

La Top 4 di giugno 2024. Gli studi clinici che vale la pena conoscere se lavori nelle cure primarie in Italia

PETER K. KUROTSCHKA^{1*}, ALICE SERAFINI^{2,3}, ALLEN SHAUGHNESSY⁴, HENRY BARRY⁵, MARK H. EBELL⁶

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 Family Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA; ⁵Department of Family Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA; ⁶Department of Epidemiology and Biostatistics, the University of Georgia, Athens, Georgia, 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) I punteggi di rischio di sanguinamento come HAS-BLED e HEMORR₂HAGE sono ampiamente raccomandati per valutare il rischio di sanguinamento nei pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante a lungo termine. Tuttavia, quando usati in cure primarie, l'accuratezza diagnostica di questi score si è rivelata essere molto scarsa, cosa probabilmente dovuta alla bassa prevalenza di esiti emorragici in cure primarie. Sono, quindi, necessari studi che sviluppino e validino punteggi di rischio adatti a questo setting di cura. 2) Crescenti evidenze confermano l'utilità dell'ecografia point-of-care (point-of-care ultrasound - Pocus) e questo studio ne è una ulteriore conferma. Nei pazienti, uomini e donne, con dolore addominale acuto, l'ecografia Pocus si è dimostrata altamente accurata nella diagnosi di appendicite, ostruzione intestinale, aneurisma addominale e, adesso, di diverticolite acuta. 3) Secondo una recente meta-analisi, il controllo del ritmo cardiaco è risultato essere associato a un ridotto rischio di demenza e deterioramento cognitivo, se confrontato con il controllo della frequenza cardiaca. La stragrande maggioranza dei dati utili a questa meta-analisi è stata estratta da studi di media qualità, per cui, probabilmente, l'effetto positivo è sovrastimato. 4) Studi di qualità complessivamente mediocri a tutt'oggi non hanno trovato differenze di efficacia significative tra diversi trattamenti per l'otite esterna acuta, inclusi antibiotici, steroidi, antisettici o trattamenti non farmacologici. Data la bassa qualità delle evidenze disponibili, attendiamo studi di maggiori dimensioni e qualità migliore. Per ora, la letteratura disponibile non ci offre particolari aiuti per decidere quale trattamento per l'otite esterna acuta sia da preferire.

Top 4 Research Studies of the month for Italian Primary Care Physicians: June 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) Although bleeding risk scores such as HAS-BLED and HEMORR₂HAGE are widely recommended by guidelines for decision-making regarding long-term anticoagulation, their accuracy in primary care patients seems to be pretty terrible. Studies in the primary care setting that derive and then externally validate simple, pragmatic risk scores are needed. 2) Point-of-care ultrasound is increasingly finding a role at the bedside, and this study adds to that evidence base. In the patient with acute abdominal pain, point-of-care ultrasound has been shown to be highly accurate for diagnosis of appendicitis, small bowel obstruction, aneurysm – and now, acute diverticulitis. 3) According to a recent meta-analysis, rhythm control is associated with a lower risk of dementia and cognitive dysfunction than rate control. Most of the data come from middling quality studies, which likely overestimate the purported protective effects. 4) Limited quality research finds no difference in outcomes among common treatments for acute otitis externa, including antibiotic, steroid, antiseptic, or nonpharmacologic treatment. Given the low quality of trials conducted so far, it remains to be seen if larger, better studies will find out a difference, but for now the existing literature gives us little guidance.

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>).

Gli score che valutano il rischio di sanguinamento, ad esempio l'HAS-BLED, non sono accurati quando usati in cure primarie¹

Gaboreau Y, Frappe P, Vermorel C, et al., for the CACAO study investigators. Oral anticoagulant safety in family practice: prognostic accuracy of Bleeding Risk Scores (from the CACAO study). Fam Pract 2024; 41(1): 9-17.

Domanda clinica. Quanto sono accurati i punteggi di rischio di sanguinamento per i pazienti che assumono un anticoagulante in cure primarie?

Punto chiave. I punteggi di rischio di sanguinamento come HAS-BLED e HEMORR₂HAGE sono ampiamente raccomandati per valutare il rischio di sanguinamento nei pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante a lungo termine. Tuttavia, quando usati in cure primarie, l'accuratezza diagnostica di questi score si è rivelata essere molto scarsa. In parte, ciò potrebbe essere dovuto al complessivo basso rischio di emorragie maggiori (1,3%), cosa che rende difficile identificare un gruppo di pazienti a basso rischio. Sono, quindi, necessari studi eseguiti in cure primarie che sviluppino e validino punteggi di rischio adatti a questo setting di cura.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: studio di coorte prospettico.

Livello di evidenza: 1b.

Setting: ambulatoriale (medicina generale).

Sinossi. Sebbene centinaia di nuovi score vengano sviluppati e poi sottoposti a una valutazione "interna" nella stessa popolazione, sono pochi quelli che vengono sottoposti a una rigorosa procedura di validazione prospettica "esterna" (= su una popolazione diversa da quella in cui erano stati originariamente sviluppati). Ciò è particolarmente vero nel contesto delle cure primarie. I ricercatori francesi hanno identificato 13 score che classificano i pazienti, durante l'assunzione di un anticoagulante, come a rischio di sanguinamento basso, moderato o alto. La popolazione in studio (n=3082; età media 74 anni) è stata selezionata presso ambulatori di medicina generale francesi; 1946 (63%) pazienti assumevano un antagonista della vitamina K come il warfarin, e 1136 (36,8%) assumevano un anticoagulante orale diretto (Doac). L'indicazione all'uso di questi farmaci era o una fibrillazione atriale non valvolare (2586 pazienti) o una tromboembolia venosa (462 pazienti). Gli esiti primari dello studio erano i seguenti: sanguinamento maggiore (definito come sanguinamento grave o morte) e sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (definito come qualsiasi sanguinamento non grave che richiedeva una consultazione medica

o l'ospedalizzazione, in breve Crnmb). L'accuratezza diagnostica complessiva basata sul valore della statistica c (una misura statistica standard che, se superiore a 0,70 indica una accuratezza diagnostica "sufficiente") si è attestato tra 0,41 e 0,66 per sanguinamento maggiore, e tra 0,45 e 0,58 per Crnmb. Ciò indica una capacità discriminativa molto scarsa tra i pazienti che probabilmente sanguineranno da quelli che probabilmente non sanguineranno.

Contesto italiano. Per la prescrizione di Doac e antagonisti della vitamina K (Avk) in regime di rimborsabilità totale (fascia A) a carico del Ssn esiste la Nota 97 di Aifa², che guida il Mmg e medico specialista del Ssn nella prescrizione di anticoagulanti per pazienti affetti da FA. La Nota 97 non raccomanda l'utilizzo di uno score specifico per la valutazione del rischio emorragico del paziente, proprio perché non considera nessuno degli strumenti validati sufficientemente accurato. È indicato quindi continuare a valutare il rischio emorragico del paziente in maniera individualizzata.

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

In medicina generale, l'ecografia e la proteina C-reattiva sono gli strumenti più utili per la diagnosi di diverticolite acuta³

Vijfschagt ND, de Boer MR, Berger MY, Burger H, Holtman GA. Accuracy of diagnostic tests for acute diverticulitis that are feasible in primary care: a systematic review and meta-analysis. Fam Pract 2024; 41(1): 1-8.

Domanda clinica. In medicina generale, quali sono i test con maggiore accuratezza diagnostica per porre diagnosi di diverticolite acuta?

Punto chiave. Crescenti evidenze confermano l'utilità dell'ecografia point-of-care (point-of-care ultrasound - Pocus) e questo studio ne è una conferma. Nei pazienti, uomini e donne, con dolore addominale acuto, l'ecografia Pocus si è dimostrata altamente accurata nella diagnosi di appendicite, ostruzione intestinale, aneurisma addominale e, adesso, di diverticolite acuta.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: meta-analisi.

Livello di evidenza: 2a.

Setting: ambulatoriale (medicina generale).

Sinossi. Questa meta-analisi ha identificato 15 studi prospettici e 2 studi retrospettivi sulla diagnosi di diverticolite acuta che abbiano utilizzato segni, sintomi e test effettuabili nel contesto delle cure primarie. Da

notare, tuttavia, che nessuno degli studi incluso nella meta-analisi è stato condotto nel contesto delle cure primarie. Solo 4 studi hanno riportato dati riguardanti segni e sintomi, e complessivamente, singoli segni o sintomi hanno un valore incerto nel predire una diagnosi. Neanche un conteggio dei globuli bianchi superiore a $10/10^9$ è stato particolarmente utile (rapporto di verosimiglianza positivo [LR+] 1,6, rapporto di verosimiglianza negativo [LR-] 0,56). Tre studi hanno indagato se valori di proteina C-reattiva (Pcr) superiore a 10 mg/L fossero utili per fare diagnosi di diverticolite acuta. Tutti e tre hanno riportato un'eccellente sensibilità (89%-96%) ma una specificità variabile. Ciò significa che una Pcr negativa o normale è utile per escludere la diverticolite acuta, ma un valore anomalo non è molto utile (sensibilità 93%, IC 95% 0,87-0,96; LR- 0,17, 0,05-0,43). Il test di gran lunga più accurato, e quello meglio studiato, è l'ecografia Pocus (sensibilità 92%; specificità 94%; LR+ 15,3; LR- 0,08), che si è dimostrata accurata quanto l'ecografia effettuata da un radiologo esperto.

Contesto italiano. Purtroppo non esistono studi pubblicati in letteratura che stimino la diffusione della Pocus e di test di laboratorio rapidi point-of-care nella medicina di famiglia italiana, anche se questo ambito è oggetto di interesse da lungo tempo della Società italiana di medicina generale e cure primarie⁴. Nel 2019 la manovra di bilancio⁵ aveva previsto lo stanziamento di fondi pubblici per l'acquisto di apparecchiature diagnostiche per i Mmg, ma la pandemia ne ha ritardato l'applicazione e tutt'ora questi acquisti non sembra si siano concretizzati in maniera percettibile.

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

Un migliore controllo del ritmo cardiaco è associato a un ridotto rischio di deterioramento cognitivo rispetto al controllo della frequenza cardiaca⁶

Guo J, Liu Y, Jia J, et al. Effects of rhythm-control and rate-control strategies on cognitive function and dementia in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing 2024; 53(2): afae009.

Domanda clinica. Un migliore controllo del ritmo cardiaco (piuttosto che della frequenza cardiaca) previene il deterioramento cognitivo?

Punto chiave. In questa meta-analisi, il controllo del ritmo cardiaco è risultato essere associato a un ridotto rischio di demenza e deterioramento cognitivo, se confrontato con il controllo della frequenza cardiaca. La stragrande maggioranza dei dati utili a questa

meta-analisi sono stati estratti da studi caso-controllo e di coorte di media qualità, per cui, probabilmente, l'effetto positivo è sovrastimato.

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: meta-analisi.

Livello di evidenza: 2a-.

Setting: vario (meta-analisi).

Sinossi. Gli autori hanno ricercato sistematicamente in tre database (PubMed, EMBASE e la Cochrane Library) per identificare trial randomizzati controllati (Rct), studi di coorte o studi caso-controllo che confrontassero il controllo della frequenza cardiaca con il controllo del ritmo in adulti con fibrillazione atriale e riportassero, quali esiti clinici, le capacità cognitive dei pazienti in studio. Su un totale di 14 studi inclusi, 2 sono Rct, 11 studi di coorte e 1 è uno studio caso-controllo, per un totale di 193.830 partecipanti, ma solo 12 studi (n=193.489) presentavano i dati in modo tale da permettere una meta-analisi. La durata del follow-up degli studi variava da 6 mesi a 7 anni. Gli studi inclusi utilizzavano diversi esiti clinici, tra cui l'incidenza di demenza, l'incidenza di deficit cognitivi e cambiamenti nei punteggi di alcuni test cognitivi.

Gli Rct (con 341 partecipanti totali) erano di qualità complessivamente media.

In 4 studi, il rischio di demenza era inferiore nei pazienti trattati con controllo del ritmo rispetto a quelli trattati con controllo della frequenza (hazard ratio [HR] 0,74; IC 95% 0,62-0,89). In 7 studi, il rischio di demenza era inferiore nei pazienti trattati con ablazione transcatetere rispetto a quelli non sottoposti ad ablazione (HR 0,62; 0,56-0,68).

Negli studi che riportavano i cambiamenti nei punteggi dei test cognitivi, i punteggi erano leggermente più alti in coloro che avevano ricevuto l'ablazione rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta (differenza media standardizzata 0,85; 0,30-1,40); tuttavia, dopo aver rimosso uno studio potenzialmente anomalo, gli autori non hanno trovato differenze significative nei punteggi.

Contesto italiano. È in corso una discussione, confermata dalle novità introdotte nelle ultime linee guida ACC/AHA/ACCP/HRS sulla fibrillazione atriale del 2023⁷, sull'indicazione al controllo del ritmo piuttosto che al controllo della frequenza nella popolazione adulta affetta da fibrillazione atriale parossistica o cronica. È necessaria quindi un'attenta valutazione specialistica individualizzata per orientare il paziente alla migliore strategia per la gestione della malattia, considerando benefici e rischi anche a lungo termine.

POEM in lingua originale inglese scritto da Henry Barry, medico di famiglia e professore di medicina di famiglia presso la Michigan State University negli Stati Uniti.

Poche evidenze tuttora disponibili su quale sia il migliore trattamento dell'otite esterna⁸

Di Traglia R, Tudor-Green B, Muzaffar J, Borsetto D, Smith ME. Antibiotics versus non-antibiotic treatments for acute otitis externa: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2023; 48(6): 841-862.

Domanda clinica. Qual è il migliore trattamento dell'otite esterna?

Punto chiave. Studi di qualità complessivamente mediocre a tutt'oggi non hanno trovato differenze di efficacia significative tra diversi trattamenti per l'otite esterna (OE) acuta, inclusi antibiotici, steroidi, antisettici o trattamenti non farmacologici. Data la bassa qualità delle evidenze disponibili, attendiamo studi di maggiori dimensioni e qualità migliore. Per ora, la letteratura disponibile non ci offre particolari aiuti per decidere quale trattamento per l'OE acuta sia da preferire.

Finanziamento: nessuno.

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

Livello di evidenza: 1a-.

Setting: vario (meta-analisi).

Sinossi. Gli autori di questa meta-analisi hanno identificato 17 Rct che hanno valutato l'efficacia di diversi trattamenti per l'otite acuta esterna semplice (ovvero non maligna, non cronica, né di origine fungina, etc.) effettuando una ricerca su 4 database e 2 registri di studi clinici. Due autori hanno valutato in maniera indipendente quali studi includere, nonché la qualità degli studi inclusi (solo 4 erano a basso rischio di bias). Gli studi inclusi hanno confrontato trattamenti antibiotici topici con antisettici locali (per es., l'acido borico o l'alluminio acetato), steroidi topici e altri prodotti (per es., ictammolo unguento). Alcuni studi, inoltre, hanno incluso pazienti, laddove ritenuto necessario da un punto di vista clinico, che erano stati sottoposti a una pulizia dell'orecchio o a bastoncini cotonati in caso di edema marcato del condotto uditivo. Usando come esito clinico il miglioramento dei sintomi o la risoluzione clinica/microbiologica, il trattamento antibiotico non è risultato superiore a nessuno degli altri trattamenti. Inoltre, in 3 piccoli Rct giudicati di bassa qualità la combinazione di uno steroide con un antibiotico non si è dimostrato superiore

allo steroide da solo. In ogni caso, il numero di studi e di partecipanti per ciascuno dei confronti oggetto di meta-analisi era ridotto e l'eterogeneità elevata (l'eterogeneità è una misura che indica quanto diversi sono tra loro gli studi inclusi nelle analisi; un valore elevato indica una minore affidabilità dei risultati).

Contesto italiano. Visto che la decisione condivisa con il paziente rappresenta una strategia efficace per ridurre le prescrizioni non strettamente necessarie di antibiotici, la mancanza di dati rispetto all'efficacia o superiorità dell'utilizzo di antibiotici rispetto ad altri trattamenti potrebbe rappresentare un elemento da condividere con il paziente, soprattutto nei casi lievi e a basso rischio evolutivo, per evitare la prescrizione di questa categoria di farmaci.

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

Bibliografia

1. Gaboreau Y, Frappe P, Vermorel C, et al., for the CACAO study investigators. Oral anticoagulant safety in family practice: prognostic accuracy of Bleeding Risk Scores (from the CACAO study). *Fam Pract* 2024; 41: 9-17.
2. Aifa. Nota 97. Disponibile su: <https://lc.cx/LvBvJg> [ultimo accesso 26 maggio 2024].
3. Vijfschagt ND, de Boer MR, Berger MY, Burger H, Holtman GA. Accuracy of diagnostic tests for acute diverticulitis that are feasible in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2024; 41: 1-8.
4. Fichera F, d'Ambrosio G, Lagolio E, et al. La valutazione ecografica in Medicina Generale: ruolo e significato della Point Of Care Ultrasonography (POCUS). *Rivista SIMG* 2020; 27: 21-6.
5. Legge 27 dicembre 2019, n. 160. "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2020 e bilancio pluriennale per il triennio 2020-2022". *Gazzetta Ufficiale*, 30 dicembre 2019. Disponibile su: <https://lc.cx/yW-9er> [ultimo accesso 5 giugno 2024].
6. Guo J, Liu Y, Jia J, et al. Effects of rhythm-control and rate-control strategies on cognitive function and dementia in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2024; 53: afae009.
7. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al.; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 149: e1-e156.
8. Di Traglia R, Tudor-Green B, Muzaffar J, Borsetto D, Smith ME. Antibiotics versus non-antibiotic treatments for acute otitis externa: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2023; 48: 841-62.