

La Top 4 di novembre 2023. Gli studi clinici che vale la pena conoscere se lavori nelle cure primarie in Italia

PETER K. KUROTSCHKA^{1*}, ALICE SERAFINI^{2,3}, MARK H. EBELL⁴

¹Department of General Practice, University Hospital Würzburg, Germany; ²Dipartimento di Cure primarie, Ausl Modena, Italia; ³Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia; ⁴Department of Epidemiology and Biostatistics, the University of Georgia, Athens, GA, USA.

*E-mail: kurotschka_p@uku.de

Riassunto. Questo articolo mensile fornisce una raccolta delle più recenti e rilevanti evidenze cliniche orientate al paziente (POEMs), quelle che vale la pena conoscere se lavori nelle cure primarie in Italia. 1) Il trattamento preferibile dell'onicomicosi negli adulti, sulla base della valutazione congiunta di efficacia, sicurezza e costi, è a base di terbinafina 250 mg una volta al giorno per 12 settimane, seguito da 12 settimane di pausa e ulteriori 4 settimane di trattamento. 2) Nei bambini con un'infezione delle vie urinarie non complicata una terapia antibiotica di 10 giorni si è dimostrata più efficace di una terapia di breve durata (5 giorni); tuttavia, il number needed to treat di 28 suggerisce che una terapia di breve durata è da considerarsi ragionevole, a patto che vi sia un buon follow-up nelle settimane successive. 3) Nel 2023, l'American College of Physicians ha aggiornato, sulla base delle più recenti evidenze disponibili, le proprie linee guida per lo screening del carcinoma coloretale negli adulti asintomatici senza particolari fattori di rischio. Sono state inserite due nuove raccomandazioni: la prima è quella di non effettuare lo screening nei pazienti di età compresa tra i 45 e i 49 anni e la seconda è quella di non utilizzare test del Dna fecale, colonscopia virtuale mediante tomografia computerizzata, enteroscopia mediante videocapsula, o test su urine o su siero. 4) La United States Preventive Service Task Force (Uspstf) ha trovato prove aggiuntive sull'efficacia della supplementazione di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale, confermando la raccomandazione a tutte le donne che pianificano o non escludono una gravidanza di assumere giornalmente 0,4-0,8 mg di acido folico nel periodo periconcezionale (da un mese prima a tre mesi dopo il concepimento).

Top 4 Research Studies of the month for Italian Primary Care Physicians: November 2023.

Summary. This monthly article provides a collection of summaries of the most relevant studies identified as POEMs (patient-oriented evidence that matters) for Italian primary care physicians. 1) Based on efficacy, safety, and cost, a regimen of terbinafine 250 mg once daily for 12 weeks, followed by a 12-week period of no therapy, and then a 4-week booster of terbinafine 250 mg is preferred for onychomycosis in adults for the outcome of complete cure at 1 year. 2) A high-quality randomized trial found that standard-course antibiotic therapy for children with uncomplicated urinary tract infection was superior to short-course therapy. However, the number needed to treat of 28 suggests that offering short-course therapy is not unreasonable, especially if there is good follow-up in the subsequent weeks. 3) An updated guideline of the American College of Physicians on screening of colorectal cancer adds 2 new recommendations. One is to consider not screening patients aged 45 to 49 years. The other recommendation is against screening using stool Dna, computed tomography colonography, capsule endoscopy, urine, or serum screening tests for colorectal cancer. 4) The US Preventive Services Task Force found additional evidence on the benefit of folic acid supplementation for preventing neural tube defects. Since the critical period starts at least 1 month before conception, the task force recommends a daily supplement of 0.4 mg to 0.8 mg folic acid for all women who plan to or could become pregnant.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere un POEM a settimana in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Nell'onicomicosi degli adulti, il trattamento preferibile è a base di terbinafina 250 mg una volta al giorno per 12 settimane, seguito da 12 settimane di pausa e ulteriori 4 settimane di trattamento¹

Gupta AK, Venkataraman M, Bamimore MA. Relative impact of traditional vs. newer oral antifungals for dermatophyte toenail onychomycosis: a network meta-analysis study. *Br J Dermatol* 2023; 189(1): 12-22.

Domanda clinica. Qual è la migliore terapia orale dell'onicomicosi negli adulti?

Punto chiave. Sulla base della valutazione congiunta di efficacia, sicurezza e costi, il trattamento preferibile dell'onicomicosi negli adulti è a base di terbinafina a un dosaggio di 250 mg una volta al giorno per 12 settimane di trattamento, seguito da 12 settimane di pausa e ulteriori 4 settimane di trattamento. L'obiettivo terapeutico è la guarigione completa entro un anno dall'inizio del trattamento.

Finanziamento: nessun finanziamento specifico.

Disegno dello studio: revisione sistematica con network meta-analisi di studi randomizzati e controllati.

Livello di evidenza: 1a.

Setting: vario (meta-analisi).

Sinossi. L'obiettivo di questa network meta-analisi è stato quello di confrontare direttamente e indirettamente diversi regimi di antifungini orali per il trattamento delle onicomicosi negli adulti. Gli autori hanno eseguito un'analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo (surface under the cumulative ranking curve - Sucra), una misura della probabilità che un regime terapeutico sia più efficace o causi danni. Mediante una revisione sistematica della letteratura, i ricercatori hanno identificato un totale di 21 trial clinici eleggibili a essere inclusi nella meta-analisi. La qualità degli studi inclusi era varia e molti di essi non sono stati condotti con la tecnica del mascheramento in doppio cieco, ovvero i partecipanti e/o i medici erano a conoscenza del trattamento che ricevevano e/o somministravano. La revisione non fornisce una valutazione complessiva della qualità di ciascuno studio, tuttavia secondo la nostra valutazione gli studi inclusi sono per lo più a rischio di bias moderato o alto. In ogni caso, i tassi di guarigione completa a un anno più elevati sono stati riscontrati con la terbinafina orale a un dosaggio di 250 mg una volta al giorno per 12 settimane di trattamento, seguito da 12 settimane di pausa e ulteriori 4 settimane di trattamento (Sucra= 82,7%); con lo stesso regime, ma con un periodo di trattamento iniziale di 8 settimane (Sucra= 80,4%); e con l'albaconazolo 400 mg una

volta alla settimana per 36 settimane (Sucra= 80,4%). La terbinafina 250 mg una volta al giorno per 24 settimane aveva la maggiore probabilità di guarigione microbiologica (Sucra= 92,4%). Per quanto riguarda la probabilità di sviluppare reazioni avverse, la terbinafina 250 mg al giorno per 12 settimane è risultata significativamente più sicura degli altri trattamenti, ovvero: dell'albaconazolo 400 mg settimanali per 36 settimane; dell'oteseconazolo 600 mg al giorno per 2 settimane, poi 600 mg settimanali per 10 settimane; del fluconazolo 300 mg una volta alla settimana per 12 mesi; e del posaconazolo 200 mg al giorno per 24 settimane. La terbinafina ha, inoltre, un costo di gran lunga inferiore rispetto a tutti gli altri agenti antifungini disponibili.

Contesto italiano. La terbinafina è prescrivibile in regime di rimborsabilità totale (Fascia A) a carico del Ssn per infezioni micotiche della cute e delle unghie. La terapia con terbinafina 250 mg al giorno per 24 + 4 settimane ha un costo di circa 130 euro, configurandosi come l'opzione più efficace, sicura ed economica rispetto agli altri antifungini disponibili in Italia, come il fluconazolo o il posaconazolo.

I bambini affetti da infezioni delle vie urinarie non complicate trattati con antibiotici per 10 giorni rispetto a quelli trattati per 5 giorni hanno meno fallimenti terapeutici²

Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, et al. Short-course therapy for urinary tract infections in children: The SCOUT randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2023; 177(8): 782-789.

Domanda clinica. I bambini affetti da infezioni delle vie urinarie non complicate possono essere trattati con successo con terapie antibiotiche di breve durata?

Punto chiave. In questo trial di elevata qualità, nei bambini con un'infezione delle vie urinarie non complicata, una terapia antibiotica di 10 giorni si è dimostrata più efficace di una terapia di più breve durata (5 giorni). Tuttavia, il number needed to treat (Nnt) di 28 suggerisce che una terapia a breve durata è da considerarsi ragionevole, a patto che vi sia un buon follow-up nelle settimane successive.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: studio randomizzato e controllato (in doppio cieco).

Assegnazione ai gruppi (allocation): incerta.

Livello di evidenza: 1b.

Setting: ambulatoriale.

Sinossi. In questo trial di non inferiorità sono stati reclutati bambini di età compresa tra 2 mesi e 10 anni

entro 2-5 giorni dalla diagnosi di un'infezione delle vie urinarie (Ivu) non complicata e che sono stati trattati con amoxicillina-clavulanato, cefixime, cefdinir, cefalexina o trimetoprim-sulfametossazolo. Al quinto giorno di terapia, i ricercatori hanno randomizzato i bambini che mostravano un miglioramento clinico (definito come l'assenza di sintomi o di febbre) per ricevere ulteriori 5 giorni di antibiotico (terapia di lunga durata, n= 348) o 5 giorni di placebo (terapia di breve durata, n= 336). I ricercatori, a cui non era noto quali bambini avessero ricevuto il trattamento di breve durata e quali quello di lunga durata, hanno effettuato il follow-up visitando i pazienti 11-14 giorni e 24-30 giorni dopo il trattamento iniziale. Oltre alle valutazioni cliniche, i ricercatori hanno anche raccolto campioni di urina per l'effettuazione dell'esame delle urine e di un'urinocoltura. L'outcome primario, il fallimento del trattamento, è stato definito come il verificarsi di tutte le seguenti condizioni: qualsiasi sintomo o segno di Ivu; piuria (10 o più globuli bianchi per millilitro; oppure 5 o più globuli bianchi per campo ad alto ingrandimento su campioni centrifugati; oppure presenza di esterasi leucocitaria su striscia reattiva); un'urinocoltura positiva. Gli autori dello studio riportano che il fallimento del trattamento è avvenuto nello 0,6% dei bambini trattati con antibiotici per 10 giorni e nel 4,2% di quelli trattati con antibiotici per 5 giorni. Tali risultati non confermano l'ipotesi di non inferiorità della terapia rispetto a quella di lunga durata. Tuttavia, sarebbe necessario trattare 28 bambini con terapia di lunga durata per prevenire un unico fallimento del trattamento (Nnt= 28, intervallo di confidenza al 95%= 16-80). I risultati dello studio non mostrano alcuna differenza statisticamente significativa nella proporzione di bambini con sintomi di Ivu nella seconda settimana di trattamento (9,1% vs 12,2%, p non significativo). Inoltre, gli esiti clinici non differiscono tra i diversi antibiotici utilizzati. Il tasso di eventi avversi era simile in entrambi i gruppi di trattamento (47,3% e 43,8%, rispettivamente).

Contesto italiano. Gli antibiotici utilizzati in questo trial clinico sono tutti prescrivibili in regime di rimborsabilità totale (Fascia A) a carico del Ssn in Italia. I risultati di questo studio supportano terapie antibiotiche di breve durata qualora il Mmg o il pediatra di libera scelta possa eseguire un attento follow-up nel bambino con Ivu non complicata.

Non effettuare lo screening per il carcinoma del colon-retto negli adulti a basso rischio di età compresa tra 45 e 49 anni³

Qaseem A, Harrod CS, Crandall CJ, et al., for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer in asymptomatic

average-risk adults: a guidance statement from the American College of Physicians (version 2). Ann Intern Med 2023; 176(8): 1092-1100.

Domanda clinica. A che età bisogna iniziare lo screening per il carcinoma colo-rettale e con quale test dovrebbe essere eseguito?

Punto chiave. Questa linea guida dell'American College of Physicians aggiorna, sulla base delle più recenti evidenze disponibili, le raccomandazioni contenute in una linea guida del 2019 prodotta dallo stesso gruppo. In questa versione più aggiornata sono state inserite due nuove raccomandazioni. La prima è quella di non effettuare lo screening per il carcinoma colo-rettale nei pazienti asintomatici senza particolari fattori di rischio di età compresa tra 45 e 49 anni. La seconda è quella di non effettuare lo screening utilizzando test del Dna fecale, colonscopia virtuale mediante tomografia computerizzata, enteroscopia mediante videocapsula, o test su urine o su siero.

Finanziamento: fondazione privata.

Disegno dello studio: linea guida.

Livello di evidenza: 5.

Setting: vario (linea guida).

Sinossi. Il principale quesito che questa linea guida dell'American College of Physicians si pone è di come ridurre al meglio la mortalità da carcinoma colo-rettale attraverso lo screening degli adulti senza particolari fattori di rischio (=popolazione generale). Rientrano in questo gruppo le persone con un'anamnesi familiare negativa per carcinoma colo-rettale e coloro che non presentano altri fattori di rischio noti. Il documento citato si basa sulla revisione sistematica di linee guida esistenti. Tutte le linee guida incluse nella revisione, tranne una, provengono dal Nord America e tutte hanno meno di 5 anni. Il comitato di revisione ha valutato le linee guida da includere nel documento finale mediante lo strumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II. Ciascun membro del comitato ha riportato l'assenza di conflitti di interesse finanziari con l'industria farmaceutica o di prodotti medicali e, fatto inusuale per gli sviluppatori di linee guida, ha escluso dalla scrittura tutti gli eventuali membri con conflitti di interesse intellettuali. Inoltre, al gruppo di lavoro ha partecipato un rappresentante dei pazienti. La linea guida aggiornata, come anche la versione precedente, suggerisce di iniziare lo screening a 50 anni e di interromperlo a 75 anni, o prima se i pazienti hanno un'aspettativa di vita di 10 anni o meno. Suggestiscono, inoltre, di non effettuare lo screening negli adulti asintomatici senza particolari fattori di rischio di età compresa tra 45 e 49 anni. In questa fascia di età, i benefici e i danni dello scree-

ning dovrebbero in ogni caso essere discussi prima di eseguire qualunque test diagnostico. Riguardo al test attraverso cui effettuare lo screening, viene suggerito ai medici di informare i pazienti su benefici, rischi, costi e frequenza necessaria di ciascun test, lasciando loro decidere se desiderano essere sottoposti a screening tramite (1) test immuno-chimico fecale (Fit) o test al guaiaco per la rilevazione del sangue occulto nelle feci (gFOBT) ad alta sensibilità ogni 2 anni; (2) colonscopia ogni 10 anni; o (3) sigmoidoscopia ogni 10 anni con Fit ogni 2 anni. La linea guida sconsiglia lo screening utilizzando test del DNA fecale, colonscopia virtuale mediante tomografia computerizzata, enteroscopia mediante videocapsula, o test su urine o su siero.

Contesto italiano. In Italia lo screening del carcinoma colo-rettale nella popolazione generale è offerto a carico del Ssn, organizzato dai servizi sanitari regionali e, nonostante piccole variabilità regionali, viene generalmente offerto il test del sangue occulto nelle feci eseguito ogni 2 anni nelle persone tra i 50 e i 69 anni. Diversamente da quanto osservato negli Stati Uniti e in altri Paesi europei – dove l'aumento delle nuove diagnosi di tumori del colon-retto sotto i 50 anni ha generato la proposta di anticipare a 45 anni l'età in cui iniziare i programmi di screening – l'incidenza del carcinoma colo-rettale in Italia nei pazienti sotto i 50 anni non è in crescita. Ciò rafforza la raccomandazione di iniziare lo screening all'età di 50 anni, riservando l'anticipazione dello screening a casi particolari valutati in un contesto di decisione condivisa tra Mmg e paziente.

Tutte le donne che pianificano una gravidanza o che potrebbero rimanere incinte dovrebbero assumere giornalmente integratori di acido folico⁴

US Preventive Services Task Force, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects. US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. JAMA 2023; 330(5): 454-459.

Domanda clinica. I medici dovrebbero raccomandare a tutte le donne che pianificano una gravidanza o che potrebbero rimanere incinte di assumere giornalmente integratori di acido folico?

Punto chiave. La United States Preventive Services Task Force (Uspstf), rispetto al precedente aggiornamento del 2017, ha trovato prove aggiuntive sull'efficacia della supplementazione di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale nel nascituro. Poiché il periodo critico inizia almeno 1 mese prima del concepimento, il gruppo di lavoro raccomanda

un integratore giornaliero di 0,4-0,8 mg di acido folico per tutte le donne che pianificano una gravidanza o potrebbero rimanere incinte (Raccomandazione di livello A).

Finanziamento: Governo.

Disegno dello studio: linea guida.

Livello di evidenza: 2c.

Ambiente: vari (linee guida).

Sinossi. La Uspstf è un comitato di esperti indipendenti e privi di conflitti di interesse che fornisce raccomandazioni basate sulle evidenze degli interventi preventivi nelle cure primarie. Non esegue trial clinici ma basa le proprie raccomandazioni su revisioni sistematiche e aggiornamenti di revisioni sistematiche di elevata qualità metodologica. La presente raccomandazione è un aggiornamento di quella precedente del gennaio 2017. A oggi la Uspstf ha trovato ulteriori studi osservazionali che supportano l'associazione tra la supplementazione di acido folico prima e durante la gravidanza e un ridotto rischio di difetti del tubo neurale nel nascituro. Inoltre, non sono state trovate prove di rischi associati all'esposizione all'acido folico in gravidanza. La Uspstf sottolinea l'importanza di essere consapevoli del cosiddetto "periodo critico" che inizia almeno 1 mese prima del concepimento e continua durante i primi 2-3 mesi di gravidanza (periodo periconcezionale). L'American Academy of Pediatrics, l'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'American Academy of Family Physicians, così come numerose società e associazioni scientifiche di altri Paesi concordano nel raccomandare la supplementazione di acido folico per le donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza o che potrebbero rimanere incinte.

Contesto italiano. L'acido folico al dosaggio di 400 mcg/die è prescrivibile in regime di rimborsabilità totale (Fascia A) a carico del Ssn per la prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale del nascituro in donne fertili che stanno pianificando o che non escludano una gravidanza. L'Istituto Superiore di Sanità, sulla base delle indicazioni del Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti, ne raccomanda l'assunzione a partire almeno da 1 mese prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza (periodo periconcezionale).

Bibliografia

1. Gupta AK, Venkataraman M, Bamimore MA. Relative impact of traditional vs. newer oral antifungals for dermatophyte toenail onychomycosis: a network meta-analysis study. *Br J Dermatol* 2023; 189: 12-22.

2. Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, et al. Short-course therapy for urinary tract infections in children: The SCOUT randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2023; 177: 782-9.
3. Qaseem A, Harrod CS, Crandall CJ, et al., for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a guidance statement from the American College of Physicians (version 2). *Ann Intern Med* 2023; 176: 1092-100.
4. US Preventive Services Task Force, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects. US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 2023; 330: 454-9.