

Newsletter pediatrica pag. n.6

Ma quanto alluminio beviamo! Uno studio osservazionale

Documenti pag. d.1

Più chiarezza sulla SUDEP, la morte improvvisa in corso di epilessia

Ambiente & Salute pag. a&s.2

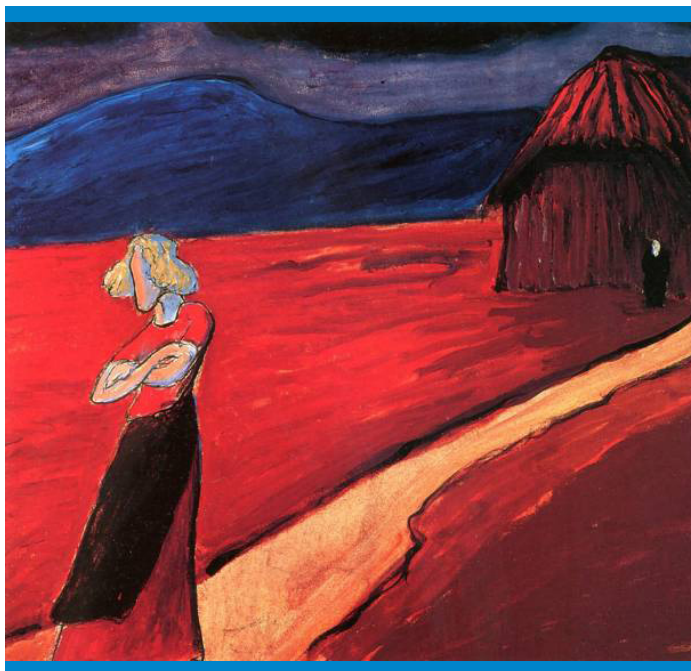
Contenitori per cibo e bevande in alluminio: un rischio per la salute?

L'articolo del mese pag. am.1

Terapia antibiotica nella pediatria delle cure primarie in Italia, un esempio di inequità

Narrare l'immagine pag. ni.1

Marianne von Werefkin, Atmosfera tragica, 1910



*Marianne von Werefkin, Atmosfera tragica, 1910 (particolare)*

## Newsletter pediatrica ACP

- n.1 L'elevata prevalenza dei Disordini dello Spettro Feto Alcolico richiede interventi di salute pubblica, preventivi e mirati. Revisione sistematica e metanalisi
- n.2 Doccia nasale con la cucurbitacina risolve l'otite media effusiva: un RCT che lascia numerosi dubbi
- n.3 Il vaccino tetravalente 4CMenB: efficacia e impatto di un programma di immunizzazione con due dosi nel primo anno di vita. Uno studio di coorte
- n.4 Virus Respiratorio Sinciziale e wheezing nei lattanti pretermine sani: prevenire con Palivizumab si può? Un RCT in doppio cieco
- n.5 Si può evitare la cistografia retrograda in bambini di età inferiore a 3 mesi con infezione delle vie urinarie da E. Coli ed ecografia renale normale? Uno studio retrospettivo svizzero
- n.6 Ma quanto alluminio beviamo! Uno studio osservazionale
- n.7 L'intervento 'Circolo della Sicurezza per genitori' migliora la sensibilità materna in un gruppo di famiglie di basso livello socio-economico: un RCT
- n.8 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate novembre-dicembre 2017

### Direttore

*Michele Gangemi*

### Coordinatore

*Costantino Panza*

### Comitato editoriale

*Laura Brusadin*

*Claudia Mandato*

*Maddalena Marchesi*

*Costantino Panza*

*Patrizia Rogari*

*Giacomo Toffol*

### Collaboratori

Gruppo PuMP ACP

Gruppi di lettura della

*Newsletter Pediatrica*

Redazione di Quaderni acp

### Presidente acp

*Federica Zanetto*

### Progetto grafico ed editing

#### Programmazione web

*Gianni Piras*

### Internet

La rivista aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo: [www.acp.it/pagine-elettroniche](http://www.acp.it/pagine-elettroniche)

### Redazione

[redazione@quaderniacp.it](mailto:redazione@quaderniacp.it)

## Documenti

- d.1 Più chiarezza sulla SUDEP, la morte improvvisa in corso di epilessia  
Commento a cura di Ennio Del Giudice
- d.2 LA SALUTE DEI BAMBINI IN ITALIA. DOVE VA LA PEDIATRIA? IL PUNTO DI VISTA E LE PROPOSTE DELL'ACP  
Revisione e innovazione nella formazione curriculare e post curriculare dei pediatri anche con momenti integrati tra operatori destinati a lavorare in comune e attraverso una valutazione comparata di diversi modelli  
Commento a cura di Laura Reali

## Ambiente & Salute

- a&s.1 Cambiamento climatico: effetto delle ondate di calore sulla natimortalità
- a&s.2 Contenitori per cibo e bevande in alluminio: un rischio per la salute?

## L'Articolo del Mese

- am.1 Terapia antibiotica nella pediatria delle cure primarie in Italia, un esempio di inequità

## Narrare l'immagine

- ni.1 Marianne von Werefkin, Atmosfera tragica, 1910  
Descrizione a cura di Cristina Casoli  
Impressioni di P. Elli, I. Marinelli, A. Marsciani

# L'elevata prevalenza dei Disordini dello Spettro Feto Alcolico richiede interventi di salute pubblica, preventivi e mirati. Revisione sistematica e metanalisi

Lange S, Probst C, Gmel G, et al.

Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth. A Systematic Review and Meta-analysis  
JAMA Pediatr. 2017;171(10):948-956

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica e metanalisi con l'obiettivo di calcolare le stime di prevalenza dei disordini dello spettro feto-alcolico (FASD) in età pediatrica, sia su scala globale che distinte per Paese o per Regioni OMS.

### Popolazione

Ricerca sistematica di tutti gli studi in letteratura che abbiano riportato la prevalenza globale della FASD oltre all'intervallo di confidenza o errore standard, in presenza di chiari criteri di definizione di FASD e utilizzando casi accertati. È stata eseguita una ricerca su MEDLINE, MEDLINE in process, EMBASE, Education Resource Information Center, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Web of Science, PsychINFO e Scopus completata da una ricerca manuale sulle principali riviste di epidemiologia, contattando inoltre i maggiori esperti internazionali di FASD.

*Criteri di esclusione:* studi che riportavano una stima di prevalenza derivante dalla combinazione di altri studi; prevalenza di FASD ottenuta da sorveglianza passiva; studi che pubblicavano dati non originali.

### Esposizione

Esposizione prenatale all'alcol etilico.

### Outcome/Esiti

Prevalenza di FASD.

### Tempo

Studi pubblicati tra il 1 novembre 1973 (data del primo studio che descrive la sindrome feto-alcolica) e il 30 giugno 2015.

## Risultati principali

Sono stati selezionati 24 studi che includevano 1.416 soggetti di età 0-16.4 anni. I dati sulla prevalenza nella popolazione generale provengono da 8 paesi: Australia (2), Canada (1), Croazia (2), Francia (4), Italia (2), Norvegia (1), Sud Africa (4), Stati Uniti (6). La prevalenza, ottenuta con metanalisi o con modelli predittivi, riguardava 187 paesi. La maggior parte degli studi usava i criteri diagnostici dell'Institute of Medicine (**Glossario**) [1].

I 5 Paesi a più elevata prevalenza di FASD sono risultati essere: Sudafrica (111,1/1.000), Croazia (53,3/1.000), Irlanda (47,5/1.000), Italia (45/1.000), Bielorussia (36,6/1000). Per 76 Paesi la prevalenza dei FASD è risultata superiore all'1% della popolazione. La prevalenza globale stimata è di 7,7/1.000 (IC 95% 4,9, 11,7/1000). In base alle regioni suddivise secondo l'OMS, l'Europa è risultata avere la più alta prevalenza (19,8/1.000) mentre la regione dell'Est Mediterraneo la minore (0,1/1.000). Si stima che 1 donna su 13 che ha consumato alcool in gravidanza dia alla luce un figlio con FASD. Questo si tradurrebbe in una coorte di 630.000 bambini nati con FASD ogni anno (1.700 al giorno!). Per quanto riguarda alcune fasce della popolazione la prevalenza di FASD è risultata significativamente superiore tra le popolazioni aborigene (da 15,6 a 24,6 volte), nei bambini adottati (da 5,2 a 67,7 volte), nella popolazione carceraria (30,3 volte), nella popolazione con basso livello socio-economico (23,7 volte), nella popolazione con disturbi psichiatrici (18,5 volte).

## Conclusioni

Gli autori concludono che sulla base di questi dati l'esposizione ad alcol durante la gravidanza rappresenta in molti paesi un'importante priorità di salute pubblica e che ancor oggi la diagnosi di FASD risulta sottostimata in molte realtà. Sarebbe necessario migliorare ulteriormente l'accuratezza diagnostica di questa condizione morbosa, in quanto una diagnosi precoce può migliorare le condizioni di vita di questi bambini. La formulazione della diagnosi ha importanti ricadute in termini di qualità di vita, accesso precoce alle cure, migliore funzionamento sociale. L'assenza di criteri diagnostici uniformi e standardizzati può portare a mancate diagnosi e a focalizzare l'attenzione e le terapie sulle comorbidità (ADHD, disturbi della condotta, ecc.). La FASD non è una situazione limitata a gruppi di popolazione svantaggiata, ma si verifica in tutta la società indipendentemente dallo stato socio-economico e dal livello di istruzione. La FASD sarebbe prevenibile utilizzando politiche educative tra tutte le donne in età fertile.

## Altri studi sull'argomento

I disturbi che caratterizzano la FASD sono stati oggetto recentemente di alcuni studi tesi a stabilirne la prevalenza a livello mondiale e delle singole nazioni. I numerosi quadri che caratterizzano questo spettro, assieme alle frequenti comorbidità possono facilmente far variare la prevalenza, come si evidenzia in letteratura, ma c'è buona concordanza tra gli studi sul fatto che

la prevalenza di FASD è significativamente elevata. Segnaliamo una precedente metanalisi pubblicata nel 2016, che ha rilevato, tra le varie nazioni, un valore di FAS parziale in Italia pari a 36 per mille [2]. Una revisione sistematica pubblicata nel 2017 ha rilevato una prevalenza di FAS in Italia del 82.1 ogni 10.000 persone [3] (Box). Lo studio citato nell'articolo oggetto di questa scheda, effettuato in Lazio, è stato il primo ad analizzare la prevalenza di tale patologia [4]. Una indagine epidemiologica, sempre svolta nel Lazio su 976 studenti di 6.6 anni di età media, ha evidenziato una prevalenza di FAS da 4 a 12 per 1.000 e una stima di FASD nella popolazione tra il 2.3 e il 6.3% [5].

### Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio mette ben a fuoco il peso epidemiologico della FASD, l'importanza e la fattibilità anche economica degli interventi preventivi, la necessità di utilizzare criteri diagnostici universali e di implementare l'uso di bio-marcatore specifici.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** la revisione della letteratura è stata accurata e le modalità di ricerca degli articoli ben descritte. Per i paesi con più di uno studio identificato, gli autori hanno effettuato una stima di prevalenza sulla base di quegli studi. Per tutti i paesi in cui non era stato pubblicato alcun studio o ne era stato pubblicato uno solo, la prevalenza è stata stimata sulla base dei dati paese-specifici relativi alla prevalenza di consumo di alcol durante la gravidanza. Dapprima, sulla base dei dati ottenuti dagli studi selezionati, è stato stimato il numero di donne consumatrici di alcol necessario per avere un caso di FASD. Poi questa stima è stata applicata al numero di donne bevitrice in gravidanza, basato su dati OMS. Gli studi sono stati valutati criticamente utilizzando uno strumento recentemente sviluppato per l'utilizzo nelle revisioni sistematiche che si occupano di problemi di prevalenza. Sono stati utilizzati i seguenti 7 criteri: rappresentatività del campione rispetto alla popolazione target; adeguato reclutamento dei partecipanti; adeguata dimensione del campione ( $\geq 300$ ); descrizione dettagliata dei partecipanti e del setting; copertura sufficiente del campione indagato, con descrizione e confronto dei non rispondenti; uso di criteri diagnostici standard; adeguatezza delle analisi statistiche. Punti deboli dello studio sono: mancanza di criteri diagnostici univoci, assenza di dati recenti, carenza

di dati specifici nazionali e/o rappresentativi della popolazione. Il dato nelle stime di prevalenza del consumo di alcol in gravidanza deriva dalla risposta ad un questionario: questa modalità di raccolta può sottostimare l'effettivo consumo; i criteri diagnostici non sono uniformi. La popolazione inclusa negli studi valutati non era sempre un campione rappresentativo. Infine non è stato possibile ottenere dati tra dose e frequenza del consumo alcolico in gravidanza, e della correlazione tra rischio di FASD e consumo di alcol nelle diverse fasi della gravidanza.

**Esiti:** importanti, soprattutto per l'elevata prevalenza di FASD in Italia.

**Conflitto di interesse:** non sono stati riportati conflitti di interesse.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** l'Italia si classifica come uno dei Paesi a più alta prevalenza; sarebbe interessante avere dati regionali.

**Tipo di intervento:** si tratta di un problema prevenibile di salute pubblica; campagne di sensibilizzazione sui danni dell'alcol in gravidanza, strumenti condivisi per la diagnosi precoce (questionario ai bilanci di salute?) così da intervenire su potenziali handicap futuri e sui fratelli, screening più stretto nelle fasce a rischio per la diagnosi precoce potrebbero essere interventi utili per contrastare questo fenomeno.

1. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154256
2. Roozen S, Peters GJ, Kok G, et al. Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(1):18-32
3. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e290-e299
4. Fiorentino D, Coriale G, Spagnolo PA, et al. Fetal alcohol syndrome disorders: experience on the field. The Lazio study preliminary report. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42(1):53-7
5. May PA, Fiorentino D, Coriale G, et al. Prevalence of children with severe fetal alcohol spectrum disorders in communities near Rome, Italy: new estimated rates are higher than previous estimates. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(6):2331-51

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

Claudia Grossi, Barbara Andreola, Valentina Savio, Silvia Cavinato, Laura Todesco, Patrizia Bonin, Paolo Schievano, Giacomo Toffol, Maria Luisa Zuccolo.

### Glossario

#### Fetal Alcohol Spectrum Disorder

Il termine spettro dei disordini feto-alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorder - FASD) è usato per raccogliere, in un'unica definizione, i diversi effetti dell'alcol a cui è stato esposto il bambino durante la gravidanza. I FASD sono caratterizzati da un ampio ventaglio di disturbi, da difetti fisici a deficit cognitivi, comportamentali, socio-emotivi (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder - ARND), a difetti congeniti (Alcohol-Related Birth Defects - ARBD), oltre alla stessa sindrome feto-alcolica (Fetal Alcohol Syndrome - FAS) o a forme parziali (Partial Fetal Alcohol Syndrome - PFAS) [1].

### Box

L'articolo del mese n.3 del 2017 delle Pagine elettroniche di Quaderni ACP riporta i dati di un'altra revisione sistematica sull'argomento, indica possibili strumenti di screening per valutare l'abitudine al bere nelle donne in gravidanza o nelle cure primarie e segnala alcuni siti web, istituzionali o di società scientifiche, di interesse per i genitori.

**Dalla sindrome feto-alcolica allo spettro dei disordini feto-alcolici.**

Quaderni ACP Pagine elettroniche. 2017;24(3):am.1



# Doccia nasale con la cucurbitacina risolve l'otite media effusiva: un RCT che lascia numerosi dubbi

Varricchio A, De Lucia A, Varricchio AM, et al.

**Sinuclear Nebules treatment in children suffering from otitis media with effusion**

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017;94:30-35

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio clinico randomizzato, controllato, in doppio cieco che valuta l'efficacia della nebulizzazione di Sinuclear Nebules 45<sup>©</sup> nel trattamento dell'Otite Media Effusiva (OME).

### Popolazione

70 bambini dai 3 ai 9 anni arruolati a Napoli, in sede non specificata.

*Criteri di inclusione:* quadro di OME mono o bilaterale; diagnosi basata sulla presenza di un timpanogramma di tipo B, da almeno 3 mesi.

*Criteri di esclusione:* precedente adenotonsillectomia, ipoacusia neurosensoriale, labiopalatoschisi, malocclusione, immunodeficit, disordini metabolici cronici, fibrosi cistica, sindrome di Down, riniti allergiche, infezioni virali in corso.

### Intervento

Sinuclear Nebules 45, soluzione acquosa contenente 45 mcg di Cucurbitacina, nebulizzata con doccia nasale Rinowash 2 volte al giorno per 10 giorni; dopo una settimana di sospensione seguiva un secondo ciclo, con le stesse modalità del primo.

### Controllo

Soluzione salina isotonica via Rinowash, per gli stessi due cicli di trattamento.

### Outcome/Esiti

*Esito primario:* miglioramento del timpanogramma (numero di bambini con timpanogramma A), dopo 28 giorni dall'inizio dell'intervento.

*Esito secondario:* miglioramento dell'esame audiometrico (numero di bambini con soglia audiometrica tra 0 e 25 db), dopo 28 giorni dall'inizio dell'intervento.

### Tempo

Non indicato, dal protocollo si ricava che lo studio è stato iniziato nel gennaio 2015, completato nel dicembre 2015 con raccolta dati per l'esito primario conclusa nel settembre 2015.

## Risultati principali

Vengono riportati i risultati secondo l'analisi per protocollo: nel gruppo di intervento, 28 bambini (93.3%) dei 30 che hanno portato a termine lo studio hanno presentato un timpanogramma di tipo A e 2 (6.7%) un miglioramento parziale (cioè almeno in

un orecchio nei casi di OME bilaterale) del timpanogramma. Nel gruppo di controllo, nessuno dei 31 bambini giunti al termine del protocollo aveva invece registrato un miglioramento del timpanogramma ( $p < 0.0001$ ). L'esame audiometrico, indagine dotata di maggior valore prognostico, rileva una persistenza di ipoacusia lieve nel 40% dei bambini valutati.

## Conclusioni

Gli autori concludono affermando che lo studio dimostra che Sinuclear Nebules 45<sup>©</sup>, somministrato con tecnica Rinowash per due cicli di 10 giorni distanziati di una settimana, è efficace nel trattamento di bambini con OME, riducendo in modo significativo il numero di essi con timpanogramma patologico.

## Altri studi sull'argomento

Recentemente sono state aggiornate le linee guida americane congiunte dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation, American Academy of Pediatrics, e dell'American Academy of Family Physicians, sulla gestione dell'OME [1]. Secondo tali LG i medici non dovrebbero eseguire di routine uno screening dell'OME in quei bambini che non sembrano essere a rischio di complicanze e che non hanno sintomi specificamente attribuibili all'effusione endotimpanica. L'impatto della perdita uditiva dopo i 3 anni è prognosticamente meno importante. Per l'OME non devono essere prescritti trattamenti antibiotici, cortisonici topici o sistemici, antistaminici o decongestionanti (raccomandazione forte). Non esistono RCT per trattamenti alternativi come l'omeopatia, l'agopuntura, la terapia chiropratica, le diete speciali. I medici dovrebbero seguire un bambino affetto da OME senza fattori di rischio attraverso una semplice strategia di vigile attesa della durata di 3 mesi dalla data della diagnosi (raccomandazione forte). Durante tale periodo l'unico trattamento non chirurgico e non farmacologico che può essere consigliato nei bambini collaboranti è l'autoinsufflazione con palloncino nasale, pratica non invasiva, a basso costo e proponibile nell'ambito delle cure primarie in quanto efficace sia nel ridurre effusione e sintomi, che nel migliorare la qualità di vita dei bambini e dei genitori. (Newsletter Pediatrica 2016; 23(2):n.5). Una revisione della letteratura pubblicata nel 2013 confronta vari tipi di trattamento: siringotomia, drenaggi trans-timpanici, adenoidectomia, auto insufflazione, steroidi nasali od orali, trattamenti non convenzionali, vigile attesa [2]. Tale revisione, basata su 59 studi, trova che i drenaggi trans-timpanici insieme all'adenoidectomia riducono l'OME e migliorano l'udito, ma entrambi sono associati a complicanze e pertanto servono studi più ampi per meglio definire il rapporto rischio beneficio. Un'altra revisione del 2015 conclude affermando che la maggior parte dei casi di OME si risolve spontaneamente in

età pediatrica e che un trattamento chirurgico va riservato ai casi persistenti [3]. Le Cucurbitacine sono glucosidi triterpenici tetraciclici, composti naturali abbondanti in molte specie di piante delle famiglie delle Cucurbitacee e Crucifere, usate come farmaci in molti paesi quali la Cina e l'India. Negli ultimi anni si stanno studiando le loro attività farmacologiche; in particolare alcuni studi hanno rivelato le loro proprietà antiossidanti, immunomodulanti e antitumorali su colture cellulari e modelli animali di malattie umane tumorali, infiammatorie e neurodegenerative [4], ma attualmente a nostra conoscenza non ci sono RCT che ne hanno valutato l'impiego in vivo.

### Che cosa aggiunge questo studio

E' il primo RCT su questo trattamento, tuttavia lo studio non prende in considerazione come outcome primario un evento clinico (per esempio il numero di otiti medie acute ricorrenti oppure la qualità della vita dei pazienti), ma solo un dato strumentale, il timpanogramma, cioè un outcome poco rilevante in assenza di sintomatologia clinica.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** il protocollo dello studio, registrato su ClinicalTrials.gov (NCT02858388) è stato pubblicato 6 mesi dopo la fine dello studio (giugno 2016 verso settembre 2015). Lo studio è di scarsa qualità metodologica, con score 2 della jadad scale (gli RCT di buona qualità hanno un punteggio > 3, range della scala 0-5). La randomizzazione, anche se dichiarata, non è descritta e così pure i persi al follow-up (numero comunque basso del 10%). La cecità è stata descritta per i pazienti, i caregiver, i medici che hanno assegnato il trattamento e per chi ha valutato i dati. Il criterio di inclusione non viene rispettato (entrano nello studio bambini con OME di durata inferiore ai 3 mesi). Sarebbe stato di interesse un terzo gruppo di controllo senza alcun trattamento. Nell'analisi non vengono considerati alcune variabili confondenti quali la stagionalità (i bambini entrano nello studio in momenti diversi, da gennaio a settembre), l'età del bambino, la durata dell'OME, l'esposizione al fumo. Non viene preso in considerazione se il bambino aveva una storia di otiti medie acute recidivanti e/o di ipertrofia adenoidea. Il follow-up di 28 giorni è molto breve e non viene riferito se in tale periodo sono stati prescritti altri trattamenti farmacologici. Non sono riportati i dati sull'aderenza al trattamento. Il protocollo ha previsto la rilevazione degli effetti collaterali, da considerare con molta attenzione in caso di utilizzo di una molecola che presenta una dichiarata azione biologica. Tuttavia non esiste, a nostra conoscenza, una documentazione scientifica per l'effetto biologico delle cucurbitacine sull'effusione dell'orecchio medio descritto dagli autori del trial. **Esiti:** chiaramente descritti, di scarsa rilevanza l'esito primario. **Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse; lo studio è stato sponsorizzato dalla Galsor S.r.l.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** l'OME è una patologia molto comune nella pediatria delle cure primarie, ma i criteri adottati dagli autori del trial hanno escluso troppe tipologie di pazienti, includendo ad esempio solo bambini con età superiore a 3 anni. Nello studio non è descritto il setting di arruolamento: il fatto che siano

stati eseguiti esami strumentali fa pensare a un ambiente di cure secondarie.

**Tipo di intervento:** il trattamento, senza effetti collaterali documentati, potrebbe anche essere preso in considerazione. Tuttavia, il costo a carico della famiglia, la scarsa rilevanza clinica dell'esito valutato, la bassa qualità metodologica e il fatto che lo studio, promosso dall'industria, sia l'unico attualmente presente, al momento non permettono di consigliare questa terapia nelle cure primarie.

1. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(1 Suppl):S1-S41
2. Berkman ND, Wallace IF, Steiner MJ, et al. Otitis Media With Effusion: Comparative Effectiveness of Treatments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013
3. Atkinson H, Wallis S, Coatesworth AP. Otitis media with effusion. *Postgrad Med.* 2015;127(4):381-5
4. Kaushik U, Aeri V, Mir SR. Cucurbitacins - An insight into medicinal leads from nature. *Pharmacogn Rev.* 2015;9(17):12-8

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Ferrara:

*Davide Bardella, Marcello Bergamini, Mario Berveglieri, Carla Cafaro, Luigi De Carlo, Nunzia Indino, Laura Malagutti, Monica Malventano, Alberto Neri.*

# Il vaccino tetravalente 4CMenB: efficacia e impatto di un programma di immunizzazione con due dosi nel primo anno di vita. Uno studio di coorte

Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, et al.

**Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study**

Lancet. 2016;388(10061):2775-2782

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Lo studio, osservazionale di coorte, vuole valutare l'efficacia e l'impatto del vaccino multicomponente antimeningococco B (4CMenB, Bexero) somministrato con uno schema di immunizzazione primaria di 2 dosi nel primo anno di vita invece delle 3 dosi previste dalle raccomandazioni ufficiali della casa produttrice.

### Popolazione

I bambini nati in Inghilterra dal 1 maggio 2015 sono stati considerati tutti eleggibili alla somministrazione del vaccino 4CMenB all'interno di un programma nazionale di immunizzazione finanziato con fondi pubblici. All'interno della coorte di bambini eleggibili alla vaccinazione, sono stati distinti i seguenti gruppi: il gruppo "catch up" (bambini nati in maggio o giugno 2015 cui è stato offerto il vaccino durante le sedute già programmate a 3 e 4 mesi, con la schedula 3-4-12 mesi o 4-12 mesi), il gruppo di routine (nati a partire dal 1 luglio 2015 cui è stata offerta la vaccinazione secondo lo schema 2-4-12 mesi).

### Esposizione

Vaccino 4CMenB, tetravalente ricombinante somministrato con ciclo primario di due dosi, rispettivamente a due e quattro mesi, come stabilito nel 2014 dal JCVI inglese (Joint Committee on Vaccination and Immunisation). L'invito alla vaccinazione è stato effettuato dai medici di base dei bambini durante le visite di routine.

### Outcome/Esiti

Partendo dai casi di malattia invasiva da Meningococco B confermati in laboratorio e diagnosticati dal 1° settembre 2015 al 30 giugno 2016 si sono calcolati:

- l'efficacia del vaccino 4CmenB, utilizzando il metodo screening che confronta l'incidenza dei casi nei vaccinati rispetto ai non vaccinati.
- l'impatto del vaccino 4CmenB, riduzione dei casi di malattia invasiva da meningococco B nei bambini eleggibili al vaccino, rispetto ai casi diagnosticati in una coorte equivalente nei quattro anni precedenti l'introduzione del vaccino anti MenB.

## Tempo

Casi di malattia segnalati tra il 1 settembre 2015 ed il 30 giugno 2016.

## Risultati principali

Nella coorte di routine la copertura vaccinale all'età di 6 mesi ha raggiunto il 95.5% per una dose e l'88.6% per due dosi, mentre per il gruppo "catch up" per i nati a giugno è risultata dell'88.8% per una dose e 75.2% per due dosi e per i nati nel mese di maggio del 76,6% per l'unica dose effettuata a quattro mesi di vita. Nel periodo di osservazione i casi di malattia invasiva da Meningococco B sono stati 37, dei quali 4 (11%) si sono verificati nei nati a maggio (di cui 2 non vaccinati, 1 vaccinato con una dose e 1 vaccinato inavvertitamente per due dosi), 5 (14%) nei nati a giugno (di cui 2 non vaccinati e 3 dopo la prima dose) e i restanti 28 (75%) nella coorte di routine (di cui 2 non vaccinati, 17 con una dose sola e 9 con due dosi). Dopo due dosi di vaccino l'efficacia misurata con il metodo screening è risultata essere dell'82.9% contro tutti i casi di malattia invasiva da meningococco B, equivalente a un 94.2% contro i ceppi coperti dal vaccino rispetto a una previsione dell'88%. L'impatto del vaccino, cioè la riduzione dei casi nella coorte vaccinati rispetto alle coorti equivalenti nei quattro anni precedenti la sua introduzione è risultato del 50% (37 casi vs 74 media casi nei quattro anni precedenti, IRR 0.50, IC 95% 0.36, 0.71; p=0.0001). Se si calcola l'impatto vaccinale dopo l'aggiustamento per la tendenza di malattia nelle coorti precedenti al vaccino, la riduzione complessiva risulta del 36% dei casi (37 casi vs 58 previsti).

## Conclusioni

Lo schema a due dosi nel primo anno di vita del vaccino 4CMenB è risultato efficace nella prevenzione di malattia invasiva da MenB, determinando un dimezzamento dei casi nei primi 10 mesi del programma vaccinale.

## Che cosa aggiunge questo studio?

Questo studio è il primo che ha valutato l'efficacia sul campo e l'impatto di questo vaccino nella riduzione dei casi di meningite invasiva da MenB; questo vaccino è stato infatti introdotto solo sulla base della sua immunogenicità e del profilo di safety; inoltre questo studio è il primo che ha verificato come uno schema vaccinale a 2+1 dosi nel primo anno di vita sia sufficiente per

garantire una buona efficacia della vaccinazione.

## Altri studi sull'argomento

Attualmente non ci sono altri studi che hanno verificato l'efficacia sul campo di 4CMenB. La ricerca tramite il sistema MATS (**Box**) viene in genere utilizzata come surrogato per stimare l'efficacia dei vaccini antimeningococco [1-5]. Questo è stato fatto in diversi paesi e i risultati sono variabili in base alla zona geografica, ma soprattutto non sono costanti nel tempo. In uno studio del 2013, finanziato dalla Novartis, in Italia i ceppi coperti dal vaccino 4CMenB nel periodo luglio 2007-agosto 2008 sarebbero stati l'87% (IC 70-93) [3]. Un altro studio cofinanziato dal sistema pubblico inglese e da GlaxoSmithKline attraverso il confronto tramite MATS dei ceppi circolanti nei periodi 2007-2008 e 2014-2015 ha evidenziato cambiamenti nei ceppi circolanti; infatti anche se la copertura in Gran Bretagna nei due periodi è risultata simile (66% nel 2014-15 vs 73% nel 2007-08), si sono modificati i ceppi che hanno reagito a un solo antigene presente nel vaccino o a più di uno [6]. Si sottolinea pertanto l'importanza di un monitoraggio costante nel tempo dei ceppi circolanti, in particolare dopo l'introduzione estensiva della vaccinazione.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** la popolazione e l'esposizione sono ben definite. I dati dello studio provengono dal sistema nazionale di sorveglianza della malattia invasiva meningococcica che già da numerosi anni è attivo nel Regno Unito e che permette di mantenere alta e costante la capacità diagnostica nei confronti di questa infezione. Le Meningococco Reference Unit (MRU), dove afferiscono i campioni biologici per la conferma diagnostica, sono poi in contatto con unità locali di protezione (HPTS) formate da medici di base e ospedalieri che raccolgono i dati demografici, la storia vaccinale, la presentazione e l'esito della malattia. Per quanto riguarda la copertura vaccinale i dati vengono forniti da ImmForm, un sistema online non nominale utilizzato dal sistema sanitario inglese (PHE) per monitorare la copertura vaccinale nell'ambito di alcuni programmi. Questo sistema così ben collegato e collaudato assicura dati certi e aderenti alla realtà. La raccolta dei dati quindi appare robusta e credibile, e si è inoltre proceduto ad aggiustare il confronto tra casi e controlli (per esempio calcolando le coperture vaccinali aggiustate per mese di nascita ed età all'evento). L'efficacia viene valutata attraverso il rapporto vaccinati/non vaccinati tra i casi, a sua volta confrontato con il rapporto vaccinati/non vaccinati (= copertura/non copertura) nella popolazione inglese di pari età e calendario. Con pochi passaggi si può verificare come questa formula complessa corrisponda alla riduzione relativa del rischio ( $1 - \text{rischio relativo}$ ), in altri termini come "sconto" sulla morbilità da MenB. L'efficacia della vaccinazione dopo due dosi appare molto elevata (oltre 80%). L'impatto invece è studiato attraverso il confronto con le coorti corrispondenti dei 4 anni precedenti, come rapporto dei tassi di incidenza, in due modi: come rapporto semplice (casi osservati / casi attesi in base alla media dei 4 anni precedenti), e come rapporto aggiustato per il trend (casi osservati / casi attesi in base al trend dei 4 anni precedenti, in discesa anche nei non vaccinati. Nel primo caso si stima un dimezzamento dei casi, nel secondo (aggiustamento per il trend) una riduzione intorno

## Box

Non è stato possibile sviluppare un vaccino coniugato anti meningococco B perchè il suo polisaccaride capsulare è strutturalmente analogo a una glicoproteina presente nelle molecole di adesione delle cellule neuronali fetali, cosa che lo rende un antigene scarsamente immunogeno e potenzialmente a rischio di scatenare reazioni autoimmuni. Il vaccino 4CMenB include 3 proteine ricombinanti, dette fHbp (factor H binding protein), NadA (Neisserial adhesin A), NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen) e le vescicole della membrana esterna (OMV) del ceppo New Zealand 98/254 contenenti la porina PorA. Il vaccino induce la produzione di anticorpi battericidi contro questi antigeni, che però possono essere presenti in varia misura o assenti nei vari ceppi di Meningococco B. Per valutare l'effetto degli anticorpi prodotti e quindi per stimare l'efficacia del vaccino nei confronti dei diversi ceppi di Men B, è stata messa a punto una metodica detta MATS, Meningococcal Antigen Typing System. Si tratta di un ELISA che quantifica l'espressione degli antigeni associati al vaccino insieme alla capacità degli anticorpi indotti dal 4CMenB di riconoscere questi antigeni presenti sulla superficie di ogni ceppo di meningococco isolato. In Inghilterra e in Galles MATS prevede che il 73% dei MenB isolati in corso di malattia invasiva nel 2007-2008 sarebbe stato ucciso dagli anticorpi indotti dal vaccino. Tuttavia in uno studio in vitro, sieri di bambini e adolescenti immunizzati con 4CMenB uccisero l'88% dei ceppi di MenB isolati nel Regno Unito nel 2007-2008. Nelle analisi costo-beneficio perciò, si è calcolato che il MenB proteggesse contro il 73-88% dei ceppi circolanti.

al 36%. In entrambi i casi si tratta di valori statisticamente significativi. La domanda che sorge è: perchè a un valore così elevato di efficacia non corrisponde un altrettanto valore di impatto? A questo proposito non va dimenticato che non siamo in presenza di uno studio randomizzato: pertanto è possibile un bias di selezione. In altri termini, data una copertura (per esempio) del 95%, non è detto che i vaccinati siano perfettamente paragonabili ai non vaccinati; anzi molto spesso si osserva che i non vaccinati presentano caratteristiche socio-economiche peggiori, e talvolta una maggiore suscettibilità ad ammalarsi. Questa ipotesi, tutta da verificare, potrebbe essere testata con un (a questo punto improbabile) trial randomizzato, oppure con tecniche di aggiustamento come l'applicazione di adeguati propensity scores. Resta naturalmente da valutare il profilo di costo-efficacia.

**Esiti:** l'efficacia è stata calcolata separatamente per una e due dosi secondo la formula dello screening method (Il denominatore è il numero dei bambini che, nel mese in questione, raggiunge le 26 settimane di età e i numeratori sono il numero di bambini al denominatore che ricevono rispettivamente la prima e la seconda dose del vaccino 4CMenB tra le 8 e le 26 settimane di età). Se lo sviluppo della malattia avveniva entro i 14 giorni dalla vaccinazione il caso veniva catalogato come se non avesse ancora ricevuto la vaccinazione, in quanto non era ancora passato il tempo necessario per consentire la reazione del sistema immunitario. Per limitare fattori confondenti, per ogni caso diagnosticato di malattia da meningococco B, la copertura vaccinale è stata calcolata per tutti i bambini nati in Inghilterra nello stesso mese e con



14 giorni meno dell'età del caso di malattia da Men B nella data della raccolta del campione biologico (the comparator group). Anche nel calcolo dell'impatto del vaccino, espresso come tassi di incidenza della malattia nei 4 anni precedenti l'introduzione del vaccino, si è tenuto conto dei possibili fattori di confondimento.

**Conflitto di interesse:** lo studio è finanziato dal Public Health England (PHE). Due degli autori dichiarano di avere un contratto di ricerca con industrie farmaceutiche (GSK, Sanofi Pasteur e Pfizer) ma di non ricevere personalmente remunerazione alcuna.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** sulla base anche di uno studio di valutazione di costo/efficacia, finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca e pubblicato nel 2016 [7] in Italia la vaccinazione 4CMenB è stata introdotta per i nati nel 2017 con una scheda a 4 dosi dai 3 ai 13 mesi. Dal 2007 è attivo un sistema di sorveglianza nazionale delle meningiti batteriche che include i casi di malattia invasiva da meningococco (dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 3 aprile 2017; da: Epicentro, il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica). Nel 2016 sono stati segnalati 232 casi di malattia invasiva da meningococco, con un'incidenza pari a 0.38 casi per 100.000; l'incidenza è in lieve aumento rispetto agli anni precedenti (0.23 nel 2012, 0.29 nel 2013, 0.27 nel 2014, 0.31 nel 2015). Il meningococco B è stato il sierogruppo identificato con maggiore frequenza fino al 2014 (65%, 51%, 48%, 48% rispettivamente nel 2011, 2012, 2013, 2014). Successivamente, fino al 2016 il sierogruppo C è diventato il sierogruppo predominante in Italia. Il primo anno di vita rappresenta il periodo di vita con la maggiore incidenza di infezioni invasive da meningococco B. In Italia questo valore è stimato attorno ai 3/100.000 mentre nel Regno Unito raggiunge i 25/100.000. Rimane relativamente alto (19% nel 2016) il numero delle infezioni segnalate per cui non è disponibile l'informazione relativa al sierogruppo capsulare. Inoltre la ricerca del DNA batterico con PCR non è eseguita di routine in associazione all'esame colturale. Nell'esperienza inglese le diagnosi eseguite con la sola PCR rappresentano il 70% dei casi, pertanto è verosimile una sottostima dei casi.

**Tipo di intervento:** l'esperienza di valutazione condotta in Inghilterra potrebbe essere trasferita anche in Italia solo disponendo di un sistema nazionale di identificazione dei casi e di monitoraggio

dei dati di copertura. E' possibile pensare che una riduzione delle dosi da 3+1 a 2+1 nel primo anno di vita semplificando il calendario vaccinale, potrebbe aumentare la compliance e quindi favorire l'adesione della popolazione alla vaccinazione.

1. Budroni S, Kleinschmidt A, Boucher P, et al. Pooled-sera hSBA titres predict individual seroprotection in infants and toddlers vaccinated with 4CMenB Vaccine 2016;34:2579-2584
2. Mowlaboccus S, Perkins TT, Smith H, et al. Temporal Changes in BEXSERO Antigen Sequence Type Associated with Genetic Lineages of Neisseria meningitidis over a 15-Year Period in Western Australia PLoS One 2016;11(6):e0158315
3. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis. 2013;13(5):416-25
4. Simões MJ, Bettencourt C, De Paola R, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Portugal. PLoS One 2017;12(5):e0176177
5. Abad R, Medina V, Stella M, et al. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. PLoS One 2016;11(3):e0150721
6. Parikh SR, Newbold L, Slater S, et al. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis. 2017;17(7):754-762
7. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(8):2148-2161

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Federica Zanetto.

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Modena:

Bosi Roberta, Bussetti Chiara, Chiarolanza Jennifer, Cionini Roberto, Denti Sara, Giubbarelli Francesca, Guaraldi Nicola, Latorraca Angela Mangialavori Claudio, Marchi Silvia, Massari Maila, Prodi Miriam, Rosafio Cristiano, Tediosi Giulia.

# Virus Respiratorio Sinciziale e wheezing nei lattanti pretermine sani: prevenire con Palivizumab si può?

## Un RCT in doppio cieco

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM et al.

Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants

NEJM 2013;368(19): 1791-1799

### Metodo

#### Obiettivo (con tipo studio)

Trial controllato randomizzato in doppio cieco per valutare l'efficacia della somministrazione dell'anticorpo monoclonale Palivizumab nel periodo epidemico del Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) nel ridurre il numero dei giorni con wheezing nel primo anno di vita nei bambini sani nati pretermine.

#### Popolazione

Bambini nati pretermine, di età gestazionale da 33 a 35 settimane, arruolati nei reparti pediatrici di una università e da 15 ospedali regionali dei Paesi Bassi.

*Criteri di inclusione:* buona salute ed età inferiore o uguale a sei mesi al momento dell'inizio della stagione del RSV.

*Criteri di esclusione:* malattie cardiache congenite, displasia broncopulmonare, sindrome di Down, o altra malattia congenita grave, necessità di ventilazione meccanica o surfactante alla nascita, progresso wheezing diagnosticato da un medico. Dei 1.550 bambini screenati, 429 sono stati randomizzati.

#### Intervento

Palivizumab alla dose di 15 mg/Kg durante la stagione invernale (una volta al mese per una media di 4 iniezioni). Il farmaco era stato fornito dalla Abbott e doveva essere preparato da una infermiera circa 3 ore prima della somministrazione. I genitori sono stati addestrati per registrare i sintomi delle vie aeree, le visite mediche, e l'uso di farmaci per le vie aeree fino all'età di 1 anno del bambino; inoltre sono stati istruiti ad eseguire il tamponamento nasofaringeo in caso di insorgenza di sintomi respiratori con coinvolgimento delle alte o delle basse vie respiratorie, della durata di più di 1 giorno.

#### Controllo

Placebo ricostituito come la soluzione di Palivizumab.

#### Outcome/Esiti

*Esito primario:* il numero di giorni con wheezing riferiti dai genitori durante il primo anno di vita del neonato (per episodio di wheezing si intendeva un episodio di sintomi delle vie respiratorie con wheezing per più di 1 giorno).

*Esiti secondari:*

- il numero di giorni di utilizzo del broncodilatatore;
- il numero di infezioni da RSV (confermata mediante un tam-

pone nasofaringeo positivo per RSV RNA) con o senza visita del medico di medicina generale o ospedaliero;

- il numero di ricoveri per infezione da RSV dimostrato laboristicamente;
- il numero di episodi di wheezing (l'intervallo tra due episodi è stato definito come un periodo di almeno 7 giorni senza sintomi respiratori);
- la prevalenza di wheezing ricorrente (per wheezing ricorrente si intendeva tre o più episodi di respiro sibilante durante il primo anno di vita).

#### Tempo

L'arruolamento è stato effettuato tra aprile 2008 e dicembre 2010. Il follow-up è durato fino all'anno di vita, con una media di 10 mesi.

#### Risultati principali

Sono stati randomizzati 429 bambini, 214 nel gruppo con farmaco e 215 nel gruppo placebo.

*Outcome primario:* il numero di giorni con wheezing segnalati dai genitori è stato più basso nel gruppo con farmaco che nel gruppo placebo (riduzione relativa del 61% IC 95% 56, 65) e del numero totale di giorni con wheezing durante il primo anno di vita [930 di 53.075 giorni nel gruppo con farmaco (1.8%) vs 2.309 di 51.726 giorni (4.5%)] nel gruppo placebo, indipendentemente dal numero di iniezioni di Palivizumab o placebo eseguite. L'effetto di prevenzione del farmaco sul numero di giorni con wheezing è proseguito anche durante il periodo post-profilassi (ossia a partire da 2 mesi dopo l'ultima iniezione), con una riduzione relativa del 73% (IC 95% 66, 80). Allo stesso modo, c'è stata una diminuzione del numero di giorni con wheezing al di fuori della stagione del RSV nel gruppo con farmaco.

*Outcome secondari:*

- numero di giorni di utilizzo del broncodilatatore: la percentuale di bambini che hanno utilizzato broncodilatatori è stata più bassa nel gruppo farmaco rispetto al gruppo placebo (13% vs 23%,  $p < 0.001$ );
- numero di infezioni da RSV: 10 (4.7%) nel gruppo con farmaco e 30 (14%) nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo del 67% (IC 95% 27, 107,  $p = 0.001$ );
- numero di ricoveri per infezione da RSV: i bambini trattati con palivizumab hanno avuto una minore incidenza sia di visite sia di ricoveri correlati a VRS rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 0.9% e 5.1%,  $p = 0.01$ ; RRR=82). Inoltre i bambini che sono stati trattati con palivizumab hanno presentato

una minore incidenza di visite mediche da infezione di VRS, non ospedalizzate;

- numero di episodi di wheezing: 137 nel gruppo con farmaco e 266 nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo del 48% (IC 95% 32, 62;  $p=0.001$ );

- prevalenza di wheezing ricorrente: la percentuale di bambini con wheezing ricorrente è stata più bassa nel gruppo con farmaco rispetto al gruppo placebo (11.2% vs 20.9%,  $p=0.005$ ).

E' stata effettuata un'analisi nel sottogruppo dei bambini con una storia familiare di atopica o di asma: il numero totale di giorni di wheezing non è stato significativamente differente ( $p=0.89$ ) nei bambini senza una storia familiare di atopica (riduzione del 72%, IC 95% 65, 79), rispetto a quelli con una storia familiare di atopica (riduzione del 54%; IC 95% 47, 60).

## Conclusioni

Il trattamento con anticorpo monoclonale per la prevenzione delle infezioni da RSV nei neonati lievemente prematuri sani riduce notevolmente il numero di giorni con wheezing riportati dai genitori durante il primo anno di vita, anche dopo la fine della terapia e al di fuori della stagione del RSV. La prevenzione delle infezioni da RSV è stata associata ad una ridotta incidenza di wheezing nel primo anno di vita, indipendentemente dal fatto che ci fosse una storia familiare di atopica.

## Che cosa aggiunge questo studio?

Questo è il primo studio clinico randomizzato in cieco con placebo sull'effetto della profilassi con palivizumab nella prevenzione dello wheezing in bambini sani nati lievemente prematuri. L'infezione da RSV è un'importante causa di wheezing ricorrente durante il primo anno di vita in questi bambini.

## Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica basata su 7 studi sponsorizzati con 11.096 partecipanti suggerisce un effetto benefico dell'uso preventivo di palivizumab nei bambini a più alto rischio di grave infezione da RSV, rispetto al placebo: minor numero e durata dei ricoveri ospedalieri, minor numero di giorni di O2 terapia [1]. Uno studio prospettico, multicentrico, caso-controllo su 444 neonati pretermine ha dimostrato una differenza significativa nella percentuale di wheezing ricorrente diagnosticato da un medico (6.4 % contro 18.9%) che si manteneva anche nei primi tre anni di vita [2]. Infine altri tre studi sponsorizzati hanno valutato la possibilità di evitare il wheezing ricorrente nell'infezione da RSV del tratto respiratorio inferiore nei primi anni di vita con l'uso profilattico del palivizumab, evidenziando una riduzione statisticamente significativa ma clinicamente minima di episodi di wheezing tra i destinatari di profilassi con palivizumab: 2.7 giorni in meno di wheezing riferito dai genitori e di gravità sconosciuta per 100 giorni/paziente come indicato da un trial olandese [3].

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** si tratta di un RCT formalmente di buona qualità (scala di Jadad 5, studio randomizzato con lista di randomizzazione generata in maniera adeguata e studio in doppio cieco). I neonati eleggibili sono stati randomizzati in rapporto

1:1 e i due gruppi sono risultati ben bilanciati, tranne per il rapporto maschi-femmine. Lo studio è in doppio cieco, anche se il personale infermieristico addetto alla somministrazione del farmaco era a conoscenza del gruppo di assegnazione. Il numero complessivo dei dati mancanti era inferiore al 10%; in realtà 11% di schede non compilate nel gruppo intervento e 12% in quello placebo possono indicare un attrition bias (**Glossario**). L'analisi dei dati è stata effettuata per intention to treat, eccetto nell'esito sui tamponi faringei. Sono stati descritti i persi al follow-up. L'obiettivo predefinito era di arruolare 226 neonati per gruppo di studio per avere una potenza di almeno 90% per individuare una differenza clinicamente rilevante dei giorni di wheezing con l'uso di un alfa level di 0.05 (**Glossario**): sono stati arruolati 214 e 215 neonati, quindi lievemente di meno del target prefissato. Non è stato descritto il motivo per cui sono stati esclusi 63 bambini prima della randomizzazione. I risultati avevano degli intervalli di confidenza (**Glossario**) molto ampi, che potrebbero indicare una numerosità del campione scarsa e una ridotta consistenza e riproducibilità dei risultati.

**Esiti:** tenendo conto dell'alto costo del farmaco il "rapporto costo/efficacia" appare dubbio. Escludendo il wheezing, in totale non sembrano esserci meno disturbi respiratori nel braccio farmaco rispetto al placebo (1.109 versus 1.144). La metodologia adottata inoltre, basandosi sui dati riportati dai genitori è debole e non permette di valutare la gravità degli eventi (solo indirettamente si può grossolanamente desumere dai ricoveri e dall'uso dei farmaci). Inoltre non si capisce perché l'esito primario sia stato presentato come differenza percentuale e relativa dei tassi, e non come la differenza media dei giorni di wheezing, forse meglio comprensibile per valutare "il risparmio di patologia" medio per bambino.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di avere ideato e condotto lo studio senza il coinvolgimento diretto da parte dello sponsor dello studio (l'azienda Abbott, che vende Palivizumab), eccetto che il sostegno finanziario e la donazione del Palivizumab.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** popolazione analoga a quella afferente ad un presidio ospedaliero italiano.

**Tipo di intervento:** intervento non riproducibile presso i nostri ospedali, per impossibilità ad utilizzare il palivizumab in pazienti pretermine sani tra 33-35 settimane.

1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-ReyesMX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD006602

2. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, et al. Effect of Palivizumab Prophylaxis on Subsequent Recurrent Wheezing in Preterm Infants. *Pediatrics* 2013;132(5): 811-818

3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):e620-38

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Ravenna:

Luca Casadio, Sara Dal Bo, Alfredo Di Caro, Massimo Farneti, Nadia Foschi, Vanna Graziani, Martina Mainetti, Federico Marchetti, Sara Pusccheddu, Giovanna Valmori, Lucia Vignutelli, Elena Zamuner, Annalisa Martini, Marcella De Logu, Carlotta Farneti.

## Glossario

**Attrition bias:** bias dovuto a differenze sistematiche nella proporzione dei soggetti persi di vista o comunque esclusi dal trattamento.

**Alfa o livello di significatività:** soglia di probabilità stabilita a priori (convenzionalmente si sceglie il 5 o l'1%), al di sotto della quale si prende la decisione di rifiutare l'ipotesi nulla. Rappresenta il rischio di ricadere nell'errore di primo tipo, di assumere cioè come frutto di un trattamento una differenza che in realtà è frutto solo del caso. Il complemento a uno di alfa,  $1-\alpha$ , si chiama livello di protezione dall'errore di primo tipo. L'errore di primo tipo consiste nel rifiutare l'ipotesi nulla, quando essa è vera. In pratica tale errore comporta l'attribuzione di un effetto inesistente a un trattamento.

**Intervallo di confidenza (IC):** intervallo di valori, calcolato dai dati del campione, che con una certa probabilità (pari al livello di confidenza, per esempio 95, 99%) permette di essere nel giusto affermando che il vero valore del parametro studiato è compreso all'interno dell'intervallo stesso.

Da: *Le prove di efficacia in pediatria*. Di Buzzetti R. e Mastroiacovo P. Milano 2000



# Si può evitare la cistografia retrograda in bambini di età inferiore a 3 mesi con infezione delle vie urinarie da E.Coli e ecografia renale normale? Uno studio retrospettivo svizzero

Pauchard JY, Chehade H, Kies CZ, et al.

**Avoidance of voiding cystourethrography in infants younger than 3 months with Escherichia coli urinary tract infection and normal renal ultrasound**

Arch Dis Child 2017; 102(9):804-808

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Valutare in lattanti di età inferiore a 3 mesi con infezione urinaria (IVU) febbrile se la presenza nelle urine di E.Coli (rispetto ad altri batteri) e/o un'ecografia renale normale (rispetto a eco renale patologica) possano essere criteri per evitare la cistografia minzionale retrograda. Studio retrospettivo.

### Popolazione

Vengono arruolati 122 bambini con 1° episodio di IVU febbrile di età inferiore a 3 mesi ricoverati presso il dipartimento di pediatria di III livello dell'ospedale di Losanna (Svizzera).

*Criteri di inclusione sono:* febbre >38°C, primo episodio di IVU confermato da urinocoltura ottenuta da catetere vescicale o puntura sovrapubica, esecuzione di ecografia renale (1-6 gg dal ricovero) e cistografia retrograda (2-8 settimane dopo l'IVU). Vengono esclusi i pazienti con anomalie note dei reni o delle vie urinarie.

### Esposizione

- Urinocoltura.
- Ecografia renale per evidenziare anomalie (definite come diametro anteroposteriore della pelvi renale > 5 mm, dilatazione di qualsiasi grado di calici e ureteri, ispessimento della parete pelvica o ureterale).
- Cistografia minzionale retrograda.

### Outcome/Esiti

Probabilità di reflusso vescico-ureterale (RVU) di alto grado (>III) visualizzati dalla cistografia minzionale in presenza di IVU da E.Coli /non E.Coli e in presenza di ecografia renale normale/patologica.

### Tempo

Casi ricoverati da gennaio 2009 a dicembre 2014.

## Risultati principali

Dei 122 lattanti inclusi nello studio, 97 (79.5%) erano maschi. L'urinocoltura è risultata positiva per E.Coli nel 72% dei casi. La presenza di un batterio non E.Coli all'urinocoltura comporta

un rischio di RVU del 26% ( $p < 0.01$ ), sensibilità 75% (IC 95% 51, 100) e specificità 77% (IC 95% 69, 85). Un'ecografia renale anomala comporta un rischio di RVU di alto grado del 31% ( $p < 0.01$ ) sensibilità 58% (IC 95% 30, 86) e specificità 86% (IC 95% 80, 93). La presenza in contemporanea di un'infezione non E.Coli e di un'ecografia anomala aumenta il rischio di RVU di alto grado al 55%, sensibilità 56% (IC 95% 23, 88) e specificità 84% (IC 95% 70, 98). Bambini con IVU da E.Coli con eco renale normale hanno una probabilità del 1% di avere un RVU di alto grado.

## Conclusioni

Pazienti di età inferiore a 3 mesi con IVU febbrile da E.Coli ed ecografia renale normale hanno basse probabilità di avere un reflusso vescico-ureterale di alto grado e pertanto possono evitare di essere sottoposti di routine a cistografia minzionale.

## Altri studi sull'argomento

Le linee guida più recenti sulla gestione delle infezioni urinarie febbrili nei bambini utilizzano un approccio mirato nella diagnostica di immagine, riservando le indagini più invasive a casi selezionati, sulla base della valutazione ecografica e/o fattori di rischio. Questo perché la relazione causale tra RVU e ricorrenza di infezione e sviluppo di cicatrici renali è stata messa in discussione. Per l'American Academy of Pediatrics (AAP) nei bambini di età 2-24 mesi è prevista cistografia nei casi con anomalie ecografiche renali/vescicali o in caso di IVU febbrile atipica o ricorrente; secondo il British National Institution of Clinical Excellence (NICE) queste stesse indicazioni si applicano ai bambini sotto i 6 mesi. Le indicazioni alla cistografia della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica per la fascia di età 2 mesi - 3 anni, comprendono anche il sesso maschile sotto i 6 mesi [1-3]. La positività dell'urinocoltura per un germe diverso da E.Coli è riconosciuta da tutte le linee guida come fattore di rischio e rientra nella definizione di IVU atipica. Uno studio retrospettivo su 446 bambini con infezione urinaria febbrile sottoposti a ecografia renale - vescicale, cistografia minzionale e scintigrafia DMSA ha confermato che la ricorrenza e l'eziologia non E.Coli sono significativamente più frequenti nei casi con RVU di alto grado. In questo gruppo sono anche più frequenti le alterazioni ecografiche (idronefrosi e dilatazione ureterale) e le alterazioni alla scintigrafia. Non è stata invece confermata la relazione tra

**Tabella. Raccomandazioni sull'uso della diagnostica per immagini in bambini con IVU nelle principali linee guida (a cura della Newsletter pediatrica ACP)**

	NICE [2] <6 mesi	AAP [1] 2-24 mesi	Italia [3] 2-36 mesi	Svizzera [7] 0-16 anni
<b>Ecografia renale</b>	- Tutti se età < 6 mesi - IVU atipiche e ricorrenti di età 6 mesi – 3 anni	Tutti	Tutti	Tutti
<b>VCUG</b>	- Eco renale patologica - IVU atipiche o ricorrenti	- Eco renale patologica - IVU atipiche o ricorrenti - Condizioni cliniche complesse	- IVU atipiche o ricorrenti - Maschi <6 m - Eco renale patologica	- Eco renale patologica - <3 mesi - IVU ricorrenti - Familiarità per RVU

RVU ed età e sesso [4]. Ad oggi le differenze tra le varie linee guida riflettono l'assenza di solide evidenze e la disomogenea classificazione della loro qualità, dipendendo spesso dal parere degli esperti [5] (Tabella). Uno studio che ha messo a confronto 5 delle più importanti raccomandazioni in termini di rendimento diagnostico, costi economici ed esposizione a radiazioni ionizzanti, ha evidenziato come non esista ancora una linea guida ottimale, avendo ognuna dei punti di forza e criticità a seconda degli obiettivi di studio [6].

### Che cosa aggiunge questo studio?

Conferma le linee guida NICE secondo cui anche nei bambini sotto i 3 mesi al primo episodio di IVU febbrile da E.Coli può essere evitata in sicurezza la cistografia in assenza di anomalie ecografiche renali.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** la definizione del quesito è di buona qualità: problema preciso e chiaramente focalizzato, definizione precisa di popolazione, esposizione, fattori di rischio e outcome di interesse. La popolazione di origine è chiaramente definita, i criteri di eleggibilità (inclusione/esclusione) sono chiaramente indicati. La Tabella dell'articolo, che descrive alcune raccomandazioni tratte da alcune linee guida presenti in letteratura, riporta alcune inesattezze.

**Esiti:** le alterazioni all'ecografia renale sono state rilevate da radiologi formati, non è stata eseguita valutazione della vescica. La dimostrazione di RVU è stata ottenuta con la tecnica universalmente riconosciuta come gold standard.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** nella coorte di studio vi è una chiara prevalenza di individui di sesso maschile, non viene specificato quanti fossero circoncisi.

**Tipo di intervento:** secondo le linee guida italiane nei bambini dai 2 ai 36 mesi con primo episodio di IVU febbrile la cistografia può essere evitata, tuttavia il sesso maschile e l'età sotto i 6 mesi rappresentano un'indicazione alla valutazione strumentale. Le differenze nella gestione di questa patologia potranno essere ridotte quando avremo a disposizione prove scientifiche più consistenti.

1. Roberts KB. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3): 595-610
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Available at: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54-fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54-fullguideline.pdf)
3. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012;101(5):451-7
4. Choi EJ, Lee MJ, Park S, et al. Predictors of High-grade Vesicoureteral Reflux in Children with Febrile Urinary Tract Infections. *Childhood Kidney Diseases* 2017; 21(2):136-141
5. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13(6):567-573
6. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2103;131(3):e665-71
7. Rudin CH, Laube G, Girardin E, et al. Diagnose und behandlung von harnwegsinfektionen beim kind. *Paediatrica* 2013;24:10-13

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.

### Box

Quaderni ACP ha affrontato questo argomento con un commento a cura di Patrizia Rogari e Claudia Martelli.

**Linee guida a confronto: l'immagine e la ricerca (futile) della realtà. Uso e abuso di esami diagnostici nelle infezioni febbrili delle vie urinarie.**

Quaderni ACP 2013;20(6):252-255

# Ma quanto alluminio beviamo! Uno studio osservazionale

Stahl T, Falk S, Rohrbeck A, et al.

**Migration of aluminum from food contact materials to food a health risk for consumers? Part I of III: exposure to aluminum, release of aluminum, tolerable weekly intake (TWI), toxicological effects of aluminum, study design, and methods**

Environ Sci Eur 2017;29:19

Stahl T, Falk S, Rohrbeck A, et al.

**Migration of aluminum from food contact materials to food a health risk for consumers? Part II of III: migration of aluminum from drinking bottles and moka pots made of aluminum to beverages**

Environ Sci Eur 2017;29:18

Stahl T, Falk S, Rohrbeck A, et al.

**Migration of aluminum from food contact materials to food a health risk for consumers? Part III of III: migration of aluminum to food from camping dishes and utensils made of aluminium**

Environ Sci Eur 2017;29:17

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale di tipo analitico per determinare il quantitativo di alluminio rilasciato da contenitori e stoviglie, usati per la preparazione e la conservazione di cibi e bevande.

### Popolazione

Studio condotto in Germania su 297 campioni di cibo o bevande: campioni di acqua di rubinetto, di tè alla frutta ottenuti con le bustine, di tè al limone ottenuti con il tè granulare, bevande a base di mela e acqua minerale e caffè, acqua con 0.5% di acido citrico, olio d'oliva, ravioli in scatola con salsa di pomodoro e filetti di salmone congelato marinati con olio e succo di limone. L'acqua per tutte le misurazioni era l'acqua del fornitore locale secondo le linee guida sulle condizioni di prova per gli articoli in contatto con alimentari della Commissione europea. L'acqua è stata immagazzinata in contenitori di polietilene (PE) a 8° C in una stanza fredda per una settimana per assicurare che la stessa acqua venisse utilizzata per tutto il test.

### Esposizione

*Studio 1:* campioni di bevande preparati utilizzando cinque modelli di bottiglie da produttori diversi. Tre modelli erano foderati con un rivestimento in plastica e due no. Sono state testate tre unità di ciascun modello.

*Studio 2:* campioni di caffè preparati con l'utilizzo di tre diverse marche di caffettiere in alluminio e di tre caffettiere per ogni marca. Il caffè è stato preparato sei volte con ogni caffettiera per determinare la differenza tra il primo caffè e quelli successivi. Per emulare il caso peggiore, le caffettiere venivano lavate in lavastoviglie dopo la quinta preparazione di caffè.

*Studio 3:* campioni provenienti da contenitori per conservazione o cottura in alluminio: E' stata misurata la migrazione di alluminio da contenitori a tre sostanze simulanti il cibo: acqua di rubinetto, acqua con 0.5% di acido citrico, olio d'oliva. Le tre sostanze sono state scelte per studiare la migrazione sia a contatto con sostanze acide, sia di cibi ad elevato contenuto di grassi. Ciò ha permesso di simulare la situazione di conservazione in contenitori con alluminio di cibi marinati o contenenti olio, quali

quelli abitualmente cotti in forno o sulla griglia. Gli esperimenti sono stati effettuati in tre situazioni diverse: dopo incubazione per breve termine (17 ore) e per lungo termine (168 ore), o dopo cottura per due ore a 160 gradi. Sono state effettuate in totale 27 misurazioni, usando contenitori di 3 marche diverse.

*Studio 4:* campioni da vasi e padelle in alluminio per trekking riutilizzabili, usati per conservare e cuocere.

### Controllo

Misurazione della concentrazione di alluminio nelle medesime sostanze utilizzate per l'esperimento, senza precedente contatto con contenitori di alluminio.

### Outcome/Esiti

Determinazione della concentrazione di alluminio migrato dal contenitore al cibo o bevanda in relazione ai valori limite di migrazione (limite di rilascio specifico - SRL pari a 5 mg/Kg o 5 mg/L). Percentuale di assunzione rispetto al limite settimanale (TWI 1.00 mg/Kg di peso corporeo /settimana).

### Tempo

Non specificato.

### Risultati principali

Per un bambino 15 kg di peso l'assunzione di 500 ml al giorno per una settimana di una miscela di succo di mela e acqua minerale contenuta in una bottiglia di alluminio comporta il 101% dell'assunzione settimanale totale (TWI); quella di tè può superare il 145% del TWI. Le bottiglie non rivestite rilasciano più alluminio rispetto alle bottiglie con rivestimento interno. Preparare il caffè in una caffettiera di alluminio produce un massimo del 4% del TWI per un adulto di 70 Kg che consumi una media di 3.17 litri di caffè a settimana, anche se le caffettiere vengono lavate in lavastoviglie. La migrazione di alluminio in olio d'oliva, è sempre inferiore a 1 mg/kg. La migrazione in acqua varia tra 0.2 mg/Kg a circa 2 mg/kg. La migrazione di alluminio in soluzione di succo di limone invece varia notevolmente raggiungendo un massimo di 1.266 mg/L. La concentrazione di alluminio nei ravioli dopo cottura era di 2.88 mg/Kg e nel pesce marinato di 76.6

mg/L (15 volte maggiore della soglia di sicurezza consentita per legge). Sulla base di questi dati gli autori hanno stimato che l'assunzione giornaliera di 10ml di una soluzione allo 0.5% di acido citrico conservata nelle situazioni raffigurate nell'esperimento, potrebbe portare ad una assunzione giornaliera pari a circa 3 volte la dose massima consentita per un bambino di 15 Kg di peso.

## Conclusioni

L'assunzione di cibi o bevande da contenitori di alluminio sembra avere effetti trascurabili sulla salute. Gli autori sottolineano l'importanza dell'uso corretto dei contenitori, in particolare evitare il loro uso per cibi o bevande acidi o salati.

## Altri studi sull'argomento

La principale via di introduzione dell'alluminio nel corpo umano è quella alimentare. L'esposizione umana è in gran parte dovuta ad una introduzione con gli alimenti, gli additivi alimentari, e la migrazione da materiali a contatto con gli alimenti [1]. La dose massima giornaliera proposta dalle strutture regolatorie è pari a 1 mg/kg di peso corporeo. Al di sopra di tale dose l'alluminio potrebbe essere teoricamente nocivo in particolare a carico di tre sistemi: sistema nervoso, sistema emopoietico, tessuto osseo [2]. Numerosi studi hanno analizzato la concentrazione media di questo minerale nei cibi e negli additivi per uso alimentare [3-6]. Una recente ricerca ha rilevato un superamento dei limiti tollerati, secondo le indicazioni EFSA per i bambini, in oltre il 20% di un campione di 90 alimenti confezionati [7].

## Che cosa aggiunge questo studio

Conferma ciò che già si sapeva, anche se non tutte le persone sono a conoscenza di quante e quali siano le sostanze contenenti alluminio con cui sono quotidianamente in contatto. La consuetudine di utilizzare contenitori e fogli di alluminio per la conservazione e cottura dei cibi andrebbe precauzionalmente limitata ai cibi non acidi o salati. Anche per tale motivo va scoraggiato l'utilizzo di bevande acide in lattina (the, coca cola, succhi).

## Commento

### Validità interna

*Disegno dello studio:* non vengono considerate alcune variabili come la temperatura delle bevande al momento dell'inserimento

nel contenitore. I campioni di bevande analizzati sono esigui rispetto all'offerta presente sul mercato.

*Esiti:* significativi, dati i potenziali rischi associati a un'assunzione eccessiva di alluminio.

*Conflitto di interesse:* non dichiarati.

## Trasferibilità

*Popolazione studiata:* i prodotti analizzati sono spesso utilizzati nelle stesse situazioni anche dalle famiglie dei nostri assistiti.

*Tipo di intervento:* replicabile in laboratorio anche in Italia.

1. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environ Sci Process Impacts*. 2013; 15(10):1807-1816
2. Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(Suppl 4):1-80
3. Stahl T, Taschan H, Brunn H. Aluminium content of selected foods and food products. *Environ Sci Eur* 2011;23(37):1-11
4. Soni MG, White SM, Flamm WG, et al. Safety evaluation of dietary aluminum. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001;33(1):66-79
5. Starska K. [Aluminum in food]. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 1993;44(1):55-63
6. Statement of EFSA. On the Evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food. *Efsa Journal* 2011;9:2157
7. Ogimoto M, Suzuki K, Haneishi N, et al. Aluminium content of foods originating from aluminium-containing food additives. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 2016;9(3):185-90

## Scheda redatta per il gruppo Pediatri per Un Mondo Possibile da:

*Toffol Giacomo, Bonin Patrizia, Grossi Claudia, Mariot Marina, Schievano Paolo, Todesco Laura, Vendramin Silvia, Zanella Cristina, Zuccolo Maria Luisa.*

## Box

In questo numero delle Pagine elettroniche di Quaderni ACP è presente l'articolo:

**“Contenitori per cibo e bevande in alluminio: un rischio per la salute?”** di Giacomo Toffol e coll. nella rubrica Ambiente e Salute.



# L'intervento 'Circolo della Sicurezza per genitori' migliora la sensibilità materna in un gruppo di famiglie di basso livello socio-economico: un RCT

Cassidy J, Brett BE, Gross JT, et al.

**Circle of Security-Parenting: A randomized controlled trial in Head Start**  
Dev Psychopathol. 2017;29(2):651-673

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato controllato con l'obiettivo di valutare l'efficacia di un programma di intervento sul legame di attaccamento genitori-figli (Circle of Security-Parenting) in una popolazione con fattori di rischio socio-economico, con costi sostenibili dal sistema pubblico.

### Popolazione

Madri con bambini dai 3 ai 5 anni reclutate presso 4 centri Head Start (programma federale rivolto alle famiglie con basso stato socio-economico) in Maryland (USA). Criteri di inclusione: età materna > 18 anni, lingua inglese, non affette da schizofrenia o altri disturbi mentali, disponibili a partecipare a incontri settimanali, che non avevano già partecipato a un Circle of Security, bambini sani senza problemi organici o di sviluppo significativi.

### Intervento

91 coppie madre-bambino che hanno effettuato il Circle of Security - Parenting, una versione semplificata e di gruppo del programma originale individualizzato Circle of Security (20 incontri con un servizio di diagnosi e trattamento attraverso l'analisi di video personali). Età media dei bambini 50.68 mesi (DS 5.94). L'intervento consiste in 8 incontri settimanali di video-feedback in cui si utilizzano video standardizzati discussi in gruppi di 15 madri supervisionate da un tutor dei servizi sociali. Durante gli incontri si commentano video di interazioni "standard" tra genitore e figlio e si discute sulle abilità per un dialogo riflessivo, la regolazione delle emozioni, l'empatia verso il bambino e la sensibilità ai suoi bisogni nei momenti di stress, abilità alla base di un attaccamento sicuro. Ogni settimana le madri venivano contattate telefonicamente per incoraggiare la partecipazione al trattamento e veniva fornito del materiale supplementare per chi perdeva l'incontro.

### Controllo

73 coppie madre-bambino che hanno partecipato solo alla valutazione iniziale e finale. Età media dei bambini mesi 51.15 (DS 6.01). Le madri venivano contattate 3 volte durante il periodo di studio per sostenere l'interesse a partecipare.

### Outcome/Esiti

*Outcome primari:* aumentare la sensibilità delle madri soprat-

tutto duante le situazioni di stress del bambino (valutate con il questionario Coping with toddlers negative emotions scale) e ridurre il rischio di attaccamento insicuro e disorganizzato.

*Outcome secondari:* migliorare le funzioni esecutive, valutate con Puppet-Says task per il controllo inibitorio e il Dimensional Change Card Sort per la flessibilità cognitiva, e ridurre i problemi di comportamento attraverso il Child Behaviour Checklist. Sono state considerate le variabili: depressione materna, stile di attaccamento materno, genere del bambino.

### Tempo

L'arruolamento è stato realizzato in 15 mesi, ma non viene specificato con precisione in che periodo. La valutazione finale si è completata entro 2 mesi dalla fine dell'intervento.

### Risultati principali

Le madri che hanno effettuato il COS-P presentano alla fine del trattamento meno comportamenti non supportivi (cioè diventano meno stressate, minimizzano meno e sono meno punitive quando il bambino è sotto stress) indipendentemente dal loro stile di attaccamento o dalla presenza di sintomi depressivi ( $p=0.03$ ). Non presentano maggiori comportamenti supportivi (cioè reazioni focalizzate sulle emozioni, sulla risoluzione del problema o di incoraggiamento) rispetto al gruppo di controllo. Non ci sono effetti sull'attaccamento (**Box 1**) o sui problemi comportamentali dei bambini. L'intervento migliora il controllo inibitorio ma non la flessibilità cognitiva del bambino. Un'analisi esplorativa suggerisce che l'efficacia dell'intervento è moderata dallo stile di attaccamento materno e dalla presenza di sintomi depressivi: le madri con attaccamento più evitante che seguono il programma COS-P hanno bimbi più sicuri e meno disorganizzati (ma non meno evitanti) ( $p=0.001$ ); le madri meno depresse e quelle meno ansiose che fanno l'intervento hanno meno problemi internalizzanti rispetto ai controlli ( $p=0.03$ ).

### Conclusioni

COS-P è efficace nel ridurre i comportamenti non supportivi materni in situazioni di stress del bambino. Questo RCT, secondo gli autori, fornisce informazioni importanti per definire meglio con ricerche future 'che cosa funziona e per chi' negli interventi sulla promozione dell'attaccamento.

**Box 1. Classificazione dello stile di attaccamento caregiver-bambino. Da: B.Powell, G. Cooper K. Hoffman, B. Marvin. Il circolo della sicurezza. Raffaello Cortina Editore 2016**

ATTACCAMENTO SICURO	ATTACCAMENTO INSIURO
<p>Bambini che in presenza del caregiver, ricercano contatto fisico ed interazione con esso, manifestando un chiaro bisogno di vicinanza, sebbene appaiano relativamente autonomi nell'esplorazione dell'ambiente. Negli episodi di ricongiungimento, il bambino sicuro, ricerca la vicinanza del caregiver e se è a disagio richiede contatto fisico e consolazione.</p>	<p><b>Insiuro evitante:</b> bambini che appaiono eccessivamente autonomi, concentrati nel giocare e nell'esplorare l'ambiente senza curarsi della presenza della figura di attaccamento, non mostrano disagio durante la separazione e nel momento della riunione non ricercano il contatto con il caregiver e lo evitano, distogliendo la loro attenzione da lui.</p> <p><b>Insiuro resistente (o ambivalente):</b> bambini concentrati più sulla relazione con l'adulto piuttosto che sul gioco e l'esplorazione dell'ambiente. Mostrano notevole disagio durante i periodi di separazione e una scarsa capacità di recupero nei momenti di ricongiungimento quando mostrano una combinazione di ricerca della vicinanza e di resistenza al contatto con il caregiver.</p> <p><b>Insiuro atipico (disorganizzante/disorientato; evitante/ambivalente; instabile/evitante):</b> bambini che presentano comportamenti intensamente contraddittori e che non sono in grado di organizzare e progettare comportamenti coerenti con cui richiedere protezione e conforto alla figura di accudimento la quale risulta per loro fortemente disorientante.</p>

## Altri studi sull'argomento

Una recente revisione con metanalisi individua 30 RCT che hanno testato interventi di diverso tipo aventi come target i genitori (soprattutto madri) o i caregiver, che valutavano gli esiti sull'attaccamento nei bambini di età fino a 13 anni, misurati con metodiche standardizzate [1]. La maggior parte di questi studi era svolta in USA, e quasi tutti i trial erano indirizzati a una popolazione ritenuta a rischio di sviluppare problemi di attaccamento (29 studi) e un terzo dei trial era rivolto a una popolazione di basso livello socio-economico. Su 21 di questi studi è stato possibile eseguire la metanalisi che ha evidenziato un miglioramento della prevalenza dell'attaccamento sicuro dopo l'intervento (OR 1.83, IC 95% 1.26, 2.66;  $p < 0.0002$ ) e in 8 studi (505 trattati vs 514 controlli) è stato possibile valutare una riduzione dell'attaccamento disorganizzato (OR 0.47. IC 95% 0.34, 0.65;  $I^2=38\%$ ,  $p < 0.001$ ). Una seconda metanalisi, focalizzata sull'attaccamento disorganizzato individua 14 studi e conferma il dato della precedente con una riduzione dell'attaccamento disorganizzato (OR 0.50, IC 95% 0.32, 0.77;  $I^2=54\%$ ) [2]. Rispetto alla durata dell'intervento, l'analisi per sottogruppi fa emergere un dato in contrasto con i dati riscontrati da Bakermans-Kranenburg e coll. che indicavano una elevata efficacia per gli interventi brevi [3]. Nella revisione di Wright gli interventi con meno di 15 sessioni sono meno efficaci nel migliorare l'attaccamento disorganizzato, tuttavia gli autori interpretano questi dati con cautela a causa della bassa numerosità del campione e concludono che questo aspetto sarà da indagare con attenzione in studi successivi. Un'altra revisione con metanalisi che ha considerato solo interventi con bambini di età massima 36 mesi ha identificato 4 studi e conferma gli stessi risultati delle precedenti: gli interventi considerati riducono l'attaccamento di tipo disorganizzato e aumentano l'attaccamento sicuro [4]. La prevenzione e il trattamento precoce dei disturbi di attaccamento, per gli outcome negativi ad essi associati, potrebbero essere oggetto di un investimento dei servizi sanitari nazionali, tuttavia le evidenze attuali, a causa della variabilità degli strumenti diagnostici e degli interventi sperimentati, non consentono di costruire un modello costo-efficacia (Box 2).

## Box 2

Quaderni ACP ha affrontato la teoria dell'attaccamento in diverse occasioni:

Valutazione nel tempo della regolazione sonno-veglia nella prima infanzia e sicurezza dell'attaccamento con i genitori. Articolo del mese, novembre 2012

Sostegno alla funzione genitoriale e prevenzione delle disparità in età scolastica in un contesto di cure primarie pediatriche. Quaderni ACP Pagine elettroniche Pagine elettroniche 2016; 23(3):am.1

Ossitocina e attaccamento. Quaderni acp 2007; 14(6): 254-260

Relazione genitoriale e relazione terapeutica nell'ambulatorio del pediatra. Quaderni acp 2008; 15(2): 78-82

## Che cosa aggiunge questo studio?

Questo studio è il primo che evidenzia l'efficacia di un intervento sull'attaccamento nel ridurre i comportamenti non supportivi (quelli più correlati alla costituzione di pattern di attaccamento insicuro) nei momenti di stress del bambino.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio presenta alcuni limiti (score di 2 secondo la Jadad scale). Mancano i criteri di arruolamento e di randomizzazione. Sono stati persi al follow-up il 14% delle diadi, senza differenze di base significative verso chi ha completato lo studio. I persi nel gruppo di intervento sono più del doppio [16 vs 7] e sono descritti. Gli autori dichiarano di aver fatto la valutazione finale per intention to treat ma considerando solo chi aveva completato lo studio. Come riconosciuto dagli stessi autori il follow-up è breve, di circa 2 mesi, tempo non sufficiente per

stabilire la tenuta nel tempo del risultato ottenuto.

**Esiti:** clinicamente rilevanti e ben definiti.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da due fondazioni filantropiche, da un programma per la ricerca nazionale e dall'Istituto per la salute dei bambini e lo sviluppo umano.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è ad alto rischio, ma presente nei nostri ambulatori di cure primarie. Per selezionare le famiglie per le quali il COS-P presenta la massima efficacia è necessario eseguire un percorso diagnostico sul genitore. In Italia non esiste un programma statale sovrapponibile ad Head Start e le esperienze a sostegno della genitorialità, in particolare per le famiglie più disagiate, sono molto frammentate nell'organizzazione e diverse da zona a zona.

**Tipo di intervento:** in Italia l'intervento studiato viene proposto in alcuni centri privati di psicologia o di sostegno alle famiglie, ma non è presente all'interno del sistema pubblico dove per nostra conoscenza non sono previsti trattamenti con l'obiettivo esplicito di prevenire o curare un disturbo di attaccamento.

1. Roberts KB. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3): 595-610
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Available at: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54-fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54-fullguideline.pdf)
3. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012;101(5):451-7
4. Choi EJ, Lee MJ, Park S, et al. Predictors of High-grade Vesicoureteral Reflux in Children with Febrile Urinary Tract Infections. *Childhood Kidney Diseases* 2017; 21(2):136-141
5. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13(6):567-573
6. La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2103;131(3):e665-71
7. Rudin CH, Laube G, Girardin E, et al. Diagnose und behandlung von harnwegsinfektionen beim kind. *Paediatrica* 2013;24:10-13

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

*Maura Caracalla, Maria Francesca Manusia, Maddalena Marchesi, Anna Maria Davoli, Costantino Panza, Annarita Di Buono, Mariassunta Torricelli, Elena Corbelli, Roberta Ollari, Elena Bigi, Francesca Buontempo, Angelo Cigarini, Simonetta Pistocchi, Luciana Monti, Manuela Musetti, Gino Montagna, Luisa Seletti, Sara Lo Scocco, Cinzia Cucchi.*

## Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (novembre-dicembre 2017)

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 abstracts (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 novembre a dicembre 2017. 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 novembre-dicembre 2017 (Issue 11- 12 2017)

1. Combined diet and exercise for preventing gestational diabetes mellitus
2. Interventions to change the behaviour of health professionals and the organisation of care to promote weight reduction in children and adults with overweight or obesity
3. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants
4. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children
5. Nursing interventions for smoking cessation
6. Corticosteroids for pneumonia
7. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation
8. Feed thickener for infants up to six months of age with gastro-oesophageal reflux
9. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus

### Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate novembre-dicembre 2017 (Issue 11- 12 2017)

1. Tobacco cessation interventions for young people
2. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants
3. Medical and dietary interventions for preventing recurrent urinary stones in children
4. Unconditional cash transfers for reducing poverty and vulnerabilities: effect on use of health services and health outcomes in low-and middle-income countries
5. Mesenchymal stem cells for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants
6. Point-of-use fortification of food with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school age
7. Tests for detecting strabismus in children aged 1 to 6 years in the community
8. Methylphenidate for children and adolescents with autism

spectrum disorder

9. Music therapy for depression

10. Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children

11. Triage tools for detecting cervical spine injury in pediatric trauma patients

12. Newborn screening for galactosaemia

13. Exercise for pregnant women with pre-existing diabetes for improving maternal and fetal outcomes

14. School dental screening programmes for oral health

15. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data

*Fanshawe TR et al.*

#### **Tobacco cessation interventions for young people**

*The Cochrane Library, 2017*

Esistono diversi programmi di prevenzione del tabagismo rivolti ai giovani, ma quelli che già fumano sono molti e non è chiaro se gli interventi che aiutano gli adulti a smettere di fumare siano efficaci anche per loro. Questa revisione, aggiornamento di una precedente pubblicata nel 2006, valuta appunto l'efficacia di vari tipi di interventi indirizzati ad una popolazione di fumatori di età inferiore ai 20 anni. La ricerca ha individuato 41 studi clinici riguardanti complessivamente più di 13.000 giovani. Dai risultati non emergono evidenze forti di efficacia per i metodi adottati, l'unico che sembrerebbe promettente per modificare il comportamento sarebbe il counselling di gruppo.

*De-Regil LM et al.*

#### **Point-of-use fortification of foods with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school-age**

*The Cochrane Library, 2017*

Nel mondo circa 600 milioni di bambini in età prescolare e scolare soffrono di anemia che nella metà dei casi è da carenza di ferro. Come intervento preventivo e terapeutico è stata proposta l'integrazione dei cibi, fatta al momento, con micronutrienti in forma di polvere. Lo scopo di tale revisione è quello di verificare l'efficacia di tale intervento su stato nutrizionale, salute e sviluppo dei bambini rispetto al placebo o formulazioni farmaceutiche a base di ferro. Dalla revisione emerge che i bambini che assumono cibi fortificati di ferro con tale modalità sono meno a rischio di sviluppare una anemia sideropenia e hanno una concentrazione di emoglobina più elevata. Questo potrebbe essere un intervento di salute pubblica, tuttavia i dati su morbilità, mortalità, effetti avversi ed esiti sullo sviluppo del bambino sono scarsi.

*Sturman N et al.*

#### **Methylphenidate for children and adolescents with autism-spectrum disorder**

*The Cochrane Library, 2017*

I bambini con disturbi dello spettro autistico (DSA) spesso presentano anche deficit di attenzione ed iperattività (ADHD).



Un revisione che riguarda 4 studi americani per una popolazione di 113 soggetti di età 5-13 anni, evidenzia che il metilfenidato, somministrato per 1 settimana, anche in questi soggetti può migliorare l'iperattività, secondo quanto affermano genitori ed insegnanti. Secondo gli insegnanti vi sarebbe anche un miglioramento nell'attenzione, nelle interazioni sociali, nei comportamenti ripetitivi ed in generale nei sintomi legati al DSA. Gli studi sono però di scarsa qualità metodologica; inoltre sono di breve durata e non vi sono dati sull'efficacia a lungo termine. Nulla si può dire sugli effetti collaterali in quanto i soggetti che li segnalavano sono stati eliminati dagli studi.

*Hull S et al.*

**Tests for detecting strabismus in children aged 1 to 6 years in the community**

*The Cochrane Library, 2017*

In un setting di cure primarie lo strabismo può essere individuato con test diversi che misurano il difetto direttamente (riflesso corneale, riflesso del fondo) o indirettamente (stereopsi, acuità visiva). Lo scopo della revisione è quello di individuare il test migliore verso il gold standard rappresentato da cover e uncover test fatto da professionisti. Gli studi sono in realtà pochi e di scarso aiuto. Gli autori della revisione ne individuano solo uno utile. Si tratta di uno studio in cui il test è rappresentato da un photoscreener che presenta un buon specificità (97%, IC 95% 94%, 99%), ma bassa sensibilità (46%, IC 95% 19%, 75%). La revisione non è pertanto conclusiva, sarebbero pertanto necessari studi prospettici su ampi gruppi di popolazione vista la bassa frequenza dello strabismo.

*Pega F et al.*

**Unconditional cash transfers for reducing poverty and vulnerabilities: effect on use of health services and health outcomes in low- and middle-income countries**

*The Cochrane Library, 2017*

Tra i vari tipi di interventi finalizzati a contrastare la povertà vi è anche quello di un sussidio economico da poter utilizzare liberamente, senza vincoli di spesa. La revisione cerca di valutare l'ef-

ficacia di tale intervento in paesi, a basso e medio reddito, dell'Africa, delle Americhe e del Sud Est Asiatico, ed individua 21 studi che riguardano più di 1 milione di soggetti tra adulti e bambini. Alcuni sono interventi pilota, altri programmi governativi già a regime, altri ancora ricerche sperimentali. L'entità dei contributi è molto varia (dal 1.3% al 53.9% del prodotto interno lordo pro-capite) e derivano in genere da fondi statali o da organizzazioni internazionali. Nonostante l'elevato numero di bias presente negli studi, si può ricavare che un contributo economico non vincolato può avere una ripercussione positiva su alcuni esiti di salute (probabilità di aver avuto una malattia, di aver potuto avere del cibo e una dieta diversificata), sulla frequenza scolastica e sulla spesa per l'assistenza sanitaria. Nessun effetto negativo è stato evidenziato. 3 studi comparano tale tipo di intervento con quello in cui il sussidio economico è vincolato, ma l'evidenza è scarsa ed i risultati molto incerti.

*Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG.*

**Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data**

*The Cochrane Library, 2017*

L'epilessia ha una prevalenza nella popolazione generale dell'1%. Nel 60-70% dei casi con la terapia farmacologica si ottiene la remissione a lungo termine. Nella maggior parte dei casi si tratta di una monoterapia e le attuali linee guida inglesi del "National Institute for Health and Care Excellence" (NICE), per adulti e bambini, raccomandano la carbamazepina o la lamotrigina come farmaco di prima scelta nelle epilessie parziali e il valproato di sodio per quelle generalizzate. Altri farmaci antiepilettici sono tuttavia disponibili, ma sono necessarie evidenze su cui basare la scelta terapeutica, cosa che si propone di fare questa revisione. Sono stati selezionati 36 studi per una popolazione di 12.391 soggetti. La revisione riporta evidenze di alta qualità e che confermano le linee guida della NICE. Per quanto riguarda gli altri farmaci si ricava che nelle epilessie parziali il levetiracetam può essere un farmaco di seconda scelta, mentre nelle forme generalizzate la lamotrigina e il levetiracetam possono essere una valida alternativa al valproato di sodio soprattutto quando questo sia controindicato per i suoi effetti teratogeni.

Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.

## Più chiarezza sulla SUDEP, la morte improvvisa in corso di epilessia

Commento a cura di Ennio Del Giudice

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria

Unità specialistica di Neurologia Pediatrica

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

La morte improvvisa, inattesa e inspiegabile in corso di epilessia, universalmente nota con l'acronimo inglese SUDEP (Sudden Unexpected, or unexplained, Death in Epilepsy) è la più temuta causa di morte legata in maniera specifica alla condizione epilettica. Molti specialisti neurologi non affrontano la discussione di questo rischio con il paziente o, nel caso dei bambini, con la famiglia, adducendo come motivazioni la bassa incidenza del fenomeno e la mancanza di interventi preventivi di provata efficacia, entrambi elementi che potrebbero influire negativamente sull'umore e la qualità della vita. Sul versante opposto, è indubbio che i pazienti e le famiglie dei soggetti con epilessia desiderino essere informati del rischio individuale per la SUDEP, anche quando la probabilità che l'evento si verifichi è bassa. Una volta ottenuta l'informazione, è verosimile che il rischio venga sovrastimato generando ansia: un modo per alleviare tale ansia è quello di fornire ai genitori sia la probabilità di avere che quella di non avere una SUDEP, utilizzando numeri anziché parole e frequenze anziché percentuali. In linea con le premesse precedenti, l'American Academy of Neurology (AAN) e l'American Epilepsy Society hanno elaborato una linea guida mirata a definire l'incidenza della SUDEP nei bambini e negli adulti oltre che a identificare gli eventuali fattori di rischio. Emergono quindi alcuni dati significativi oltre che rigorosi sul piano metodologico: da un lato l'incidenza della SUDEP si conferma bassa soprattutto nell'età pediatrica e dall'altro il più importante fattore di rischio è identificato nelle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate (le cosiddette crisi di grande male) in rapporto diretto con il loro incremento di frequenza.

Questi dati consentono agli autori di formulare alcune raccomandazioni che, a mio parere, rappresentano la parte più pregevole della linea guida, per la loro utilità pratica nel dialogo e nella relazione medico-paziente-famiglia. Sulla base di queste, il neurologo o anche il pediatra di libera scelta, che spesso rappresenta l'interlocutore di base per le famiglie, può comunicare alcune informazioni in qualche modo rassicuranti. In primo luogo, può affermare che in un anno la SUDEP colpisce un bambino su 4.500, il che vuol dire che 4.499 su 4.500 bambini ne saranno esenti. Per l'adulto le percentuali sono un po' più alte, e cioè uno su 1.000. In secondo luogo, pur dovendo ammettere l'esistenza del rischio, si può sottolineare l'importanza cruciale di ottenere il controllo delle crisi e, se possibile, la loro eliminazione, in particolare di quelle di tipo tonico-clonico generalizzato. In effetti, altri tipi meno gravi di crisi epilettiche quali le crisi focali o miocloniche non sono associate ad un aumentato rischio di SUDEP, ma comunque è sempre in agguato l'evenienza che attacchi di grande male compaiano in caso di terapie non adeguatamente condotte.

A dire il vero, i fattori di rischio riportati in letteratura e anche presi in considerazione dagli autori, sono molteplici ma di essi non sempre è possibile determinare l'impatto e questo rappre-

senta un limite della linea guida. Un fattore di rischio che non andrebbe comunque trascurato è la presenza di convulsioni notturne, in quanto la depressione respiratoria postictale, successiva cioè alla crisi, può indurre la SUDEP. Se ci si rende conto che la famiglia del paziente è in grado di farsi carico di una supervisione durante il sonno specie nella fasi di esacerbazione delle crisi, allora è utile la presenza di un osservatore nella stanza da letto. La supervisione notturna può risultare molto utile: una appropriata stimolazione riuscirebbe ad impedire l'arresto respiratorio.

In conclusione, il punto di forza fornito dalla linea guida per la comunicazione da instaurare con le famiglie si identifica con la raccomandazione di seguire con cura le indicazioni terapeutiche ricevute dal neurologo (pediatra, nel caso dei bambini) e al tempo stesso di monitorare attentamente l'andamento delle crisi utilizzando un'agenda dedicata. Il messaggio più importante da trasmettere è che la riduzione del numero di crisi, o meglio, la loro eliminazione, riduce di molto il rischio di SUDEP. Questo può aiutare i genitori, per i casi pediatrici, a non consentire la persistenza di crisi dopo aver iniziato una determinata terapia ma, piuttosto, a richiedere al Centro curante, dopo un tempo ragionevole, il passaggio ad una nuova terapia auspicabilmente più efficace.

SPECIAL ARTICLE



**Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors**

Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society

---

**ABSTRACT**

**Objective:** To determine the incidence rates of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in different epilepsy populations and address the question of whether risk factors for SUDEP have been identified.

**Methods:** Systematic review of evidence; modified Grading Recommendations Assessment, Development, and Evaluation process for developing conclusions; recommendations developed by consensus.

**Results:** Findings for incidence rates based on 12 Class I studies include the following: SUDEP risk in children with epilepsy (aged 0–17 years) is 0.22% (95% confidence interval [CI] 0.16–0.31) (moderate confidence in evidence); SUDEP risk increases in adults to 1.2/1,000 patient-years (95% CI 0.64–2.32) (low confidence in evidence). The major risk factor for SUDEP is the occurrence of generalized tonic-clonic seizures (GTCS); the SUDEP risk increases in association with increasing frequency of GTCS occurrence (high confidence in evidence).

**Recommendations:** Level B: Clinicians caring for young children with epilepsy should inform parents/guardians that in 1 year, SUDEP typically affects 1 in 4,500 children; therefore, 4,499 of 4,500 children will not be affected. Clinicians should inform adult patients with epilepsy that SUDEP typically affects 1 in 1,000 adults with epilepsy per year; therefore, annually 999 of 1,000 adults will not be affected. For persons with epilepsy who continue to experience GTCS, clinicians should continue to actively manage epilepsy therapies to reduce seizures and SUDEP risk while incorporating patient preferences and weighing the risks and benefits of any new approach. Clinicians should inform persons with epilepsy that seizure freedom, particularly freedom from GTCS, is strongly associated with decreased SUDEP risk. **Neurology® 2017;88:1674–1680**

**GLOSSARY**

**AAN** = American Academy of Neurology; **AED** = antiepileptic drug; **CI** = confidence interval; **GTCS** = generalized tonic-clonic seizures; **SUDEP** = sudden unexpected death in epilepsy.

This document summarizes information provided in the complete guideline, available at [www.neurology.org](http://www.neurology.org). Appendix e-6, cited in the full guideline (data supplement), is available at [www.neurology.org](http://www.neurology.org).

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is a poorly understood and catastrophic risk of epilepsy.

The sensitive nature of discussions of this infrequent but important risk with patients and families has prompted the need for evidence-based information about SUDEP. The goal of this practice guideline is to examine evidence for the SUDEP incidence rate in epilepsy populations and for prognostic factors.

From the Department of Neurology (C.H.), Massachusetts General Hospital, Boston, MA; Department of Clinical Neurosciences (T.T.), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Department of Neurology (D.G.), CAMC, Physicians, Chalmers, WV; Departments of Pediatrics and Clinical Neurosciences (J.B.), Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Canada; Department of Clinical Neurosciences, Institute of Child Health (J.H.C.), and Institute of Neurology (J.W.S.), University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust (J.H.C.), London, UK; Department of Pediatrics (E.D.), Division of Neurology, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada; Department of Neurology (J.A.F.), New York University Langone Comprehensive Epilepsy Center, New York; Department of Neurology (A.G.), Hospital Robert Irbornstad, Madrid, Spain; Geriatric H. Sengster Center and Department of Epidemiology (D.H.), Columbia University Medical Center, New York, NY; Department of General Practice (W.H.S.), University College Cork, Ireland; Anschutz Diagnostic Practice (M.C.S.), University of Colorado Health, Aurora; Neurology Clinic (T.S.W.), University of Minnesota, Minneapolis; Streekliepzieke Instellingen Nederland (SFIN) (J.W.S.), Heemsteede, the Netherlands; and the Department of Clinical Neurosciences (P.R.), CHUV, Lausanne, Switzerland.

Approved by the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee on November 7, 2015; by the AAN Practice Committee on January 17, 2016; by the AES Guideline Committee on November 11, 2016; by the AES Council on Clinical Activities on November 11, 2016; by the AES Executive Committee on November 16, 2016; by the AES Board of Directors on November 30, 2016; and by the AAN Institute Board of Directors on January 31, 2017. This practice guideline was endorsed by the International Child Neurology Association on August 27, 2016.

Go to [www.neurology.org](http://www.neurology.org) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

1674

© 2017 American Academy of Neurology

© 2017 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

*Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.*

## LA SALUTE DEI BAMBINI IN ITALIA. DOVE VA LA PEDIATRIA? IL PUNTO DI VISTA E LE PROPOSTE DELL'ACP

**Revisione e innovazione nella formazione curriculare e post curriculare dei pediatri anche con momenti integrati tra operatori destinati a lavorare in comune e attraverso una valutazione comparata di diversi modelli.**

*Commento a cura di Laura Reali  
Pediatria, Roma*

*Il documento "La Salute dei Bambini in Italia. dove va la pediatria? Il punto di vista e le proposte dell'ACP", prodotto ed approvato in assemblea nel giugno 2014, affronta i temi essenziali per un piano nazionale per l'infanzia e propone alcuni spunti al Governo nazionale ed ai Governi regionali raggruppandoli in otto punti. Dopo i commenti di Dante Baronciani, Simona di Mario, Massimo Farneti e Renata Bortolus, ospitati nei precedenti numeri delle Pagine elettroniche di Quaderni ACP, riproponiamo in questo numero un tema cruciale del documento, la formazione curriculare e post curriculare dei pediatri, con una riflessione sull'esistente oggi, i cambiamenti avvenuti, i risultati raggiunti e sulle nuove politiche e forme assistenziali necessarie ma ancora da costruire.*

L'ACP nel suo documento del Giugno 2014 chiedeva, dopo la riorganizzazione dell'assistenza sanitaria territoriale voluta dalla legge Balduzzi, la revisione e l'innovazione nella formazione curriculare e post-curriculare, attraverso l'integrazione interdisciplinare dei pediatri, per formarli al lavoro di gruppo, con particolare attenzione all'area delle cure pediatriche primarie. Venivano raccomandate azioni mirate su obiettivi specifici, su competenze e conoscenze sia pratiche che relazionali, riguardanti l'acuzie e la cronicità. Venivano sottolineati come bisogni essenziali: periodi di tutoraggio degli specializzandi in pediatria presso le allora costruendo unità complesse di cure pediatriche primarie; la realizzazione di attività formative integrate con gli infermieri e la formazione dell'infermiere di comunità attraverso corsi universitari dedicati. L'obiettivo dichiarato era quello di arrivare ad una formazione di maggiore qualità, ritagliata secondo i bisogni di salute dei bambini e ad un lavoro in equipe più efficace, grazie alla formazione al lavoro di gruppo. Concordo pienamente con quanto il documento richiedeva. Poiché il riordinamento delle scuole di Pediatria è al di là delle mie competenze e non mi sento in grado di commentare questo aspetto, mi atterrò all'analisi della formazione della pediatria delle cure primarie, o territoriale che dir si voglia. Non sembra che questa sia una priorità, in un paese che è il più vecchio d'Europa e che vede un calo delle nascite (e dei pediatri) sempre maggiore. A dire il vero neanche la formazione in medicina sembra essere una priorità nel nostro paese. A distanza di oltre tre anni il punto riguardante la formazione del documento ACP non ha suscitato commenti o critiche di rilievo, perché in Italia non si è parlato affatto di qualità e di bisogni della formazione in medicina. Ci si è limitati a normare l'ECM. Dopo l'accordo Stato-Regioni del 1 agosto 2007, il Programma sperimentale ECM (avviato con l'accordo Stato-Regioni del 20 dicembre 2001) era passato a regime, consolidando l'ECM come

strumento governativo per migliorare le competenze e le abilità cliniche, tecniche e manageriali. Quindi, con la legge finanziaria del 2008, la gestione dell'ECM era passata all'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Age.na.s), col progressivo accreditamento dei provider nel triennio 2008-2010. A quell'epoca si era aperto un dibattito di una qualche consistenza sui contenuti della formazione in medicina, in particolare su alcuni temi rilevanti come ad esempio il rischio dell'ampliamento di una offerta formativa non sempre di qualità; una offerta formativa regionale non sempre omogenea su tutto il territorio nazionale; la opportunità di sperimentare didattiche innovative come la formazione sul campo o l'e-learning; la eticità della sponsorizzazione di attività formative ECM da parte di privati più o meno commerciali. Il dibattito sulla qualità della formazione si è presto spento, i provider sono stati gradualmente accreditati, la sponsorizzazione normata e in pratica accettata e l'ECM è diventata una routine, cioè proprio quel "creditificio" che, almeno a parole, nessuno voleva. L'ultimo accordo Stato-Regioni dello scorso Febbraio 2017, che ha ratificato un nuovo documento sull'ECM, nato dal lavoro di collaborazione tra la Commissione nazionale per la formazione continua con tutti gli attori del sistema, ha ricomposto in ben 98 articoli tutte le preesistenti regole in materia di formazione continua, allo scopo di elevare il livello di qualità della formazione erogata e per migliorare le performance del servizio sanitario [1]. Ma ad una loro lettura si tratta di norme procedurali, ratifiche di regole e controlli, una sorta di riassetto del "contenitore generale" della ECM. La valutazione della qualità dei contenuti, degli outcome e delle performance resta alla discrezione dei provider accreditati. Il portfolio personale, il core-curriculum delle competenze sono ancora concetti nuovi e poco diffusi, la formazione basata sulle competenze è già più conosciuta, ma resta poco applicata. "Il professionista riflessivo" di Donald A. Schön resta soprattutto un bel libro. La pubblicazione nel 2013 delle Linee Guida OMS sulla formazione per competenze del personale sanitario, sembra aver avuto poco riscontro nella formazione medica in generale e pressoché nessuno in Pediatria, a parte il documento ACP, che pure non le cita, ma le segue [2]. Si tratta di Linee Guida realizzate secondo il metodo GRADE, con l'intento di fornire nuovi approcci all'educazione dei professionisti del settore sanitario, per trasformare i sistemi sanitari, tradizionalmente più attenti alla medicina specialistica centrata sull'ospedale, così da favorire un loro maggiore impegno verso la medicina del territorio. Obiettivi dichiarati: trasformare l'istruzione dei professionisti del settore sanitario, promuovendo l'attività relazionale, l'interazione e la pianificazione interdisciplinare. Le linee guida OMS riportano anche gli errori della attuale formazione del medico: esclusiva nel setting ospedaliero, con preva-

lente orientamento alle cure specialistiche, all'approccio bio-medico, all'applicazione di competenze tecniche, senza valutare il contesto di vita del paziente. Scarse o nulle competenze nel lavoro di gruppo, approccio ai problemi, piuttosto che alla continuità assistenziale. Debole o nulla leadership del professionista. Le Linee Guida OMS indicano poi le nuove competenze che il medico dovrebbe avere: in linea con i nuovi bisogni delle popolazioni legati ai cambiamenti demografici, sanitari, sociali, ambientali e comportamentali, bisogna privilegiare un approccio bio-psico-sociale, in un team multi-professionale e inter-professionale, mirato alla continuità di cura e assistenza; bisogna promuovere la leadership del medico, per guidare e promuovere il cambiamento: dai comportamenti individuali per uno stile di vita sano, ad attività professionali quali il lavoro in team. Le competenze inoltre dovrebbero essere in linea con il contesto ambientale del paziente, con i valori culturali e con i possibili stigmi che i nuovi bisogni comportano. Un documento del genere meriterebbe sicuramente maggiore seguito in Italia. Comunque nell'ottica di realizzare uno standard Europeo per la formazione, per la sua valutazione e per il miglioramento della qualità dell'assistenza pediatrica, l'ACP sta svolgendo un compito rilevante in ambito formativo Europeo, come membro della ECPCP (**European confederation of Primary Care Pediatricians**), con la quale ha collaborato nel redigere il Core curriculum delle competenze del Pediatra Europeo delle cure primarie, su richiesta del GPEC (Global Pediatric Education Consortium) [3]. Il gruppo di lavoro ECPCP, formato da 20 pediatri di 6 diversi paesi Europei e guidato da Carmen Villaizan, che ha presentato il Curriculum al Congresso ACP di Trieste nel 2016, ha studiato cosa è la formazione per competenze e gli standard di valutazione qualitativa adottati nelle diverse parti del mondo, per colmare il gap tra le conoscenze

e le competenze nella pratica professionale. L'introduzione della formazione post laurea basata sulle competenze in Canada, USA, Gran Bretagna, Olanda e altri paesi, ha animato il dibattito internazionale su come trasferire le conoscenze teoriche nella pratica professionale. Negli USA questo ha portato alla adozione dei Milestones, stadi di sviluppo di specifiche competenze, analoghi agli EPAs (Entrustable Professional Activities) Canadesi, che sono i compiti chiave di una disciplina, che possono essere affidati a un medico, quando possiede il livello appropriato di competenze per svolgerli. Dopo la revisione della letteratura di background, il gruppo ha selezionato gli standard e le attività chiave del pediatra delle cure primarie Europeo. Il prodotto finale è stato accettato dal GPEC. C'è da chiedersi perché non ci sia traccia di attività di questo genere in Italia. Cionondimeno il ruolo dell'ACP resta quello di diffondere e sensibilizzare il più possibile l'opinione pubblica e le istituzioni, perché si parli di più di argomenti come questi, in base alle prove scientifiche disponibili, così da orientare la formazione medica verso i veri bisogni di salute della popolazione pediatrica, attraverso le metodologie formative più efficaci.

- 
1. La formazione continua nel settore salute
  2. Transforming and scaling up health professionals' education and training. WHO GUIDELINES 2013
  3. Curriculum in Primary Care Pediatrics

---

**Per corrispondenza**  
[ellereali@gmail.com](mailto:ellereali@gmail.com)



# Cambiamento climatico: effetto delle ondate di calore sulla natimortalità

Laura Reali, Giacomo Toffol,  
Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

E' ormai provato che il cambiamento climatico provoca ondate di calore e aumento delle temperature e della frequenza di eventi meteorologici estremi come tempeste, inondazioni e siccità e che tutti questi fenomeni possono interferire negativamente con la salute dei bambini [1]. In questo breve articolo illustreremo alcune recenti prove del fatto che le ondate di calore, oltre a favorire un aumento di nascite pretermine e di bambini con peso inferiore all'atteso, sembra possano provocare effetti nocivi anche prima della nascita, cioè durante la gravidanza, contribuendo così a un incremento della natimortalità, chiamata anche mortalità fetale tardiva [2-3] (Box). Una mortalità in parte evitabile, sulla quale agiscono numerosi fattori. Le donne in condizioni di svantaggio socioeconomico ad es. hanno un rischio doppio di andare incontro a una morte fetale tardiva, ma la natimortalità è influenzata negativamente anche da obesità, morbilità materna e da cause ambientali quali l'esposizione al fumo e agli inquinanti dell'aria esterna, mentre si sa ancora poco del rischio correlato all'incremento delle temperature estreme, conseguenti al cambiamento climatico in atto [4]. E' anche noto che, le donne in gravidanza sono potenzialmente più suscettibili alle ondate di calore, che possono alterare la loro capacità di termoregolazione, proprio per i cambiamenti fisiologici che il loro organismo subisce. Durante la gravidanza vi è infatti una significativa espansione del volume ematico, con una ridotta resistenza vascolare sistemica ed aumento della frequenza cardiaca [5]. La associazione tra aumento di temperatura nell'ultimo periodo della gravidanza e mortalità neonatale e infantile (Figura) in generale è oggetto di recente interesse; infatti il numero di articoli pubblicati negli ultimi anni sull'argomento è in netta crescita (almeno 80 articoli su Pubmed dal 1975 ad oggi, oltre la metà dei quali negli ultimi 5 anni), anche se il termine MeSH "heat waves" non è stato ancora codificato su Pubmed. Una revisione [6] della letteratura, pubblicata nel 2011, ha analizzato 13 studi che evidenziavano possibili correlazioni tra temperature elevate e parto prematuro o nascita di bambini sottopeso. Nessuno degli studi selezionati riguardava la natimortalità, anche se erano state rilevate fluttuazioni stagionali della stessa, che facevano supporre un'influenza delle temperature estreme. Più recentemente un'altra revisione [2] sistematica ha analizzato 36 studi originali, che mettevano in correlazione l'esposizione materna alle alte temperature con esiti avversi della gravidanza come nascita pretermine, basso peso alla nascita e natimortalità.

Solo 4 degli studi selezionati misuravano la natimortalità tra gli esiti. Uno di questi, realizzato in Spagna, studiava l'effetto delle basse temperature e quindi esula da questa nostra trattazione [7]. I tre studi rimanenti, tutti di buona qualità metodologica, pubblicati tra il 2012 ed il 2016 e realizzati in Australia, Canada e California, evidenziavano un aumento del rischio relativo di esiti

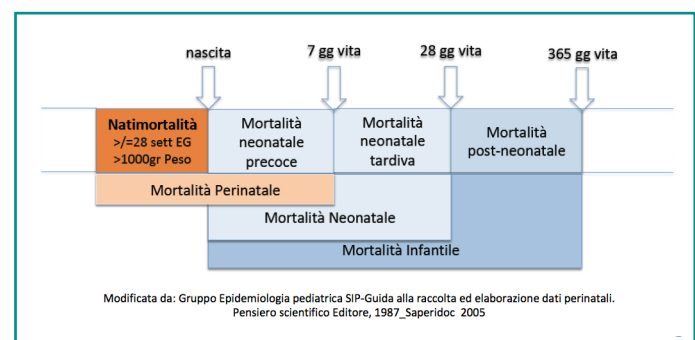
infausti, correlato alla esposizione in gravidanza alle temperature estreme [8-9-4].

Il primo di questi, uno studio retrospettivo di coorte [8], che ha analizzato 101.870 parti singoli avvenuti in Australia tra il 2005 ed il 2009, ha messo in relazione il rischio di natimortalità con la temperatura media settimanale del mese precedente il parto. Gli autori hanno rilevato quasi un raddoppio del numero di esiti infausti, 353 nati morti per 100.000 gravidanze contro 610, per esposizioni a temperature esterne medie di 15°C e di 23°C rispettivamente. Al di sopra di queste temperature medie, tuttavia, il trend sembra arrestarsi, verosimilmente per la maggior attenzione con cui le gestanti si proteggono dalle temperature più elevate [8].

Il secondo studio, anch'esso retrospettivo di coorte [9], effettuato in California, ha analizzato 8.500 morti fetali tardive avvenute nella stagione calda tra il 1999 ed il 2009. Gli sperimentatori hanno rilevato un incremento del 10.4% (IC 95% 4.4-16.8) del rischio di mortalità fetale tardiva, per ogni incremento di 10°F (5.6 °C) della temperatura apparente (calcolata in base alla temperatura effettiva combinata con il grado di umidità), nella settimana precedente il decesso.

Il terzo studio [4] selezionato in questa revisione è stato effettuato in Canada, nella regione del Quebec. Si è trattato di uno studio case-crossover (Glossario) su 5.047 decessi avvenuti tra i mesi di aprile e settembre nel periodo 1981-2011. Utilizzando la temperatura massima giornaliera, aggiustata per l'umidità, si è stimata l'associazione con la natimortalità confrontando le temperature del giorno prima del decesso con quelle dei 7 giorni precedenti. I risultati evidenziano che l'esposizione a temperature esterne elevate durante la settimana precedente la nascita è associata a un incremento del rischio di natimortalità. La probabilità di natimortalità per temperature di 28°C il giorno prima della morte era 1.16 volte maggiore rispetto ad una temperatura di 20°C (IC 95%, 1.02-1.33). Questa probabilità risultava poi 1.19 volte maggiore nei decessi per cause indeterminate (IC 95% 1.02-1.40) e 1.46 volte maggiore per i decessi legati a complicanze materne (IC 95% 1.03-2.07) [4].

Figura. Mortalità Perinatale, Neonatale, Infantile



I tre studi qui sintetizzati evidenziano come l'esposizione in gravidanza alle ondate di calore, fenomeno sempre più frequente con il progredire del cambiamento climatico, possa rappresentare un rischio di incremento della mortalità fetale tardiva, oltre che di quella neonatale. Questo dato è rilevante perché si tratta di un'esposizione evitabile, il cui peso tenderà ad aumentare, col procedere del cambiamento climatico ed è ragionevole che tutte le agenzie che si occupano di salute pubblica tengano il dato nella dovuta considerazione e che forniscano informazioni specifiche alle donne in attesa, suggerendo anche adeguate strategie di mitigazione e di adattamento. Va sottolineato che i lavori esaminati sono osservazionali e quindi rilevano una associazione, non un rapporto di causalità, la temperatura elevata potrebbe non essere un fattore di rischio, ma una concausa o un fattore associato alla causa. Ad esempio se l'aumento della temperatura fosse associato ad un aumentato utilizzo dei condizionatori, potrebbe essere questo, oppure i bruschi sbalzi di temperatura caldo/freddo/caldo a determinare uno stress nell'organismo della donna in gravidanza. Trattandosi di studi osservazionali non possiamo trarre conclusioni più accurate. La ricerca futura può inoltre concentrarsi, meglio se attraverso studi prospettici, su come valutare più accuratamente il possibile impatto delle ondate di calore sulla donna in gravidanza e sul feto, oltre che sugli esiti successivi alla nascita. Sarebbe utile anche definire meglio le variabili che determinano le differenze di vulnerabilità alle ondate di calore nei bambini provenienti da paesi a reddito più basso (si pensi alle possibili interazioni negative di una esposizione contemporanea, oltre che allo scarso reddito, a Ozono, PM2.5, obesità materna, fumo, bassa scolarità materna) [10]. Un paese sviluppato deve monitorare costantemente e con attenzione tutti i determinanti sociali e ambientali del benessere materno e fetale, per realizzare un'assistenza prenatale tempestiva e appropriata [10]. Riteniamo che i pediatri debbano conoscere questi argomenti, perché anche a loro spetta fornire informazioni corrette alle mamme dei loro pazienti in attesa di nuovi bambini.

1. Toffol G, Reali L, Todesco L. Inquinamento e salute dei bambini, Pensiero Scientifico Editore, Roma 2017
2. Zhang Y, Yu C, Wang L. et al. Temperature exposure during pregnancy and birth outcomes: An updated systematic review of epidemiological evidence. *Environmental Pollution*, 2017
3. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587-603
4. Auger N, Fraser W D, Smargiassi A. Elevated outdoor temperatures and risk of stillbirth. *Int J Epidemiol*. 2016;46(1):200-208.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. *Williams Obstetrics*. 24th edn. New York, NY, 2015.
6. Strand L, Barnett GA, Tong S. The influence of season and ambient temperature on birth outcomes: a review of the epidemiological literature. *Environ Res*. 2011;111(3):451-462.
7. Arroyo V, Diaz J, Carmona R, et al. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001-2009. *Environ Pollut*. 2016; 218:1154-1161.
8. Strand, Linn B., Barnett GA, et al. Maternal exposure to ambient temperature and the risks of preterm birth and stillbirth in Brisbane, Australia. *Am J Epidemiol*. 2011;175(2): 99-107.
9. Basu R, Sarovar V, Malig BJ. Association between high ambient temperature and risk of stillbirth in California. *Am J Epidemiol*. 2016;183(10):894-901.
10. Xu Z, Sheffield PE, Su H, et al. The impact of heat waves on children's health: a systematic review. *Int J Biometeorol*. 2014;58(2):239-47.

## Box

### Natimortalità

E' una quota della mortalità perinatale in generale e riguarda il numero di bambini nati senza segni vitali, con peso alla nascita di 1.000g o più e con età gestazionale equivalente ad almeno 28 settimane, rispetto al totale dei nati (ICD10).

La stima della natimortalità globale per il 2015 è pari a 18.4 per 1.000 nati, a fronte del 24.7 per 1.000 stimato nel 2000, con una riduzione annuale del tasso del 2.0%, cioè più lenta rispetto a quella del tasso di mortalità materna (riduzione annua del 3%), neonatale (3.1%) e postneonatale sotto i 5 anni (4.5%).

L'Italia si colloca fra i Paesi con un tasso medio-basso di natimortalità (3.3‰), con tasso di riduzione assoluta su base annua dell'1.1% rispetto al 2000.

Nel 2014 Nazioni Unite, Oms e Unicef hanno lanciato il piano Every Newborn Action Plan consultation, finalizzato ad ridurre significativamente la mortalità materna e neonatale e la natimortalità evitabile nel mondo. Inoltre la natimortalità è stata inserita fra gli indicatori centrali di progresso, accanto alla mortalità materna e neonatale ed è stato fissato l'obiettivo globale di 12 nati morti ogni 1.000 nati, da raggiungere entro il 2030 [3].

## Glossario

**Case-crossover study:** variante del classico disegno caso-controllo, utile per lo studio di esposizioni transitorie su patologie acute. Il disegno si basa su informazioni raccolte a livello individuale solo sui casi e paragona l'esposizione del caso subito prima dell'evento (hazard period) con quella avvenuta in uno o più periodi di controllo (control periods). Poiché ogni caso serve come controllo di se stesso, c'è un perfetto appaiamento per tutte quelle caratteristiche che non variano con il tempo (es. genere).

<http://bal.lazio.it/glossario/studio-case-crossover/>

## Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)  
mail: [pump@acp.it](mailto:pump@acp.it)

# Contenitori per cibo e bevande in alluminio: un rischio per la salute?

Giacomo Toffol<sup>1</sup>, Patrizia Bonin<sup>2</sup>, Claudia Grossi<sup>2</sup>, Marina Mariot<sup>2</sup>, Paolo Schievano<sup>2</sup>, Laura Todesco<sup>1</sup>, Silvia Vendramin<sup>2</sup>, Cristina Zanella<sup>2</sup>, Maria Luisa Zuccolo<sup>2</sup>

1. Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

2. Gruppo di lettura della Newsletter pediatrica Asolo

L'alluminio è il terzo elemento più rappresentato nella crosta terrestre, con una percentuale pari al 7.5%, dopo l'ossigeno ed il silicio. A differenza di altri metalli come il ferro ed il magnesio, non ha alcuna funzione nel metabolismo dell'uomo e degli altri animali, all'interno dei quali normalmente non è rappresentato nemmeno in tracce. La presenza di questo minerale all'interno dell'organismo umano è quindi secondaria ad una contaminazione non necessaria, prevalentemente per via alimentare. L'assorbimento per via transcutanea, secondario all'utilizzo di deodoranti contenenti questo minerale, è una seconda e meno importante via di contaminazione. La maggior parte dell'alluminio ingerito non viene assorbito e viene eliminato con le feci (95%). Per quanto riguarda la frazione assorbita, l'escrezione avviene essenzialmente tramite il rene; il bioaccumulo, e quindi la tossicità dell'alluminio possono essere quindi nettamente maggiori nei soggetti con funzionalità renale immatura o diminuita (bambini piccoli, anziani, nefropatici) [1]. Per l'alluminio presente nei vaccini vedi **Box**.

L'alluminio è uno dei metalli con riconosciuta potenziale pericolosità per la nostra salute, interferisce con diversi processi biologici (stress ossidativo cellulare, metabolismo del calcio, etc.), pertanto può indurre effetti tossici in diversi organi e sistemi: il tessuto nervoso, il sistema emopoietico e l'osso sono i bersagli più vulnerabili [2-3]. Diversi studi in passato suggerivano che l'alluminio, per la sua neurotossicità, potesse contribuire all'insorgenza della malattia di Alzheimer e di altre malattie neurodegenerative. Le più recenti pubblicazioni non hanno prodotto dati a sostegno del diretto coinvolgimento dell'alluminio nella genesi dell'Alzheimer. Per contro l'alluminio può aumentare la morte neuronale e lo stress ossidativo a livello cerebrale; per cui non va escluso un ruolo nell'aggravare o accelerare i sintomi e l'insorgenza di patologie neurodegenerative umane [4]. Per tale motivo sono stati fissati dall'Agenzia Europea per la sicurezza alimentare dei limiti di cautela, corrispondenti ad una dose settimanale tollerabile (tolerable weekly intake, TWI) pari a 1mg/kg di peso corporeo /settimana, corrispondente a 70mg di alluminio/settimana per un adulto di 70kg e a 15mg per un bambino di 15 chili di peso [5].

L'alluminio è un minerale frequentemente utilizzato dall'industria, grazie alla sua morbidezza, elasticità e resistenza all'ossidazione, per la produzione di numerosissimi prodotti, da solo o sotto forma di leghe. Tra questi ricordiamo i contenitori che vengono a contatto con bevande e cibi dai quali potenzialmente questa sostanza può migrare negli alimenti (pentole, lattine, ecc.). I composti di alluminio sono usati anche come additivi per il cibo. Si tratta degli additivi alimentari definiti con i codici da E520 a E523 (solfato di alluminio, di alluminio e sodio, di al-

luminio e potassio, di alluminio e ammonio) e possono essere utilizzati per promuovere la precipitazione delle proteine o rafforzare la struttura dei vegetali durante la lavorazione in diversi alimenti come per esempio l'albumine d'uovo in polvere, la birra, frutta e verdura candite e cristallizzate.

Inoltre, l'alluminio si trova naturalmente anche nell'acqua potabile e negli alimenti (**Tabella 1**). Possiamo pertanto dividere l'esposizione umana a questo minerale in due categorie: da alluminio intrinsecamente contenuto negli alimenti e da alluminio non alimentare, da additivi oppure da migrazione da materiali a contatto con il cibo.

## Esposizione ad alluminio per via alimentare

### Contenuto intrinseco degli alimenti

L'esposizione all'alluminio intrinsecamente contenuto negli alimenti riflette il contenuto del suolo e dell'acqua di irrigazione delle piante, ed il contenuto degli alimenti utilizzati per gli animali. Tra le piante con maggior capacità di concentrazione di questo minerale ricordiamo il the, le verdure a foglia verde e le spezie, in cui la concentrazione può essere superiore a 10 mg /kg, mentre nei prodotti di origine animale la concentrazione abitualmente varia tra 5 e 10 mg/kg (**Tabella 1**).

**Tabella 1. Concentrazione di alluminio in diverse categorie di alimenti (rif. bibliografico 5, modificato)**

Alimento	Media	Range
Bevande	1.5	0.4 - 2.6
Frutta	2.7	0.7 - 7.9
Pesce in scatola	3.2	1.2 - 5.5
Latte, prodotti caseari	4.5	1.2 - 16
Carne	5.4	2.5 - 10
Sale da tavola	5.6	0.5 - 15
Verdura	5.7	0.7 - 33
Zucchero	6.7	3.4 - 12
Pane	7.4	3.4 - 22
Legumi	9.3	3.2 - 16
Farine	9.5	3.8 - 34
Verdure a foglia	19	8.2 - 26
Cacao	33	9.4 - 103
Spezie	145	6.5 - 695

### Additivi alimentari contenenti alluminio

Gli additivi alimentari contenenti alluminio possono avere una influenza significativa sulla concentrazione totale di alluminio nei prodotti alimentari. Vari composti di alluminio sono approvati come additivi nell'Unione Europea, e possono essere utilizzati come coloranti, rassodanti, agenti di rivestimento e altri. La concentrazione massima in cui questi additivi possono essere utilizzati nei cibi è normata da un regolamento della Commissione Europea, da alcuni ritenuto eccessivamente permissivo [6].

### Migrazione di alluminio da materiali a contatto con i cibi

L'alluminio o le sue leghe sono comunemente contenuti in numerosi manufatti che vengono a contatto con i cibi e possono rappresentare una componente importante dell'introduzione di questo minerale nell'organismo umano. Un elenco non esaustivo di questi è rappresentato in **Tabella 2**.

La quantità massima di alluminio che può migrare da qualsiasi materiale utilizzato a contatto con i cibi (Specific Release Limit, SRL) è stata regolamentata per legge nel 2013, ed è pari a 5 mg per kilogrammo o litro di prodotto alimentare, e tutti i programmi di monitoraggio messi in atto per controllare il rispetto di questa norma non hanno dimostrato degli sforamenti nella quantità di alluminio trasferita nei cibi. Tuttavia, soprattutto in particolari condizioni di utilizzo, per particolari tipi di alimenti e per l'età infantile questo limite forse non è sufficientemente sicuro, e l'alluminio che migra da questi prodotti nei cibi e nelle bevande potrebbe determinare dei livelli di assunzione superiori alle dosi raccomandate, e quindi rischiosi per la salute. Uno studio condotto recentemente in Germania (la cui scheda analitica a cui rimandiamo è contenuta in questo numero) ha determinato con delle analisi di laboratorio il quantitativo di alluminio rilasciato da contenitori e stoviglie, usati per la preparazione e la conservazione di cibi e bevande [7-8-9]. Sono state effettuate delle analisi su 297 tipi di cibi o bevande, e le conclusioni a cui sono giunti gli autori sono che solo in situazioni particolari, e soprattutto per cibi acidi o salati, la cottura prolungata a contatto con alcuni manufatti di alluminio potrebbe portare all'assunzione da parte dei bambini di quantità di alluminio superiori alla dose settimanale tollerabile. Nelle situazioni abitualmente riscontrabili nella vita comune è invece molto difficile che la quantità di alluminio assunta da un bambino con la dieta superi questo livello. Ciò non toglie tuttavia che i genitori siano consapevoli dei materiali utilizzati per conservare o cuocere gli alimenti. La consuetudine di utilizzare contenitori e fogli di alluminio per la conservazione e

cottura dei cibi andrebbe limitata ai cibi non acidi o salati. Anche per tale motivo va inoltre scoraggiato l'utilizzo di bevande acide in lattina (the, coca cola ed altre bevande gassate, succhi di frutta). A parte questi particolari cibi, ribadiamo che i contenitori in alluminio rappresentano un sistema di conservazione degli alimenti più sicuro per la salute rispetto a quelli plastici, che non dovrebbero essere utilizzati per il documentato passaggio nel cibo di sostanze note come interferenti endocrini [10].

1. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, et al. Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods. *World J Pediatr.* 2014;10(2):101-7
2. Kumar V, Gill KD. Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects. *Arch Toxicol* 2009;83(11):965-978
3. Chappard D, Bizot P, Mabilieu G, et al. Aluminum and bone: Review of new clinical circumstances associated with Al(3+) deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie.* 2016;100(329):95-105
4. Maya S, Prakash T, Madhu KD, et al. Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:746-754
5. European Food Safety Authority Safety of aluminium from dietary intake. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials. *EFSA J.* 2008; 754:1-4
6. Regulation (EC) No. 1333/2008 of the European Parliament and of the Council on food additives
7. Stahl T, Falk S, Rohrbeck A, et al. Migration of aluminum from food contact materials to food-a health risk for consumers? Part I of III: exposure to aluminum, release of aluminum, tolerable weekly intake (TWI), toxicological effects of aluminum, study design, and methods. *Environ Sci Eur* 2017; 29: 19
8. Stahl T, Falk S, Rohrbeck A, et al. Migration of aluminum from food contact materials to food-a health risk for consumers? Part II of III: migration of aluminum from drinking bottles and moka pots made of aluminum to beverages *Environ Sci Eur* 2017; 29:18
9. Stahl T, Falk S, Rohrbeck A, et al. Migration of aluminum from food contact materials to food-a health risk for consumers? Part III of III: migration of aluminum to food from camping dishes and utensils made of aluminium *Environ Sci Eur* 2017; 29:17
10. Toffol G. I prodotti plastici che vengono a contatto con i cibi possono essere pericolosi?. *Quaderni ACP.* 2012;19.4: 177

### Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)  
mail: [pump@acp.it](mailto:pump@acp.it)

**Tabella 2. Materiali in alluminio a contatto con gli alimenti (rif. bibliografico 7, modificato)**

Imballaggi alimentari	Utensili da cucina	Manufatti per produzione e trattamento di cibi
- Bombolette spray (es. panna)	- Cucchiari	- Serbatoi per vino, succhi, olio, latte
- Fogli di alluminio	- Mestoli	- Vassoi per cottura
- Contenitori per cibi precotti	- Padelle	- Parti di macchine per produzione alimentare
- Lattine di bevande	- Pentole	
- Barattoli di caffè	- Fogli di alluminio	
- Tubi per salse (senape, maionese...)	- Coperchi	
- Imballaggi di caramelle	- Caffettiere	
- Materiali per cartoni di bevande	- Gelatiere	
	- Frullatori	



**Box****E l'alluminio nei vaccini?**

Maria Luisa Zuccolo

Gruppo di lettura della Newsletter pediatrica Asolo

I composti di alluminio (idrossido di alluminio  $\text{Al}(\text{OH})_3$  e fosfato di alluminio  $\text{AlPO}_4$ , entrambi dei gel poco solubili) sono importanti componenti di molti vaccini e svolgono alcune funzioni fondamentali: la loro formulazione consente l'adsorbimento degli antigeni vaccinali permettendo di ridurre la quantità di antigeni necessari e il numero di dosi da somministrare. Legando e rilasciando lentamente le molecole biologicamente attive presenti nei vaccini, riducono la frequenza e la gravità di alcune reazioni locali e sistemiche. I limiti di cautela fissati dall'Agenzia Europea per la sicurezza alimentare si riferiscono ad un'assunzione orale di alluminio in forma solubile attraverso il cibo e l'acqua che si ripete ogni giorno per tutta la vita. Nel momento in cui gli ioni dell'alluminio diventano solubili vengono trasportati velocemente ai reni dove vengono eliminati con le urine. La piccola quantità di alluminio che non viene eliminata con le urine può accumularsi in alcuni organi: si stima che durante l'intero arco della vita si accumulino nell'organismo circa 35 mg di alluminio. Ciononostante la presenza di sali di alluminio nei vaccini costituisce uno dei cavalli di battaglia degli AntiVax che li ritengono "altamente tossici", non tenendo conto che la tossicità dipende dalla quantità introdotta e dalla via di introduzione.

Con la vaccinazione l'alluminio, in forma poco solubile, viene introdotto nell'organismo attraverso un'iniezione nel muscolo e questa esposizione non si ripete ogni giorno per tutta la vita. A causa di queste differenze, il valore TWI non può essere direttamente usato per una valutazione del rischio dei composti di alluminio nei vaccini, ma è comunque utile come linea guida e il Paul Ehrlich Institut (PEI), l'organismo governativo tedesco che si occupa della sicurezza e l'approvazione dei farmaci, ha fatto un calcolo teorico per verificare quanto incide l'alluminio usato come adiuvante sul totale che viene assunto da altre fonti.

Se si seguono le raccomandazioni del calendario vaccinale, un bambino italiano riceve nel primo anno di vita:

- 3 dosi di esavalente che contiene 0.82 mg  $\text{Al}_3+$  a dose = 2.46 mg
  - 3 dosi di antipneumococco che contiene 0.125 mg di  $\text{Al}_3+$  a dose = 0.375 mg
  - 4 dosi di anti-meningococco B che contiene 0.500 mg di  $\text{Al}_3+$  a dose = 2 mg
- per un Totale di: 4.835 mg, quindi meno di 5 millesimi di un grammo.

Si ricorda che i vaccini contro il morbillo, la rosolia, la parotite, la varicella e il rotavirus (a virus vivo attenuato) e il vaccino contro la polio e l'influenza non contengono alluminio. Usando il calcolo del PEI, significa che assumendo un accumulo del 2% si aggiungerebbe 0.096 mg ai ca. 35 mg che si immagazzinano nell'organismo durante l'intera vita. Di questi 0.096 mg nel cervello verrebbe depositato l'1% cioè 0.001 mg ovvero 1 microgrammo (un milionesimo di grammo). Nell'intero scheletro si immagazzinerebbe il 50% cioè 0.05 mg, 5 centomillesimi parti di un grammo.

Un successivo aggiornamento del PEI conclude: *"Non risulta alcun segnale di tossicità legato all'alluminio nei vaccini.(...) Il contributo delle vaccinazioni all'accumulo netto di alluminio stimato nel corso della vita è basso, rispetto a quello derivante dalla continua assunzione di alluminio da altre fonti ed è accettabile considerando i benefici delle vaccinazioni."*

In questo numero delle Pagine elettroniche di Quaderni ACP è presente la Scheda Newsletter pediatrica ACP: **"Ma quanto alluminio beviamo! Uno studio osservazionale"**.

# Terapia antibiotica nella pediatria delle cure primarie in Italia, un esempio di inequità

Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, et al.

Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support

BMC Public Health. 2017;17(1):886

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

## Background

In Italia i bambini sono sottoposti a terapia antibiotica da 2 a 4 volte in più rispetto agli altri Paesi occidentali, con importanti differenze all'interno del territorio nazionale. Le molecole più prescritte non sono in accordo con le indicazioni delle principali linee guida scientifiche.

## Scopi

Misurare la prevalenza di prescrizione antibiotica nella popolazione pediatrica delle cure primarie nel Lazio; descrivere la distribuzione per classe di antibiotico; identificare le caratteristiche dei pediatri associate alla propensione a prescrivere antibiotici; individuare i percorsi per un miglioramento prescrittivo, in base a un uso razionale delle molecole.

## Metodi

Studio osservazionale retrospettivo. Popolazione: bambini di età 0-13 anni registrati nei database anagrafici delle ASL laziali al 31 dicembre 2014. La raccolta dei dati è avvenuta per tutto l'anno solare 2015 ed è stata confrontata con le prescrizioni degli anni 2007-2014 al fine di valutare il trend temporale. L'esposizione agli antibiotici è stata misurata attraverso la prevalenza di prescrizione, ossia il numero di persone ogni 100 individui che ricevono almeno una prescrizione nel periodo considerato. Sono state prese in esame tre classi di antibiotici: penicilline, macrolidi e cefalosporine. Sono state confrontate le caratteristiche dei prescrittori (pediatra vs medico di medicina generale; genere; età di specializzazione; organizzazione di cure: singolo, associazione, gruppo).

## Risultati

La popolazione pediatrica in esame è pari a 636.911 bambini, di cui 271.780 di età 0-5 anni (42.7%) e 365.131 di età 6-13 anni (57.3%). La prevalenza di prescrizione antibiotica nel 2015 è stata del 46% (58% nel gruppo 0-5 anni e 37% nel gruppo 6-13 anni) con una lieve ma significativa diminuzione di prescrizione rispetto ai precedenti tre anni ( $p < 0.001$  per il gruppo 0-13 anni e  $p < 0.001$  nel gruppo 0-5 anni rispettivamente) (**Figura**). Le penicilline sono il gruppo di antibiotici più prescritto con un trend in aumento dal 43 al 52%. Nello stesso periodo le cefalosporine sono passate dal 29 al 23% e i macrolidi dal 25 al 23%. Le cefalosporine sono più comunemente prescritte dai medici con elevata propensione prescrittiva ( $p < 0.001$ ). Nel gruppo 6-13 anni

la prevalenza di prescrizione è del 40 % per i medici di medicina generale rispetto al 35% dei pediatri. È presente una ampia variabilità (dal 30 al 62%) nella prevalenza di prescrizioni tra le 55 ASL laziali. Inoltre è presente una significativa variazione anche all'interno della stessa ASL ( $p < 0.001$ ); i medici con maggiore anzianità hanno la probabilità di prescrivere meno antibiotici ( $p < 0.001$ ).

## Conclusioni

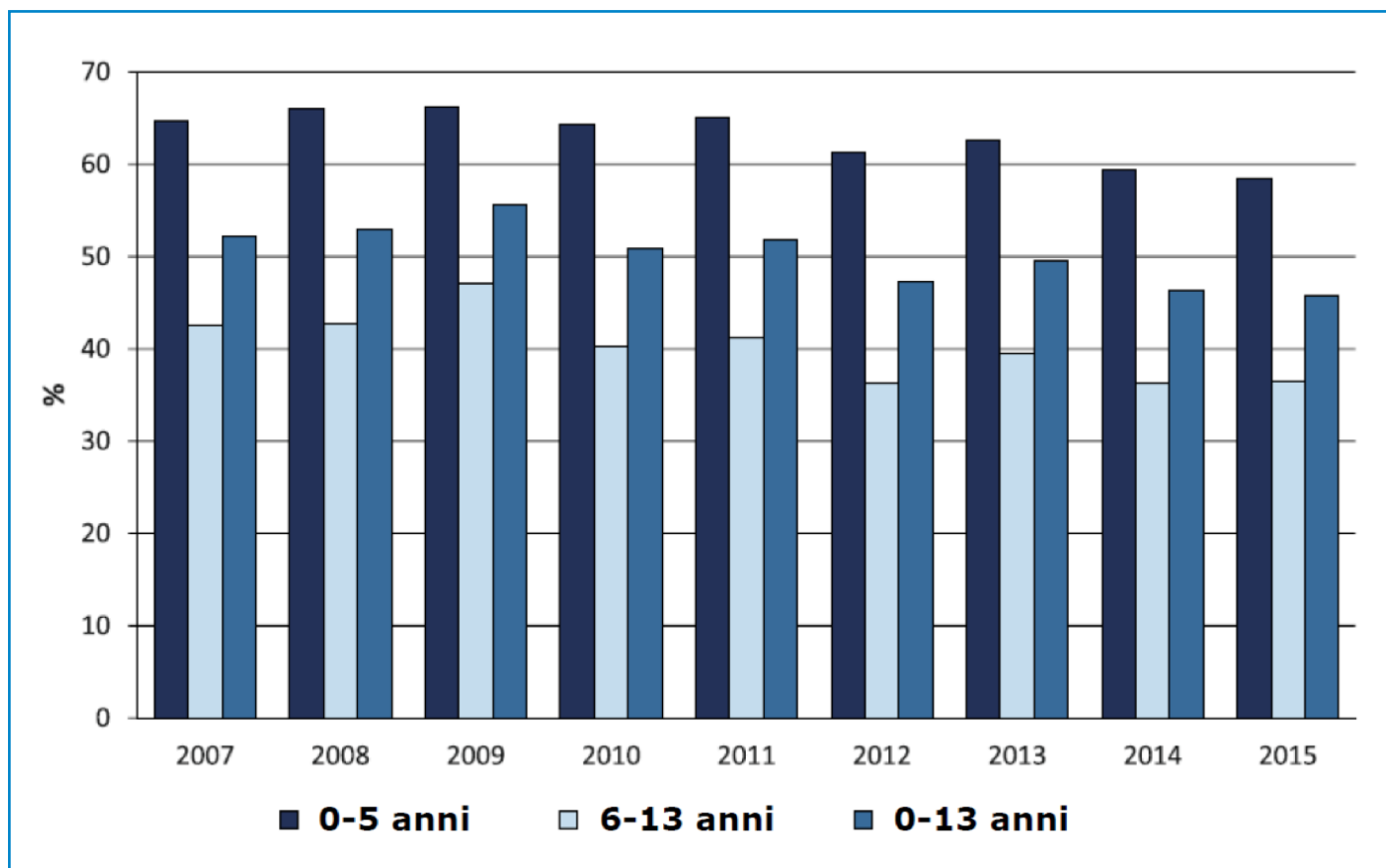
La prescrizione di antibiotici nelle cure primarie pediatriche in Lazio è molto più elevata che nel resto d'Europa. È presente inoltre un'ampia variabilità intraregionale che sottolinea la mancanza di un protocollo condiviso e rileva un problema nell'equità delle cure a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Sia i medici delle cure primarie che i manager delle ASL dovrebbero essere coinvolti in interventi di formazione su questo tema.

## Commento

La prevalenza di prescrizione antibiotica in età pediatrica in Italia secondo una rilevazione del 2006 è quasi 4 volte quella della Gran Bretagna (52 vs 14%) [1]. Uno studio comparativo europeo sulla popolazione pediatrica ha rilevato nel 2008 in Emilia-Romagna 0.95 prescrizioni/persona/anno vs 0.56 in Germania, 0.55 in Gran Bretagna, 0.48 in Danimarca e 0.29 in Paesi Bassi [2]. Uno studio comparativo su 6 nazioni nel periodo 2008-2012 ha rilevato in Italia una prescrizione/persona/anno nell'età 0-2 anni di 1.62 (regione Lazio) e 1.38 (rete Pedianet) vs 3.41 in Sud Corea, 1.55 in Spagna, 1.06 in USA, 1.04 in Germania e 0.45 in Norvegia [3]. In questo studio la prescrizione di penicillina come prima scelta è stata il 64.8% in Norvegia, 39.6% in Germania, 31.8 in USA, 25.3 in Spagna, 26.5% nella rete Pedianet, 9.8% in Sud Corea e 8.5% nel Lazio.

La regione Emilia-Romagna monitora costantemente dal 2006 l'uso degli antibiotici in età pediatrica attraverso un database amministrativo regionale. Nella popolazione 0-14 anni, il tasso di prescrizione è passato da 1.27/bambino/anno nel 2006 a 0.88 del 2016, con una discreta variabilità tra i diversi ambiti territoriali (0.74 nell'AUSL di Parma e 1.10 nell'AUSL di Forlì). Oltre alla riduzione della prevalenza prescrittiva si è assistito anche a un miglioramento nella scelta delle molecole utilizzate: il rapporto fra il numero di prescrizioni di amoxicillina rispetto a quelle

Figura. Prevalenza di prescrizione di antibiotici per gruppo di età e anno (2007-2015) nella regione Lazio (da: Di Martino M, et al. BMC Public Health. 2017;17(1):886)



di amoxicillina+acido clavulanico è passato da 0.8 a 1.2, anche se ancora lontano al rapporto uguale o superiore a 1.5, valore scelto dalla Regione come soglia per indicare una appropriatezza prescrittiva. I prescrittori più parsimoniosi sono anche quelli con maggiore anzianità di servizio [4-5].

Anche in Lombardia è stata analizzata la qualità prescrittiva valutando il consumo di amoxicillina come "prescrizione index" ossia come il primo antibiotico prescritto nei pazienti pediatrici escludendo i casi in cui il bambino nei due mesi precedenti avesse già eseguito una terapia antibiotica o fosse stato ricoverato, oppure visitato in Pronto Soccorso nei 15 giorni antecedenti la prescrizione. Nel 2011, secondo il database regionale, l'amoxicillina veniva scelta come primo antibiotico solo nel 23.6% dei bambini, con ampie variabilità (dal 7.9 al 46.3%) tra le diverse Aziende Socio Sanitarie Territoriali [6]. Il target del 50% della prescrizione index (definito dalla prevalenza di faringotonsilliti e otiti medie acute che, insieme, contano oltre il 50% delle infezioni richiedenti l'uso dell'antibiotico sistemico), era raggiunto solo dal 12.8% dei pediatri. Sorprendentemente un unico ambito territoriale, a nord-est di Milano, raggruppava la maggior parte dei pediatri virtuosi: il gruppo PeFAB, che già dal 2004 ha iniziato un percorso di formazione sulla appropriatezza prescrittiva [7]. Un analogo percorso di formazione è stato intrapreso dai pediatri della provincia di Reggio Emilia ed ha portato a un miglioramento prescrittivo soprattutto nel rapporto di prescrizioni amoxicillina vs amoxicillina + acido clavulanico che è risultato essere 3.1 vs 1.3 rispetto ai dati regionali nella popolazione 0-6 anni [5-8].

I numerosi dati riportati indicano che in Italia i pediatri delle cure primarie prescrivono una quantità eccessiva di antibiotici scegliendo spesso molecole di seconda scelta. Le conseguenze, ben conosciute, sono un aumento del rischio di resistenze batteriche e di possibili effetti collaterali, il mal utilizzo delle risorse sanitarie pubbliche e, non ultimo, l'inefficacia della terapia antibiotica nel caso di una patologia virale. A fronte di questi possibili danni, un antibiotico ad ampio spettro (come l'amoxicillina+acido clavulanico, una cefalosporina e un macrolide), inoltre, non migliora l'esito dell'infezione delle alte vie respiratorie - otite, faringite, sinusite - rispetto all'uso della semplice amoxicillina [9]. L'eccesso di prescrizione antibiotica, infine, conferma la convinzione nei genitori che per una infezione delle vie aeree è quasi sempre necessario il trattamento antibiotico sistemico, soprattutto nei genitori con scarsa alfabetizzazione alla salute [10].

I dati della regione Lazio indicano una lieve tendenza al miglioramento (Figura), ma questo dato non è sufficiente e nemmeno soddisfacente se consideriamo la lentezza del cambiamento e il gap rispetto alle altre nazioni europee. Quali sono le cause di questa insoddisfacente prestazione dei pediatri delle cure primarie in Italia? Potrebbe essere la difficoltà di diagnosticare le patologie che richiedono un trattamento antibiotico? Non dovrebbe essere così perché, nella stragrande maggioranza dei casi, si tratta di faringotonsilliti o otiti di semplice approccio ambulatoriale. Perché non si riesce a seguire le indicazioni delle linee guida di riferimento riguardo alla terapia di prima scelta? Non sappiamo dare una risposta motivata a questa domanda. In tutti gli studi effettuati (Lazio, Lombardia ed Emilia-Romagna), i pediatri più

giovani sono anche quelli con più elevata propensione a prescrivere. Un dato piuttosto sorprendente, che potrebbe essere spiegato dal fatto che le scuole universitarie di specializzazione in Pediatria diplomano specialisti preparati ad inserirsi in un ambiente ospedaliero, ma con poca formazione per operare in un ambiente di cure primarie.

Cosa si può fare per offrire cure eque a tutti i bambini? Di Martino e collaboratori segnalano la necessità di affrontare un percorso di formazione che preveda il coinvolgimento dei medici delle cure primarie e i dirigenti delle aziende sanitarie. Alla stessa conclusione pervengono sostanzialmente anche i ricercatori lombardi e l'esperienza reggiana. La formazione deve essere preceduta da una analisi degli indicatori raccolti in quel particolare distretto e deve coinvolgere tutti i medici e i responsabili delle cure primarie non solo come partecipanti, ma anche come conduttori della formazione in un percorso formativo alla pari. La formazione non dovrebbe essere disgiunta da un continuo monitoraggio dell'attività prescrittiva che possa portare a utili feedback al professionista e alla possibilità di programmare Audit clinici nel tempo [11-12]. L'azienda sanitaria locale/territoriale è chiamata in prima linea per progettare e organizzare questi eventi, chiedendo a tutti medici delle cure primarie la disponibilità a partecipare utilizzando, ad esempio, gli accordi integrativi aziendali: il medico non dovrebbe essere lasciato libero di partecipare a questi eventi formativi in quanto non è sempre in grado di scegliere un evento formativo secondo le sue reali necessità [13-14]. E se dall'alto non arriva nessuna proposta, allora dovrebbe essere compito di ogni pediatra di famiglia richiedere e progettare un intervento formativo con questi obiettivi.

Perché non utilizzare incentivi finanziari, previsti dal contratto con il SSN, per ridurre la prevalenza di prescrizione antibiotica e migliorarne la qualità? L'incentivo economico, il *Pay for Performance* del mondo anglosassone, anche se diffuso nei contratti dei medici delle cure primarie in diverse nazioni, non ha dato finora risultati apprezzabili [15-16], ma un recente studio svolto in Svezia ha osservato un discreto effetto dell'incentivo in denaro nella riduzione delle prescrizioni antibiotiche in età pediatrica da parte dei medici. Tuttavia, a una attenta lettura dell'intervento, l'incentivo finanziario era molto basso (0.05 – 1.2% degli emolumenti) e non veniva riscosso dal medico ma era aggiunto al budget dell'ambulatorio. Inoltre, l'effetto persisteva anche sospendendo l'incentivo. Nelle conclusioni, gli autori sostengono la necessità di altri fattori motivazionali, indipendenti dal denaro, che spingono il medico a modificare le proprie attitudini prescrittive [17].

In attesa di una scuola di specializzazione in pediatria che prepari i giovani pediatri ad affrontare con correttezza le più semplici malattie respiratorie del bambino oltre alle altre peculiarità delle cure primarie pediatriche, si potrebbe pensare anche di regolamentare gli eventi formativi sponsorizzati ai quali accedono i medici che hanno contratti con il SSN. Inoltre, le aziende sanitarie in ogni Regione dovrebbero rendere disponibili per i medici delle cure primarie eventi formativi ECM senza sponsor, che permettano il raggiungimento dei crediti formativi annuali. Infine, perché non pensare anche a un *Sunshine act* italiano, ossia a una legge che preveda un registro pubblico dove annualmente tutte le industrie del farmaco e dei dispositivi sanitari dichiarino quanto hanno speso per ogni singolo medico [18]? Un interven-

to che aiuterebbe il medico nell'analisi dei propri conflitti di interesse e, al contempo, rappresenterebbe un'opera di trasparenza verso la popolazione. Anche questo è un modo per lavorare allo scopo di raggiungere un'equità nelle cure per tutti i bambini.

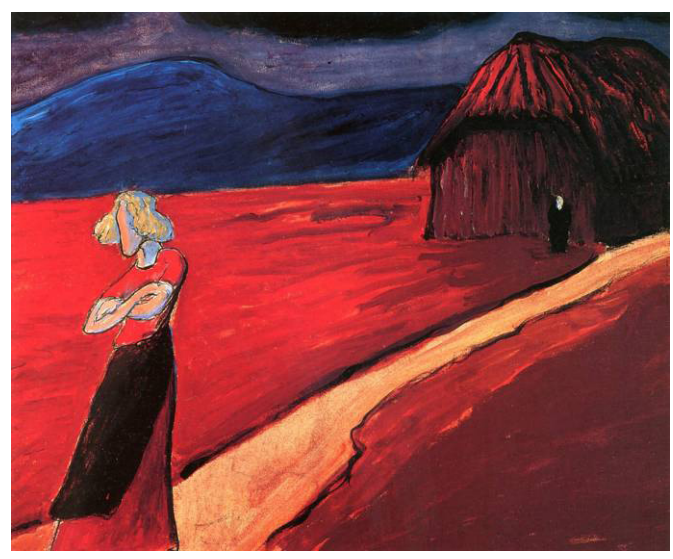
1. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):590-5
2. Holstiege J, Schink T, Molokhia M, et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14:174
3. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, et al. Antibiotic Use in Children - A Cross-National Analysis of 6 Countries. *J Pediatr*. 2017;182:239-244.e1
4. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R, et al. Uso di Antibiotici in Pediatria. Buone notizie dall'Emilia-Romagna. *Medico e Bambino* 2017;36:587-83
5. <http://salute.regione.emilia-romagna.it/siseps/proba>
6. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, et al. Assessing the quality of paediatric antibiotic prescribing by community paediatricians: a database analysis of prescribing in Lombardy. *BMJ Paediatrics Open* 2017;1(1):e000169
7. Piovani D, Clavenna A, Sequi M, et al. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):373-8
8. Manzotti R, Montanari R, Giorgi Rossi R, et al. Linee guida e antibiotici: un'esperienza territoriale di miglioramento a Reggio Emilia. *Medico e Bambino* 2017;36(4):229-236
9. Gerber JS, Ross RK, Bryan M, et al. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *JAMA*. 2017;318(23):2325-2336
10. Bert F, Gualano MR, Gili R, et al. Knowledge and attitudes towards the use of antibiotics in the paediatric age group: a multicenter survey in Italy. *Eur J Public Health*. 2017;27(3):506-512
11. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, et al. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2013;63(612):e445-54
12. Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, et al. Closing the Quality Gap: A Critical Analysis of Quality Improvement Strategies (Vol. 4: Antibiotic Prescribing Behavior). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006
13. Pisacane A, Continisio I. Come fare Educazione Continua in Medicina. Dalla individuazione dei fabbisogni alla valutazione degli eventi formativi. Roma 2007
14. Davis DA, Mazmanian PE, Fordis M, et al. Accuracy of physician self-assessment compared with observed measures of competence: a systematic review. *JAMA*. 2006;296(9):1094-102
15. Scott A, Sivey P, Ait Ouakrim D, et al. The effect of financial incentives on the quality of health care provided by primary care physicians. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD008451
16. Gleeson S, Kelleher K, Gardner W. Evaluating a Pay-for-Performance Program for Medicaid Children in an Accountable Care Organization. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):259-66
17. Ellegård LM, Dietrichson J, Anell A. Can pay-for-performance to primary care providers stimulate appropriate use of antibiotics? *Health Econ*. 2017 Jul 7 [Epub ahead of print]
18. Agrawal S, Brown D. The Physician Payments Sunshine Act--Two Years of the Open Payments Program. *N Engl J Med*. 2016;374(10):906-9

**Per corrispondenza**  
[costpan@tin.it](mailto:costpan@tin.it)



# Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte  
Impressioni di Patrizia Elli e Italo Marinelli



Marianne von Werefkin, *Atmosfera tragica*, 1910, tempera su carta incollata su cartone, 46,8x58,2 cm, Ascona (Svizzera), Comune di Ascona

Il quadro proposto è il risultato di una recente e improvvisa suggestione, la visita alla mostra *Kandinsky ->Cage. Musica e Spirituale nell'Arte*, allestita in questi mesi presso gli spazi di Palazzo Magnani a Reggio Emilia. Non tratterò di Kandinsky, come verrebbe subito naturale, ma di una pittrice che fa la sua comparsa in una delle sale centrali dell'esposizione, Marianne von Werefkin, presentata in questa cornice in tutte le sue valenze umane, artistiche e culturali. Marianne non è una sconosciuta, e a tal proposito piace ricordare che la prima importante monografica dedicata in Italia all'artista fu allestita proprio a Reggio Emilia nel 2001. Nata a Tula, in Lituania, nel 1860, in una famiglia dell'alta nobiltà russa, è stata allieva di Ilya Repin, uno dei principali pittori realisti della Russia del tempo. Siamo di fronte a una delle artiste più colte e interessanti a cavallo tra i due secoli scorsi, la cui opera è stata fondamentale per la nascita nel

1909 della "Nuova Associazione degli Artisti di Monaco" e in seguito del gruppo del Blaue Reiter (Cavaliere azzurro). La pittrice prende tuttavia una posizione coraggiosa e autonoma rispetto alle indicazioni di Vasilij Kandinsky e alla direzione che la sua arte sta intraprendendo; respinge l'arte astratta pura, propone modelli che si legano alla pittura francese, da Maurice Denis a Odilon Redon e, soprattutto, al potente esempio di Munch, in grado di costruire rapporti intensi e potenti fra immagine e tensione emotiva, trasfigurata in forti distorsioni e colori brillantissimi di valenza fortemente espressionista. "Tutte le forme della vita - scriverà - non hanno per me importanza se non quando esse coincidono perfettamente con il linguaggio dei colori e delle linee che mi sono necessarie». Le sue opere, soprattutto dagli anni dieci del Novecento, sono dunque rappresentazione dei sentimenti attraverso colori-simbolo e forme distorte, come il deserto di asfalto rosso di *Atmosfera tragica*, opera riuscita e matura del 1910. «Io credo che oltre all'apparenza del mondo e alle forme mutevoli, ci sia il mondo immutabile del riposo, della Verità, il mondo delle conciliazioni, in cui mi sento trascinata con tutta la mia anima [...] Ho lungamente cercato una lingua [...] con la quale potessi esprimere il mio amore e la mia fede. Attraverso le esigenze di un'educazione artistica tradizionale e sbagliata, attraverso il realismo del mio maestro Repin e l'eleganza dei miei maestri stranieri [...] sono arrivata infine alla coscienza che nella mia anima, accanto al mio amore e alla mia fede, vivono linee e colori del tutto identici, e che i movimenti e le combinazioni di queste linee e colori possono rendere l'essenza del mio io dualista nel modo il più fedele. Da questa presa di coscienza si risvegliava in me il vero pittore: io cessavo di pensare in simboli di parole, ma pensavo esclusivamente in simboli di linee e di colori» (Marianne Werefkin). Quanto le sue intuizioni culturali fossero moderne e lungimiranti emerge anche dalla lettura di *Lettres à un inconnu (Lettere a uno sconosciuto)*, struggente diario in cui confida a un immaginario interlocutore la specificità del suo linguaggio artistico e la sua aspirazione verso un'arte che riconcili il singolo col mondo. In seguito allo scoppio della guerra la pittrice si recò insieme a Jawlensky in Svizzera. Morì ad Ascona nel 1938. "Ascona - aveva scritto - mi ha insegnato a non disprezzare niente di ciò che è umano, ad amare allo stesso modo l'immensa fortuna della creatività e la miseria dell'esistenza materiale, e a portarla in me come un tesoro dell'anima".

Cristina Casoli  
ccasol@tin.it

## Cosa ho visto, cosa ho sentito

Un'esplosione di colori dove prevale il rosso che, per me, è il colore delle passioni. La figura femminile in primo piano, sebbene senza volto, emana ed esprime forti sentimenti. Lei stessa in rosso, come gran parte del paesaggio circostante, non si confonde nel deserto che la circonda, anzi spicca e sembra quasi essere lei la fonte di tanto colore, di tanta tensione. Rosso il deserto, rossa la donna, rossa la capanna a lei unita da un sentiero. Una capanna senza finestre con un piccolo uomo anch'egli senza volto, ma che posso immaginare con le braccia dietro la schiena guardare impotente la donna allontanarsi. In realtà la donna è ferma sulla strada a braccia conserte, un po' curva, con un misto di tristezza e rabbia e forse in attesa di qualcosa che non avverrà. Quasi ad arginare questi forti sentimenti, sullo sfondo, il blu delle montagne, un colore freddo in netto contrasto con l'ardente rosso. Cosa ho sentito? Dal punto di vista pittorico, forte l'influenza di Munch. Il dipinto è una rappresentazione simbolica che rimanda ad altre immagini e sentimenti. Cosa è successo tra l'uomo sullo sfondo e la donna? Emotivamente ho sentito l'atmosfera tragica del titolo del dipinto simbolizzata dal senso di separazione, di solitudine, di questa donna che è in grado di improntare di sé il mondo circostante e alla quale, proprio per questo, occorrono spazi che la piccola capanna, per me simbolo della casa e della famiglia, non può offrire e orizzonti di nuove visioni ed esperienze simbolicamente preclusi dall'assenza di finestre. E infine l'uomo così piccolo sullo sfondo, non al suo fianco ma parte di quanto la donna ha lasciato e incapace di modificare quanto sta accadendo.

Patrizia Elli  
patriel52@gmail.com

La donna non ha un volto. O meglio non ha occhi, naso, bocca. Il suo profilo è allungato, ha il capo incassato tra le spalle, porta un grembiule da casalinga o da contadina. Per lei parlano le braccia incrociate che raccontano di una chiusura in se stessa, di un rifiuto, di un distacco incolmabile. L'uomo, perché quella macchia nera davanti una casa, o forse un pagliaio, non può che essere un uomo, è lontano, impotente, rassegnato. Forse ha le mani in tasca. Guarda da lontano una donna che gli volge le spalle e non vuole girarsi. Non si girerà. Forse lui la sta aspettando ma non ha parole o messaggi per richiamarla. Tra loro si sono accumulati troppo rancore, troppa rabbia, troppo risentimento. Non una tragedia, non un tradimento. Niente di eclatante probabilmente. Semplicemente, forse, una quotidianità che lei ha sopportato troppo a lungo e che rifiuta da oggi e per sempre. Una vita che le ha fatto perdere ogni identità, lasciandole solo la possibilità di una ribellione impotente e muta. Lei non urla, non si disperava. Ma è ferma. Non cammina, non si allontana. Tra lei e l'uomo c'è una distanza incolmabile, però non ha vie di fuga. Il legame non si spezzerà. Siamo all'aperto ma l'ambiente è ugualmente claustrofobico. I colori sono stravolti, irreali. La strada, se è veramente una strada o invece un fiume in secca che si allarga e aumenta la distanza tra i due. Non c'è un albero, non c'è natura. Lui non troverà la forza di inseguirla, sa che sarebbe inutile e lei non tornerà indietro. È un distacco definitivo. Ma incompleto. Io mi sono sentito come la macchia nera. A lui la donna volge le spalle, a me offre un volto senza identità. Non c'è nessuna possibilità di relazione o di comprensione. Non saprò mai cosa è successo tra loro e dentro di loro, ma spero che non capiti a me. A me piacciono i prati verdi ed i cieli azzurri.

Italo Marinelli  
italomarinelli@gmail.com

Ho appena terminato di leggere Guerra e Pace e il dipinto "Atmosfera tragica" di Marianne von Werefkin, unitamente alla figura di questa pittrice, hanno inevitabilmente amplificato dentro di me una serie di suggestioni e immagini nate dalla lettura del capolavoro di Tolstoj, scritto e ambientato in un contesto storico in parte simile a quello del dipinto e della sua autrice. Nel quadro ho rivisto il dolore provocato da un distacco dalle proprie radici, dalle proprie origini, dai propri affetti, un distacco il più delle volte non voluto ma piuttosto subito come qualcosa di ineluttabile (e quanto ineluttabile appare il destino in tante pagine di Tolstoj). Tale distacco appare nel dipinto particolarmente violento, segnato dal rosso del terreno simile a una colata di sangue, dal cielo plumbeo e dall'inquietante blu scuro delle colline: distacco in cui i volti senza espressione e anonimi, la lontananza tra le due figure e le braccia conserte della figura in primo piano sembrano rimarcare con crudo realismo la rinuncia ad un benchè minimo tentativo di comunicazione, di rapporto (Nastasa ed il principe Andrej vivono in molte pagine del romanzo di Tolstoj di questa apparentemente definitiva e dolorosa incomunicabilità). Rimane, nella tragicità dell'immagine del quadro, una strada, meglio forse un solco ma neanche troppo tortuoso, che collega i due personaggi, come a richiamare una ultima insondabile possibilità che possa riaccadere l'imprevisto (in Guerra e Pace è un continuo riannodarsi di fili spezzati, di vicende apparen-

temente inconciliabili che ritrovano inaspettatamente armonia e pace). A commento del dipinto avverto quanto importante possa essere, nella vicenda umana, la disillusione per ciò che poteva essere e non è stato, per una speranza su cui si è puntato tutto ma che viene inesorabilmente delusa: può essere in gioco una relazione affettiva, un traguardo professionale, una ricerca scientifica, il rapporto con i propri figli e chissà che altro. In certi momenti della vita tutto può sembrare perduto, definitivamente perso, senza ragionevole speranza di cambiamento: eppure la realtà insegna che può sempre riaccadere un imprevisto che riapre i giochi, che è possibile rincontrare una strada su cui camminare e, a volte, su cui poter tornare: condizione perché questo succeda è che uno abbia il coraggio e la libertà di essere se stesso, cosciente del proprio volto, della propria identità e dei propri limiti, tutti aspetti da non censurare ma da accettare e valorizzare come risorse su cui investire. Guerra e Pace, così è anche per ciascuno di noi: un continuo riemergere, in mezzo ai tanti drammi e conflitti interiori ed esteriori che la vita riserva, della possibilità di ripartire, di ripercorrere un cammino che rimane misteriosamente sempre aperto.

Alberto Marsciani  
marsciani@yahoo.it

## Tabiano XXVII: "VISSI D'ARTE" 16-17 febbraio 2018

### Venerdì 16 febbraio

**8.45 PEDIATRIA QUOTIDIANA 1**  
moderano Egidio Barbi, Leopoldo Peratoner

**Il caso dello specializzando**  
Farmacologia in ambulatorio  
Federico Marchetti

**Vere e false novità in allergologia pediatrica**  
Laura Badina

**Bambini un po'storti**  
Marco Carbone

**Transaminasi alte e fegato grosso: partiamo dall'ABC**  
Giuseppe Maggiore

**11.30 Caffè**

**12.00 SESSIONI PARALLELE**  
Diagnostica molecolare delle allergie: cosa deve sapere il pediatra  
Laura Badina

**Ortopedia**  
Marco Carbone

**Epatite autoimmune: quando pensarci?**  
Giuseppe Maggiore

**Farmacoterapia**  
Federico Marchetti

**13.00 Pranzo**

**14.30 ABBECEDARIO**  
Vedi alla lettera E  
Leopoldo Peratoner

**15.00 NPI X PDF: DA ZERO A TRE ANNI**  
moderano Francesco Ciotti, Angelo Spataro

**Il caso dello specializzando**  
La genitorialità ordinaria: il ruolo della relazione precoce nello sviluppo del bambino  
Rosario Montiroso

**I segnali d'allarme dei disturbi funzionali**  
Catherine Hamon

**Classificazione dei disturbi psichiatrici**  
Filippo Muratori

**17.00 LIBER SCRIPTUS**  
Middlesex di J. Eugenides  
Costantino Panza

**17.30 tè e pasticcini**

**18.00 – 19.00 SESSIONI PARALLELE**  
Casi clinici  
Filippo Muratori

**L'alimentazione complementare vista dal pediatra e dal NPI**  
Catherine Hamon, Maurizio Iaia

**Valutare la relazione genitore-bambino: la procedura PICCOLO**  
Rosario Montiroso

**I poster a voce degli specializzandi**  
Carlo Caffarelli, Lorenzo Iughetti

**20 Cena musicale**  
Vittorio Canepa, Mario Zecca

### Sabato 17 febbraio

**8.00 I poster a voce degli specializzandi (fuori ECM)**

Giuseppe Maggiore, Egidio Barbi

**8.30 PEDIATRIA QUOTIDIANA 2**  
moderano Aldo Agnetti, Federica Zanetto

**Il caso dello specializzando**  
La seconda lingua  
Giorgio Tamburlini

**Un cuore matto**  
Gabriele Bronzetti

**Linfonodi più malati che sani**  
Egidio Barbi

**L'emocromo per la diagnosi e il follow-up delle emopatie del bambino**  
Andrea Pession

**Adolescenti, atto secondo**  
Gian Carlo Biasini

**Premiazione specializzandi**  
**11.15 Caffè**

**11.40 TAVOLA ROTONDA**  
modera Leopoldo Peratoner

**Vacciniamoli**  
Rosario Cavallo, Massimo Farneti, Monica Pierattelli

**13.00 Saluti**

PER INFO E ISCRIZIONI

Segreteria organizzativa – Grand Hotel Terme Astro

Tel. 0524 565523 - Fax 0524 565497 - info@grandhoteltermeastro.it

FaD 2018

[www.acp.it](http://www.acp.it)

# QACP

- ✓ La sepsi e lo shock settico in età pediatrica: cosa deve sapere il pediatra  
*M. Sarno, F. Rosanio, P. Siani*
- ✓ Comunicazione di diagnosi difficile... ma non solo  
*M. Jankovic, M. Gangemi*
- ✓ I sanguinamenti del tratto gastrointestinale  
*M. Fornaro, E. Valletta*
- ✓ Le deformità del rachide dell'adolescente: l'approccio del pediatra  
*C. Zoccali, J. Baldi*
- ✓ La sindrome metabolica in età pediatrica: quando sospettarla, come intervenire  
*A. Marsciani, A. Pedini*
- ✓ La bronchiolite  
*L. De Seta, F. De Seta*

• **Qualità elevata**  
**... senza sponsor**

- **Problematicità**
- **Interattività**
- **Messa in pratica**

**18**  
ECM\*