

Newsletter Pediatrica ACP

Newsletter Pediatrica 2015, 12 (2): 12-28

In questo numero:

La profilassi antibiotica con trimetoprim-sulfametossazolo nei bambini con reflusso vescico-ureterale riduce il rischio di ricaduta di infezione urinaria ma non di scar (e aumenta le resistenze). Risultati del trial controllato randomizzato RIVUR. **pag. 12**

Streptococco contro streptococco: chi vince? **pag. 14**

L'ansia materna è predittiva di eccessivo pianto del lattante **pag. 17**

La vaccinazione per la Dengue nei bambini e adolescenti latino americani: un nuovo strumento allo studio per la lotta alla malattia **pag. 19**

NOCCIOLINE? Sì e subito a tutti, per evitarne l'allergia! **pag. 22**

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)
(marzo-aprile 2015) **pag. 24**

Gruppi di Lettura ACP

Lombardia

Milano

V. Casotti, R. Cazzaniga, G. Del Bono, M. Gozzi, G. Lietti, L. Martelli, M.L. Melzi, G. Meregalli, A. Pirola, F. Ragazzon, C. Ronconi, E. Sala, F. Sala, M. Santamaria, M.T. Tartero, F. Zanetto

Per corrispondenza: zanettof@tin.it

Veneto

Vicenza

F. Andreotti, E. Benetti, F. Fusco, R. Gallo, V. Murgia, A. Pasinato, A. Penzo, B. Ruffato, D. Sambugaro, W. Spanevello, G. Ziglio.

Per corrispondenza: pasinato@goldnet.it

Asolo / Bassano

P. Bonin, S. Cavinato, C. Grossi, M. Mariot, V. Murgia, A. Pedrini, P. Schievano, L. Todesco, M. Zanellato, G. Toffol, M. Luisa Zuccolo, A. Chinellato

Per corrispondenza: mlzuccolo@gmail.com

Verona

M. Agostini, D. Bennati, P. Brutti, F. Carraro, C. Chiamenti, P. Fortunati, M. Iuliano, D. Merlin, F. Raimo, N. Sansotta, M. Tommasi

Per corrispondenza: zanini.silvia@tiscali.it

Friuli Venezia Giulia

Trieste / Gorizia

M.T. Calipa, S. Centuori, D. Dragovic, G. Gaeta, M. Lorenzon, A. Macaluso, P. Materassi, C. Milocco, D. Peratoner, M.G. Pizzul, R. Servello, L. Ronfani

Per corrispondenza: luca.ronfani@burlo.trieste.it

Pordenone

E. Biasotto, L. Brusadin, S. Facchini, T. Gerarduzzi, M. Pavoni, C. Perin, C. Toscano

Per corrispondenza: tania.gerarduzzi@gmail.com

Emilia Romagna

Reggio Emilia

S. Amarri, M. Caracalla, M.F. Manusia, M. Marchesi, M.C. Parisini, A.M. Davoli, G. Boschi, S. Lasagni, C. Panza, A. Di Buono, M. Torricelli, E. Corbelli, R. Ollari, S. Errico, S. Cantoni, E. Bigi, F. Buontempo, A. Cigarini, S. Pistocchi

Per corrispondenza: mcaracalla@libero.it

Lazio

Roma

L. Reali, P. Calamita, P. Del Balzo, P. Cardini, I. Rafele, M. Valente

Per corrispondenza: innocenza.rafele@gmail.com

Presentazione

In questo secondo numero della **Newsletter Pediatrica ACP del 2015** vi presentiamo cinque schede. La prima propone una lettura critica del trial controllato randomizzato *RIVUR* (Randomized Intervention for Vesicoureteral Reflux study) apparso sul *New England Journal of Medicine*. Nonostante le conclusioni, la discussione sull'utilità e efficacia della profilassi antibiotica è molto vivace: il box finale invita a partecipare a questo dibattito.

Streptococcus salivarius k12: chi lo conosce? La scheda prodotta dal gruppo di lettura ha affrontato le prove di efficacia per questo principio attivo proposto per la sua azione preventiva sulle infezioni delle prime vie aeree. Un box alla fine della scheda esplora brevemente il mondo delle riviste open access.

Da dove ha origine la colica del lattante? Un gruppo di ricerca della clinica psicologica di Dresda propone una nuova associazione, non ancora descritta in precedenti studi; l'editoriale di accompagnamento suggerisce i possibili meccanismi etiopatogenetici.

I confini geografici non riguardano più diverse malattie una volta definite esotiche come la *Dengue*. Immigrazione, diffusione delle zanzare del genere *Aedes*, come la zanzara tigre, richiedono al pediatra di familiarizzarsi con queste patologie infettive; la scheda sullo studio riguardo l'efficacia di un nuovo vaccino per la *Dengue* apparso sul *New England Journal of Medicine* è una buona occasione per questo. Infine la lettura critica del *Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) study*: lo studio definitivo per abbandonare l'abitudine a ritardare l'offerta di alcuni cibi durante il periodo dell'alimentazione complementare?

Un grazie a tutti i gruppi di lettura!

Costantino Panza
Redazione Newsletter Pediatrica

La profilassi antibiotica con trimetoprim-sulfametossazolo nei bambini con reflusso vescico-ureterale riduce il rischio di ricaduta di infezione urinaria ma non di scar (e aumenta le resistenze).

Risultati del trial controllato randomizzato RIVUR

RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al.

Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux

N Engl J Med 2014 19;370:2367-76

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial controllato randomizzato in doppio cieco con l'obiettivo di valutare l'efficacia della profilassi antibiotica rispetto al placebo nel prevenire le ricadute di infezioni urinarie in bambini sotto i 5 anni con reflusso vescicoureterale.

Popolazione

Bambini tra 2 e 71 mesi, con reflusso vescicoureterale (VUR) dal 1° al 4° grado. Erano esclusi bambini la cui infezione indice era avvenuta più di 112 giorni prima dell'arruolamento, con anomalie urologiche associate, con controindicazione all'uso di trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX).

Lo studio è stato condotto presso 19 centri clinici negli USA.

Intervento

302 bambini randomizzati a ricevere TMP-SMX (3 mg TMP + 15 mg SMX) una volta al giorno.

Controllo

305 bambini randomizzati a ricevere placebo.

Outcomes/Esiti

Esito primario era la ricorrenza di infezione febbrile o sintomatica. Esiti secondari erano la presenza di scar, l'insuccesso della profilassi e la resistenza all'antibiotico.

Tempo

Lo studio è stato avviato nel 2007. Ogni soggetto arruolato era seguito per 2 anni.

Risultati principali

39/302 bambini che hanno ricevuto TMP-SMX (12,8%) vs 72/305 che hanno ricevuto placebo (24,5%) hanno presentato almeno una ricorrenza di infezione urinaria (RR 0,55; IC 95% 0,38-0,78). La profilassi ha ridotto il rischio di ricorrenza di infezione urinaria del 50% (hazard ratio 0,50; IC 95% 0,34-0,74) ed era più efficace nei bambini con infezioni febbrili (hazard ratio

0,41; IC 95% 0,26-0,64) e in quelli con disfunzioni intestinali e vescicali (hazard ratio 0,21; IC 95% 0,08-0,58). Inoltre, la profilassi sembra funzionare meglio nei bambini con reflusso di 1°-2° grado (hazard ratio 0,32; IC 95% 0,16-0,61) che nei bambini con 3°-4° grado (hazard ratio 0,66; IC 95% 0,40-1,09).

La presenza di scar non differiva in maniera significativa nei due gruppi (11,9 vs 10,2% rispettivamente, $p=0.55$).

Tra 87 bambini con prima ricorrenza dovuta a E. coli, la proporzione di resistenza a TMP-SMX era 63% nel gruppo profilassi vs 19% nel gruppo placebo.

Conclusioni

Tra i bambini con infezione delle vie urinarie e VUR, la profilassi antibiotica era associata con una sostanziale riduzione del rischio di ricorrenza di infezione ma non di scar.

Altri studi sull'argomento

Sono state pubblicate nel marzo 2015 due revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi. La prima ha incluso 8 studi e conclude che la profilassi antibiotica riduce il rischio di recidive di infezione delle vie urinarie (pooled OR 0,63; IC 95% 0,42-0,96) senza però modificare il rischio di scar renale¹. Conferma inoltre che l'uso di antibiotici aumenta le resistenze batteriche (pooled OR 8,75; IC 95% 3,52-21,73). La seconda revisione che ha stratificato i risultati dei 6 studi inclusi in VUR con dilatazione (3° e 4° grado) e senza dilatazione (1° e 2° grado) e che ha incluso in un'analisi secondaria anche i risultati del trial RIVUR, mostra che: 1) prima dello studio RIVUR la profilassi antibiotica risultava efficace nel prevenire le recidive solo nei VUR con dilatazione (RR 0,75; IC 95% 0,56-1,01 se dilatazione; RR 0,87; IC 95% 0,42-1,82 se non dilatazione); 2) inserendo nella metanalisi lo studio RIVUR la profilassi diventa efficace anche nei VUR senza dilatazione (RR 0,72; IC 95% 0,56-0,92 se dilatazione; RR 0,51; IC 95% 0,32-0,79 se non dilatazione)². La revisione Cochrane sull'argomento, aggiornata al 2010, conclude invece per la non efficacia della profilassi antibiotica sul rischio di recidiva (per infezioni delle vie urinarie sintomatiche: RR 0,68; IC 95% 0,39-1,17; 5 studi, 846 bambini; per infezioni delle vie urinarie febbrili: RR 0,77; IC 95% 0,47-1,24; 6 studi, 946 bambini), evidenziando invece un effetto protettivo sul rischio di danno renale nuovo o progressivo per il gruppo che riceveva la profilassi (RR 0,35; IC

95% 0,15-0,80; 3 studi, 446 bambini), con un NNT molto alto (33)³. Anche la revisione Cochrane conferma l'aumentato rischio di resistenze batteriche nel gruppo in profilassi (RR 2,94; IC 95% 1,39-6,25).

Che cosa aggiunge questo studio

Conferma, su un numero molto elevato di bambini con reflusso vescico-ureterale e con uno studio molto rigoroso in doppio cieco, che la profilassi riduce il numero di recidive ma non di scar renali e che aumenta il rischio di resistenze nel gruppo che riceve profilassi (**box**).

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio randomizzato controllato in doppio cieco. I criteri di inclusione ed esclusione sono ben descritti, la randomizzazione (generazione e nascondimento della sequenza) è gestita in maniera adeguata, il trattamento era mascherato; l'analisi è stata effettuata per intention to treat. Lo score complessivo alla scala di Jadad (strumento sviluppato per valutare la qualità metodologica di un RCT) è 5/5, dunque lo studio risulta ben condotto, in quanto vengono esplicitati ed eseguiti correttamente randomizzazione, cecità, descrizione dei persi al follow-up. **Esiti:** l'esito primario era la recidiva, che ha rilevanza clinica ma che non rappresenta l'esito più importante della patologia (la cistrite renale).

Trasferibilità

Popolazione studiata: rispetto alla popolazione segnaliamo gli ampi criteri di inclusione (da 2 mesi a 5 anni) che hanno comportato l'eleggibilità di bambini "grandi", con toilet training già completato (circa il 20% degli arruolati), di cui il 56% presentava disfunzioni vescicali e urinarie. L'età mediana era di 12 mesi. Il

91% della popolazione arruolata era di sesso femminile.

Tipo di intervento: parziale, in quanto il dosaggio del TMP-SMX era molto elevato.

1. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2015;193:963-9.
2. de Bessa J Jr, de Carvalho Mrad FC, Mendes EF, et al. Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Febrile Urinary Tract Infections in Children with Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials Comparing Dilated to Nondilated Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2015. pii: S0022-5347(14)04773-9.
3. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD001532.

box

Approfondimenti

Per chi fosse interessato al dibattito generato dallo studio RIVUR segnaliamo, tra i molti, i due seguenti contributi, di parere opposto:

[1] Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, et al. RIVUR Trial Investigators. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:707-12

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25558811>

[2] Cara-Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVUR study: a review of its findings. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:703-6

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503325>

Streptococco contro streptococco: chi vince?

Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli AS.

Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children

Drug Healthc Patient Saf. 2014 Feb 13;6:15-20

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial clinico controllato multicentrico in aperto non randomizzato che vuole verificare l'efficacia dello *Streptococcus salivarius* k12 nel prevenire le faringotonsilliti da streptococco Beta emolitico A.

Popolazione

61 bambini dell'area di Milano. **Criteri di inclusione:** 3-13aa, frequenza di una comunità scolastica, almeno 3 faringotonsilliti con tampone positivo allo streptococco nei mesi di febbraio, marzo e aprile dell'anno precedente. **Criteri di esclusione:** immunocompromissione, tonsillectomia o indicazione all'adenotonsillectomia, malattia reumatica, asma, allergia, malattie respiratorie, malattie sistemiche, in trattamento o già in prevenzione per malattie respiratorie. Vengono suddivisi in modo non randomizzato in due gruppi con rapporto 1:1 e tutti sottoposti a tampone faringeo per SBEGA al tempo zero.

Intervento

Una compressa di Bactobliss al giorno, per 90 giorni consecutivi, da succhiare in bocca lentamente prima di andare a dormire, dopo aver lavato i denti.

Controllo

Nessun tipo di intervento.

Outcomes/Esiti

Primari:

- efficacia del Bactobliss nel prevenire le faringotonsilliti da streptococco Beta emolitico di gruppo A durante il periodo dello studio verificate con test rapido, seguito in caso di positività da terapia con amoxicillina-ac. clavulanico per 10 giorni o da paracetamolo e ipobrufen in caso di negatività;
- efficacia nel ridurre, nello stesso periodo, le infezioni faringotonsillari virali;
- valutazione di effetti collaterali tossici nello stesso periodo.
- compliance degli arruolati.

Secondari:

- ricorso alla terapia antibiotica;
- ricorso alla terapia antipiretica;
- giorni di assenza dalla scuola;
- giorni di lavoro perduti dai genitori.

Tempo

31 gennaio 2013 - 30 aprile 2013.

Risultati attesi

Obiettivo primario:

30 bambini che completano i 90 giorni di trial, dimostrano una riduzione delle infezioni faringee da streptococco del 96%, da 94 complessivamente nel trimestre preso in esame del 2012 a 3 nel 2013; nessuna differenza nel gruppo di controllo (da 90 episodi complessivi a 84, con una riduzione del 7% ($p < 0.001$)).

E' presente anche riduzione delle infezioni virali faringee dell'80% (da 25 infezioni nel 2012 a 5 infezioni nel 2013 in riferimento al trimestre preso in esame), mentre il gruppo di controllo non dimostra nessuna differenza (da 28 a 24 infezioni rispettivamente).

Outcome secondario:

	in profilassi con <i>salivarius</i> K12	controlli
gg di terapia antibiotica	30	900
gg di terapia antipiretica	16	228
gg di assenza scolastica	16	228
gg di assenza lavorativa del genitore	16	228

Non viene descritto alcun effetto collaterale della profilassi (sono un caso di rifiuto a causa del sapore).

Conclusioni

Gli autori concludono affermando che lo studio conferma, almeno per quanto riguarda la prevenzione delle infezioni da streptococco, i dati osservati e pubblicati in due studi precedenti.

Riconoscono che lo studio presenta certamente alcuni limiti: l'assenza di un gruppo placebo, l'assenza di condizioni di cecità, le ridotte dimensioni del campione, un solo centro coinvolto nel controllo dell'infezione virale e l'incapacità di seguire i bambini nei 6-9 mesi successivi per valutare l'andamento delle infezioni orofaringee. Questi limiti saranno superati in un successivo studio multicentrico attualmente in corso nel territorio dell'Emilia Romagna (Italia).

Altri studi sull'argomento

Una ricerca bibliografica su PubMed e su Cochrane Library seleziona due altri studi degli stessi autori¹⁻². Seleziona inoltre un trial clinico controllato, randomizzato in doppio cieco il cui scopo è quello di verificare se l'associare alla terapia antibiotica anche il probiotico *S. salivarius* riduce la durata della malattia e la severità dei sintomi nei casi di tonsilliti che richiedono l'ospedalizzazione³. Anche questo è uno studio di piccole dimensioni (60 soggetti) e non trova nessuna differenza tra i due tipi di trattamento.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio fornisce informazioni sull'azione del commensale della flora batterica orale, sulla sua funzione nel contrastare batteri patogeni.

Commento (box)

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio ha numerosi limiti. Valutato secondo la Jadad scale è sicuramente un trial di bassa qualità non essendo randomizzato, né in cieco. Il follow up è di breve durata. Non è presentata la flow chart dello studio. I criteri di inclusione sono indicati ma non viene specificato come sono state verificate le tonsilliti riportate l'anno precedente dai bambini arruolati. Non viene riportato l'esito dei tamponi eseguiti ai bambini nel momento dell'arruolamento. Non è descritto se i ricercatori di ogni centro clinico aderente al trial hanno avuto la possibilità di vedere i dati degli altri centri. Non è stato descritto il modo con cui è stata misurata la compliance. Il trattamento antibiotico dei casi di tonsillite non rispetta le attuali linee guida nazionali e internazionali.

Esiti: ben definiti.

Conflitto di interesse: l'articolo non accenna a dichiarazioni di conflitto di interesse. Tuttavia il primo autore dello studio è direttore scientifico e ricerche di Velleja Research, azienda che dichiara una partnership con Omeopiacenza, ditta produttrice dell'integratore oggetto di questa scheda (Velleja Research e Omeopiacenza, di fatto, hanno lo stesso numero di telefono e indirizzo).

Trasferibilità

Popolazione studiata: non sono stati descritti i centri dove si sono svolti i controlli clinici.

Tipo di intervento: i limiti dello studio (la mancata descrizione dei centri clinici che hanno partecipato, i criteri di arruolamento, l'assenza di informazioni anagrafiche dei partecipanti, l'assenza di cecità da parte dei ricercatori che hanno elaborato i dati, la mancanza di un gruppo placebo), non permettono di ricavare indicazioni.

1. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, et al. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3): 339-343.

2. Di Pierro F, Donato G, Fomia F et al. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med.* 2012;5:991-997.

3. Gilbey P, Livshits L, Sharabi-Nov A, et al. Probiotics in addition to antibiotics for the treatment of acute tonsillitis: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 May;34(5):1011-1015.

Per corrispondenza

newsletterpediatrica@acp.it

Box

Il gruppo di lettura ha costruito la scheda partendo da una rivista tra quelle non sorvegliate dalla Newsletter Pediatrica ACP. La scelta è stata fatta perché il *Salivarius K12* è il principio attivo di un prodotto commerciale di recente introduzione nel campo degli integratori alimentari e lo studio in questione è stato presentato da uno specialista otorinolaringoiatra ad alcuni pediatri del gruppo durante un incontro.

L'Impact factor

Per conoscere l'impatto di questa rivista scientifica nella comunità scientifica, siamo andati a cercare l'Impact Factor, un indice di proprietà della Thomson Reuters che descrive il rapporto tra il numero di citazioni ottenute dalla rivista relative agli articoli pubblicati nei due anni precedenti e il totale degli articoli pubblicati dalla rivista nello stesso periodo. Purtroppo la rivista *Drug, Healthcare and Patient Safety* non è censita nel database del Journal Citation Report della Thomson Reuters e pertanto non possiede questo indicatore¹. Andiamo quindi sul sito web della rivista per saperne qualcosa di più e scopriamo che questa testata produce un numero unico annuale. Questo periodico ha un Editor in Chief, Professor Shu-Feng Zhou, farmacologo alla South Florida University, ma non ha un coordinamento scientifico o un comitato editoriale che possiamo leggere sul sito web, mentre è ricca di honorary member, titolo onorifico di cui non comprendiamo la funzione. La rivista è Open Access, in altre parole rispetta le norme del manifesto dei Creative Commons: il diritto sui contenuti resta all'autore e chiunque può utilizzare testi e immagini segnalando la fonte.

Le riviste Open Access

La nascita delle riviste accademiche Open Access (OA) ha segnato una svolta nell'editoria scientifica. L'intento iniziale era di rendere disponibili a tutti i risultati di quelle ricerche finanziate con il denaro pubblico attraverso riviste che potevano abbattere i costi attraverso la pubblicazione non in cartaceo ma solo sul web. Gli esempi più importanti sono quelli di BioMedCentral dell'editore Springer Science+Business Media (<http://www.biomedcentral.com/>) con 278 riviste e PLOS (<https://www.plos.org/>) editore indipendente non-profit, con all'attivo 7 riviste e diversi blog. Nonostante la forte spinta ideale al rifiuto per il copyright e per la libera diffusione dei risultati della ricerca scientifica, si pone il problema della praticabilità imprenditoriale e finanziaria delle riviste OA: malgrado la richiesta del pagamento di una parcella da parte dell'autore (solitamente dai 1000 ai 5000 euro a seconda della rivista), BMC e PLOS hanno presentato per diverso tempo deficit di bilancio. Tuttavia negli ultimi tempi si è assistito ad una esplosione di nuove testate OA; nella Directory of Open Access Journals (<https://doaj.org/>) che indicizza un database aggiornato delle riviste open access, peer-reviewed di alta qualità, risultano presenti ad oggi, aprile 2015, 10.441 journals con un aumento del 100% negli ultimi cinque anni (erano 5000 circa nel 2009).

L'editore Dovepress

In questo database non troviamo *Drug, Healthcare and Patient Safety*, la rivista che ci interessa conoscere. Troviamo l'editore Dovepress (Dove Medical Press Ltd), proprietario della testata, in un altro database, la Beall's List (<http://scholarlyyoa.com/publishers/>), una lista nera stilata dalla Scholarly Open Access (<http://scholarlyyoa.com/>), ossia la lista degli editori a rischio di potenziale, possibile o probabile pubblicazione di tipo predatorio. Questa lista nera è stata costruita nel 2013 alla conclusione di una particolare ricerca condotta da un biologo e giornalista scientifico di Harvard, John Bohannon, il quale inviò a 304 riviste OA un articolo grossolanamente falso: un veleno come principio attivo, la metodologia e i risultati imprecisi, nomi di fantasia in riferimento all'autore e alla sede accademica. Dopo un processo di peer review, 157 riviste accettarono l'articolo, solo 98 lo rifiutarono e di 49 riviste si perse la traccia (website senza segno di vita, eccessivo tempo di risposta ecc). Basta pagare la tariffa (i prezzi variano da 1000 dollari in su, ma qualcuno propone sconti) e la ricerca non ha difficoltà per la pubblicazione². Tra quelle che hanno accettato la falsa ricerca, c'è anche una rivista dell'editore DovePress.

La Peer Review

Il processo di revisione tra pari è una delle caratteristiche essenziali per riconoscere l'attendibilità e la credibilità di un articolo pubblicato su una rivista scientifica. Di solito l'editore chiede di eseguire una revisione a più ricercatori impegnati in quello specifico campo; spesso però questi sono già oberati del proprio lavoro, e in più l'impegno della revisione è gratuito. È ragionevole pensare che talvolta i processi di revisione, soprattutto per riviste poco blasonate, possano essere frettolosi e, non trovando due o tre revisori disponibili, l'editore si possa accontentare di un solo parere. Sembra anche che molte riviste OA, e non solo queste, producano alla fine una revisione solo formale, oppure chiedano addirittura allo stesso autore che propone l'articolo di indicare un nome per una revisione. In questo modo il rischio è che sia lo stesso autore a fare la revisione e a dare un giudizio su se stesso^{3,4}. Con il processo di revisione eseguito in doppio cieco (ricercatore e revisore non sanno l'uno dell'altro), nessuno all'infuori dell'editore conosce il nome del o dei revisori: la cecità che dovrebbe favorire l'indipendenza di giudizio rischia invece di ridurre la trasparenza. Anche per questo motivo il prestigioso BMJ ha abbandonato da fine 2014 la cecità nel processo di peer review, considerando la revisione in aperto un punto in più per una democratizzazione della scienza⁵.

1. <http://scientific.thomsonreuters.com/imgblast/JCRFullCovlist-2014.pdf>

2. Bohannon J. Who's afraid of peer review? *Science*. 2013 Oct 4;342(6154):60-5

3. Ferguson C, Marcus A, Oransky I. Publishing: The peer-review scam. *Nature*. 2014;515(7528):480-2

4. Hopewell S, Collins GS, Boutron et al. Impact of peer review on reports of randomised trials published in open peer review journals: retrospective before and after study. *BMJ*. 2014;349:g4145

5. Shanahan DR, Olsen BR. Opening peer-review: the democracy of science. *J Negat Results Biomed*. 2014;13:2

L'ansia materna è predittiva di eccessivo pianto del lattante

Petzoldt J, Wittchen HU, Wittich J, Einsle F, Höfler M, Martini J.

Maternal anxiety disorders predict excessive infant crying: a prospective longitudinal study

Arch Dis Child. 2014 Sep;99(9):800-6

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare la relazione tra disturbo d'ansia e depressione materna prima, durante la gravidanza e dopo il parto, con il rischio di pianto eccessivo o ridotto nel bambino. Studio osservazionale di tipo prospettico.

Popolazione

306 donne arruolate all'inizio della gravidanza presso ambulatorio ginecologico (su 533 contattate) e intervistate sette volte a intervalli regolari dalla 10^a-12^a settimana di gravidanza fino a 16 mesi dopo il parto (nell'ambito del Maternal Anxiety in Relation to Infant Development Study, studio prospettico di coorte che ha reclutato donne in gravidanza nell'area di Dresda presso ambulatori ginecologici non ospedalieri).

Criteri di esclusione: età gestazionale >12 settimane, <18 anni, >40 anni, gravidanze multiple, storia di più di 3 aborti, fecondazione assistita, gravi malformazioni, abuso di sostanze negli ultimi 6 mesi, gravi malattie psichiatriche, imminente trasferimento di residenza, insufficiente conoscenza della lingua tedesca.

Esposizione

Ansia e depressione materna secondo DSM-IV-TR rilevata tramite un questionario strutturato e validato, il Composite International Diagnostic Interview for Women, una versione modificata del WHO-Composite International Diagnostic Interview.

Outcomes/Esiti

Pianto eccessivo nel bambino (più di 3 ore al giorno per più di 3 giorni alla settimana per più di 3 settimane) misurato attraverso un questionario strutturato e validato (Baby DIPS) all'età di 2, 4 e 16 mesi. È stata effettuata valutazione di alcuni fattori confondenti: età materna, occupazione, stato coniugale, istruzione, parità, peso alla nascita, tipo di parto, età gestazionale e genere del bambino.

Tempo

Gennaio 2009-giugno 2010.

Risultati principali

Delle 533 gravide inizialmente contattate, 50 presentavano uno dei criteri di esclusione, 9 hanno abbandonato per aborto spontaneo, 10 per mancato consenso del partner, 154 per mancan-

za di tempo, 2 per motivi non conosciuti. Delle 306 arruolate in 20 non hanno completato il follow-up per aborto spontaneo, interruzione della gravidanza a causa di malformazioni fetali, trasferimento di domicilio, non contattabilità, mancanza di tempo o interesse. Le rimanenti 286 erano simili per caratteristiche sociodemografiche al campione iniziale. Su 286 lattanti, 29 (10,1%) presentavano pianto eccessivo. I bambini di mamme con disturbi d'ansia prima della gravidanza erano a rischio più elevato di pianto eccessivo rispetto ai bambini di mamme senza tali disturbi prima della gravidanza (OR 2.54 IC95% 1.11-5.78, p=0.027). Il rischio era ulteriormente aumentato in caso di disturbi ansiosi fino all'epoca del parto (OR 3.02 IC 95% 1.25-7.32, p=0.014) e fino a 16 mesi dopo il parto (OR 2.87, IC 95% 1.13-7.28 p=0.027). L'associazione persisteva anche dopo correzione con le variabili sociodemografiche e perinatali. I disturbi depressivi materni prima della gravidanza non erano associati a pianto eccessivo.

Conclusioni

Il disturbo d'ansia materno è un fattore predittivo importante di pianto eccessivo. L'identificazione precoce ed il monitoraggio delle donne con disturbi ansiosi è importante per identificare le diadi madre-bambino a rischio.

Altri studi sull'argomento

Uno studio prospettico ha misurato l'ansia e la depressione materna a 32 settimane di età gestazionale e 2 mesi dopo la nascita di un gruppo di madri sane e con gravidanza a basso rischio.

A quattro mesi dalla nascita è stata misurata la reattività comportamentale del bambino e l'inibizione, tratto del temperamento legato all'esperienza con nuove situazioni. Attraverso un'analisi multivariata i ricercatori hanno evidenziato un peso del 20% della varianza nel comportamento negativo del bambino se presente ansia materna prenatale e del 27% in una reattività comportamentale negativa in caso di depressione materna prenatale.

I valori rimanevano significativi nella analisi statistica anche dopo controllo per lo stato psicologico postnatale della mamma¹. In 57 diadi madre bambino sono stati valutati ansia materna e pianto, sonno e abitudini di alimentazione del bambino all'età di 3 mesi; sono state valutate inoltre le interazioni in situazioni di normalità e di stress. I ricercatori hanno rilevato una relazione tra ansia materna e problemi di regolazione del bambino nel sonno e nel pianto in funzione di un impegno materno positivo nelle situazioni di stress². Nello studio osservazionale prospettico di Margarete Bolten e coll³, i ricercatori hanno raccolto i dati di 120

donne a 29+/-3.2 settimane di gravidanza e sei settimane dopo la nascita, valutando i fattori di stress in gravidanza in rapporto al pianto e all'irritabilità dei bambini in base a interviste strutturate. Lo stress prenatale e l'auto efficacia materna sono responsabili del 20% della variazione di pianto ed irritabilità del bambino. I risultati suggeriscono un ruolo di mediazione nella capacità di autoregolazione materna. I bambini figli di donne con elevato livello di stress prenatale ma con alto livello di autoregolazione piangevano meno di quelli figli di mamme con basso livello di autoregolazione. Inoltre le mamme di bambini con pianto eccessivo riportavano più sintomi in gravidanza di stress, depressione ed ansia. Un recente studio valuta la risposta a stimolo doloroso con scale validate (puntura del tallone) in 21 bambini nati a termine, esposti o meno a disturbi materni di depressione ed ansia. La risposta iniziale era la stessa ma la durata di reazione era diversa nei 2 gruppi. I bambini figli di mamme con disturbi di ansia e depressione avevano una capacità inferiore di autoregolazione a stimoli dolorosi⁴.

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che valuta l'impatto dell'ansia materna sul comportamento del bambino nei primi mesi di vita, confermando la presenza di una associazione tra ansia materna e pianto del bambino.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: punti di forza dello studio sono la scarsa perdita delle madri alla fine del periodo di follow-up e la scelta di un test standardizzato e validato. Il limite dello studio ci sembra essere, come dichiarato dagli autori, la compilazione del questionario direttamente dalle mamme. Tra le variabili che influenzano sul comportamento del bambino non è stato considerata l'influenza del padre, importante presenza che può modificare il pianto del bambino.

Esiti: questo studio offre una visuale più ampia sulle possibili cause delle coliche del lattante.

Conflitto di interesse: dichiarato assente.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione è la stessa dei nostri ambulatori.

1. Davis EP, Snidman N, Wadhwa PD, et al. Prenatal maternal anxiety and depression predict negative behavioral reactivity in infancy. *Infancy* 2004; 6(3):319-331
2. Richter N, Reck C. Positive maternal interaction behavior moderates the relation between maternal anxiety and infant regulatory problems. *Infant Behav Dev.* 2013;36(4):498-506.
3. Bolten MI, Fink NS, Stadler C. Maternal self-efficacy reduces the impact of prenatal stress on infant's crying behavior. *J Pediatr.* 2012; 161(1):104-9.
4. Warnock FF, Craig KD, Bakeman R, et al. Self-regulation (recovery) from pain: association between time-based measures of infant pain behavior and prenatal exposure to maternal depression and anxiety. *Clin J Pain.* 2014; 30(8):663-71.

box

Coliche del lattante e funzione genitoriale: una relazione organica?

La relazione tra **depressione** materna e colica del lattante è stata indagata e confermata attraverso diversi studi osservazionali, abbiamo affrontato questo argomento in una revisione su Quaderni acp del 2011 [Quaderni acp; 18(2): 80-85]. In presenza di uno stato depressivo nella madre, il pianto nel lattante è definito come eccessivo (la formula di Wessel: tre ore/tre giorni/tre settimane) e persiste per più mesi; anche la presenza di una depressione nel padre contribuisce all'aumento della colica del lattante. La ricerca dell'Istituto di Clinica Psicologica e Psicoterapia dell'Università di Dresda, presentata in questa scheda della newsletter pediatrica, ha scoperto che le madri con un **disturbo d'ansia** prima della gravidanza erano a più alto rischio di avere un bambino con pianto eccessivo a 2, 4 o 16 mesi dopo il parto rispetto alle madri senza un disturbo d'ansia, e che il rischio era ulteriormente aumentato per le madri che hanno sviluppato un disturbo d'ansia durante la gravidanza. Una associazione del tutto casuale? In un editoriale di accompagnamento allo studio, Harriet Hiscock, professoressa di Pediatria a Mebourne, propone alcune possibili ipotesi¹. Una madre ansiosa presenta uno **stile genitoriale** descritto come intrusivo, uno specifico comportamento valutato nella Emotional Availability Scale di Zeynep Biringen e coll. o nella Maternal Sensitivity Scales di Mary Ainsworth. L'intrusione o interferenza si riferisce alla tendenza a intervenire attivamente bloccando l'attività spontanea del bambino in modo da conformare il comportamento del bambino alle intenzioni del genitore senza che quest'ultimo riconosca i bisogni o le intenzioni del figlio e, soprattutto, interrompendo le interazioni o scambi comunicativi tra bambino e genitore. L'intrusività associata alla difficoltà a riconoscere i segnali che provengono dal bambino, in questa ipotesi, può favorire l'espressione delle coliche, mentre nel bambino più grande può essere interpretata come una difficoltà ad autoregolarsi a causa di una madre iperprotettiva o eccessivamente interventista nel cercare di tranquillizzare il bambino, invece di osservare e favorire gli approcci autonomi del bambino nell'intento di calmarsi. Un'altra possibile spiegazione chiama in causa un **meccanismo epigenetico**: l'ansia durante la gravidanza porta a un aumento del cortisolo che passa la placenta alterando lo sviluppo del sistema nervoso centrale a livello del sistema limbico e della corteccia prefrontale, con la conseguenza finale di una disorganizzazione del comportamento e nella risposta allo stress da parte del bambino, meccanismo già riconosciuto e presente in caso di depressione materna². Una terza spiegazione coinvolge una trasmissione ereditaria dell'ansia attraverso una **predisposizione genetica**. Infine, il rapporto tra ansia materna e il pianto durante l'età infantile potrebbe essere sostenuto da una interazione tra funzione genitoriale, epigenetica ed eredità.

[1] Hiscock H. Anxious mothers... anxious babies? *Arch Dis Child.* 2014;99(9):793-4

[2] Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics.* 2008;3(2):97-106

Per corrispondenza

newsletterpediatrica@acp.it

La vaccinazione per la Dengue nei bambini e adolescenti latino americani: un nuovo strumento allo studio per la lotta alla malattia

Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, Reynales H, Costa MS, Morales-Ramírez JO, Carrasquilla G, Rey LC, Dietze R, Luz K, Rivas E, Miranda Montoya MC, Cortés Supelano M, Zambrano B, Langevin E, Boaz M, Tornieporth N, Saville M, Noriega F; CYD15 Study Group

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

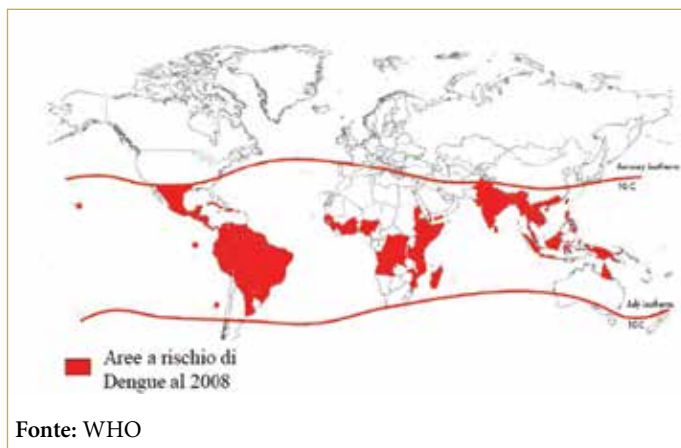
N Engl J Med 2015; 372:2, 113-123

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di efficacia di fase 3 randomizzato e controllato verso placebo che intende verificare l'efficacia nei bambini di un vaccino tetravalente vivo e attenuato (**glossario**) per la Dengue in 5 paesi Latino Americani dove la malattia è endemica (**figura 1 e 2**).

Figura 1. Aree a rischio di Dengue al 2008



Popolazione

Sono stati arruolati bambini sani di età compresa tra 9 e 16 anni (reclutati in 22 centri in Colombia, Brasile, Messico, Porto Rico ed Honduras) randomizzati in un rapporto 2:1 al gruppo dei casi (13.920 soggetti) e dei controlli (6.949 soggetti) rispettivamente, per un totale di 20.896 bambini.

Intervento

3 dosi di vaccino ricombinante, vivo e attenuato tetravalente (CYD-TDV Sanofi-Pasteur) comprendente tutti i 4 sierotipi del virus noti, somministrati sottocute nel deltoide a 0, 6, 12 mesi.

Controllo

Soluzione fisiologica (placebo) somministrata sottocute nel deltoide a 0, 6, 12 mesi.

Outcomes/Esiti

Outcome primario: prevenzione dei casi di Dengue sintomatica con Conferma Virologica di Malattia (VCD) sviluppata a distanza di almeno 28 giorni dall'ultima dose di vaccino (casi sviluppati tra il mese 13 e 25 del follow-up analizzati solo per protocollo, e quindi i casi che hanno completato la scheda vaccinale), indipendentemente dalla severità di malattia o dal sierotipo.

Outcomes secondari:

- Prevenzione dei casi di VCD causata da ciascun sierotipo sviluppati durante tutto il tempo dello studio dopo l'esecuzione della prima dose di vaccino.
- Prevenzione dei casi di VCD causata da ciascun sierotipo sviluppati a distanza di almeno 28 giorni dall'ultima dose di vaccino (casi sviluppati tra il mese 13 e 25 del follow-up, analizzando tutti i vaccinati con 3 dosi anche in caso di deviazioni dal protocollo).
- L'efficacia è stata inoltre valutata sulla base dell'età, dello stato sierologico al tempo 0, del paese di provenienza. Infine, è stata valutata la protezione nei confronti di casi di malattia grave e di casi di malattia emorragica, a prescindere dalla gravità, e l'efficacia sulla riduzione del numero di ospedalizzazioni dei casi di VDC.

- In un sottogruppo di bambini (10% dell'intera popolazione arruolata), randomizzati in un rapporto 1:1 sono state valutate l'immunogenicità (determinazione del titolo anticorpale a 0,7,13 e 25 mesi) e la reattogenicità (reazioni locali e sistemiche attese, e sistemiche impreviste).

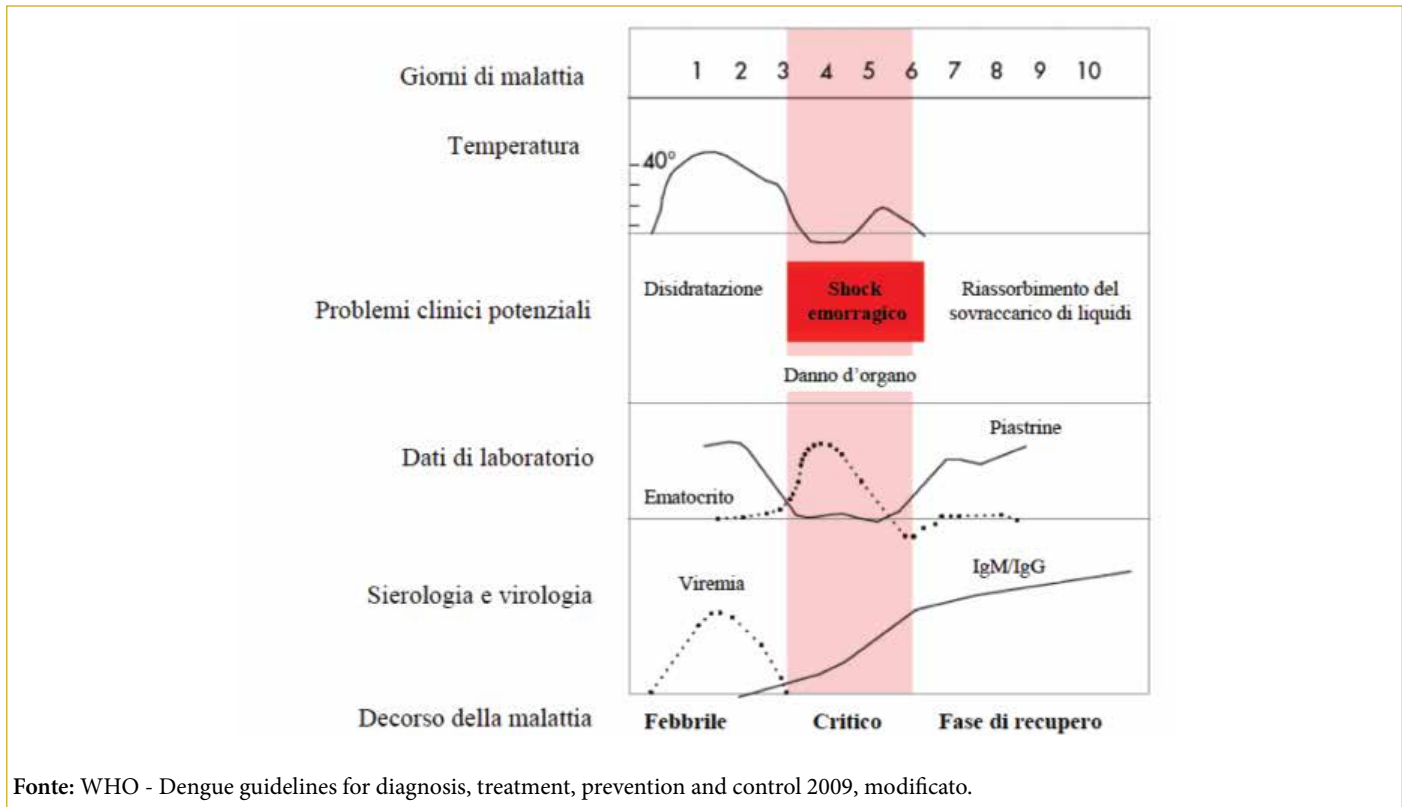
Tempo

Il reclutamento è avvenuto da Giugno 2011 al Marzo 2012 con un follow-up di 25 mesi (visita e prelievo a 13 mesi, visita domiciliare o contatto telefonico a 18 e 25 mesi di follow-up).

Risultati principali

Nell'analisi "per protocollo" (**glossario**) si sono verificate 176 VCD nei casi e 221 VCD nei controlli con un'efficacia del vaccino del 60.8% (IC 95% 52-68); nell'analisi per "intention to

Figura 2. Decorso della malattia Dengue



treat-ITT” (pazienti che abbiano ricevuto almeno una iniezione) l’efficacia del vaccino è stata, invece, del 64.7% (IC 95% 58.7, 69.8). L’efficacia del vaccino per sierotipo è stata del 50.3% per il sierotipo 1, del 42.3% per il sierotipo 2, del 74% per il sierotipo 3 e del 77.7% per il sierotipo 4. Tra i casi di VCD gravi, solo uno su 12 si è verificato nel gruppo dei casi con un’efficacia del vaccino per ITT del 95.5% (IC 95% 68.8, 99.9) dopo la 1^a iniezione e del 91.7% (IC 95% 31.4, 99.8) dopo la 3^a iniezione. L’efficacia del vaccino nei confronti del ricorso all’ospedalizzazione per Dengue è stata dell’80.3% (IC 95% 64.7, 89.5) con 17 ricoveri nel gruppo dei casi versus 43 ricoveri nel gruppo dei controlli. Il tasso di eventi avversi, avvenuti entro 28 giorni dall’iniezione, è stato simile nel gruppo dei casi (0.6%) e dei controlli (0.6%) senza differenze significative.

Conclusioni

Il vaccino CYD-TVD è risultato essere efficace nei confronti di casi di VCD e nei confronti dei casi gravi di Dengue nei bambini e ha portato ad un minor numero di ospedalizzazioni per VCD in 5 paesi Latino-Americani in cui la Dengue è endemica.

Altri studi sull’argomento

Uno studio simile sullo stesso vaccino è stato condotto in cinque paesi asiatici dove la Dengue è endemica; l’arruolamento di bambini sani di età compresa tra 2 e 14 anni (totale 10.275 bambini) è avvenuto nel secondo semestre del 2011 con successivo follow-up per 25 mesi. L’efficacia protettiva contro la VCD è stata nell’analisi per protocollo del 56.5% (IC 95% 43.8, 66.4) e in quella per ITT del 54.8%. Il vaccino è risultato efficace contro i

sierotipi 1, 3 e 4, ma ha raggiunto solo il 34.7% di efficacia verso il sierotipo 2, più frequente nell’area. I casi di Dengue emorragica sono stati ridotti dell’88.5% e i ricoveri del 67%. Gli eventi avversi gravi avvenuti entro 28 giorni dalla vaccinazione erano sovrapponibili nei due gruppi (1%)¹.

Che cosa aggiunge questo studio

I risultati di entrambi questi studi forniscono un quadro generale consistente di efficacia e sicurezza del vaccino dopo 25 mesi di osservazione in 10 paesi su oltre 31.000 soggetti vaccinati appartenenti a popolazioni diverse (per età e origini etniche), durante stagioni diverse, con differenti tipi di sierotipi circolanti e con diversi livelli di endemia. Lo studio sudamericano, a differenza di quello asiatico, ha evidenziato una protezione significativa anche nei confronti del sierotipo 2 che rimane comunque quello verso cui il vaccino è meno efficace oltre che il responsabile del maggior numero di casi di Dengue grave. Una sostanziale differenza tra i due studi riguarda poi l’età della popolazione selezionata, essendo stati inclusi bambini dai 2 anni di età nello studio asiatico e dai 9 anni in quello sudamericano (per cui si tratta in questo secondo studio di ragazzi con maggior probabilità di aver già contratto l’infezione).

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il processo di randomizzazione è ben descritto e sembra condotto correttamente. Il campione analizzato è ampio e distribuito in un’area geografica vasta.

Il personale che ha somministrato il vaccino era a conoscenza del preparato somministrato ma si trattava di personale non coinvolto nelle valutazioni dello studio stesso che può essere pertanto considerato a tutti gli effetti uno studio in doppio cieco.

Il numero di persi è contenuto (10%) e nell'analisi per protocollo entra il 90% di entrambi i gruppi.

Esiti: gli esiti sono rilevanti come outcome primario, e soprattutto gli outcome secondari legati alla capacità del vaccino di prevenire casi di Dengue grave (necessità di ricovero, necessità di Terapia Intensiva, durata del ricovero, Dengue emorragica, decessi) L'ipotesi di estendere la vaccinazione a eventuali viaggiatori internazionali sarà tuttavia poco attuabile. Come affermano gli stessi autori infatti il vaccino ha un'efficacia del 83,7% (CI 95%, 62.2, 93.7) tra i bambini sieropositivi per la Dengue, ma solo del 43.2% (CI 95%, -61.5, 80.0) tra i sieronegativi. Essendo i viaggiatori internazionali verosimilmente sieronegativi, le due dosi di richiamo sarebbero fondamentali per garantire un aumento significativo del titolo anticorpale oltre a massimizzare l'efficacia della risposta anticorpale in termini di avidità di legame e durata della protezione. Questo fatto obbligherebbe i viaggiatori internazionali ad iniziare la copertura vaccinale con 12 mesi di anticipo per usufruire della migliore efficacia del vaccino.

Conflitto di interesse: 9 autori su 21 dichiarano di essere impiegati e avere partecipazioni azionarie in Sanofi Pasteur, 1 autore è un ex impiegato e ha partecipazioni azionarie in Sanofi Pasteur, 1 autore dichiara di aver ricevuto borse di studio da Novartis, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur e Merck Sharp & Dohme.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è presente parzialmente anche nei nostri ambulatori cui afferiscono bambini nati in aree endemiche per Dengue o che li ritornano per soggiorni più o meno lunghi; si tratta pertanto di bambini già esposti o che si esporranno all'infezione Dengue. Inoltre le zanzare in grado di trasmettere il virus della Dengue sono presenti anche in regioni temperate quali Europa e Stati Uniti per cui, oltre alla malattia da importazione (malattia in persone di rientro da aree endemiche, malattia da aereoporto per trasporto di vettori infetti), è possibile anche l'infezione di persone autoctone (tramite contagio del vettore in loco da persona infetta), come si sta attualmente verificando con piccole epidemie di Febbre del Nilo Occidentale e di Chikungunya.

Tipo di intervento: potenzialmente estendibile anche ai nostri centri vaccinali. La protezione individuale (protezione da punture di insetto con zanzariere alle finestre, repellenti per zanzare ...) e della comunità col controllo dei vettori (svuotamento dei bacini idrici domestici e comunitari, sottovasi, depositi di pneumatici, disinfestazione periodica dei serbatoi delle larve...) deve comunque rimanere il cardine della prevenzione della Dengue in considerazione del basso costo di tali politiche e della possibilità di prevenire altre malattie trasmesse da vettori nelle stesse aree geografiche (malaria, febbre gialla ...).

1. Capeding MR e coll, Clinica efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3 randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Lancet 2014;384:1358-65.

Per corrispondenza

newsletterpediatrica@acp.it

Glossario

Efficacia di un vaccino

Per valutare l'efficacia sul campo della vaccinazione si confrontano i tassi di attacco della malattia tra i vaccinati e i non vaccinati secondo la formula: efficacia del vaccino = $1 - \text{tasso di attacco dei vaccinati} / \text{tasso di attacco non vaccinati} \times 100$ ¹.

Dai dati dello studio di Villar e coll:

$176/12574 = 1.4\%$ tasso attacco vaccinati

$221/6261 = 3.5\%$ tasso attacco non vaccinati

Quindi: $1 - (0.014/0.035) \times 100 = 60\%$

La vaccinazione riduce del 60% i casi di Dengue nella popolazione

Analisi per protocollo e analisi per intenzione

L'analisi dei dati di un trial clinico può avvenire secondo due modalità utilizzate nello studio in esame.

1. **Analisi per protocollo (protocol analysis)** in cui vengono inclusi **solo** i soggetti che hanno rispettato il protocollo. Nel caso specifico entrano nell'analisi solo i soggetti a cui sono state somministrate tutte e tre le dosi di vaccino o placebo, rispettando la randomizzazione. Questo tipo di analisi si riferisce ad una situazione ideale e viene in genere utilizzata in studi preliminari di tipo esplorativo. In questo studio viene utilizzata per verificare l'efficacia assoluta del vaccino.

2. **Analisi per intenzione di trattamento (intention to treat analysis)** in cui vengono inseriti **tutti** i soggetti secondo il gruppo a cui sono stati assegnati, indipendentemente dal fatto che sia stato rispettato l'intervento assegnato o sia stato completato. Tale analisi evita che l'esclusione selettiva dei soggetti che non hanno aderito al protocollo introduca errori sistematici ed è più vicina ad una situazione reale in cui ad esempio non tutti i soggetti completano il ciclo vaccinale. In questo studio viene utilizzata per verificare l'efficacia dell'intervento sanitario proposto.

[1] Bollettino Epidemiologico Nazionale 2005;18(10)

NOCCIOLINE?

Sì e subito a tutti, per evitarne l'allergia!

Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G; LEAP Study Team.

Randomised trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy

NEJM 2015;372:803-13

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato controllato in aperto per valutare se l'introduzione alimentare precoce delle arachidi possa costituire un'efficace strategia di prevenzione primaria (in soggetti non sensibilizzati) e secondaria (in soggetti sensibilizzati) nei confronti dell'allergia alle arachidi ("LEAP" study: "Learning Early About Peanut Allergy").

Popolazione

640 bambini con eczema grave, allergia all'uovo o entrambi, di età compresa tra 4 e 11 mesi al momento della randomizzazione, arruolati in un unico Centro nel Regno Unito. I bambini sono stati stratificati in due coorti sulla base della preesistente sensibilizzazione alle arachidi, valutata tramite prick test (pazienti senza pomfi vs pazienti con pomfo di 1-4 mm di diametro; esclusi i pazienti con prick test >4 mm) e quindi randomizzati al gruppo di intervento o al gruppo di controllo. I pazienti randomizzati al gruppo di intervento hanno ricevuto una dose test di arachidi: in caso di reazioni allergiche sono stati istruiti a evitare le arachidi e quindi inclusi nella sola analisi per "Intention to treat" (ITT) ed esclusi da quella per protocollo.

Intervento

Assumere arachidi (minimo 6 gr di proteine derivate dalle arachidi/settimana) fino a 60 mesi di età (5 anni) – Gruppo A.

Controllo

Evitare l'assunzione di arachidi (meno di 0.5 gr/settimana, pari a circa 2 arachidi) fino ai 60 mesi di età – Gruppo E.

Outcomes/Esiti

Esito primario: proporzione di soggetti con allergia alle arachidi a 60 mesi di età verificata mediante visita ambulatoriale + prick test per arachide + livelli sierici di Ac-anti-arachidi di classe IgE, IgG, IgG4 a baseline, 12, 30 e 60 mesi; contatto telefonico settimanale fino ai 12 mesi di età, ogni 2 settimane dai 12 ai 30 mesi, mensilmente fino ai 60 mesi.

Tempo

Arruolamento: dicembre 2006-maggio 2009. Follow-up per 60 mesi.

Risultati

Dei 530 bambini analizzati secondo ITT con prick negativo all'inizio dello studio hanno sviluppato allergia alle arachidi a 5 anni il 13.7% dei pazienti nel gruppo E e l'1.9% nel gruppo A ($p < 0.001$), con una riduzione relativa del rischio di sviluppare allergia dell'86%. Dei 98 bambini analizzati secondo ITT con prick positivo all'inizio dello studio hanno sviluppato allergia alle arachidi a 5 anni il 35.3% dei pazienti nel gruppo E ed il 10.6% nel gruppo A ($p = 0.004$), con una riduzione relativa del rischio di sviluppare allergia del 70%. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza di effetti avversi gravi tra i gruppi; nel periodo di studio non sono stati registrati decessi. Un incremento nei livelli di anticorpi IgG4 specifici (biomarker di tolleranza) si è verificato prevalentemente nel gruppo A, mentre una più alta percentuale di pazienti del gruppo E ha sviluppato un elevato titolo di anticorpi IgE specifici (biomarker di allergia). L'allergia alle arachidi è stata associata a pomfi di dimensioni maggiori e a un più basso rapporto IgG4/IgE.

Conclusioni

La precoce introduzione delle arachidi nella dieta riduce in maniera significativa la prevalenza di allergia in bambini ad alto rischio e permette la modulazione della risposta immune alle arachidi verso un'induzione della tolleranza.

Altri studi sull'argomento

Il trial LEAP trae spunto da un precedente studio osservazionale degli stessi Autori, che documentava una maggiore prevalenza di allergia alle arachidi in bambini ebrei residenti nel Regno Unito (dove è raccomandata un'introduzione tardiva) rispetto a bambini della stessa etnia residenti in Israele (dove il consumo di prodotti contenenti arachidi era elevato sin dal primo anno di vita)¹. Gideon Lack, il ricercatore capo del LEAP Study, propone per la spiegazione degli esiti ottenuti in questo trial la *dual allergen exposure hypothesis*²: l'esposizione cutanea precoce alle proteine del cibo porta a una sensibilizzazione allergica mentre l'esposizione delle stesse attraverso il tubo gastroenterico ne favorisce la tolleranza. Uno studio osservazionale ha recentemente osservato come bambini ebrei inglesi presentavano allergia alle arachidi in misura 10 volte superiore ai bambini ebrei israeliani, che consumano abitualmente arachidi prima dell'anno di età¹. Altri studi hanno osservato che la introduzione precoce di uovo e latte di mucca nella dieta era associata a una diminuzione di manifestazioni allergiche³⁻⁴. Diverse revisioni sistematiche della letteratura negli ultimi anni hanno messo in dubbio il ruolo dell'introduzione ritardata dei cibi complementari, sino a qualche anno fa considerata protettiva verso lo sviluppo di allergie, rispetto a un'introduzione più precoce, tanto da portare a una modifica

delle linee guida internazionali (ESPGHAN, AAP, CPS)⁵⁻⁸ a tale proposito non sempre allineate nell' offrire univoche indicazioni, soprattutto sull' opportunità di iniziare l'alimentazione complementare prima del sesto mese per favorire la riduzione dell' allergia e disturbi immunitari⁵, oppure continuare con l' allattamento esclusivo fino al sesto mese prima di introdurre i cibi solidi⁶⁻⁸ in accordo con le indicazioni del WHO^{9,10}. Attualmente è in corso il EAT Study (<http://www.eatstudy.co.uk/>), dove lo stesso gruppo di ricerca di Gideon Lack sta testando l' ipotesi di una riduzione della prevalenza di sensibilizzazione allergica a 3 anni in bambini non a rischio allergico e allattati al seno con introduzione di sette alimenti (latte vaccino e latticini, uovo, frumento, burro di arachidi, sesamo, pesce, riso) dall'età di 3 mesi, rispetto a un gruppo di controllo allattato esclusivamente al seno fino a sei mesi.

Che cosa aggiunge questo studio

E' il primo studio randomizzato controllato, su un'ampia popolazione di soggetti ad alto rischio, che dimostra l' efficacia preventiva di un'esposizione precoce a un antigene (arachide) frequentemente responsabile di reazioni allergiche gravi, sia in soggetti precedentemente sensibilizzati che in soggetti non sensibilizzati. Lo studio fornisce inoltre dei dati biochimici che possono spiegare la fisiopatologia del meccanismo di induzione della tolleranza.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la popolazione dei bambini è stata stratificata a seconda della sensibilizzazione dimostrata al prick test iniziale e successivamente randomizzata a ricevere arachidi o placebo. La randomizzazione automatizzata non è descritta nell' articolo ma è precisata nel protocollo di studio a esso allegato. Lo studio non è in cieco, per la difficoltà economica di avere a disposizione un placebo identico al prodotto contenente arachidi e senza rischi di contaminazione. Questo limite viene in gran parte superato dal fatto che l' outcome primario è stato valutato con misure oggettive (test di scatenamento in doppio cieco, IgE specifiche, Prick test). L' aderenza all'intervento assegnato è molto elevata (92%) e i persi al follow-up sono molto pochi (98.4% dei pazienti arruolati hanno terminato lo studio). Un limite dello studio, dichiarato dagli stessi autori, è dato dall' esclusione sia dei soggetti ad alto rischio (pomfo > 4 mm: 76/834 bambini, 9%) sia dei soggetti a basso rischio allergico (eczema non grave).

Esiti: l' esito risulta rilevante e ben definito oltre che correttamente dimostrato secondo le linee guida diagnostiche (esecuzione di test di scatenamento orale nel 96.4% dei soggetti).

Conflitto di interesse: non vengono dichiarati significativi conflitti di interessi da parte degli autori.

Trasferibilità

Popolazione studiata: l' allergia alle arachidi (e in genere alla frutta in guscio) è un problema anche nella nostra realtà, principalmente per la sua gravità (rischio di anafilassi e decesso correlato all'assunzione anche solo di tracce dell'alimento). Nella popolazione anglosassone questo problema è tuttavia più rilevante; in USA la prevalenza di allergia alle arachidi si è quadruplicata

negli ultimi anni (da 0.4% nel 1997 a oltre 2% della popolazione pediatrica nel 2010) ed è la principale causa di morte per anafilassi di tipo alimentare.

Tipo di intervento: è potenzialmente attuabile anche nella nostra realtà, dove però il consumo medio di arachidi è nettamente inferiore rispetto a quello della popolazione britannica, per cui sarà minore il numero di bambini precocemente sensibilizzati. Essendo comunque l'intervento protettivo nei confronti di tutti i bambini a rischio sembrerebbe utile, in questi soggetti, una somministrazione precoce delle noccioline (in polvere?) durante l'introduzione di cibi complementari, in modo da favorirne la tolleranza.

Altri commenti

I risultati rilevanti di questo studio aprono ad altri spunti di riflessione, in particolare su alcuni punti di rilevanza clinica:

- La necessità di comprendere quanto la tolleranza acquisita venga o meno mantenuta nel tempo, anche dopo la sospensione di una regolare (non spontanea) somministrazione dell'allergene.
- La quantità di proteine di arachidi (2 gr x 3 volte alla settimana ossia 24 arachidi settimanali) possa essere ridotta come quantità settimanale o come durata nel tempo per ottenere lo stesso risultato.
- La possibilità che lo stesso meccanismo di tolleranza indotta da una precoce somministrazione possa essere estesa anche ad altri alimenti potenzialmente allergizzanti, questione già peraltro molto dibattuta e oggetto di una sorta di rivoluzione culturale nell'approccio al bambino a rischio allergico: il passaggio dalla "dieta di eliminazione" alla "sensibilizzazione orale precoce" con alimenti potenzialmente allergizzanti anche in soggetti sensibilizzati e ad alto rischio; strada per altro già battuta con successo anche per allergeni più comuni come le proteine del latte vaccino.

1. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:984-91.
2. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1187-97.
3. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
4. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated Cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:77-82.
5. Agostoni C et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *JPGN* 2008;46:99-110.
6. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827-41
7. Chan ES, Cummings C, Atkinson A, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: a joint position statement of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology and the Canadian Paediatric society. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10:45
8. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121:183-91
9. <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
10. WHO | Complementary feeding

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (marzo – aprile 2015)

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstract (con motore di ricerca). L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni e delle revisioni aggiornate di area pediatrica da marzo ad aprile 2015. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica. Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library. Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

Nuove revisioni sistematiche di area pediatrica Marzo - Aprile 2015 (Issue 3, 4 2015)

1. Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates
2. Food supplementation for improving the physical and psychosocial health of socio-economically disadvantaged children aged three months to five years
3. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children
4. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever
5. Interventions for reducing medication errors in children in hospital
6. Interventions for the cessation of non-nutritive sucking habits in children
7. Non-speech oral motor treatment for children with developmental speech sound disorders
8. Optical reading aids for children and young people with low vision
9. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants
10. Pharmacological interventions for pain in children and adolescents with life-limiting conditions
11. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents
12. Tramadol for postoperative pain treatment in children
13. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults
14. Zinc supplementation for the treatment of measles in children
15. Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents
16. Surgical versus non-surgical interventions in people with adolescent idiopathic scoliosis

Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate Marzo - Aprile 2015 (Issue 3, 4 2015)

1. Community-based intervention packages for reducing maternal and neonatal morbidity and mortality and improving neonatal outcomes
2. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children
3. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants
4. Interventions for reducing medication errors in children in hospital
5. Interventions to increase the use of electronic health information by healthcare practitioners to improve clinical practice and patient outcomes
6. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates
7. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates
8. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness
9. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections

Trattamento con clorexidina del cordone ombelicale per la prevenzione di infezioni e mortalità nel neonato

Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates

Sinha A., et al.

Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates.

The Cochrane Library, 2015

Le infezioni sono la più importante causa di morte neonatale a livello mondiale essendo responsabili di quasi un terzo di tutta la mortalità neonatale. La clorexidina, un agente antisettico ad ampio spettro, è attivo contro gli organismi comuni che causano infezioni perinatali ed il suo utilizzo sulla pelle neonatale o sul cordone ombelicale, o su entrambi, potrebbe essere una possibile strategia profilattica. In questa recensione sono stati valutati gli effetti della cura della pelle neonatale o del cordone con clorexidina rispetto alle cure di routine o a nessun trattamento sulla sopravvivenza neonatale e sulle infezioni nei neonati nati in ospedale o comunità. Gli autori di questa revisione concludono affermando che vi sono molte incertezze sull'efficacia dell'applicazione di clorexidina, sia sulla pelle che sul cordone ombelicale in ambiente ospedaliero, anche se alcuni studi sembrano dimostrare una riduzione dell'incidenza di onfalite.

Miglioramento della salute fisica e psicosociale dei bambini svantaggiati dai tre mesi di età fino ai cinque anni attraverso la supplementazione di cibo

Food supplementation for improving the physical and psychosocial health of socio-economically disadvantaged children aged three months to five years

Kristjansson E., et al.

Food supplementation for improving the physical and psychosocial health of socio-economically disadvantaged children aged three months to five years.

The Cochrane Library, 2015

La malnutrizione è una delle cause di mortalità infantile ed ha contribuito alla morte di più di tre milioni di bambini nel 2011. Essa inoltre determina un rischio più elevato di infezioni, un ridotto sviluppo e rendimento scolastico dei bambini, maggior rischio di malattie croniche in età adulta. Le prove sull'efficacia degli interventi per promuovere la nutrizione dei bambini quindi sono di fondamentale importanza, non solo per i governi, le agenzie di finanziamento e le organizzazioni non governative, ma soprattutto per i bambini stessi. Gli autori di questa revisione hanno evidenziato che, nei paesi a basso e medio reddito, i programmi standardizzati di fornitura di cibo supplementare per i bambini dai tre mesi a cinque anni hanno portato a piccoli guadagni di peso (0,24 kg all'anno sia negli studi RCT sia in quelli con controllo pre e post-intervento) e di altezza (0,54 centimetri all'anno negli studi RCT), e ad aumenti moderati della concentrazione di emoglobina. È stato però evidenziato un impatto positivo sullo sviluppo psicomotorio e sullo sviluppo mentale.

Il vaccino contro l'influenza per la prevenzione della otite media acuta nell'età pediatrica

Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children

Norhayati M.N., et al.

Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children.

The Cochrane Library, 2015

Gli autori hanno analizzato gli effetti della vaccinazione antiinfluenzale nella prevenzione dell'Otite Media Acuta (OMA) in bambini ed ado-

scenti. Gli autori hanno evidenziato una riduzione dell'incidenza dell'OMA del 4% (2-7%) nei bambini ed adolescenti vaccinati, e concludono che sulla base dei dati attuali non vi è giustificazione all'utilizzo della vaccinazione antiinfluenzale per la prevenzione dell'OMA.

Interventi per ridurre gli errori medici nei bambini ricoverati in ospedale

Interventions for reducing medication errors in children in hospital

Soe A., et al.

Interventions for reducing medication errors in children in hospital
The Cochrane Library, 2015

Molti pazienti ospedalizzati sono vittime di errori terapeutici (MES) che possono causare disagio, danni e anche la morte. I bambini sono particolarmente esposti ai possibili danni di questi errori che sono potenzialmente più pericolosi per loro che per adulti. Fino ad ora, gli interventi per ridurre questi errori hanno portato a miglioramenti solo limitati. Le attuali evidenze sull'efficacia degli interventi messi in pratica per prevenire gli errori terapeutici nella popolazione pediatrica sono limitate, e sono necessari ulteriori studi comparativi.

Inibitori dei leucotrieni per la bronchiolite nei primi anni di vita

Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children

Liu F., et al.

Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children.

The Cochrane Library, 2015

L'evidenza attuale non consente conclusioni definitive sugli effetti degli inibitori dei leucotrieni sulla durata della degenza ospedaliera e sulla gravità clinica nei neonati e nei bambini piccoli con bronchiolite. La qualità delle prove è bassa a causa di incoerenze ed imprecisioni negli studi pubblicati, basati su campioni di piccole dimensioni che portano a risultati con ampi intervalli di confidenza. Gli autori hanno comunque identificato uno studio registrato e tuttora in corso che potrà dare un contributo importante nei futuri aggiornamenti di questa revisione.

Utilizzo del paracetamolo nel dotto arterioso pervio in bambini pretermine o di basso peso alla nascita

Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm and/or low-birth-weight infants

Ohlsson A., et al.

Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm and/or low-birth-weight infants.

The Cochrane Library, 2015

Nei neonati pretermine spesso sono necessari interventi medici o chirurgici per ottenere la chiusura del dotto arterioso pervio (PDA). L'intervento medico prevede l'utilizzo di uno dei seguenti due inibitori della prostaglandina, indometacina o ibuprofene. Descrizioni di singoli casi clinici hanno indicato che anche il paracetamolo può essere un'alternativa per la chiusura di un PDA. Questa revisione ha quindi cercato di determinare l'efficacia e la sicurezza di paracetamolo per via endovenosa o per via orale rispetto al placebo o a nessun intervento, all'indometacina endovenosa, all'ibuprofene per via endovenosa o per via orale, per la chiusura del dotto arterioso pervio nei neonati pretermine o di basso peso alla nascita. Sono stati identificati due studi, condotti in Turchia ed in Cina, di buona qualità, che hanno arruolato 250 neonati pretermine e hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di paracetamolo rispetto ad ibuprofene. Nelle conclusioni della revisione, il paracetamolo sembra

essere una promettente nuova alternativa a indometacina e ibuprofene per il trattamento della PDA con probabilmente meno effetti collaterali.

Interventi farmacologici per il dolore in bambini e adolescenti con malattie terminali

Pharmacological interventions for pain in children and adolescents with life-limiting conditions

Beecham E., et al.

Pharmacological interventions for pain in children and adolescents with life-limiting conditions.

The Cochrane Library, 2015

Il dolore è uno dei sintomi più comuni nei bambini e giovani con malattie terminali che comprendono una vasta gamma di diagnosi tra cui il cancro. La letteratura indica che il dolore non è ben gestito, anche perché la base di conoscenze per guidare le decisioni cliniche è limitata. Questa revisione si è quindi proposta di valutare l'efficacia dei diversi interventi farmacologici utilizzati per trattare il dolore in queste condizioni. Gli autori hanno identificato nove RCT, cinque su bambini e giovani con paralisi cerebrale e quattro su pazienti con osteogenesi imperfetta. Nel complesso, i farmaci utilizzati in questi studi erano tutti coadiuvanti e non adeguati alle indicazioni delle cure palliative pediatriche per il dolore. Sulla base dei dati attuali questa revisione sistematica non è stata quindi in grado di valutare positivamente gli effetti degli interventi farmacologici per il dolore nei bambini con queste patologie.

Terapie psicologiche (attraverso media device o telefono) per la gestione del dolore ricorrente e cronico in bambini e adolescenti

Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents

Fisher E. Et al.

Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents.

The Cochrane Library, 2015

Il dolore cronico è un evento relativamente comune durante l'infanzia e l'adolescenza ed è spesso associato a esiti negativi quali l'aumento della gravità del dolore percepito, la riduzione dell'attività (quali ad esempio la frequenza scolastica) e l'alterazioni dell'umore (con ad esempio, alti livelli di depressione e ansia). Le terapie psicologiche, tradizionalmente effettuate di persona da un terapeuta, sono efficaci nel ridurre l'intensità del dolore e la disabilità. Recentemente le nuove tecnologie vengono utilizzate per fornire queste terapie psicologiche in remoto, abbattendo le barriere all'accesso alle cure legate alla distanza ed al costo. Terapie fornite con dispositivi tecnologici, attraverso il web, programmi basati su computer, applicazioni per smartphone, o tramite telefono possono essere utilizzate per tale scopo. Gli autori hanno effettuato questa revisione per analizzare l'efficacia di questi nuovi approcci, e pur sulla base di solo pochi studi, in prevalenza basati sul trattamento di ragazzi con cefalea, hanno evidenziato un loro effetto benefico nel trattamento del dolore.

Tramadol per il dolore postoperatorio nei bambini

Tramadol for postoperative pain treatment in children

Schnabel A., et al.

Tramadol for postoperative pain treatment in children.

The Cochrane Library, 2015

Gli autori di questa revisione si sono proposti di valutare il profilo di efficacia e gli effetti collaterali del tramadol per alleviare il dolore post-operatorio nei bambini e negli adolescenti sottoposti a diversi interventi chirurgici. Sono stati analizzati 20 RCT per un numero complessivo di

1170 pazienti. Le evidenze complessive sull'efficacia del tramadol per il trattamento del dolore post-operatorio nei bambini sono attualmente basse o molto basse e devono essere interpretate con cautela data la piccola dimensione di tutti gli studi e per problemi metodologici. Tuttavia, gli autori affermano che la somministrazione di tramadol potrebbe fornire adeguata analgesia rispetto al placebo, mentre i dati che riguardano il confronto con altri oppioidi, come la morfina, rimangono incerti.

Prodotti con lo xilitolo per la prevenzione della carie in bambini e adulti

Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults

Riley P., et al.

Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults.

The Cochrane Library, 2015

L'obiettivo di questa revisione era valutare gli effetti dei diversi prodotti contenenti xilitolo per la prevenzione della carie dentale nei bambini e negli adulti. Sono stati inclusi 10 studi con un totale di 5903 partecipanti. Uno studio è stato giudicato a basso rischio di bias, due a rischio intermedio e sette ad alto rischio di bias. Il risultato principale della revisione è stato che, dopo 2.5 - 3 anni di utilizzo, un dentifricio al fluoro contenente il 10% di xilitolo sembra in grado di ridurre la carie del 13% rispetto a un dentifricio contenente solo fluoro (4216 bambini analizzati). Secondo gli autori della revisione ci sono alcune prove che l'uso di un dentifricio al fluoro contenente xilitolo possa ridurre la carie nei denti permanenti dei bambini senza effetti collaterali, mentre non ci sono prove in grado di sostenere che tutti gli altri prodotti contenenti xilitolo possano prevenire la carie nei bambini, o negli adolescenti.

Clorexidina nella prevenzione di carie nei bambini e adolescenti

Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents

Walsh T., et al. *Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents. The Cochrane Library, 2015*

L'obiettivo di questa revisione era valutare gli effetti dei prodotti orali contenenti clorexidina (dentifrici, collutori, vernici, gel, gomme e spray) sulla prevenzione della carie dentale nei bambini e negli adolescenti. Sono stati inclusi trial clinici randomizzati (RCT) che hanno confrontato gli effetti di gel, dentifrici, vernici, collutori, gomme da masticare o spray contenenti clorexidina con placebo o nessun intervento nei bambini e negli adolescenti. Sono stati esclusi gli studi con interventi combinati di clorexidina e fluoro o i confronti tra clorexidina e fluoro profilassi. I risultati di questa analisi non hanno fornito prove che la clorexidina in vernice o gel riduca il rischio di carie o riduca la presenza di batteri favorevoli la carie dentaria. Non sono stati ritrovati RCT inerenti le altre tipologie di prodotti contenenti clorexidina. Gli studi non hanno valutato gli altri risultati, come il dolore, la qualità della vita, la soddisfazione dei pazienti o i costi diretti e indiretti degli interventi. Quattro studi hanno misurato gli effetti collaterali senza evidenziarne alcuno.

Interventi chirurgici e non in persone con scoliosi idiopatica dell'adolescente

Surgical versus non-surgical interventions in people with adolescent idiopathic scoliosis

Bettany-Saltikov J., et al.

Surgical versus non-surgical interventions in people with adolescent idiopathic scoliosis.

The Cochrane Library, 2015

La scoliosi idiopatica dell'adolescente (AIS) è una deformità tridimensionale della colonna vertebrale. Di solito non è sintomatica, ma raramente può progredire durante la crescita e causare una deformità di superficie. Se la curvatura spinale finale supera una certa soglia critica, il rischio di problemi di salute può essere molto importante. Gli interventi per la prevenzione della progressione della AIS comprendono esercizi specifici per scoliosi, tutori e la chirurgia. Gli obiettivi principali di tutti i tipi di interventi sono correggere la deformità e prevenire un ulteriore deterioramento della curva e ripristinare la simmetria e l'equilibrio del tronco riducendo al minimo la morbilità e il dolore. La chirurgia è normalmente consigliata per curvatures superiori a 40 - 50 gradi. I risultati a breve termine del trattamento chirurgico delle persone con AIS dimostrano un miglioramento delle varie misure di esito. Tuttavia, vi è una chiara carenza di informazioni sul lungo periodo. L'obiettivo di questa revisione era esaminare l'impatto degli interventi chirurgici nei confronti degli interventi conservativi in persone con AIS che hanno gravi curve di oltre 45 gradi, con una particolare attenzione per l'equilibrio del tronco, la progressione della scoliosi, i problemi estetici, la qualità della vita, la disabilità, i problemi psicologici, il dolore alla schiena, e gli effetti negativi, sia a breve (pochi mesi) che a lungo termine (oltre 20 anni). Gli autori hanno cercato studi randomizzati e controllati (RCT) e studi prospettici controllati che hanno confrontato la chirurgia di fusione spinale con interventi non chirurgici, senza reperirne nemmeno uno, e senza poter quindi giungere a nessuna conclusione.

Terapia corticosteroidica per la sindrome nefrosica nei bambini

Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children

Hahn D, et al.

Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children.

The Cochrane Library, 2015

Si tratta di un aggiornamento di una revisione pubblicata per la prima volta nel 2000 e già aggiornata nel 2003, 2005 e 2007 con l'obiettivo di valutare i benefici e i rischi dei diversi regimi di terapia con corticosteroidi nei bambini con sindrome nefrosica steroido-sensibile (SSNS) sia in bambini al primo episodio di sindrome nefrosica, sia in bambini affetti da SSNS recidivante. Gli autori hanno analizzato 34 studi con un numero totale di 3033 bambini. 14 studi relativi a bambini al primo episodio di SSNS hanno confrontato il trattamento con prednisone per due o tre mesi rispetto a trattamenti più prolungati. Gli studi a basso rischio di bias non hanno evidenziato differenze significative nel rischio di recidive tra trattamenti di durata diversa. Pertanto non risulta esserci nessun vantaggio dal prolungare la terapia con prednisone al di là di due o tre mesi dall'episodio iniziale di SSNS. Inoltre, sulla base di quattro studi in bambini con frequenti ricadute di sindrome nefrosica, gli autori hanno evidenziato che la terapia con prednisone per cinque-sette giorni all'insorgenza di ogni infezione virale riduce il rischio di recidiva.

Interventi per incrementare l'uso di informazioni sanitarie in formato elettronico nelle cure primarie per migliorare la pratica clinica e gli esiti dei pazienti

Interventions to increase the use of electronic health information by healthcare practitioners to improve clinical practice and patient outcomes

Fiander M., et al.

Interventions to increase the use of electronic health information by healthcare practitioners to improve clinical practice and patient outcomes.

The Cochrane Library, 2015

Attualmente i professionisti sanitari possono disporre di un gran numero di informazioni sanitarie che, se applicate nella pratica clinica, possono contribuire a rendere più efficaci le cure dei pazienti. Non-

stante ciò è ancora di riscontro comune la presenza di cure sanitarie non ottimali in vari settori. Molti fattori influenzano l'uso delle informazioni sanitarie e il formato (elettronico o altro) può essere uno di tali fattori. Gli autori di questa revisione hanno quindi cercato di valutare gli effetti degli interventi volti a migliorare o aumentare l'utilizzo delle informazioni cliniche elettroniche (EHI) sulla pratica professionale degli operatori sanitari e gli esiti di ciò sui pazienti. L'analisi è stata effettuata su 6 studi che hanno coinvolto complessivamente 352 medici. Questa recensione non è riuscita a fornire alcuna prova che l'uso di EHI produca un miglioramento della pratica clinica, anche se gli autori segnalano che quando i sanitari sono dotati di EHI e di adeguata istruzione e formazione, l'utilizzo di EHI aumenta. Sebbene quindi l'utilizzo di EHI possa essere una componente importante della medicina basata sulle prove, essa da sola non è sufficiente a migliorare l'assistenza sanitaria o le pratiche cliniche. Gli autori ritengono pertanto che sarà necessario capire perché i medici sono riluttanti ad applicare le informazioni cliniche elettroniche quando trattano le persone, e per determinare il modo più efficace per ridurre questa riluttanza.

Immunoglobuline endovena per le infezioni sospettate o accertate nei neonati

Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates

Ohlsson A. et al.

Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates.

The Cochrane Library, 2015

L'obiettivo di questa revisione era valutare gli effetti della somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) sulla mortalità e morbilità causate da infezione sospetta o accertata nei neonati. I risultati indiscutibili di uno studio che ha arruolato 3493 bambini, e la meta-analisi svolta dagli autori di questa revisione, su un totale di 3973 neonati non hanno mostrato alcuna riduzione della mortalità durante il ricovero in ospedale, o di morte o grave disabilità a due anni di età nei bambini con infezione sospetta o accertata. La somministrazione di routine di IVIG per prevenire la mortalità nei bambini con infezione neonatale sospetta o accertata non è quindi raccomandata, né sono raccomandabili ulteriori ricerche.

Interventi psicologici per genitori di bambini e adolescenti con malattie croniche

Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness

Eccleston C., et al.

Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness.

The Cochrane Library, 2015

Si tratta di una versione aggiornata della revisione Cochrane originale pubblicata nel numero 8, 2012, effettuata per valutare l'efficacia delle terapie psicologiche che includono i genitori di bambini e adolescenti con malattie croniche, tra cui condizioni dolorose, cancro, diabete mellito, asma, lesioni traumatiche cerebrali (TBI), malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), malattie della pelle, o disturbi ginecologici. Questo aggiornamento ha incluso 13 nuovi studi, senza cambiare le conclusioni rispetto alla versione originale precedente. Ci sono poche prove che dimostrino l'efficacia delle terapie psicologiche che includono i genitori per la maggior parte delle malattie croniche più comuni nei bambini. A causa del numero ancora piccolo di studi ben condotti, non è possibile ottenere delle prove definitive.

Irrigazione nasale con soluzione salina per le infezioni delle alte vie respiratorie

Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections

King D., et al.

Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections.

The Cochrane Library, 2015

L'irrigazione nasale con soluzione salina è spesso impiegata come trattamento coadiuvante per i sintomi delle Infezioni acute del tratto respiratorio superiore (URTI) nonostante una relativa mancanza di evidenza di beneficio in questo contesto clinico. Questa recensione è un aggiornamento della precedente revisione Cochrane che aveva già documentato come questo trattamento era probabilmente efficace nel ridurre la gravità di alcuni sintomi associati a queste infezioni. Gli autori hanno identificato cinque RCT che hanno coinvolto 544 bambini (tre studi) e 205 adulti (esclusivamente da due studi). Tutti hanno confrontato l'irrigazione nasale salina alle cure di routine o ad altri spray nasali. Due nuovi studi inclusi in questo aggiornamento non hanno contribuito a modificare in modo significativo le conclusioni precedenti. Tuttavia, un grande studio condotto su bambini ha mostrato una significativa riduzione del punteggio della secrezione nasale (differenza media (MD) -0.31, IC 95% da -0,48 a -0,14) e dell'ostruzione nasale (MD -0.33, IC 95% da -0,47 a -0,19) nel gruppo trattato con soluzione salina. Gli autori segnalano comunque come una differenza media di 0.33 punti su una scala di 4 punti, come era quella di riferimento, non sembra avere un grosso significato clinico. Le conclusioni degli autori indicano che l'irrigazione nasale salina è forse utile per alleviare i sintomi di URTI acuta, ma gli studi analizzati erano generalmente troppo piccoli e ad alto rischio di bias, oltre a misurare outcomes non sempre clinicamente significativi.