quantitativo si è reso disponibile recentemente, con la produzione di uno standard puro di riferimento di THCA [5.16].

Le concentrazioni di THC dei campioni sono riportati nella figura 2. La concentrazione di THC determinata nei campioni ottenuti dai “coffeeshops”, è risultata compresa nell'intervallo tra 11.7-19.1% (come percentuale del peso della materiale vegetale secco). Il contenuto di THC delle varietà ottenute in farmacia è rimasto compreso all'interno di questo intervallo: la varietà ‘Bedrocan’ ha mostrato un valore medio di 16.5% di THC, mentre la varietà ‘Bedrobinol’ era all'estremità inferiore dell'intervallo (12.2% THC). Oltre a THC e al THCA, anche altri cannabinoidi sono stati tenuti in considerazione durante l'analisi della composizione dei campioni. Tuttavia, nessuna differenza importante è stata osservata fra i campioni dei “coffeeshops” quando sono stati confrontati i cromatogrammi ottenuti con la GC o la cromatografia HPLC. Probabilmente, questo è il risultato di decenni di incroci e di selezione per gli alti contenuti di THC nella Cannabis e il processo ha limitato la variabilità fra i ceppi della Cannabis, con una qualche eccezione per il loro contenuto di THC. Alcuni cromatogrammi HPLC rappresentativi sono illustrati nella figura 3.

Quando i campioni dei “coffeeshops” sono stati confrontati con campioni dell'OMC, è stata osservata solamente una rilevante differenza: i secondi contengono una maggior proporzione di THC neutro e quindi una proporzionale minore quantità del relativo precursore.

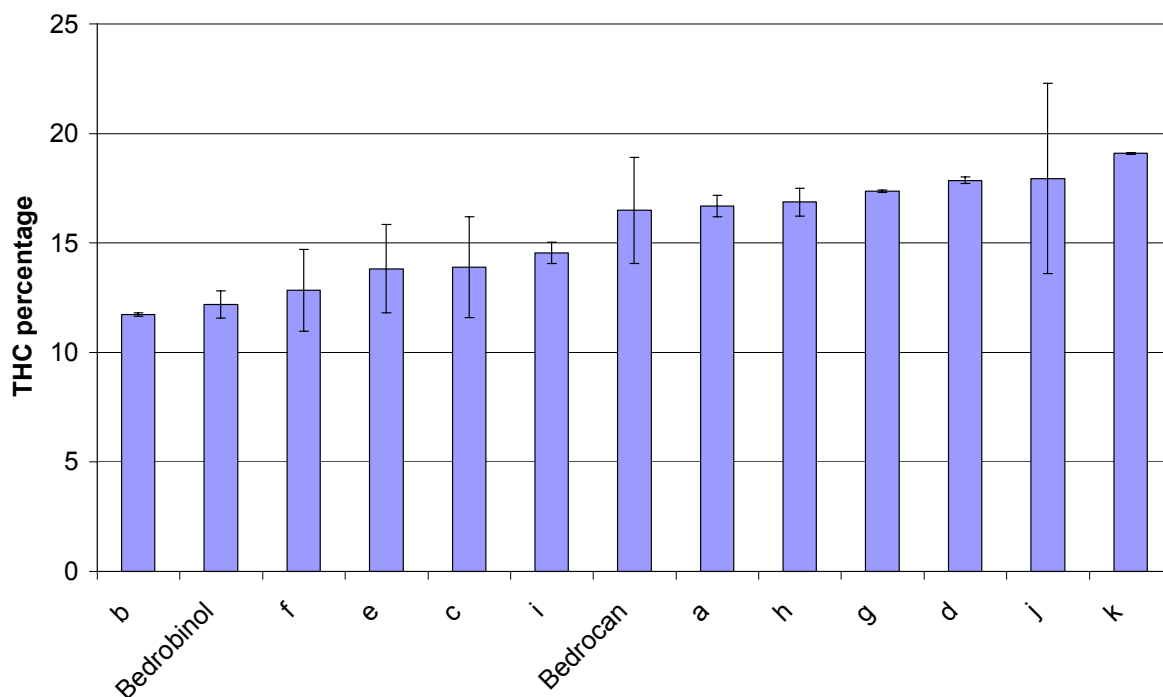


Figura 2: Contenuto di THC totale di ogni campione espresso in % del peso. I risultati sono presentati in ordine crescente. Valori medi di due ripetizioni. La barra dell'intervallo indica l'errore standard.

sore dell'acido carbossilico THCA. Crediamo questo sia il risultato della diversa lavorazione e confezionamento, che causi la conversione di una parte di THCA in THC neutro. Un contenuto più elevato di THC può essere positivo quando un paziente consuma la Cannabis in una forma che non è stata riscaldata adeguatamente o abbastanza a lungo, come nel caso di un'infusione (per il tè di Cannabis). In tali circostanze il THCA non sarà completamente trasformato in THC di modo che una minor quantità del componente attivo sarà utilizzata. Tuttavia, quando la Cannabis è fumata o assunta come prodotti cotti (per esempio sottoforma di biscotti), la trasformazione di THCA in THC sarà virtualmente completa e le differenza iniziale osservata sul THC neutro diventeranno irrilevanti.

Per quando riguarda il confronto sul contenuto di umidità nei campioni, è stato riscontrato che la varietà 'Bedrocan' dell'OMC (contenuto d'acqua 4.7%) non era significativamente differente dai campioni dei "coffee shops", in cui i contenuti d'umidità variavano tra 3.9- 5.5%. Per la varietà 'Bedrobinol' tuttavia, un contenuto di umidità significativamente più elevato (8.0%) è stato rilevato. In accordo con l'OMC, questo valore è stato intenzionalmente mantenuto elevato per rendere l'inalazione di questa varietà più gradevole, a seguito di osservazioni dagli utenti. Secondo le specifiche dell'OMC il contenuto di umidità della Cannabis al momento del controllo di qualità (direttamente dopo il confezionamento) deve essere compreso fra il 5-10%.

Le indicazioni della FE relative alla purezza microbiologica delle preparazioni per inalazione prevedono i seguenti limiti di contaminazione del campione: muffe totale e batteri aerobici: ≤10 unità che formano una

colonia (CFU) per un grammo; enterobatteri totali e batteri gram-negativi: ≤100 CFU per il grammo. Pseu-

Tabella 2: Presenza di batteri e funghi (in cfu per grammo) nei campioni studiati.

1) CFU per grammo = unità formanti una colonia per un grammo di campione. 2) I contaminanti nel campione K sono stati ulteriormente classificati in batterio *E. coli*, e funghi della specie *Penicillium*, *Clodosporum* e *Aspergillus*.

Campione	Enterobatteri e batteri Gram-negativi (cfu per grammo) ¹⁾	Funghi e batteri aerobici (cfu per grammo) ¹⁾
<i>Campioni di OMC</i>		
Bedrocan	<10	< 100
Bedrobinol	<10	< 100
<i>Campioni di coffee shop</i>		
A	<10	48000
B	4500	900
C	<10	1000
D	70	120
E	13000	6500
F	80000	4800
G	180	350
H	27000	1300
I	350	4200
J	23000	91000
K ²⁾	5900	3600

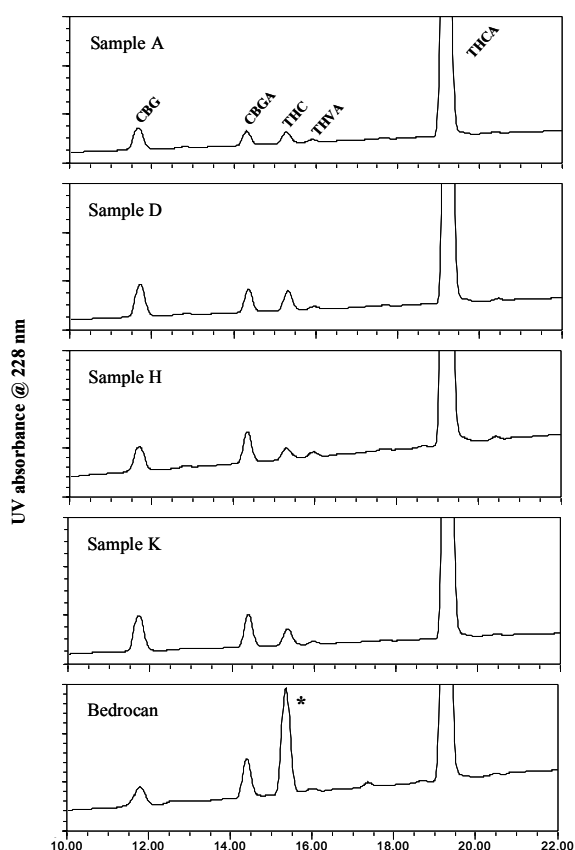


Figura 3: Cromatogramma in HPLC (228 nm) di campioni scelti. Nessun cannabinoide erano presenti al di fuori della zona riportata del cromatogramma. La Cannabis della farmacia conteneva una maggior quantità di THC neutro(*). CBG: cannabigerolo, CBGA: acido cannabigerolico, THCV: acido tetraidrocannabivirinic.

domonas aeruginosa e lo *Stafilococcus aureus* devono essere completamente assenti. Come è riportato nella tabella 2, tutti i campioni acquistati nei “coffeeshops” hanno mostrato dei livelli di contaminazione di batteri e/o di funghi sopra questi limiti. All’opposto, entrambe le varietà di Cannabis dell’OMC sono risultate libere da tali contaminazioni. In accordo con l’OMC, non è mai avvenuto finora che la Cannabis medicinale sia stata scartata per ragioni di contaminazione microbiologica.

Il laboratorio micologico dell’Ufficio Centrale voor Schimmelcultures (CBS, Utrecht, Olanda) ha ulteriormente analizzato e classificato gli agenti inquinanti presenti in uno dei campioni (campione K) ed ha identificato parecchi agenti patogeni conosciuti, compreso il batterio intestinale *Escherichia coli* ed i funghi di tipo *Penicillium*, di *Cladosporium* e dell’*Aspergillus*. Alcuni di questi patogeni sono capaci di produrre le micotossine pericolose, quali l’aflatossina B, l’ocratossina A e B e la sterigmatocisteina.

Le aflatossine, in particolare, sono conosciute per essere agenti cancerogeni estremamente potenti [7]. Queste non sono completamente distrutte dal calore della sigaretta e possono essere così inalate [2,10]. La presenza di funghi potenzialmente pericolosi nella

Cannabis destinata a consumatori comuni è stata descritta frequentemente e sempre più questi funghi sono riconosciuti come fonte sottovalutata di tossicità neurologica [1] o infezioni quale aspergillosi [4,11,20]. Ci sono alcune osservazioni che imputano all’uso degli steroidi antinfiammatori l’aumento della predisposizione alle infezioni da fungo [12] e dovrebbe essere considerato che una frazione significativa della popolazione dei pazienti che usa la Cannabis medicinale usa inoltre tali farmaci. Per di più, la Cannabis medicinale è comunemente usata dai pazienti di HIV/Aids ed altri tipi di pazienti che, a causa del loro sistema immunitario compromesso, sono particolarmente vulnerabili alle infezioni. Le infezioni opportunistiche ai polmoni dovute all’*Aspergillus*, sono già state indicate come serio fattore di morbosità in questo sottogruppo di pazienti [9,20].

Anche per i consumatori che non sono immuno deficienti i campioni di Cannabis contaminati possono causare una tossicità neurologica e sono stati indicati come una fonte di rischio per la salute [1]. Di conseguenza, i dati raccolti indicano che utilizzare la Cannabis medicinale che è stata acquistata da fonti incontrollate potrebbe essere considerato un potenziale rischio per la salute della popolazione degli utenti ammalati, specialmente per quelli che consumano giornalmente i più consistenti quantitativi di Cannabis.

Il prezzo più elevato della Cannabis medicinale è risultato essere uno dei più importanti svantaggi dei pazienti per ottenere la loro Cannabis dalle farmacie in Olanda. Esprimendo il prezzo dei campioni rispetto al livello di THC contenuto, è possibile fornire un giusto metro di confronto fra i campioni raccolti. I risultati sono riportati nella figura 4. È mostrato che il prezzo della varietà ‘Bedrocan’ della farmacia (€ 5.72) è abbastanza superiore al livello di prezzo che è stato pagato per i campioni dei “coffeeshops” (€ 3.11-5.16). Il prezzo relativo alla varietà ‘Bedrobinol’, tuttavia, è significativamente più elevato (€ 6.80). Secondo l’OMC, i più alti costi della Cannabis medicinale sono dovuti all’impegno adottato per mantenere elevati gli standard qualitativi del prodotto. Questo comprende: produzione secondo le norme previste per i farmaceutici, l’imballaggio asettico, la distribuzione ed i costi attraverso le farmacie. Inoltre, i costi si accrescono in conseguenza dei controlli di qualità costanti e le analisi microbiologiche. Per concludere, la Cannabis della farmacia include un aggravio del 6% di IVA, mentre il sistema fiscale l’UE non ammette che l’IVA sia caricata (anche se tollerata) sulla Cannabis illecita dei “coffeeshops”.

Conclusione

Le semplici regole della domanda e dell’offerta determinano solitamente che il consumatore compra il prodotto con il rapporto qualità-prezzo migliore. A causa di tali elementi, la situazione singolare dell’Olanda ha determinato una situazione confusa per gli ammalati utilizzatori della Cannabis medicinale. Prendere in

considerazione i confronti sui prezzi ed i controlli superficiali porta facilmente a favorire il prodotto meno costoso dei “coffeeshops” rispetto al più costoso, ma apparentemente uguale, di quello medicinale ottenuto dalla farmacia. Il fatto che soltanto la qualità del secondo è garantita dai regolari e stretti controlli non sembra impressionare la maggior parte dei consumatori. Tuttavia, è evidente che gli standard qualitativi sono alti per le preparazioni medicinale e che questi possono essere fatti rispettare soltanto dalla prova analitica adeguata. Secondo l’OMC, un’altra ragione per la quale il prezzo della Cannabis disponibile in farmacia è attualmente piuttosto superiore al previsto è perché il volume delle vendite è relativamente basso. Se il numero dei pazienti che utilizzano Cannabis aumentasse, questo potrebbe influenzare il prezzo perché i costi fissi per l’unità venduta si ridurrebbero.

Poiché il numero di campioni dei “coffeeshops” che sono stati usati per questo studio era limitato, le conclusioni devono essere considerate con una certa precauzione ed i risultati presentati dovrebbero essere presi come risultati preliminari. Nonostante questo, sulla base dei risultati ottenuti possiamo concludere dicendo che il prezzo pagato per la Cannabis medicinale distribuita attraverso le farmacie olandesi può essere considerato ragionevole. La composizione del prodotto ottenuto in farmacia ed il contenuto di umidità non è significativamente diverso da altri tipi di Cannabis. In contrasto, il prodotto della farmacia è garantito per avere una concentrazione costante e le contaminazioni potenzialmente pericolose sono assenti. Questi risultati dimostrano attraverso le analisi di routine sulla Cannabis medicinale che il prodotto è significativamente più sicuro e con elevata qualità stabile. La distribuzione della Cannabis medicinale ai pazienti attraverso l’OMC e le farmacie comporta un prodotto sicuro senza i rischi per la salute come invece accade comunemente con il consumo della Cannabis dei “coffeeshops”.

Alcuni pazienti hanno sostenuto semplicemente che la Cannabis ufficiale non è buona quanto l’“erba-medica” scelta personalmente. Certamente, resta la possibilità che le varietà della Cannabis con un profilo simile di cannabinoidi possono avere diverse attività o efficacia, per la presenza di altri componenti quali i terpenoidi o i flavonoidi. Tuttavia, il consenso scientifico attuale è che siano principalmente i cannabinoidi responsabili della bioattività della Cannabis e l’esame dei vari campioni fatto con due metodi distinti non ha evidenziato delle differenze evidenti nella composizione dei cannabinoidi. In conclusione, sembra che rimanga un certo spazio per la discussione su questo punto.

Quando i pazienti scelgono di acquistare la Cannabis da una fonte incontrollata, devono rendersi conto che così facendo si prendono un certo rischio per la loro salute. In questo lavoro non abbiamo controllato se nei campioni fossero presenti tracce di antiparassitari, di fungicidi o di metalli pesanti, ma ci sono numerose indicazioni che questi contaminanti sono frequentemente presenti nei campioni della Cannabis ottenuti da

fonti incontrollate [13,21]. La stessa mancanza di controlli sulla qualità rende impossibile stabilire se la dichiarazione che il prodotto è ottenuto con tecniche biologiche, come in alcuni “coffeeshops” viene propagato, sia una affermazione credibile. Alla fine è il consumatore che fa la scelta. Speriamo che la ricerca presentata in questo articolo possa aiutare il consumatore a fare una scelta informata e sicura.

Le prove per la presenza dei metalli pesanti e degli antiparassitari sono effettuate ordinariamente per la Cannabis dell’OMC. Di conseguenza la Cannabis medicinale distribuita nelle farmacie olandesi è garantita per essere esente (sotto i limiti stabiliti dagli standard ufficiali) da tali agenti inquinanti. Purtroppo, a causa dell’elevato costo di tali prove, non è stato possibile effettuarle nell’ambito di questo lavoro. Gli studi futuri dovrebbero quindi includere la valutazione di un maggior numero di campionamenti e dovrebbero comprendere l’analisi dei metalli pesanti, degli antiparassitari o dei fungicidi.

Ringraziamenti

E’ riconosciuto un ringraziamento a Pieter Seijrier per il suo aiuto nell’esecuzione di questo studio.

Bibliografia

1. Carod Artal FJ. Neurological syndromes associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs. *Rev Neurol.* 2003;36(10):951-960.
2. Georggiert OC, Muino JC, Monrull H, Brizuela N, Avalos S, Gomez RM. Relationship between lung cancer and aflatoxin B1. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2000;57(1):95-107.
3. Guidelines for cultivating cannabis for medicinal purposes; Annex to the regulation of the Minister of Health, Welfare and Sport of 9 January 2003. GMT/BMC 2340685 [cited 2006 July 08]. Available from: http://www.cannabisbureau.nl/pdf/GAP_EN_2003-01-07.pdf.
4. Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest.* 1988;94(2):432-433.
5. Hazekamp A, Choi YH, Verpoorte R. Quantitative analysis of cannabinoids from Cannabis sativa using ¹H-NMR. *Chem Pharm Bull.* 2004;52(6):718-721.
6. Hazekamp A, Peltenburg A, Verpoorte R, Giroud C. Chromatographic and Spectroscopic Data of Cannabinoids from Cannabis sativa L. *J Liq Chrom Rel Technol.* 2005;28(15):2361-2382.
7. Hazekamp A, Simons R, Peltenburg-Looman A, Sengers M, van Zweden R, Verpoorte R. Preparative isolation of cannabinoids from Cannabis sativa by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom Rel Technol.* 2004;27(15): 2421-2439.

8. Jan TR, Rao GK, Kaminski NE. Cannabinol enhancement of interleukin-2 (IL-2) expression by T cells is associated with an increase in IL-2 distal nuclear factor of activated T cell activity. *Mol Pharmacol*. 2002;61:446-454.
9. Johnson TE, Casiano RR, Kronish JW, Tse DT, Meldrum M, Chang W. Sino-orbital aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(1):57-64.
10. Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, Fink JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(4):389-393.
11. Llewellyn GC, O'Rear CE. Examination of fungal growth and aflatoxin production on marijuana. *Mycopathologia*. 1977;62(2):109-112.
12. Marks WH, Florence L, Lieberman J, Chapman P, Howard D, Roberts P, Perkinson D. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 1996;61(12):771-1774.
13. Mc Partland JM, Pruitt PL. Medical marijuana and its use by the immunocompromised. *Altern Ther Health Med*. 1997;3(3):39-45.
14. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-452.
15. Office of Medicinal Cannabis, the Netherlands. Available from: <http://www.cannabisbureau.nl>.
16. Farmalyse BV, Zaandam, the Netherlands; Producer of cannabinoid standards. Available from: <http://www.bactimm-bv.com/farmalyse>.
17. Ricordy R, Gensabella G, Cacci E, Augusti-Tocco1 G. Impairment of cell cycle progression by aflatoxin B1 in human cell lines. *Mutagenesis*. 2002;17(3):241-9.
18. Snippe, J, Bieleman B, Naayer H, Ogier C. Preventieve doorlichting cannabisbranche c.a.. St. IntraVal, Groningen-Rotterdam. 2004.
19. Veress T, Szanto JI, Leisztner L. Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation in an open reactor. *J Chromatogr*. 1990;520:339-347.
20. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, Reichman LB, Kvale PA. Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest*. 1998;114:131-137.
21. Ware MA, Tawfik VL. Safety issues concerning the medical use of cannabis and cannabinoids. *Pain Res Manage*. 2005;10(Suppl A):31A-37A.
22. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000;60(6):1303-1314.