- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Sat, 10 Oct 2026, 23:16:52

Recenti Prog Med 2024; 115: 21-24

La Top 4 di dicembre 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. EBELL[4]

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

**E-mail: kurotschka_p@ukw.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) Una recente network-meta-analisi di alta qualità ha evidenziato come l'isotretinoina per os è probabilmente il trattamento più efficace per ridurre il numero di lesioni infiammatorie e non infiammatorie nelle persone con acne giovanile. 2) L'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (Fans) nelle donne comporta un lieve aumento del rischio (0,004%) di eventi tromboembolici (Tev). Pur attestandosi basso, questo rischio aumenta a, rispettivamente, 0,011% o 0,023% se la paziente assume, oltre ai Fans, contraccettivi ormonali a medio o alto rischio intrinseco di Tev. 3) Negli adulti che vogliono smettere di fumare, l'utilizzo di sigarette elettroniche con nicotina è, insieme al counseling eseguito dal medico di medicina generale, più efficace rispetto ai metodi tradizionali (prodotti sostitutivi e/o counseling) per un'astinenza dal fumo da sigaretta a lungo termine. 4) Possiamo rassicurare i nostri pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo (Mrge) non erosiva: non hanno un aumentato rischio di carcinoma dell'esofago rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, il rischio di carcinoma dell'esofago nei pazienti con Mrge erosiva è circa doppio e aumenta considerevolmente con l'aumentare della durata di malattia.

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).

Top 4 Research Studies of the month for Italian Primary Care Physicians: December 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) According to a high-quality network meta-analysis, oral isotretinoin is the most effective therapy for decreasing the number of inflammatory and non-inflammatory skin lesions in patients with acne vulgaris. 2) Non-steroidal anti-inflammatory drug (Nsaid) use is associated with a small increase (0.004%) in the risk of venous thromboembolism. Combining Nsaid use with a medium-risk hormonal contraceptive increases the risk to 0.011%; the addition of a high-risk hormonal contraceptive increases the risk to 0.023%. 3) For adults who wish to quit smoking, nicotine delivery via e-cigarettes, plus counseling, may be more effective than other means of nicotine replacement, or counseling alone for long-term smoking cessation. 4) We can reassure our patients that nonerosive gastroesophageal reflux disease (Gerd) does not increase the likelihood of esophageal cancer. Erosive Gerd, however, is associated with a doubled – but still low – risk of developing cancer, with the likelihood increasing over time.

L'isotretinoina per os è probabilmente il trattamento più efficace per l'acne giovanile: una network meta-analisi[1]

Huang CY, Chang IJ, Bolick N, et al. Comparative efficacy of pharmacological treatments for acne vulgaris: A network meta-analysis of 221 randomized controlled trials. Ann Fam Med 2023; 21(4): 358-369.

Domanda clinica. Quali sono le terapie più efficaci per l'acne giovanile?

Punto chiave. In questo studio di grandi dimensioni, l'isotretinoina per os è risultata essere la terapia più efficace nel ridurre il numero di lesioni nei pazienti con acne. L'isotretinoina per os, tuttavia, non è considerata una terapia di prima linea. La combinazione tra retinoidi topici e perossido di benzoile con l'ag-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Sat, 10 Oct 2026, 23:16:52

giunta di antibiotici topici o per os si è rivelata essere di efficacia paragonabile. Un'altra meta-analisi recente suggerisce che il trattamento di prima linea potrebbe essere a base di adapalene più perossido di benzoile topico, clindamicina per os più perossido di benzoile topico o adapalene da solo[2].

Finanziamento: nessun finanziamento specifico/non dichiarato.
Disegno dello studio: revisione sistematica con network meta-analisi di studi randomizzati e controllati.
Livello di evidenza: 1a.
Setting: ambulatoriale.

Sinossi. Questo studio è un'ambiziosa network meta-analisi svolta per identificare le terapie più efficaci per l'acne giovanile, una condizione spesso considerata banale. Tuttavia, l'alta prevalenza e il potenziale impatto psicologico di questa condizione rendono ragione dell'importanza di una sua corretta gestione da parte dei medici di medicina generale (Mmg). Gli autori di questo studio hanno condotto una ricerca sistematica sulle piattaforme PubMed ed Embase per identificare studi clinici randomizzati (Rct) che avessero valutato l'efficacia di uno o più trattamenti topici o sistemici per l'acne. Nella meta-analisi sono stati inclusi 210 Rct, per un totale di 65.601 pazienti studiati per un tempo mediano di 12 settimane (range: 2-48). Gli studi hanno valutato 6 antibiotici orali, 5 antibiotici topici, isotretinoina orale, 5 retinoidi topici, 6 contraccettivi orali combinati, clascoterone topico, 10 terapie combinate, perossido di benzoile, acido azelaico e placebo. L'outcome più comunemente utilizzato dagli studi inclusi è stato il numero delle lesioni cutanee infiammatorie e non infiammatorie. Inoltre, 69 studi hanno riportato, come outcome, la valutazione globale del successo terapeutico valutato dai ricercatori. Nessuno studio ha riportato, invece, una valutazione del successo terapeutico dal punto di vista dei pazienti. Nel complesso, gli studi inclusi sono stati valutati di qualità accettabile (eterogeneità da moderata ad alta, nessun bias di pubblicazione). L'isotretinoina per os è stata identificata come l'agente più efficace nel ridurre il numero di lesioni infiammatorie e non infiammatorie (riduzione relativa del 48,4% del numero lesioni), seguita dalla terapia di combinazione di un antibiotico orale + retinoidi topici + perossido di benzoile (riduzione relativa del 38,2%). Anche per quanto riguarda le lesioni infiammatorie l'isotretinoina per os ha ottenuto i risultati migliori (riduzione relativa del 54,2% del numero delle lesioni), seguita da una combinazione di antibiotici topici + acido azelaico (riduzione relativa del 43,6%). Utilizzando come outcome la valutazione del successo del trattamento da parte dei ricercatori, le terapie di combinazione con retinoidi topici e perossido di benzoile + antibiotici per os o antibiotici topici sono risultate di efficacia comparabile (odds ratio [OR] 6,04 e 6,76, rispettivamente). Relativamente agli effetti indesiderati, invece, le probabilità di interrompere il trattamento a causa di eventi avversi erano maggiori per i pazienti che hanno utilizzato trifarotene topico (OR 11,4).

Contesto italiano. A causa della sua elevata teratogenicità, in Italia la prescrizione di isotretinoina è sottoposta a una particolare regolamentazione finalizzata a minimizzare il rischio per la salute della madre e del feto. La prescrizione è sottoposta a multipli controlli che coinvolgono specialista dermatologo, responsabile della prima prescrizione, Mmg – responsabile del monitoraggio della terapia – e farmacista. L'iter prescrittivo è illustrato sul sito Aifa[3], dove sono disponibili anche i documenti da fornire alla persona e il piano terapeutico.

Alcuni contraccettivi ormonali aumentano il rischio di tromboembolia se assunti insieme ai Fans[4]

Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. BMJ 2023 Sep 6; 382: e074450.

Domanda clinica. Il rischio di tromboembolia venosa (Tev) aumenta quando si assume un farmaco antinfiammatorio non steroideo (Fans) con un contraccettivo ormonale?

Punto chiave. Questo ampio studio ha mostrato come l'uso di Fans può essere associato a un piccolo aumento (0,004%) del rischio di Tev. La combinazione dell'uso di Fans con un contraccettivo ormonale a medio rischio determina un aumento del rischio di Tev allo 0,011%; l'aggiunta di un contraccettivo ormonale ad alto rischio determina un aumento del rischio di Tev allo 0,023%.

Finanziamento: fondazione privata.
Disegno dello studio: studio di coorte.
Livello di evidenza: 1b.
Setting: studio di popolazione.

Sinossi. Questo studio ha utilizzato un grosso registro nazionale della Danimarca per identificare tutte le donne di età compresa tra 15 e 49 anni senza una storia di tromboembolia venosa (Tev) o trombofilia che erano idonee a ricevere contraccettivi orali. Il registro utilizzato come fonte dati per lo studio consente un attento follow-up nel tempo delle pazienti incluse. Le oltre 2 milioni di pazienti sono state così monitorate per l'uso di contraccettivi orali, l'uso di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Sat, 10 Oct 2026, 23:16:52

Fans e per lo sviluppo di un episodio trombo-embolico venoso. Quest'ultimo si è verificato in 8710 donne, in un tempo mediano di 10 anni. I metodi contraccettivi sono stati classificati in base al loro rischio intrinseco di Tev. I contraccettivi ad alto rischio includono cerotti combinati estrogeni/progestinici; anello vaginale; compresse contenenti 50 mcg di etinilestradiolo; compresse contenenti i progestinici desogestrel, gesodene e drospirenone; e compresse contenenti l'anti-androgeno ciproterone. La contraccezione a base di solo progestinico, a eccezione dell'iniezione periodica di medrossiprogesterone, e i dispositivi ormonali intrauterini sono stati considerati a basso rischio e ogni altra opzione contraccettiva è stata considerata a medio rischio. Lo sviluppo di una Tev è risultato essere associato all'uso di un Fans nelle donne che non stavano assumendo contraccettivi ormonali (rate ratio aggiustato 7,2; IC95% 6,0-8,5) e il rischio è risultato più alto nelle donne che assumevano contemporaneamente contraccettivi ormonali ad alto rischio (rate ratio aggiustato 11; IC95% 9,6-12,6). Il rischio di Tev si è rivelato leggermente più alto con un contraccettivo a medio rischio + un Fans rispetto al solo Fans (rate ratio aggiustato 7,9; IC95% 5,9-10,6). Pur considerando che i tassi di incidenza di Tev sono risultati bassi in tutti i gruppi, su 100.000 donne osservate, si sono verificati 4 episodi aggiuntivi di Tev nella prima settimana di uso di soli Fans (aumento del rischio dello 0,004%), 11 episodi aggiuntivi nelle donne che usano un Fans + una contraccezione ormonale a medio rischio (aumento del rischio dello 0,011%) e 23 episodi aggiuntivi nelle donne che usano un Fans + una contraccezione ormonale ad alto rischio (aumento del rischio dello 0,023%).

Contesto italiano. I Fans sono prescrivibili in regime di rimborsabilità totale (Fascia A) a carico del Ssn solo nei casi previsti dalla Nota Aifa 66[5] (artropatie su base connettivitica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico e attacco acuto di gotta), mentre in tutti gli altri casi la spesa è a carico del cittadino. Relativamente al rischio di Tev connesso alla prescrizione di contraccettivi ormonali combinati, nel 2022 l'Aifa ha emesso una Nota informativa[6] che comprende una utile checklist da utilizzare per valutare le controindicazioni alla terapia.

La sostituzione delle sigarette tradizionali con le sigarette elettroniche può aiutare i fumatori a smettere[7]

Levett JY, Filion KB, Reynier P, Prell C, Eisenberg MJ. Efficacy and safety of e-cigarette use for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2023; 136(8): 804-813.e4.

Domanda clinica. Il passaggio alle sigarette elettroniche è un aiuto efficace per i fumatori che vogliono smettere?

Punto chiave. Per gli adulti che desiderano smettere di fumare, la somministrazione di nicotina tramite sigarette elettroniche – ovvero dispositivi da inalazione di sostanze liquide in assenza di combustione – è, insieme al counseling eseguito in cure primarie, probabilmente più efficace di altri mezzi di sostituzione della nicotina o del counseling da solo per raggiungere un'astinenza dal fumo da sigaretta a lungo termine. Non sono, tuttavia, disponibili dati sulla percentuale di pazienti che hanno mantenuto l'uso di sigarette elettroniche pur rimanendo astinenti dal fumo.

Finanziamento: fondazione privata.
Disegno dello studio: revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati e controllati.
Livello di evidenza: 1a.
Setting: vario (meta-analisi).

Sinossi. Gli autori di questo studio hanno condotto una ricerca sistematica su 3 banche dati (PubMed, Embase e Cochrane CENTRAL) e hanno identificato 5 studi randomizzati controllati su un totale di 3253 fumatori che desideravano smettere di fumare. Gli studi sono stati limitati a quelli pubblicati in inglese o francese. Due autori hanno selezionato in modo indipendente gli articoli da includere e hanno estratto i dati. Due studi hanno confrontato la sostituzione della nicotina con le sigarette elettroniche + counseling, le sigarette elettroniche senza nicotina + counseling e il solo counseling. Tre studi hanno confrontato la sostituzione della nicotina con le sigarette elettroniche + counseling con sigarette elettroniche senza nicotina o qualsiasi terapia convenzionale. Non sono stati condotti, invece, studi di confronto con vareniclina o bupropione. L'astinenza a 6 mesi o 1 anno, confermata biochimicamente tramite livelli di monossido di carbonio nell'aria espirata, è risultata essere più probabile in seguito all'utilizzo di sigarette elettroniche con nicotina rispetto alla terapia convenzionale (rischio relativo= 1,77; IC95% 1,29-2,44). Questo si traduce in un Nnt di 19 (IC95% 10-51). Inoltre, le sigarette elettroniche con nicotina sono risultate più efficaci delle sigarette elettroniche senza nicotina (rischio relativo= 1,56, IC95% 1,13-2,15). Riguardo alla qualità degli studi inclusi nella meta-analisi, questa era generalmente elevata, con una bassa eterogeneità statistica.

Contesto italiano. In Italia fuma il 20,5% della popolazione sopra i 15 anni, di cui il 5% utilizza sigarette elettroniche. Queste ultime non sono attualmente prescrivibili a carico del Ssn per la cessazione del fumo da sigaretta, mentre altre terapie come il bupropione e la vareniclina sono prescrivibili in regime di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Sat, 10 Oct 2026, 23:16:52

rimborsabilità totale (Fascia A). La vareniclina è prescrivibile dai centri antifumo tramite piano terapeutico per il trattamento della cessazione dell'abitudine al fumo nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco) e in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, mentre il bupropione è prescrivibile da tutti i Mmg.

Nessun aumento del rischio di carcinoma all'esofago nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva[8]

Holmberg D, Santoni G, von Euler-Chelpin M, et al. Non-erosive gastro-oesophageal reflux disease and incidence of oesophageal adenocarcinoma in three Nordic countries: population based cohort study. BMJ 2023 Sep 13; 382: e076017.

Domanda clinica. I pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva hanno un rischio maggiore di carcinoma dell'esofago rispetto alla popolazione generale?

Punto chiave. Fortunatamente possiamo rassicurare i nostri pazienti che la malattia da reflusso gastroesofageo (Mrge) non erosiva non aumenta la probabilità di carcinoma dell'esofago. La Mrge erosiva, tuttavia, è associata a un rischio doppio di sviluppare un carcinoma. Anche in questo caso l'incidenza complessiva è bassa, ma la probabilità di sviluppare un carcinoma aumenta con il passare del tempo.

Finanziamento: fondazione privata.
Disegno dello studio: studio di coorte.
Livello di evidenza: 1b.
Setting: studio di popolazione.

Sinossi. Danimarca, Finlandia e Svezia dispongono di grossi registri nazionali, che consentono uno stretto follow-up di diversi parametri clinici dei pazienti nel tempo. Gli autori di questo studio scandinavo hanno eseguito un follow-up di 486.556 adulti sottoposti a endoscopia nell'arco di un periodo di ben 32 anni, follow-up conclusosi nel 2019. Tra i 285.811 pazienti con Mrge non erosiva, 228 (0,08%) hanno sviluppato un carcinoma dell'esofago durante i 2.081.051 anni-persona di follow-up (follow-up mediano 6,3 anni, anche se alcuni pazienti sono stati seguiti fino a 31 anni). Questo tasso è sostanzialmente sovrapponibile al tasso di incidenza del carcinoma dell'esofago nella popolazione generale. Al contrario, 542 (0,27%) dei pazienti con Mrge erosiva hanno successivamente sviluppato un carcinoma dell'esofago, una percentuale significativamente più elevata. Se questi risultati sono probabilmente validi per gli altri Paesi occidentali, potrebbero non essere, tuttavia, applicabili all'Asia orientale, dove l'incidenza complessiva del cancro esofageo è più alta che in altri Paesi[9].

Contesto italiano. La prescrizione di farmaci utili per il trattamento della Mrge in regime di rimborsabilità totale (Fascia A) è regolata dalla Nota 48 dell'Aifa[10] e, in caso di assunzione concomitante di Fans o antiaggreganti con acido acetilsalicilico, dalla Nota 01[11].

Bibliografia

1. Huang CY, Chang IJ, Bolick N, et al. Comparative efficacy of pharmacological treatments for acne vulgaris: a network meta-analysis of 221 randomized controlled trials. Ann Fam Med 2023; 21: 358-69.
2. Stuart B, Maund E, Wilcox C, et al. Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis. Br J Dermatol 2021; 185: 512-25.
3. Aifa. Nota Informativa Importante su isotretinoina (16/03/2009). Disponibile su: https://lc.cx/Qsg2SV [ultimo accesso 17 novembre 2023].
4. Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. BMJ 2023; 382: e074450.
5. Aifa. Nota 66. Disponibile su: https://lc.cx/baq0sk [ultimo accesso 17 novembre 2023].
6. Aifa. Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinati. Disponibile su: https://lc.cx/31z4Fn [ultimo accesso 17 novembre 2023].
7. Levett JY, Filion KB, Reynier P, Prell C, Eisenberg MJ. Efficacy and safety of e-cigarette use for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2023; 136: 804-813.e4.
8. Holmberg D, Santoni G, von Euler-Chelpin M, et al. Non-erosive gastro-oesophageal reflux disease and incidence of oesophageal adenocarcinoma in three Nordic countries: population based cohort study. BMJ 2023; 382: e076017.
9. Huang J, Koulaouzidis A, Marlicz W, et al. Global burden, risk factors, and trends of esophageal cancer: an analysis of Cancer Registries from 48 countries. Cancers (Basel) 2021; 13: 141.
10. Aifa. Nota 48. Disponibile su: https://lc.cx/JOF0FX [ultimo accesso 17 novembre 2023].
11. Aifa. Nota 01. Disponibile su: https://lc.cx/KsJ1GE [ultimo accesso 17 novembre 2023].