NEWS & VIEWS Recupero Farmaci Validi

corrispondente valore economico, rappresentano la gran parte (circa 80%) dei farmaci recuperati. La quantità maggiore (quasi il 40% del totale) di confezioni è costituita da farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare (gruppo C), ma se si considera il valore economico altri due gruppi (B e L, oltre al gruppo C) risultano significativi, con un valore per ciascuno >1,1 milioni di euro. Solo per due gruppi si calcola una differenza significativa tra le due variabili, ma in senso opposto: per il gruppo dei farmaci cardiovascolari (C) e per quello dei medicinali antitumorali-immunomodulatori (L) il numero di confezioni rappresenta rispettivamente +21,6% e -18,1% rispetto alla percentuale di valore economico. Nei due anni di osservazione per nessuno dei gruppi ATC sono state rilevate variazioni di nota nella tipologia dei farmaci raccolti.

BREVI NOTE CONCLUSIVE

Il quadro descritto ci consente di affermare che i dati del RFV del biennio 2019-2020 sono senz'altro positivi e documentano il consolidamento dell'attività in termini di estensione sul territorio italiano, di entità della raccolta e per il numero di farmacie coinvolte, attive in 23 province di 10 regioni. Si tratta di un significativo progresso rispetto agli anni precedenti, considerando che nel 2013, anno d'esordio, avevano aderito solo 43 farmacie di due province (Roma e Milano). I dati positivi riguardano anche l'entità del prezioso recupero, sia per numero di confezioni che per valore economico, superiori di circa 1000 volte rispetto a quelli del 2013. Pur con le differenze riscontrate tra le diverse aree, è anche evidente la tenuta durante l'anno pandemico dell'iniziativa che, su base volontaria, coinvolge soggetti diversi, cittadini, farmacisti, Enti caritativi ed operatori del Terzo settore, assistiti in una virtuosa catena di lotta allo spreco e risposta al bisogno.

Rispetto ai destinatari finali dei farmaci recuperati non sono per adesso disponibili dati abbastanza solidi per quantificarne

l'impatto sulla salute degli assistiti e valutare il livello di corrispondenza al bisogno reale non solo dal punto di vista quantitativo, ma anche qualitativo (classi farmacologiche dei medicinali). A questo fine nel prossimo futuro sarà decisiva la collaborazione con gli Enti e la loro disponibilità a monitorare in modo efficiente, dotandosi di un archivio delle cartelle cliniche, i bisogni riscontrati così da adeguare le possibilità di risposta.

Mirella Pontello

Già docente di Igiene Generale ed Applicata
Università degli Studi di Milano
mirella.pontello@gmail.com

Gisella Accolla

Ricercatrice statistico-sociale
Amministratrice Prisma-Stat s.r.l.
gisella@accolla.it

Associazione dell'uso di cannabis durante l'adolescenza e neurosviluppo

SUMMARY. Importance. Animal studies have shown that the adolescent brain is sensitive to disruptions in endocannabinoid signaling, resulting in altered neurodevelopment and lasting behavioral effects. However, few studies have investigated ties between cannabis use and adolescent brain development in humans.

Objective. To examine the degree to which magnetic resonance (MR) imaging-assessed cerebral cortical thickness development is associated with cannabis use in a longitudinal sample of adolescents. **Design, setting, and participants.** Data were obtained from the community-based IMAGEN cohort study, conducted across 8 European sites. Baseline data used in the present study were acquired from March 1, 2008, to December 31, 2011, and follow-up data were acquired from January 1, 2013, to December 31, 2016. A total of 799 IMAGEN participants were identified who reported being cannabis naive at study baseline

and had behavioral and neuroimaging data available at baseline and 5-year follow-up. Statistical analysis was performed from October 1, 2019, to August 31, 2020. **Main outcomes and measures.** Cannabis use was assessed at baseline and 5-year follow-up with the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Anatomical MR images were acquired with a 3-dimensional T1-weighted magnetization prepared gradient echo sequence. Quality-controlled native MR images were processed through the CIVET pipeline, version 2.1.0. **Results.** The study evaluated 1598 MR images from 799 participants (450 female participants [56.3%]; mean [SD] age, 14.4 [0.4] years at baseline and 19.0 [0.7] years at follow-up). At 5-year follow-up, cannabis use (from 0 to >40 uses) was negatively associated with thickness in left prefrontal (peak: $t_{785} = -4.87$, cluster size = 1558 vertices; $P = 1.10 \times 10^{-6}$, random field theory cluster corrected) and right prefrontal (peak: $t_{785} = -4.27$, cluster size = 1551 vertices; $P = 2.81 \times 10^{-5}$, random field theory cluster corrected) cortices. There were no significant associations between lifetime cannabis use at 5-year follow-up and baseline cortical thickness, suggesting that the observed neuroanatomical differences did not precede initiation of cannabis use. Longitudinal analysis revealed that age-related cortical thinning was qualified by cannabis use in a dose-dependent fashion such that greater use, from baseline to follow-up, was associated with increased thinning in left prefrontal (peak: $t_{815.27} = -4.24$, cluster size = 3643 vertices; $P = 2.28 \times 10^{-8}$, random field theory cluster corrected) and right prefrontal (peak: $t_{813.30} = -4.71$, cluster size = 2675 vertices; $P = 3.72 \times 10^{-8}$, random field theory cluster corrected) cortices. The spatial pattern of cannabis-related thinning was associated with age-related thinning in this sample ($r = 0.540$; $P < .001$), and a positron emission tomography-assessed cannabinoid 1 receptor-binding map derived from a separate sample of participants ($r = -0.189$; $P < .001$). Analysis revealed that thinning in right prefrontal cortices, from baseline to follow-up, was associated with

attentional impulsiveness at follow-up.

Conclusions and relevance. Results suggest that cannabis use during adolescence is associated with altered neurodevelopment, particularly in cortices rich in cannabinoid 1 receptors and undergoing the greatest age-related thickness change in middle to late adolescence.

Fonte. Albaugh MD, Ottino-Gonzalez J, Sidwell A, et al.; IMAGEN Consortium. Association of cannabis use during adolescence with neurodevelopment. *JAMA Psychiatr* 2021; 78: 1-11.

COMMENTO

Relativamente alla popolazione generale, la prevalenza dei tassi di consumo di cannabis è maggiore tra gli adolescenti e il 78% di coloro che per la prima volta consuma cannabis ha un'età compresa tra 12 e 20 anni. Questi tassi di prevalenza destano preoccupazione poiché numerosi studi preclinici dimostrano che cambiamenti nella neurotrasmissione degli endocannabinoidi durante l'adolescenza possono significativamente influenzare lo sviluppo fisiologico del cervello dei mammiferi.

La potenziale associazione tra consumo di cannabis e sviluppo neuronale adolescenziale potrebbe dunque rappresentare un problema di salute pubblica sempre più rilevante a causa dell'aumento del consumo di cannabis tra gli adolescenti riscontrato nelle aree geografiche in cui l'uso ricreativo della cannabis è stato legalizzato.

Nonostante i molti risultati presenti in letteratura sperimentale preclinica, ci sono invece pochi studi di neuroimaging longitudinale che hanno esaminato le presunte associazioni tra consumo di cannabis durante l'adolescenza e alterazione a lungo termine dello sviluppo neurologico e del comportamento.

Lo studio ha esaminato in modo longitudinale mediante risonanza magnetica (RM) lo sviluppo dello spessore corticale cerebrale associato all'uso di cannabis in un campione di adolescenti. L'analisi longitudinale è inserita nel più vasto progetto di ricerca europea IMAGEN, che esamina come i fattori biologici, psicologici e ambientali durante l'adolescenza possono influenzare lo sviluppo del cervello e la salute mentale. Utilizzando l'imaging cerebrale e la genetica, il progetto ha come fine ultimo il contribuire a sviluppare strategie di prevenzione e terapie migliori per i disturbi mentali.

Il progetto IMAGEN, svolto in 8 centri in 4 paesi dell'UE, Regno Unito, Germania, Francia e Irlanda, è iniziato tra il 2008 e il 2011 con conseguente follow-up a 5 anni dal 2013 al 2016. Lo studio ha analizzato 1598 acquisizioni di immagini strutturali di RM di 799 partecipanti equamente distribuiti tra maschi e femmine di età media di 14,4 anni al basale e 19,0 anni al follow-up.

L'analisi longitudinale ha rivelato che l'assottigliamento corticale correlato all'età era associato all'uso di cannabis in modo dose-dipendente, in modo tale che un maggiore uso, dal basale al follow-up, era associato ad un maggiore assottigliamento nelle corteccie prefrontale sinistra e destra. La valutazione longitudinale dello spessore corticale al follow-up a 5 anni ha mostrato che nelle aree cerebrali dove sono maggiormente espressi i recettori CB1, i consumatori di cannabis mostravano un significativo assottigliamento corticale indipendente dai fattori età e consumo contemporaneo di alcol.

Questo studio rappresenta la più ampia indagine di neuroimaging longitudinale sugli effetti causati dall'utilizzo di cannabis durante l'adolescenza. Sulla base di questi risultati, si ritiene rilevante effettuare ulteriori studi longitudinali esaminando gli effetti della cannabis utilizzata durante l'adolescenza sul neuro-sviluppo di altri distretti cerebrali. Questo suggerimento sembra ancora più importante in considerazione delle crescenti tendenze alla legalizzazione dell'uso ricreativo di cannabis.

Luigi Cervo

Laboratorio Psicofarmacologia Sperimentale
Dipartimento Neuroscienze
Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri IRCCS, Milano
luigi.cervo@marionegri.it

Mentolo subliminale

Una delle più grandi aziende produttrici di sigarette al mondo, *Japan Tobacco International (JTI)*, sta sistematicamente aggirando la decisione dell'Unione Europea (UE) di vietare le sigarette al mentolo, avendo introdotto nuovi prodotti che contengono segretamente mentolo, in 19 nazioni nel continente europeo, Italia compresa. Questo è stato recentemente denunciato in un articolo pubblicato on-line dall'organizzazione giornalistica che si occupa di pubblicare rapporti pubblici sui crimini e sulle corruzioni organizzate (*Organised Crime and Corruption Reporting Project, OCCRP*)¹.

Forse non tutti sanno che le sigarette e il tabacco in vendita dal tabaccaio sono ormai un prodotto altamente sofisticato, in cui l'industria del tabacco ha investito elevate risorse per modificarne le qualità organolettiche. Il tabacco di per sé, infatti, durante la combustione produce una serie di composti (quasi tutti tossici, peraltro) che hanno effetti irritanti e sgradevoli al "palato". Viene quindi controllata la velocità di combustione, preservata l'umidità per evitare che il tabacco si secchi, sbiancata la cenere e aggiunti aromi per mascherare l'amarezza, l'acredine del fumo, e per ridurre l'irritazione che questo provoca alle vie aeree, aumentandone la gradevolezza del consumo. Glicerina, zuccheri, aroma di cacao, liquirizia, vanillina, estratto di carrube, tanto per nominarne alcuni, formano le ricette segrete dei diversi produttori, esattamente come fa l'industria alimentare quando disegna gli additivi alimentari per un prodotto pronto².

I prodotti del tabacco così aromatizzati sono considerati più accattivanti di quelli normali. Gli studi effettuati nell'ambito di un recente progetto europeo sul "Reporting, assessing and regulating tobacco ingredients"³ hanno chiaramente mostrato come l'aromatizzazione favorisca i consumi dei prodotti di tabacco e aumenti di fatto le dipendenze, in particolare