- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.45 Sat, 27 Apr 2024, 08:42:11

Recenti Prog Med 2024; 115: 189-194

La Top 5 di marzo 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 F. SHAUGHNESSY[4], DAVID SLAWSON[5], MARK H. EBELL[6]

[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 Family Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Usa; [5]Department of Family Medicine, Carolinas Medical Center, Atrium Health, Charlotte, North Carolina, Usa; [6]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) Un punteggio di rischio semplice e ben validato può aiutare i medici nel consigliare i pazienti con fibrillazione atriale sull'uso dei Doac per prevenire l'ictus ischemico. Lo score si chiama come i farmaci: Doac. 2) L'uso di antibiotici è associato a un aumento della probabilità di sviluppo della sindrome dell'intestino irritabile; il rischio aumenta con l'aumentare del numero di cicli di antibiotici assunti. 3) I pazienti con calcolosi della colecisti non complicata possono essere gestiti in sicurezza con analgesici e monitoraggio regolare, anche se circa il 25% verrà eventualmente sottoposto a colecistectomia nei successivi 18 mesi. In assenza di ostruzione biliare o pancreatite acuta, affrettarsi a eseguire un intervento chirurgico di colecistectomia non appare essere una scelta giustificata dalle evidenze oggi disponibili. 4) Fornire cattive notizie (per esempio, una diagnosi di cancro) per telefono non influisce sui livelli di ansia, depressione o soddisfazione per l'assistenza ricevuta da parte dei pazienti rispetto a fornire le notizie di persona. 5) Un recente aggiornamento di una revisione sistematica di alta qualità ha rilevato che, insieme agli interventi psicosociali, il naltrexone per os (50 mg/die) e l'acamprosato per os sono i farmaci più efficaci nel trattamento del disturbo da uso di alcol.

Top 5 Research Studies of the month for Italian Primary Care Physicians: March 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) A simple, well-validated risk score can help clinicians counsel patients with atrial fibrillation regarding the use of DOACs to prevent stroke. The score shares its name with the drug class (the "DOAC" score). 2) Presumably by perturbing the intestinal microbiome, antibiotic treatment is associated with an increase in the likelihood of the development of irritable bowel disease; this is especially true with multiple courses of antibiotics. 3) Patients with uncomplicated gallstones can be managed over time with analgesia and monitoring, though approximately 25% will eventually undergo cholecystectomy over the next 18 months. Still, there appears to be no need to rush to surgery without evidence of common bile duct blockage or acute pancreatitis. 4) Delivering bad news (e.g. a cancer diagnosis) by telephone does not affect levels of anxiety, depression, or satisfaction with care as compared with delivering the news in person. 5) An updated high quality systematic review found that, in conjunction with psychosocial interventions, oral naltrexone (50 mg/day) and oral acamprosate have the strongest evidence for being effective in the treatment of alcohol use disorder.

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).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.45 Sat, 27 Apr 2024, 08:42:11

Il punteggio di rischio "Doac" è uno strumento accurato della stima del rischio emorragico in pazienti con fibrillazione atriale sotto terapia anticoagulante orale ad azione diretta[1]

Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and validation of the DOAC score: a novel bleeding risk prediction tool for patients with atrial fibrillation on direct-acting oral anticoagulants. Circulation 2023; 148(12): 936-946.

Domanda clinica. Può un semplice punteggio (*score*) di stratificazione del rischio stimare in maniera accurata la probabilità che si verifichino emorragie in pazienti con fibrillazione atriale che assumono un anticoagulante orale ad azione diretta (Doac)?

Punto chiave. Un punteggio di rischio semplice e ben validato può aiutare i medici nel consigliare i pazienti con fibrillazione atriale sull'uso dei Doac per prevenire l'ictus ischemico. Lo score si chiama come i farmaci: Doac.

Finanziamento: fondazione privata.
Disegno dello studio: studio di validazione di uno score clinico.
Livello di evidenza: 1a.
Setting: ambulatoriale (qualsiasi).

Sinossi. Gli score di stratificazione del rischio come l'Has-Bled sono stati sviluppati e validati quando come terapia anticoagulante orale si utilizzava prevalentemente il warfarin. Gli autori di questo studio hanno, quindi, deciso di sviluppare e validare un nuovo score per valutare il rischio emorragico nei pazienti con fibrillazione atriale che assumono un Doac. Lo score, che si chiama come la classe di farmaci anticoagulanti – Doac –, è stato sviluppato in uno studio con 5.684 pazienti che assumevano dabigatran alla dose standard di 150 mg due volte al giorno. L'outcome primario era il sanguinamento maggiore a 1 anno, definito come la necessità di emotrasfusione di 2 unità, emorragia fatale, emorragia sintomatica in un sistema o organo critico o un calo di 2 g/dl di emoglobina. Principale outcome secondario era il sanguinamento ad alto rischio a 1 anno, definito come emorragia mortale, emorragia con necessità di emotrasfusione di almeno 4 unità, calo di 5 g/dl di emoglobina, emorragia con necessità di un inotropo o di un intervento chirurgico. Gli autori hanno dapprima sviluppato il modello di previsione utilizzando una regressione logistica, e hanno poi utilizzato i risultati del modello per creare un punteggio. Hanno quindi modificato il modello dopo averlo applicato a una nuova coorte di uno studio diverso. La statistica "c" (o area sotto la curva Roc, acronimo di "receiver operating characteristic", una misura statistica della capacità discriminativa di un test diagnostico o di uno score) era 0,71 nello studio di derivazione e 0,72 nello studio di validazione, indicando una buona capacità discriminativa. Il modello finale è stato poi oggetto di validazione in altre 2 coorti, nello studio COMBINE-AF e nel registro RAMQ, dove la statistica "c" era di poco inferiore rispetto agli studi iniziali ma comunque superiore a quella dello score Has-Bled (tabelle 1 e 2).

Tabella 1. Parametri di predizione del rischio e punteggi corrispondenti a ciascuno di essi.

Parametro	Punteggio
Età 65-69 anni	2
Età 70-74 anni	3
Età 75-79 anni	4
Età ≥80 anni	5
ClCr 30-60 ml/min	1
ClCr < 30 ml/min	2
Bmi < 18,5 kg/m^2	1
Ictus ischemico, Tia o embolia in anamnesi	1
Ipertensione arteriosa	1
Diabete mellito	1
Singola antiaggregazione piastrinica	2
Doppia antiaggregazione piastrinica	3
Uso di Fans	1
Emorragie in anamnesi	3
Malattia epatica attiva*	2

ClCr= Clearance della creatinina; Bmi= indice di massa corporea; Tia= attacco ischemico transitorio; Fans= farmaci antinfiammatori non steroidei.
* Ast, Alt, Alp ≥ 3 volte la norma; Alp ≥ 2 alla norma o cirrosi epatica.

Tabella 2. Categorie di rischio in base allo score Doac.

Grado di rischio	Score Doac*	Rischio di emorragia maggiore a 1 anno**
Molto basso	0-3	0,6-1,5%
Basso	4-5	1,4-2,0%
Intermedio	6-7	2,1-3,1%
Alto	8-9	3,3-5,4%
Molto alto	≥ 10	3,7-7,7%

* Si ottiene dalla somma dei punteggi riportati nella tabella 1.
** Il valore inferiore è quello ottenuto dalla coorte RAMQ, il valore superiore dalla coorte COMBINE-AF.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.45 Sat, 27 Apr 2024, 08:42:11

Contesto italiano. La prescrizione di Doac e antagonisti della vitamina K in regime di rimborsabilità totale (fascia A) a carico del Ssn è soggetta alle limitazioni imposte dalla Nota 97 di Aifa[2], che guida il medico di medicina generale e specialista del Ssn nella prescrizione di anticoagulanti per pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. La Nota 97 prevede che la decisione se prescrivere o meno anticoagulanti debba essere presa in seguito a una valutazione precisa del rischio trombotico ed emorragico del paziente, mediante l'utilizzo rispettivamente dello score CHA2DS2-VASc e di una valutazione individuale del rischio emorragico del paziente, non disponendo di score validati esaustivi e realmente predittivi. Lo score qui presentato può fornire un valido ausilio pratico per la valutazione del rischio emorragico in occasione della prescrizione di Doac.

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

La sindrome dell'intestino irritabile è associata all'uso frequente di antibiotici[3]

Staller K, Olén O, Söderling J, et al. Antibiotic use as a risk factor for irritable bowel syndrome: results from a nationwide, case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2023; 58(11-12): 1175-1184.

Domanda clinica. La sindrome dell'intestino irritabile è associata all'uso di antibiotici?

Punto chiave. Presumibilmente per via degli effetti dannosi sul microbiota intestinale, l'uso di antibiotici è associato a un aumento della probabilità di sviluppo della sindrome dell'intestino irritabile; il rischio aumenta con l'aumentare del numero di cicli di antibiotici assunti. Ricordiamoci che gli antibiotici non sono pozioni magiche che sanno distinguere batteri buoni e cattivi, ma sono più simili a pallettoni che colpiscono anche spettatori innocenti (ma utili: il microbiota).

Finanziamento: pubblico.
Disegno dello studio: studio caso-controllo.
Livello di evidenza: 3.
Setting: studio di popolazione.

Sinossi. Questo studio, condotto in Svezia, ha utilizzato diversi database nazionali per identificare tutti i casi di sindrome dell'intestino irritabile (Sii) in un periodo di 11 anni. Tutti i pazienti affetti da Sii sono stati appaiati a un massimo di 5 controlli non affetti da Sii. L'uso degli antibiotici è stato quantificato attraverso un registro nazionale delle prescrizioni farmaceutiche. I 29.111 pazienti affetti da Sii avevano maggiori probabilità rispetto ai 135.172 controlli di aver ricevuto un antibiotico fino a 1 anno prima della diagnosi (74,9% contro 57,8%). Dopo aver aggiustato i risultati per dati demografici, utilizzo delle risorse sanitarie e comorbilità (l'aggiustamento è una procedura statistica utile a ridurre l'effetto distorsivo di altri fattori, definiti fattori confondenti), i ricercatori hanno mostrato una associazione clinicamente e statisticamente significativa tra uso di antibiotici e Sii (Odds Ratio [OR] 2,21, 95%CI 2,14-2,28). Il rischio di sviluppare Sii aumentava con il numero di cicli di trattamento antibiotico nell'anno precedente; il tasso era significativamente più alto se la persona aveva assunto 3 o più cicli di antibiotici (OR 3,36, 95%CI 3,24-3,49). Questo studio non ha tenuto conto dell'uso di antibiotici avvenuto a seguito del ricovero ospedaliero, ed è possibile che ciò abbia portato a una sottostima delle associazioni trovate.

Contesto italiano. Nonostante il calo delle prescrizioni di antibiotici osservato negli ultimi anni, dal confronto con altri Paesi europei emerge come in Italia molte prescrizioni di antibiotici, soprattutto in corrispondenza della stagione influenzale, continuino a essere inappropriate. Visto che la decisione condivisa con il paziente rappresenta una strategia efficace per ridurre le prescrizioni inappropriate, la possibilità di sviluppare una Sii come conseguenza dell'assunzione di antibiotici dovrebbe essere illustrata e condivisa con il paziente al momento della prescrizione per valutarne rischi e benefici.

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

La vigile attesa è un'opzione sicura nei pazienti con calcolosi della colecisti sintomatica, ma solo se non complicata[4]

Ahmed I, Hudson J, Innes K, et al., for the C-GALL Study Group. Effectiveness of conservative management versus laparoscopic cholecystectomy in the prevention of recurrent symptoms and complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstone disease (C-GALL trial): pragmatic, multicentre randomised controlled trial. BMJ 2023; 383: e075383.

Domanda clinica. La vigile attesa è un'opzione sicura nei pazienti con calcolosi della colecisti sintomatica non complicata?

Punto chiave. I pazienti con calcolosi della colecisti non complicata possono essere gestiti in sicurezza con analgesici e monitoraggio regolare, anche se circa il 25% verrà eventualmente sottoposto a colecistecto-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.45 Sat, 27 Apr 2024, 08:42:11

mia nei successivi 18 mesi. In assenza di ostruzione biliare o pancreatite acuta, affrettarsi a eseguire un intervento chirurgico di colecistectomia, quindi, non appare essere una scelta giustificata dalle evidenze oggi disponibili.

Finanziamento: pubblico.
Disegno dello studio: trial randomizzato e controllato "open-label" (non in cieco).
Assegnazione ai gruppi (allocation): occultata
Livello di evidenza: 1b-.
Setting: ospedaliero.

Sinossi. Questi ricercatori britannici hanno arruolato 434 adulti con calcolosi della colecisti sintomatica. I pazienti sono stati assegnati, utilizzando la tecnica della allocazione occultata (*allocation concealment*), un meccanismo di sicurezza che impedisce ai ricercatori di "barare" nell'assegnare i pazienti ai diversi bracci dello studio, a uno dei seguenti due gruppi: 1) trattamento conservativo; 2) colecistectomia laparoscopica. Sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti con un'anamnesi di calcolosi del dotto biliare comune, pancreatite acuta, ittero ostruttivo o infezione delle vie biliari. Il 67% dei partecipanti assegnati al trattamento chirurgico e il 25% dei partecipanti assegnati alla terapia conservativa sono poi effettivamente stati trattati chirurgicamente nei successivi 18 mesi. L'analisi "intention-to-treat", in cui le analisi statistiche vengono eseguite come se i pazienti fossero rimasti nel gruppo a cui erano stati originariamente assegnati (il gold standard in questo tipo di studi), ha mostrato che i punteggi del dolore nel corso dei 18 mesi erano simili in entrambi i gruppi. Inoltre, la qualità della vita, misurata in anni di vita aggiustati per la loro qualità (*quality adjusted life years*), era simile in entrambi i gruppi. Nel Regno Unito, dove lo studio è stato condotto, l'assegnazione iniziale a una terapia conservativa ha inoltre consentito al sistema sanitario nazionale inglese di risparmiare 1.033 sterline (1.205 euro) per ogni paziente non operato, senza che questo abbia aumentato il rischio di complicazioni.

Contesto italiano. In un momento di grande difficoltà sia finanziaria sia di personale del Ssn, paragonabile a quella del National health service inglese, che è setting dello studio, possiamo utilizzare quanto qui riportato per informare e rassicurare i nostri pazienti con calcolosi della colecisti sintomatica rispetto alla sicurezza di un approccio conservativo, soprattutto in caso di elevato rischio intraoperatorio, età avanzata o rifiuto dell'intervento chirurgico.

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

Dare cattive notizie ai pazienti per telefono non è di per sé "peggio" che darle di persona[5]

Mueller J, Beck K, Loretz N, et al. The disclosure of bad news over the phone vs. in person and its association with psychological distress: a systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med 2023; 38(16): 3589-3603.

Domanda clinica. Dare cattive notizie al telefono ai pazienti aumenta lo stress psicologico se confrontato con il darle di persona?

Punto chiave. Fornire cattive notizie (per esempio, diagnosi di cancro) per telefono non influisce sui livelli di ansia, depressione o soddisfazione per l'assistenza ricevuta da parte dei pazienti o rispetto a fornire le notizie di persona.

Finanziamento: pubblico.
Disegno dello studio: meta-analisi.
Livello di evidenza: 2a.
Setting: vario (meta-analisi).

Sinossi. Gli autori di questo studio hanno effettuato ricerche sistematiche in 4 banche dati bibliografiche e registri di studi clinici per identificare studi osservazionali e randomizzati controllati (Rct) che avessero indagato le differenze nel disagio psicologico, nei pazienti o nelle persone vicine, provocato dal ricevere cattive notizie per telefono rispetto a riceverle di persona. Due autori hanno selezionato in modo indipendente gli articoli da includere e ne hanno estratto i dati rilevanti per le analisi. La maggior parte degli studi, 7 sugli 11 inclusi, ha valutato gli effetti della comunicazione della diagnosi di un tumore maligno, mentre i restanti studi hanno valutato la comunicazione di altre diagnosi, quali i risultati di test genetici, la malattia di Alzheimer e la cardiomiopatia ipertrofica. Non è stata riscontrata alcuna differenza per quanto riguarda il disagio psicologico quando le cattive notizie venivano fornite via telefono in termini di ansia (3 studi, 285 partecipanti), depressione (3 studi, 284 partecipanti) o disturbo da stress post-traumatico (2 studi, 171 partecipanti). Inoltre, questa revisione ha mostrato come anche la soddisfazione per la cura ricevuta era simile per entrambe le modalità di comunicazione. In uno degli studi inclusi nella revisione non è stata riscontrata alcuna differenza tra i livelli di fiducia espressi dalle persone che avevano ricevuto la diagnosi di persona e coloro che l'avevano ricevuta per telefono.

Contesto italiano. Negli ultimi anni si sono diffuse anche in Italia, seppure in maniera non uniforme nei vari servizi sanitari regionali, varie forme di te-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.45 Sat, 27 Apr 2024, 08:42:11

lemedicina, dai colloqui telefonici refertati al telemonitoraggio di pazienti non ospedalizzati. Le cure primarie si prestano particolarmente alla diffusione e all'utilizzo di queste modalità di comunicazione. Questa revisione può rassicurare ogni medico di medicina generale che utilizza abitualmente il telefono: non è tanto il mezzo di comunicazione utilizzato, quanto le abilità comunicative e probabilmente l'empatia, a influenzare i livelli di stress e soddisfazione dei pazienti o delle persone a loro vicine.

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

Acamprosato e naltrexone sono efficaci nel trattamento del disordine da uso di alcol[6]

McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, et al. Pharmacotherapy for alcohol use disorder. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2023; 330(17): 1653-1665.

Domanda clinica. Quali farmaci sono sicuri ed efficaci per il trattamento del disturbo da uso di alcol?

Punto chiave. Questo aggiornamento di una revisione sistematica di elevata qualità ha rilevato che, insieme agli interventi psicosociali, il naltrexone per os (50 mg/die) e l'acamprosato per os sono i farmaci più efficaci nel trattamento del disturbo da uso di alcol.

Finanziamento: pubblico.
Disegno dello studio: meta-analisi.
Livello di evidenza: 1a.
Setting: vario (meta-analisi).

Sinossi. Questi ricercatori hanno eseguito ricerche sistematiche in diversi database – tra cui PubMed, Cochrane Library, PsycINFO ed EMBASE – di studi in lingua inglese condotti su persone di età pari o superiore a 18 anni, che avessero valutato l'efficacia di uno o più trattamenti farmacologici per il disturbo da uso di alcol. Gli studi eleggibili includevano studi randomizzati che hanno confrontato, in un setting ambulatoriale, una terapia attiva per almeno 12 settimane con un placebo o un altro farmaco. Due ricercatori hanno valutato in modo indipendente gli articoli per essere inclusi nello studio e il loro rischio di bias utilizzando uno strumento validato. Eventuali disaccordi nelle valutazioni sono stati risolti da un terzo revisore. I ricercatori hanno incluso un totale di 156 articoli che hanno descritto i risultati di 118 Rct su diverse terapie farmacologiche. Di questi, 37 non erano stati inclusi (in quanto posteriori) nella precedente revisione sistematica sulla stessa domanda di ricerca pubblicata nel 2014.

Nel complesso, questa meta-analisi indica che l'acamprosato e il naltrexone per os (50 mg/die) sono i farmaci più utili nel ridurre il rischio di ricadute (number needed to treat [Nnt]= 11 e 18, rispettivamente). Il naltrexone per os è stato anche associato a un rischio significativamente ridotto di ripresa di un consumo eccessivo (Nnt= 11). Il naltrexone iniettabile, pur non essendo associato a una riduzione del rischio di ricadute o di ripresa di un consumo eccessivo, è risultato essere significativamente più efficace del placebo nel ridurre i giorni di consumo di alcolici e di superalcolici. L'acamprosato non è, invece, significativamente migliore del placebo nel ridurre il rischio di ritornare a bere pesantemente.

Disulfiram e gabapentin non mostrano alcun beneficio rispetto al placebo.

Il topiramato è stato associato in modo significativo solo a una riduzione della percentuale media di giorni di consumo e del numero di bevande alcoliche giornaliere consumate.

Gli eventi avversi più comunemente riportati per l'acamprosato sono stati sintomi gastrointestinali (per es., nausea, diarrea); per il naltrexone, gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati ansia e vertigini.

Nessuno degli studi ha riportato prove che le terapie farmacologiche abbiano influenzato significativamente altri esiti orientati al paziente, come la qualità della vita, gli incidenti e le lesioni automobilistiche e la mortalità. Gli autori non hanno fornito alcuna valutazione formale dei bias di pubblicazione o dell'eterogeneità/omogeneità dei risultati.

Contesto italiano. L'acamprosato è prescrivibile in regime di rimborsabilità totale a carico del Ssn (Fascia A) per il mantenimento dell'astinenza nel paziente alcol-dipendente, associato a un sostegno psicologico e può essere prescritto anche dal Mmg in caso, per esempio, il paziente non si voglia recare presso un Servizio per le Dipendenze (SerD). Anche il naltrexone è disponibile in Italia ed è prescrivibile in regime di rimborsabilità totale a carico del Ssn (Fascia A) nell'ambito di un trattamento globale per la dipendenza da alcol, ma la terapia deve essere iniziata e continuata sotto la supervisione di uno specialista nel trattamento della dipendenza da oppioidi o da alcol.

POEM in lingua originale inglese scritto da David Slawson*, medico di famiglia, professore e direttore del dipartimento di medicina di famiglia della University of North Carolina at Charlotte, Stati Uniti.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.45 Sat, 27 Apr 2024, 08:42:11

Bibliografia

1. Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and validation of the DOAC score: a novel bleeding risk prediction tool for patients with atrial fibrillation on direct-acting oral anticoagulants. Circulation 2023; 148: 936-46.
2. Aifa. Nota 97. Disponibile su: https://lc.cx/rHzJTc [ultimo accesso 22 febbraio 2024].
3. Staller K, Olén O, Söderling J, et al. Antibiotic use as a risk factor for irritable bowel syndrome: results from a nationwide, case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2023; 58: 1175-84.
4. Ahmed I, Hudson J, Innes K, et al., for the C-GALL Study Group. Effectiveness of conservative management versus laparoscopic cholecystectomy in the prevention of recurrent symptoms and complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstone disease (C-GALL trial): pragmatic, multicentre randomised controlled trial. BMJ 2023; 383: e075383.
5. Mueller J, Beck K, Loretz N, et al. The disclosure of bad news over the phone vs. in person and its association with psychological distress: a systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med 2023; 38: 3589-603.
6. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, et al. Pharmacotherapy for alcohol use disorder. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2023; 330: 1653-65.