

L'effetto della cannabis sulle funzioni cognitive dell'adolescente e del giovane adulto: una metanalisi

Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, et al.

Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Psychiatry. 2018;75(6):585-595

In questa revisione e metanalisi, metodologicamente accurata, sono stati raccolti tutti gli studi osservazionali che hanno valutato gli effetti neurocognitivi non acuti di un uso frequente o pesante di cannabis in adolescenti e giovani adulti, riscontrando un effetto significativo anche se di piccola entità. Gli autori ritengono, in contrasto con studi precedenti, che questo effetto possa essere discutibile dal punto di vista clinico per molti soggetti; un dato da integrare in futuro con altre valutazioni (modificazioni neuroanatomiche cerebrali, outcome psico-sociali a lungo termine) per poter chiarire meglio la sicurezza di un uso frequente/pesante di questa droga.

The effect of cannabis on the cognitive functions of adolescents and young adults: a meta-analysis

In this methodologically accurate review and metaanalysis all observational studies were collected evaluating the non-acute neurocognitive effects of frequent or heavy use of cannabis in adolescents and young adults. Significant although small effects have been found. The authors believe, in contrast to previous studies, that this effect can be questionable from a clinical point of view for many subjects. This data should be integrated in the future with other evaluations (cerebral neuroanatomical modifications, long-term psycho-social outcomes) in order to better clarify the safety of a frequent / heavy use of this drug.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Verificare se l'uso frequente o dosi elevate della Cannabis si associano a disfunzione cognitiva nell'adolescente e nel giovane adulto, anche al di fuori del periodo acuto, tramite revisione sistematica di studi osservazionali, con metanalisi.

Popolazione

Banche dati consultate: PubMed, PsycINFO, Academic search premier, Scopus.

Sono stati inclusi solo studi osservazionali trasversali. Non è stato possibile determinare stime affidabili dagli studi longitudinali, per la loro eterogeneità (**Glossario**), pertanto sono stati usati solo i dati di partenza, quando disponibili.

Criteri d'inclusione degli studi: 1. adolescenti o giovani adulti di età media 26 anni o minore; 2. uso pesante e/o frequente e/o pro-

blematico di sola Cannabis come variabile primaria di interesse; 3. non solo uso di cannabis ma anche comorbidità con altre sostanze o in associazione a disturbi mentali; 4. studi con un gruppo di controllo appropriato; 5. con almeno un test neuro-cognitivo standardizzato; 6. in lingua inglese; 7. con dati sufficienti per calcolare la dimensione dell'effetto.

Criteri d'esclusione degli studi: 1. assenza di gruppi con assunzione di sola cannabis; 2. misure somministrate solo durante neuroimaging; 3. studi limitati solo agli effetti acuti dell'uso di Cannabis; 4. partecipanti con psicosi; 5. esposizione prenatale; 6. misure solo di QI; 7. studi di intervento.

Studi selezionati: 69 studi di 2.592 con 8.727 partecipanti (2.152 soggetti che facevano forte/frequente uso di Cannabis e 6.575 di confronto).

Esposizione

Esposizione all'uso di Cannabis in dosi forti/frequenti.

Outcome/Esiti

Outcome primario (indicatore di risultato): i risultati dei test neurocognitivi somministrati.

Outcome secondario: influenza delle variabili esplicative, scelte a priori in base a precedenti dati di letteratura, sulla variabilità dell'effect size: età inizio d'uso, caratteristiche sociodemografiche e caratteristiche cliniche (es. depressione), anno di pubblicazione, periodo di astinenza richiesto.

Tempo

Gli studi considerati sono stati pubblicati fra il 1973 e il 2017.

Risultati principali

I 69 studi identificati sono stati condotti in USA, Gran Bretagna, Europa, Australia. I risultati sono stati raggruppati per dominio, data l'eterogeneità dei test cognitivi somministrati nei diversi lavori: attenzione, apprendimento, memoria a lungo termine, velocità di processazione delle informazioni, test verbali, visuo-spaziali, motori ed esecutivi. All'analisi preliminare è risultato che chi usa cannabis presenta peggiori risultati ai test cognitivi. L'effect size (**Glossario**) è lieve (d -0.247, IC 95% -0.32, -0.17). La stima della varianza tra gli studi è risultata 0.070 (p<0.001) cioè statisticamente significativa e superiore all'errore di cam-

pionamento. Il funnel plot (**Glossario**) dell'effect size dei diversi studi ha evidenziato un'asimmetria indicante un bias, che, in base al test di Egger (**Glossario**), segnala un effetto causato dagli studi poco numerosi selezionati. L'applicazione comunque del test di Dunval e Tweedy (**Glossario**) che permette, a partire dal funnel plot, di stimare gli studi mancanti e di rivalutare alla luce di questi l'effect size (**Glossario**), lo ha ridotto del 37.9% ma è rimasto comunque significativo (d -0.128, IC 95% -0.17, -0.09). Nell'ambito dei domini neurocognitivi risulta che l'uso di cannabis influisce significativamente su: apprendimento, passaggio da funzione esecutiva ad astrazione, velocità di processamento delle informazioni, funzioni esecutive e inibitive, memorizzazione, attenzione. L'applicazione della correzione di Bonferroni (**Glossario**) rende tuttavia questi effetti non significativi. Non sono stati evidenziati effetti significativi su: linguaggio verbale, prestazione visuo-spaziale, motricità. Gli effetti dell'uso della Cannabis si riducono significativamente e in modo direttamente proporzionale a un periodo di astinenza > 72 ore; il tempo medio di astinenza richiesto dagli studi era di 6 giorni ma il 32% degli studi valutati non definiva questo parametro. Solo 15 studi (22%) richiedevano ai soggetti un periodo di astinenza superiore alle 72 ore. Sono stati valutati i seguenti fattori confondenti: età inizio d'uso, caratteristiche sociodemografiche, caratteristiche cliniche (es. depressione), anno di pubblicazione, periodo di astinenza richiesto. All'analisi per sottogruppi (**Glossario**) le altre variabili non hanno evidenziato differenze significative eccetto per il fatto che l'effetto risultava maggiore negli studi con soggetti che avevano richiesto un trattamento per la dipendenza (n=581; d=-0.43) rispetto agli altri (n = 8.146; d -0.22).

Conclusioni

Dalla sintesi quantitativa dei 69 studi cross sectional selezionati risulta che l'uso pesante o ricorrente di cannabis in adolescenti e giovani adulti è associato a effetti negativi significativi, ma di piccole dimensioni in termini di funzionamento cognitivo, e che potrebbero essere non rilevanti dal punto di vista clinico, al contrario di quanto precedentemente evidenziato. L'età dei soggetti e quella in cui hanno iniziato il consumo di cannabis non incidono sull'ampiezza dell'effetto, che sembra comunque maggiore nei soggetti che richiedono un trattamento per la dipendenza. Un'astinenza superiore alle 72 ore diminuisce i deficit cognitivi associati all'uso della cannabis, questo dato è coerente con quanto rilevato da precedenti meta-analisi condotte su adulti consumatori cronici di cannabis.

Altri studi sull'argomento

In una metanalisi del 2013 che ha raccolto 14 studi di neuroimaging su adolescenti e adulti non psicotici, per un totale di 362 consumatori di cannabis e 365 non consumatori è stato evidenziato un minor volume dell'ippocampo, una regione chiave per la memoria, la storia autobiografica e la modulazione dello stress, il che suggerisce un'azione neurotossica a lungo termine in quelle regioni cerebrali ricche di recettori per i cannabinoidi [1]. In un'altra revisione del 2014 gli autori hanno selezionato 20 studi e, pur sottolineando i numerosi limiti, ridotta numerosità dei campioni esaminati, eterogeneità delle tecniche di neuroimaging usate e limitato numero di regioni cerebrali esplorate, affermavano che l'uso regolare di cannabis si associa a alterazioni nelle re-

gioni cerebrali temporali mediali, frontali e cerebellari; le alterazioni morfologiche sono più evidenti nei forti consumatori e per lunghi periodi. Ci sono tuttavia poche evidenze di un'associazione tra sintomi psicopatologici o ridotte performance cognitive e le alterazioni morfologiche cerebrali segnalate [2]. Una revisione narrativa che ha considerato gli effetti della cannabis specificatamente sugli adolescenti rileva come gli adolescenti che fanno un uso pesante di cannabis spesso presentano peggiori prestazioni ai test neurocognitivi, alterazioni a livello cerebrale macro- e micro strutturale e alterazioni del funzionamento cerebrale, ma risulta difficile definire se questo svantaggio è espressione di differenze preesistenti, che conducono a un aumentato uso di sostanze e quindi a ulteriori cambiamenti dell'architettura cerebrale e degli outcome comportamentali; anche la co-dipendenza da alcool o da altre sostanze può avere influenza sugli esiti [3]. Uno studio prospettico di coorte che ha seguito 1.037 nati nel 1972-73 in Florida fino a 38 anni e che ha effettuato una valutazione neuropsicologica a 13 anni, prima dell'inizio dell'uso della cannabis, ha evidenziato come un consumo persistente di cannabis è associato a declino neuropsicologico tanto maggiore quanto più prolungato è stato l'uso della cannabis; questo studio ha anche evidenziato che l'interruzione dell'uso di cannabis non si associa a una completa restitutio del funzionamento neuropsicologico nei soggetti che hanno iniziato a usare cannabis in adolescenza, suggerendo quindi un effetto neurotossico sul cervello dell'adolescente [4]. Infine, lo studio PICOS, italiano, ha rilevato come l'uso di cannabis sia particolarmente frequente nei soggetti che presentano un primo episodio psicotico (20% di 311) e che i consumatori di cannabis che presentano il primo episodio di psicosi hanno un'età inferiore rispetto a chi non ne fa uso, suggerendo quindi che l'uso della cannabis può rappresentare un trigger per la psicosi in soggetti vulnerabili [5].

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che quantifica gli effetti cognitivi dell'uso non acuto di cannabis in ragazzi fino a 26 anni di età.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: sono state usate le linee guida per le meta-analisi degli studi osservazionali (MOOSE). Lo studio è stato disegnato correttamente, tuttavia non viene definito in modo chiaro che cosa significa consumo frequente/pesante e si può evincere che se gli effetti si esauriscono dopo 72 ore basta un consumo bisettimanale per avere effetti continuativi.

Esiti: rilevanti. Le funzioni neurocognitive però non possono essere l'unico parametro da considerare per valutare la sicurezza dell'uso della cannabis; dovrebbero essere presi in considerazione anche altri fattori, come ad es. una maggior associazione con problemi di salute mentale (es. psicosi) o altri indici di funzionamento psico-sociale nel medio e lungo termine.

Inoltre un limite generale di tutte le metanalisi neuropsicologiche è rappresentato dalla variabilità dei test neurocognitivi somministrati, che spesso intervengono su diversi domini in contemporanea, fatto che limita l'accuratezza dell'interpretazione degli effetti e dell'effect size.

Conflitto di interesse: uno degli autori ha ricevuto pagamenti da un centro sanitario privato (Brain Resource Center).

Trasferibilità

Popolazione studiata: popolazione adolescente e giovane adulta, di età inferiore ai 26 anni.

Tipo di intervento: esiti trasferibili sulla popolazione afferente agli ambulatori.

1. Crescini A, Borgwardt S, Borgwardt S, et al. Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67(7):483-92
2. Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, et al. The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2138-67
3. Jacobus J, Tapert SF. Effects of cannabis on the adolescent brain. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2186-93
4. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(40):E2657-64
5. Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, et al. The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first episode psychotic patients. *J Psychiatr Res.* 2013;47(4):438-444

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Venezia:

Andrea Passarella, Franco Balliana, Patrizia Barbieri, Monica Cavedagni, Sandra Cozzani, Silvia Giroto, Donatella Moggia, Giovanni Montesanto, Paolo Moretti, Maria Carla Ricci, Maria Scalzone.

Abbiamo parlato di cannabis in età pediatrica anche in questi due articoli:

L'intossicazione accidentale da cannabis e la sua gravità sono in costante aumento nei bambini francesi. Uno studio retrospettivo

Pagine Elettroniche di Quaderni ACP 2018;25(2):n.4

Uso 'ricreativo' di cannabis: effetti sul cervello in adolescenti non tossicodipendenti

Articolo del mese maggio 2014

Glossario

L'**Eterogeneità** degli studi in una meta-analisi rappresenta il grado di diversità fra le stime puntuali, cioè il grado di incompatibilità fra gli esperimenti inclusi nella meta-analisi. La decisione rispetto all'eterogeneità si prende sulla base dei seguenti aspetti:

- Valore del test statistico di eterogeneità (Chi-quadro).
- Scostamenti tra le stime puntuali degli effetti dei diversi studi.
- Sovrapposizione degli intervalli di confidenza.

La **Dimensione dell'effetto** (effect size) è un modo semplice per quantificare la differenza tra due gruppi, che presenta vantaggi rispetto all'utilizzo dei soli test di significatività statistica, perché enfatizza la dimensione della differenza, senza confonderla con la dimensione del campione.

Il **Test di Egger** è un test statistico formalizzato per valutare l'asimmetria del funnel plot (il **funnel plot** è un metodo grafico di valutazione del bias di pubblicazione in una metanalisi). Se fornisce un risultato significativo (>10%), indica che il funnel plot è asimmetrico e questo denota la presenza nella metanalisi di troppi studi di piccole dimensioni, quelli che in genere mostrano dimensioni di effetto più grandi, ma hanno una precisione minore. Questo fatto rende probabile che si sia verificato un bias di pubblicazione, perché studi di grandi dimensioni in genere forniscono risultati con effetti piccoli o comunque meno significativi e quindi hanno meno probabilità di venire pubblicati e pertanto non essere inclusi nella meta-analisi. Se il test non è significativo, si può sostenere che non c'è bias di pubblicazione.

Dunval e Tweddy test è un test statistico sviluppato per stimare il numero di studi mancanti, che potrebbero però esistere, nel funnel plot di una metanalisi, e l'effetto che questi studi potrebbero aver avuto sul suo esito. In pratica si tratta di una correzione per gli studi mancanti, che serve a verificare se la stima puntuale della dimensione dell'effetto generale è approssimativamente corretta e la copertura degli intervalli di confidenza delle dimensioni dell'effetto è sostanzialmente migliorata.

La correzione di Bonferroni

Normalmente per verificare un'ipotesi statistica ci si basa sul rifiuto dell'ipotesi nulla. Se vengono testate più ipotesi, aumenta la possibilità di un evento raro e, pertanto, aumenta la probabilità di rifiutare in modo errato un'ipotesi nulla (ad esempio, facendo un errore di tipo I). Nell'analisi di studi con variabili di risposta multiple, la correzione di Bonferroni compensa tale rischio riducendo il livello di significatività per ciascun contrasto e rendendo così più difficile respingere l'ipotesi nulla, con una approssimazione che si ottiene dividendo il livello di significatività complessivo (cioè 0.05) per il numero di contrasti da eseguire.

Analisi dei sottogruppi ("subgroup analysis")

Analisi statistica utilizzata per saggiare l'effetto di una covariata categorica, come è ad es. il sesso. Per cui può essere effettuata un'analisi dei sottogruppi dividendo i pazienti per sesso e confrontando poi la stima dell'effetto nei sottogruppi così generati. L'analisi dei sottogruppi viene in genere effettuata per valutare la presenza di eterogeneità ed è per sua natura osservazionale e non randomizzata e le conclusioni vanno interpretate con prudenza, anche perché la probabilità di risultati falsamente significativi cresce al crescere del numero di confronti effettuati.