

La Top 4 di febbraio 2024. 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) Nei pazienti che riportano astenia grave da almeno 3 mesi dopo una infezione da Covid-19, la psicoterapia cognitivo-comportamentale porta a un miglioramento significativo dei sintomi rispetto al trattamento standard. 2) La nuova linea guida americana sulla gestione dei pazienti con malattia coronarica cronica raccomanda: una riduzione della durata della doppia terapia antiaggregante rispetto a quanto oggi praticato nella maggior parte dei casi; una modifica delle modalità di utilizzo di beta-bloccanti; l'uso degli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (Sglt-2i) e degli agonisti del peptide simile al glucagone-1 (Glp-1) per alcuni pazienti affetti da malattia coronarica cronica, anche non diabetici; il non utilizzo di acidi grassi omega-3 in prevenzione secondaria; il non utilizzo di sigarette elettroniche come terapia di prima linea per smettere di fumare (ma di seconda linea sì!). 3) Le persone con sindrome dell'intestino irritabile potrebbero avere un beneficio sintomatico da vari prodotti contenenti probiotici, tuttavia, nel complesso, la maggior parte delle persone non noterà alcun beneficio significativo. I prodotti contenenti ceppi del genere *Escherichia* hanno mostrato maggiori probabilità di fornire un beneficio, anche se la loro disponibilità sul mercato sembra limitata. 4) Inquadrare la perdita di peso in termini di effetti positivi, piuttosto che elencando i rischi dell'eccesso di peso, ha aumentato la partecipazione dei pazienti a un programma per perdere peso e la loro effettiva perdita di peso.

Top 4 Research Studies of the month for Italian Primary Care Physicians: February 2024.

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) For patients with severe fatigue at least 3 months after Covid-19 infection, cognitive behavioral therapy offers significant improvement in symptoms over care as usual. 2) Key changes in the US chronic coronary disease guideline recommendations include the following. Shortening the duration of dual antiplatelet therapy, the use of beta-blockers in patients with chronic coronary disease, not recommending fish oil or omega-3 fatty acids for secondary prevention, not using e-cigarettes as first-line agents (but as secondary agents) for smoking cessation, and incorporating sodium-glucose transport protein 2 inhibitors (Sglt-2i) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for some patients with chronic coronary disease, including those without comorbid diabetes mellitus. 3) People with irritable bowel syndrome can try various probiotic-containing products to lessen their symptoms, but on the whole, most people will not experience a significant reduction. Products containing *Escherichia* strains were the most likely to provide a benefit, but these are not widely available. 4) Framing weight loss in terms of its positive effects, rather than by listing the risks of excess weight, increased patients' participation in a weight-loss program and increased their eventual weight loss.

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 i POEMs del mese 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>).

La terapia cognitivo-comportamentale è efficace per ridurre l'astenia associata alla sindrome da long/post-Covid¹

Kuut TA, Müller F, Csorba I, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy targeting severe fatigue following coronavirus disease 2019: results of a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2023; 77(5): 687-695.

Domanda clinica. La terapia cognitivo-comportamentale migliora l'astenia nei pazienti con long-Covid?

Punto chiave. Nei pazienti che riportano astenia grave da almeno 3 mesi dopo una infezione da Covid-19, la psicoterapia cognitivo-comportamentale (Cbt) porta a un miglioramento significativo dei sintomi rispetto al trattamento standard.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: studio randomizzato controllato aperto ("open label" = non in cieco).

Livello di evidenza: 1b.

Setting: ambulatoriale (qualsiasi).

Sinossi. L'astenia è un sintomo potenzialmente invalidante della sindrome da long/post-Covid-19. Questa sperimentazione ha incluso 114 adulti olandesi con astenia iniziata durante l'infezione acuta da Covid-19 - o, in alternativa, notevolmente peggiorata da essa - e persistente per 3-12 mesi dopo l'infezione stessa. Le persone incluse nello studio sono state assegnate casualmente a 18 settimane di Cbt o a nessun trattamento specifico (trattamento standard). Al basale, i due bracci del trial erano ben equilibrati con un'età media di 46 anni, il 73% era di sesso femminile, l'11% era stato ricoverato per Covid-19 e il 99% non era vaccinato. L'analisi è stata effettuata secondo il principio "intention to treat" (il gold standard nei trial clinici), e solo 3 e 4 pazienti sono stati persi nel follow-up in ciascun braccio di trattamento, rispettivamente. L'intervento di Cbt consisteva: nella definizione degli obiettivi, nel mirare a un modello regolare sonno-veglia, nello sviluppo di schemi di pensiero utili, nello sviluppo del supporto sociale, nell'aumento graduale dell'attività e in diversi altri fattori. A causa della pandemia, l'intervento è stato somministrato tramite moduli online o telemedicina (ulteriori dettagli sull'intervento possono essere trovati nel materiale supplementare dello studio pubblicato). L'outcome primario era il punteggio sulla Checklist individual strength (Cis) a 20 item (intervallo 8-56), con punteggi più alti che indicano livelli di astenia più gravi. Al basale, questo punteggio era di 48 punti in entrambi i gruppi. La risposta clinica è stata valutata a 19 settimane (fine del trattamento) e a 26 settimane. Le differenze nei punteggi di astenia a 19 settimane (-9,3

punti; 95CI% -13,2 a -5,3) e a 26 settimane (-8,4 punti, 95CI% -13,1 a -3,7) hanno favorito la Cbt in maniera clinicamente significativa. La percentuale di pazienti che non avevano più astenia grave (punteggio Cis <35 punti) era molto più alta nel gruppo Cbt a 26 settimane (63% vs 26%; p<0,001; number needed to treat= 3). Altri outcome secondari hanno anch'essi favorito la Cbt, e non si sono verificati eventi avversi gravi.

Contesto italiano. L'offerta di assistenza psicologica a carico del Ssn non è uniforme a sul territorio nazionale ed è organizzata in maniera differente anche in aziende sanitarie limitrofe. La medicina generale svolge pertanto sia un importante ruolo di primo contatto con i pazienti che necessitano di assistenza psicologica sia di orientamento verso i servizi più adeguati nel contesto di un'offerta tendenzialmente frammentata.

POEM in lingua originale inglese scritto da Mark H. Ebell, medico di famiglia e professore presso la University of Georgia, Stati Uniti.

Linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association per la gestione dei pazienti con malattia coronarica cronica²

Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2023; 148(9): e19-e119.

Domanda clinica. Quali sono le più recenti raccomandazioni delle linee guida per la gestione degli adulti affetti da malattia coronarica cronica?

Punto chiave. Le principali novità includono: la riduzione della durata della doppia terapia antiaggregante (Dapt); la modalità di utilizzo di beta-bloccanti nei pazienti con malattia coronarica cronica; l'uso degli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (Sglt-2i) e degli agonisti del peptide simile al glucagone-1 (Glp-1) per alcuni pazienti affetti da malattia coronarica cronica, anche non diabetici; la raccomandazione a non utilizzare acidi grassi omega-3 in prevenzione secondaria (come già in prevenzione primaria), né sigarette elettroniche come agenti di prima linea per smettere di fumare.

Finanziamento: fondazione privata.

Disegno dello studio: linea guida.

Livello di evidenza: 1a.

Setting: vari.

Sinossi. Le raccomandazioni di questa linea guida sono il frutto di ricerche bibliografiche di studi randomizzati e revisioni sistematiche pubblicate in letteratura, nonché di revisioni sistematiche commissionate *ad hoc*. Dei 26 autori coinvolti, di cui 17 donne, soltanto 6 hanno dichiarato di essere o essere stati consulenti di aziende farmaceutiche, fatto che rappresenta un notevole miglioramento in termini di conflitti di interesse rispetto a quanto avviene per altre linee guida. Riassumiamo qui di seguito i dieci messaggi chiave di questa linea guida.

Si raccomanda un approccio di team nell'assistenza medica, che tenga in considerazione i determinanti sociali di salute, che adotti uno stile di consultazione basato sulla decisione condivisa con il paziente e che enfatizzi l'esercizio fisico e una dieta sana.

Gli Sglt-2i e gli agonisti Glp-1 sono ora raccomandati in alcuni gruppi specifici di pazienti con malattia coronarica cronica anche in assenza di diabete mellito.

I beta-bloccanti a lungo termine non sono più raccomandati di routine e dovrebbero essere limitati ai pazienti con insufficienza cardiaca, infarto del miocardio nell'ultimo anno o altra indicazione specifica.

I beta-bloccanti sono raccomandati, insieme ai calcio-antagonisti, come agenti di prima linea per il trattamento dei sintomi da angina.

Una riduzione in durata della duplice terapia antiaggregante (Dapt) viene considerata sicura specie in caso di alto rischio emorragico e basso o intermedio rischio ischemico. La Dapt è raccomandata per 1-3 mesi dopo una rivascolarizzazione coronarica percutanea (Pci) nei pazienti ad alto rischio di emorragia, per 6 mesi nei pazienti a rischio da basso a moderato e per 12 mesi in pazienti con precedente sindrome coronarica acuta. La Dapt non è raccomandata per i pazienti non sottoposti a Pci recente o se sono trascorsi più di 12 mesi da una sindrome coronarica acuta. Le statine rimangono i farmaci ipolipemizzanti orali di prima linea per i pazienti con malattia coronarica cronica, mentre la supplementazione di acidi grassi omega-3 o altri integratori non è raccomandata dato che mancano evidenze solide da studi randomizzati. L'acido eicosapentaenoico (Epa) può essere indicato nell'ipertrigliceridemia resistente alla terapia massimale con statine. I cardiologi prendano nota, controlli di routine mediante stress test, TC coronarica o angiografia non sono raccomandati in assenza di cambiamenti clinici significativi.

Le sigarette elettroniche dovrebbero essere utilizzate per la disassuefazione al fumo da sigaretta, ma solo come agenti di seconda o terza linea dopo interventi psicoeducazionali eventualmente combinati con bupropione, vareniclina e/o sostituti della nicotina.

Contesto italiano. I farmaci antiaggreganti utilizzati nella Dapt sono prescrivibili in regime di rimborsabilità totale a carico del Ssn (Classe A) da ogni medico operante nel Ssn, così come i beta-bloccanti, calcio-antagonisti e bupropione. La prescrizione di statine e acido eicosapentaenoico (Epa) è soggetta alle limitazioni imposte dalla Nota Aifa 13³. Gli Sglt-2i e gli agonisti Glp1 sono attualmente prescrivibili a carico del Ssn, con le limitazioni imposte dalla Nota Aifa 100⁴, da Mmg e specialisti operanti nel Ssn unicamente nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2). Per quando riguarda i farmaci Sglt-2i, la loro prescrizione per il trattamento della malattia coronarica cronica e insufficienza cardiaca, in pazienti non affetti da DM2, è permessa, mediante apposito piano terapeutico, solo a medici specialisti operanti nel Ssn (internisti, cardiologi, endocrinologi, nefrologi, geriatri).

POEM in lingua originale inglese scritto da Mark H. Ebell, medico di famiglia e professore presso la University of Georgia, Stati Uniti.

Alcune combinazioni di probiotici potrebbero essere efficaci per alleviare i sintomi dei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile⁵

Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2023; 165(5): 1206-1218.

Domanda clinica. Una terapia con probiotici è efficace per alleviare i sintomi dei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile?

Punto chiave. Le persone con sindrome dell'intestino irritabile potrebbero avere beneficio sintomatico da vari prodotti contenenti probiotici, tuttavia, nel complesso, la maggior parte delle persone non noterà alcun beneficio significativo. I prodotti contenenti ceppi del genere *Escherichia* hanno mostrato maggiori probabilità di fornire un beneficio, anche se la loro disponibilità sul mercato sembra limitata.

Finanziamento: nessun finanziamento specifico.

Disegno dello studio: meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati.

Livello di evidenza: 1a-.

Setting: vario (meta-analisi).

Sinossi. Gli autori hanno incluso 82 studi che hanno coinvolto più di 10.000 pazienti effettuando ricerche in 3 database (tra cui Cochrane CENTRAL), atti di conferenze e bibliografie di articoli pertinenti. Due ricercatori hanno selezionato in modo indipendente gli articoli da includere (senza restrizioni linguistiche),

hanno estratto i dati e hanno valutato la qualità degli studi. Gli autori hanno incluso studi su molti ceppi e combinazioni di batteri. È stata osservata una considerevole eterogeneità tra gli studi, il che non è del tutto inaspettato considerati i numerosi batteri studiati, nonché i tipi di sindrome dell'intestino irritabile. Il rischio di bias rilevato è stato basso per la maggior parte degli studi, ma basse sono state anche le prove di beneficio dei preparati presi in esame. Per quanto riguarda i sintomi globali, è stata dimostrata una moderata certezza di beneficio relativamente ai ceppi del genere *Escherichia*, che potrebbero però non essere generalmente disponibili per l'acquisto. La certezza di beneficio al contrario è risultata bassa per i ceppi di *Lactobacillus* e *Bacillus* e per le loro combinazioni. Per quanto riguarda il dolore addominale o il gonfiore/distensione, tutti i batteri studiati, sia singoli ceppi sia loro combinazioni, hanno mostrato scarsi benefici. Gli effetti avversi sono stati minimi in tutti gli studi.

Contesto italiano. In Italia i probiotici sono acquistabili in farmacia, parafarmacia e nei supermercati, in larga parte senza prescrizione medica, e rientrano nella categoria degli integratori alimentari. In Italia, che è il terzo mercato al mondo per volume di vendite per questo tipo di integratori, sono disponibili alcuni prodotti che contengono ceppi di *Escherichia*, nonostante non siano tra quelli più venduti. Data la mancanza di convincenti prove di efficacia, le linee guida del Ministero della salute del 2018⁶ indicano che i prodotti probiotici o prebiotici in vendita non possono contenere indicazioni specifiche al di là del loro possibile ruolo di "equilibrio della flora intestinale".

POEM in lingua originale inglese scritto da Allen F. Shaughnessy, farmacologo e professore di medicina di famiglia presso la Tufts University negli Stati Uniti.

Messaggi positivi sulla perdita di peso motivano i pazienti a provare a perdere peso più di quelli negativi⁷

Albury C, Webb H, Stokoe E, et al. Relationship between clinician language and the success of behavioral weight loss interventions: a mixed-methods cohort study. *Ann Intern Med* 2023; 176(11): 1437-1447.

Domanda clinica. Quando suggeriamo ai pazienti di perdere peso, è più utile evidenziare i benefici della perdita di peso o i rischi associati a un peso eccessivo?

Punto chiave. Presentare la perdita di peso come un'opportunità, piuttosto che rimproverare i pazienti per il loro peso, sembra essere l'approccio più efficace. Inquadrare la perdita di peso in termini di effetti

positivi, piuttosto che elencando i rischi dell'eccesso di peso, ha aumentato la partecipazione dei pazienti a un programma di perdita di peso e ha aumentato la loro effettiva perdita di peso.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: studio di coorte prospettico.

Livello di evidenza: 2b.

Setting: ambulatoriale.

Sinossi. Questo studio ha analizzato le consultazioni tra i medici e i partecipanti a uno studio di interventi brevi per motivare i pazienti a perdere peso. Le 246 consultazioni sono state registrate, trascritte e codificate da 3 autori per determinare la "valenza" delle informazioni iniziali fornite dai medici, classificandole come "buone notizie", "cattive notizie" o informazioni fornite in modo neutrale. Quando il medico iniziava la discussione descrivendo la perdita di peso come un'opportunità o sottolineandone i benefici, soprattutto in modo entusiasta, i partecipanti erano più propensi ad accettare di frequentare un programma di perdita di peso, a frequentare effettivamente il programma e a perdere peso (in media 3,62 kg) rispetto a quando la sollecitazione è stata pronunciata in termini neutri o elencando i danni del peso eccessivo.

Contesto italiano. Secondo i dati dell'indagine PASSI, nel 2021 il 43% della popolazione italiana si trovava in uno stato di eccesso ponderale, di cui il 32,6% sovrappeso e il 10,4% obeso⁸. Il pediatra di libera scelta (PLS) e il Mmg svolgono un ruolo fondamentale nell'intercettare precocemente i pazienti a rischio di o già in eccesso ponderale. Per questo motivo, e per il rapporto di vicinanza e fiducia che hanno con le famiglie, adottare un giusto stile di consultazione motivazionale ed evitare la stigmatizzazione è di particolare importanza.

POEM in lingua originale inglese scritto da Allen F. Shaughnessy, farmacologo e professore di medicina di famiglia presso la Tufts University negli Stati Uniti.

Bibliografia

1. Kuut TA, Müller F, Csorba I, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy targeting severe fatigue following coronavirus disease 2019: results of a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2023; 77: 687-95.
2. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023; 148: e19-e119.
3. Aifa. Nota 13. Disponibile su: <https://lc.cx/8MSzZG> [ultimo accesso 5 febbraio 2024].
4. Aifa. Nota 100. Disponibile su: <https://lc.cx/v-Dg6-> [ultimo accesso 5 febbraio 2024].

5. Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2023; 165: 1206-18.
6. Linee guida del Ministero 2018. Linee guida su probiotici e prebiotici. Disponibile su: <https://lc.cx/Jg5AOa> [ultimo accesso 5 febbraio 2024].
7. Albury C, Webb H, Stokoe E, et al. Relationship between clinician language and the success of behavioral weight loss interventions: a mixed-methods cohort study. *Ann Intern Med* 2023; 176: 1437-47.
8. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro. I dati per l'Italia: sovrappeso e obesità. Disponibile su: <https://lc.cx/qUm-BaE> [ultimo accesso 12 febbraio 2024].

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

POEMs

Patient Oriented Evidence that Matters

www.recentiproggressi.it/poems

Evidenze che contano per il malato, prove che servono al medico

Per ogni medico, dato l'ampio spettro di problemi clinici affrontati, tenersi aggiornato sulle novità della ricerca clinica è importante per praticare una cura di qualità. Come selezionare tra le centinaia di migliaia di articoli che annualmente vengono pubblicati quelli che vale la pena conoscere? Dal 1996, un gruppo di Mmg statunitensi revisiona sistematicamente la letteratura scientifica internazionale per identificare nuovi POEMs (Patient-Oriented Evidence that Matters), ovvero le evidenze mediche orientate al paziente che vale la pena conoscere. Per diventare un POEM, la ricerca deve avere il potenziale di cambiare la pratica clinica, che ne risulta migliorata. Deve utilizzare outcome forti, orientati al paziente, come la mortalità, l'intensità o la durata dei sintomi, o la qualità della vita, e non outcome surrogati, orientati alla malattia, quali per esempio parametri di laboratorio. Inoltre, deve essere metodologicamente valida secondo criteri obiettivi, valutati da esperti in medicina basata sulle evidenze liberi da conflitti di interesse con l'industria farmaceutica. Infine, lo studio deve essere facilmente rintracciabile e le raccomandazioni cliniche che ne scaturiscono devono essere rapidamente fruibili dai clinici.

A partire dal mese di ottobre 2023, sulle pagine di Recenti Progressi in Medicina è pubblicata mensilmente una selezione dei POEMs più rilevanti per la medicina generale (e la medicina in generale) italiana sotto forma di brevi sintesi di evidenze. Inoltre, annualmente, verrà pubblicata una revisione dei 20 studi che, nell'anno precedente, si sono dimostrati i più rilevanti e utili a migliorare la pratica clinica a livello internazionale.

