

In questo numero:

Novembre - Dicembre 2018 / Vol. 25 n.6

[Newsletter pediatrica pag. n.2](#)

La carie severa nella prima infanzia è associata alla combinazione di anemia sideropenica e deficit di vitamina D. Studio caso-controllo

[Documenti pag. d.3](#)

Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia 2017– Ministero della salute

[Ambiente & Salute pag. a&s.1](#)

Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (2° parte)

[L'articolo del mese pag. am.1](#)

L'uso del paracadute non presenta prove di efficacia: da proscrivere? Un RCT natalizio del BMJ

[Narrare l'immagine pag. ni.1](#)

Felice Casorati, *Persone*, 1910



Felice Casorati, Persone, 1910 (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Ospedalizzazione dei bambini pretermine con pertosse nel contesto di un programma di vaccinazione materna in Inghilterra
- n.2 La carie severa nella prima infanzia è associata alla combinazione di anemia sideropenica e deficit di vitamina D. Studio caso-controllo
- n.3 Ossigenoterapia ad alto flusso nelle bronchioliti: meglio tardi che mai. Un RCT multicentrico
- n.4 Drepanocitosi e malattia invasiva da pneumococco: il vaccino 13-valente non basta. Uno studio di coorte
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate novembre-dicembre 2018

Documenti

- d.1 Percorso per le donne che subiscono violenza: le linee guida nazionali
Commento a cura di Maria Grazia Apollonio
- d.2 Linee guide WHO 2017 per protezione, promozione e sostegno dell'allattamento al seno: a che punto è l'iniziativa dei Baby Friendly Hospital Initiative?
Commento a cura di Simona Di Mario
- d.3 Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia 2017- Ministero della salute
Commento a cura di Laura Strohmer

Ambiente & Salute

- a&s.1 Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (2° parte)

L' Articolo del Mese

- am.1 L'uso del paracadute non presenta prove di efficacia: da proscrivere? Un RCT natalizio del BMJ
Commento a cura di Roberto Buzzetti

Narrare l'immagine

- ni.1 Felice Casorati, Persone, 1910
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di C. Guidoni e G. Tamburlini

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

Redazione

redazione@quaderniacp.it

Electronic pages Quaderni ACP index (number 6, 2018)

ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Hospitalization of preterms with pertussis in the context of a maternal vaccination program in England
- n.2 Severe tooth decay in early childhood is associated to the combination of iron deficiency anemia and vitamin D deficiency.
Case-control study
- n.3 High flow oxygen therapy in bronchiolitis: better late than never.
A multicentric RCT
- n.4 Sickle cell disease and invasive pneumococcal disease: the 13-valent vaccine is not sufficient. A cohort study
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions November-December 2018

Documents

- d.1 Path for women who suffer violence: national guidelines
Comment by Maria Grazia Apollonio
- d.2 WHO 2017 guidelines for the protection, promotion and support of breastfeeding: at what point is the initiative of the Baby Friendly Hospital Initiative?
Comment by Simona Di Mario
- d.3 Clinical recommendations in odontostomatology 2017 -
Departement of health
Comment by Laura Strohmer

Environment & Health

- a&s.1 Mercury toxicity: from the Minamata lesson to individual genetic susceptibility studies (2st part)

Article of the month

- am.1 The use of the parachute is not evidence of effectiveness: to be proscribed? A Christmas RCT of the BMJ

Telling the image

- ni.1 Felice Casorati, Persone, 1910
Description by Cristina Casoli
Impression of C. Guidoni and G. Tamburlini

Ospedalizzazione dei bambini pretermine con pertosse nel contesto di un programma di vaccinazione materna in Inghilterra

Byrne L, Campbell H, Andrews N, et al.

Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England

Arch Dis Child. 2018;103(3):224-229

A fronte delle recenti epidemie di pertosse molti paesi industrializzati hanno introdotto la vaccinazione materna in gravidanza; nel Regno Unito questo programma è stato avviato nel 2012 con offerta della vaccinazione a partire dalla 28a settimana di gestazione. Il programma è stato mantenuto negli anni successivi e da aprile 2016 è stata modificata l'epoca della vaccinazione, tra le 20 e le 32 settimane per aumentarne la fruibilità. Gli autori di questo studio, partendo dall'ipotesi che i pretermine siano a maggior rischio di pertosse grave, e che i pretermine nati da madri vaccinate siano anche a maggior rischio di contrarre la pertosse prima di essere sottoposti a immunizzazione primaria rispetto ai nati a termine, hanno esaminato i dati del sistema di sorveglianza implementato che ha raccolto i casi con conferma di laboratorio. Sono stati studiati 1.716 bambini di età inferiore a 60 giorni (prima della vaccinazione primaria) con diagnosi di pertosse ricoverati in Inghilterra dal 1.4.2009 al 31.3.2016. I bambini pretermine sono risultati over-rappresentati tra i casi ospedalizzati per pertosse ed hanno beneficiato meno del programma di vaccinazione prenatale in Inghilterra. Secondo gli autori la causa è da riferire alla ridotta opportunità per la vaccinazione materna, tuttavia dall'analisi della letteratura non emergono indicazioni a favore di un anticipo della vaccinazione materna prima della 28° settimana di gestazione.

Hospitalization of preterms with pertussis in the context of a maternal vaccination program in England

Due to the recent pertussis epidemics, many industrialized countries have introduced maternal vaccination during pregnancy; in the United Kingdom this program was launched in 2012 with the vaccination offer starting from the 28th week of gestation. The program has been active and, from April 2016, in order to increase its usability, the vaccination offer has been extended between the 20th and 32th week of gestation. The authors of this study, starting from the hypothesis that preterms are at greater risk of severe pertussis, and that preterms born from vaccinated mothers are also at greater risk of contracting pertussis before being subjected to primary immunization compared to those born at term, examined data from the implemented surveillance system that collected cases with laboratory confirmation. 1.716 children of 60 days of age or under (prior to primary vaccination) diagnosed with pertussis and hospitalized in England from 1.4.2009 to 31.3.2016 have been studied. Preterms were over-represented among hospitalized pertussis cases and benefited less from the prenatal vaccination program in England. According to the authors, the cause is related to the

reduced opportunity for maternal vaccination, however, a review of literature does not show indications for a maternal vaccination before the 28th week of gestation.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale retrospettivo che intende valutare se i bambini nati pretermine hanno un aumentato rischio di contrarre infezione da pertosse e se questo aumenta in seguito all'introduzione della vaccinazione per la pertosse nelle madri in Inghilterra; contemporaneamente vengono esaminate le caratteristiche dei bambini con malattia più grave.

Popolazione

Tutti i 1.716 bambini di età inferiore a 60 giorni (prima della vaccinazione primaria) con diagnosi di pertosse secondo codifica ICD 10 (A37) ricoverati in Inghilterra dal 1.04.2009 al 31.3.2016. I dati utilizzati provenienti da Hospital Episode Statistic (HES), che comprende tutti i ricoveri degli ospedali del Servizio Sanitario inglese, includevano: durata del ricovero, gruppo di età, età gestazionale alla nascita, codice diagnostico, ricovero in Terapia Intensiva, trattamenti specialistici, sesso ed etnia. Sono stati definiti pretermine i nati < 37° settimana gestazionale (SG), a termine i nati > 36° SG. Per i nati dall'ottobre 2012 è stato valutato inoltre lo stato di vaccinazione anti pertosse delle madri. Dal 01.10.2012 al 31.03.2016 viene aumentata la sorveglianza usando conferma laboratoristica per diagnosi di pertosse; inoltre viene valutato lo stato di vaccinazione delle madri e l'età gestazionale della vaccinazione. Per valutare le differenze nella proporzione dei casi pretermine attesi e osservati sono stati usati come dato di comparazione i nati vivi dal 2013 al 2014 registrati dall'Office for National Statistics (ONS). Sono state confrontate le caratteristiche dei casi nati prima e dopo il programma vaccinale materno e tra i bambini pretermine e i nati a termine.

Intervento

Vaccinazione anti pertosse nella madre in gravidanza offerta alla 28° settimana di gestazione dall'ottobre 2012.

Outcome/Esiti

Valutare se i nati prematuri, rispetto a quelli a termine, hanno un rischio aumentato di contrarre la pertosse nei primi 2 mesi, le caratteristiche dei bambini con malattia più grave e l'impatto della vaccinazione materna sull'andamento dei ricoveri.

Tempo

Dal 01/04/2009 al 31/03/2016.

Risultati principali

Dal 1.04.2009 al 31.03.2016 sono stati ricoverati con codice per pertosse 1.716 bambini (1.130 prima del programma vaccinale e 586 dopo il programma vaccinale). Per 1.309 casi (76.3%) era conosciuta l'età gestazionale e, di questi, 139 (10.6%) erano pretermine, valore maggiore rispetto alla popolazione stimata (7.4%). Complessivamente 586 casi (34.1%) erano figli di madri eligibili per la vaccinazione. Si è avuto un incremento della percentuale dei bambini pretermine ospedalizzati nel corso dell'implementazione del programma vaccinale passando da 9.8% (83/847) prima del programma vaccinale a 12.1% (59/462) dopo, dato statisticamente significativo. Nei 277/586 casi con diagnosi di pertosse validata sono state eseguite ulteriori analisi; lo stato vaccinale materno era noto per 252/277 casi e l'età gestazionale per 258/277 casi. In totale 59 madri (23.4%) erano state vaccinate (almeno 7 giorni prima del parto), il 26.1% per i nati a termine e il 14% per i pretermine ($p=0.092$). Sulla base delle date di vaccinazione disponibili l'85.7% delle madri dei bambini a termine (36/42) è stata vaccinata tra le 28 e le 32 settimane. I bambini pretermine ospedalizzati con diagnosi di pertosse, rispetto ai bambini nati a termine, avevano codici diagnostici aggiuntivi per patologia respiratoria, la maggior parte dovute a virus respiratorio sinciziale e Haemophilus influenzae. Dei 18 casi ricoverati in terapia intensiva (7.9%) 10 erano bambini pretermine. Nell'analisi multivariata la durata del ricovero è risultata maggiore nei prematuri e nei bambini con diagnosi aggiuntive di patologia respiratoria. Ci furono 13 decessi (5.7%): 11 di questi bambini erano nati da madri non vaccinate, per 1 la madre era stata vaccinata 8 giorni prima della nascita e per un altro < 7 giorni prima della nascita; 5 erano pretermine (38.5%) ed 11 (84.6%) erano femmine.

Conclusioni

I neonati pretermine sono over-rappresentati tra i casi ospedalizzati per pertosse e hanno beneficiato poco del programma di vaccinazione materna in Inghilterra a causa della ridotta finestra di opportunità.

Altri studi sull'argomento

Una review di 15 articoli (selezionati al 16 maggio 2016 dalle banche dati Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase e OpenGrey) riferiti a 203.835 coppie madre-bambino da Stati Uniti, Gran Bretagna, Belgio, Israele e Vietnam rileva che le vaccinazioni somministrate a 19 – 37 SG si associano a livelli anticorpali significativamente elevati sia nelle madri che nei loro neonati alla nascita rispetto al gruppo placebo o non vaccinato. Tuttavia manca una evidenza robusta che dimostri che questi anticorpi possano anche ridurre l'incidenza

di pertosse nei bambini (un RCT, $n = 48$, nessuna incidenza in alcun gruppo) e di complicanze gravi correlate alla pertosse (uno studio osservazionale) o la mortalità (nessuno studio). Tuttavia non c'è nemmeno evidenza di aumentato rischio di complicanze gravi correlate alla somministrazione del vaccino in gravidanza. Gli autori concludono che la vaccinazione materna nelle ultime settimane di gravidanza dovrebbe essere ancora sostenuta in attesa che ulteriori studi migliorino le conoscenze e rafforzino le evidenze di efficacia e sicurezza [1]. Sukumaran et al. hanno valutato con uno studio caso controllo su 413.034 nati vivi inclusi nel Vaccine Safety Datalink dal 2004 al 2014, se la vaccinazione Tdap e anti-influenzale alla madre aumenti il rischio di ospedalizzazione o morte del bambino nei primi 6 mesi di vita. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra la vaccinazione in gravidanza e il rischio di ricovero o morte del bambino nei primi 6 mesi, a sostegno della sicurezza delle attuali raccomandazioni su queste vaccinazioni in gravidanza [2]. Un altro studio di popolazione svolto in Nuova Zelanda, dove la vaccinazione Tdap in gravidanza è offerta dal 2013 nell'ambito di un programma nazionale, ha valutato la sicurezza della somministrazione tra le 28 e le 38 SG: in una coorte di 68.550 donne eligibili nel 2013, 8.178 (11.9%) sono state vaccinate e 60.372 (88.1%) non vaccinate. L'uso di Tdap in gravidanza non è risultato associato con un aumento nel tasso di parto prematuro, pre-eclampsia, ipertensione gestazionale, ritardo di crescita fetale o emorragia postparto. Anche gli esiti secondari valutati non sono risultati aumentati. Lo studio fornisce ulteriori prove sulla sicurezza della somministrazione di Tdap in gravidanza [3]. Uno studio RCT multicentrico ha misurato sicurezza e immunogenicità di Tdap in gravidanza (273 donne) e gli effetti sulla risposta immune dei bambini (261) alla vaccinazione primaria a 2, 4, 6 mesi e alla dose booster a 12 mesi. La frequenza degli effetti avversi è risultata simile nei due gruppi. I bambini delle donne vaccinate presentavano livelli anticorpali significativamente più elevati alla nascita e a 2 mesi, ma significativamente ridotti per tutti gli antigeni a 6-7 mesi, dopo il ciclo vaccinale primario, rispetto ai figli di madri non vaccinate [4]. Uno studio nazionale di coorte su donne che hanno partorito negli anni 2010 – 2014 e sui loro bambini (675.167 diadi) si è posto l'obiettivo di esaminare l'efficacia clinica del vaccino Tdap prenatale, e se questa variasse in funzione dell'età gestazionale al momento dell'immunizzazione. Tra i figli delle madri vaccinate il tasso di pertosse è risultato inferiore del 43% (hazard ratio=0.57, IC 95% 0.35, 0.92) rispetto ai figli di donne non vaccinate nel periodo prenatale o nel post parto. Questa riduzione si è osservata per tutte le definizioni di pertosse (hazard ratio per i soli casi ricoverati = 0.32, IC 95% 0.11, 0.91). I tassi di pertosse sono risultati inferiori nei figli di madri vaccinate nel terzo trimestre. I bambini le cui madri avevano ricevuto Tdap a un'età gestazionale < 27 settimane non hanno presentato una riduzione dei tassi di pertosse (hazard ratio=1.10, IC 95% 0.54, 2.25). Secondo gli autori questi risultati non supportano eventuali modifiche al timing attualmente raccomandato per la somministrazione del vaccino Tdap in gravidanza [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Si conferma la validità della vaccinazione anti-pertosse in gravidanza, sottolineando la raccomandazione che il vaccino sia somministrato fin dalla 20° settimana di gravidanza ottimizzando così la protezione anche per i bambini pretermine.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: l'argomento è attuale e di sicuro interesse, lo studio di buona qualità. La definizione di prematurità è approssimativa. I casi di pertosse validati con sierologia o follow-up clinico sono una minoranza rispetto alla totalità dei casi inclusi, evidenziando i limiti del sistema di sorveglianza. Non sono stati analizzati altri fattori che potrebbero aver contribuito al declino dei casi ospedalizzati dopo il 2012. Sarebbe stato utile conoscere il tasso di vaccinazione nella popolazione generale di gravide per un confronto con il campione analizzato.

Esiti: rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Trasferibilità

Popolazione studiata: attinente alla nostra realtà.

Tipo di intervento: il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prevede l'offerta gratuita del vaccino Tdap per le donne, al terzo trimestre di ogni gravidanza (idealmente 28° SG). Sarà da valutare l'opportunità di anticipare l'offerta alla 20°SG. Non ci sono dati relativi all'adesione alla vaccinazione, che necessiterebbe di un intervento di promozione specifica.

1. Furuta M, Sin J, Ng ESW, et al. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):390.

2. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO et al. Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. *Pediatrics*. 2018;141(3). pii: e20173310.

3. Griffin JB, Yu L, Watson D et al. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine*. 2018;36(34):5173-5179.

4. Halperin SA, Langley JM., Ye L, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1063-1071.

5. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):159-166.

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.

La carie severa nella prima infanzia può essere associata alla combinazione di anemia sideropenica e deficit di vitamina D. Studio caso-controllo

Deane S, Schroth RJ, Sharma A et al.

Combined deficiencies of 25-hydroxyvitamin D and anemia in preschool children with severe early childhood caries: A case-control study

Paediatr Child Health. 2018;23(3):e40-e45

La carie da biberon (o carie della prima infanzia o early childhood caries - ECC) è una manifestazione particolarmente severa e rapidamente distruttiva della patologia cariosa, correlata all'uso prolungato del biberon contenente liquidi zuccherati o latte, soprattutto nelle ore notturne. Si accompagna a dolore, disturbi del sonno, alterate abitudini alimentari, è gravata da complicanze e necessita spesso di trattamenti in anestesia generale. Tra i fattori di rischio noti è rilevante lo stato socio-economico. Questo studio, analizzando i dati precedentemente pubblicati di una casistica di 144 bambini con carie grave precoce e di un gruppo controllo libero da carie, ha documentato che l'associazione basso livello di emoglobina/carenza di ferro/anemia da carenza di ferro e deficit di vitamina D è più frequente nei bambini con carie. Al di là della significatività clinica dei dati, sia per i valori cut-off degli esami, che per le piccole dimensioni del campione, emerge l'importanza di indagare le abitudini alimentari riguardo l'apporto di ferro, vitamina D, calcio, specialmente nelle situazioni di basso livello socio-economico.

Severe tooth decay in early childhood is associated to the combination of iron deficiency anemia and vitamin D deficiency. Case-control study

Bottle caries (or early childhood caries - ECC) is a particularly severe and rapidly destructive manifestation of the carious pathology, related to a prolonged use of bottle containing sugared liquids or milk, especially at night. It is accompanied by pain, sleep disorders, altered eating habits, and burdened by complications; it often requires treatments under general anesthesia. Among the known risk factors, the socio-economic status is relevant. This study, analyzing the previously published data regarding 144 children with severe premature caries and a control group free of caries, has documented that the association of a low hemoglobin level, iron deficiency anemia and Vitamin D deficiency is more common in children with caries. Beyond the clinical significance of the data, both for the cut-off values of the tests and for the small sample size, investigating eating habits regarding iron, vitamin D and calcium intake, especially in low socio-economic situations seems important, especially in low socio economic status situations.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Nuova analisi di uno studio caso-controllo cross-sectional precedentemente pubblicato il cui obiettivo primario è di valutare

se nei bambini con carie grave in età prescolare (S-ECC) ci sia una maggiore prevalenza di anemia insieme a bassi livelli sierici di vitamina D. Obiettivi secondari: definire i meccanismi alla base dell'incremento del PTH nei bambini con S-ECC precedentemente riportato e valutare se c'è una differenza di prevalenza della associazione fra bassi livelli di ferritina e vitamina D fra i due gruppi.

Popolazione

Bambini di età < 72 mesi (età media 40.8 +/-14.1 mesi). Casi: 144 bambini con grave carie dentale coinvolgente denti decidui multipli che necessitava di chirurgia riabilitativa in anestesia generale sono stati reclutati dal Misericordia Hospital di Winnipeg (Canada) in occasione di un intervento odontoiatrico. Controlli: 122 bambini sani senza carie, arruolati tramite campagna pubblicitaria e sottoposti a valutazione odontoiatrica, per verificare l'assenza di carie. Al momento dell'arruolamento è stato somministrato un questionario ai genitori riguardo la gravidanza, la perinatalità, la salute generale ed orale, il reddito familiare, le abitudini alimentari; in particolare era considerata adeguata un'assunzione di latte di almeno 5 bicchieri (250 ml) la settimana.

Esposizione

Carie grave precoce, cioè comparsa prima dei 6 anni, che necessita spesso di trattamenti in anestesia generale e spesso si accompagna a dolore, disturbi del sonno, disturbi del comportamento e alterate abitudini alimentari.

Outcome/Esiti

In tutti i bambini sono stati valutati i valori sierici di: emoglobina, ferritina, calcio, 25(OH)D, PTH. La carenza di ferro viene definita come associazione tra un valore di emoglobina < 110 mg/L e di ferritinemia < 45 pmol/L. L'anemia da carenza di ferro è stata definita dalla riduzione di due su tre parametri: emoglobina, ferritina e/o MCV < 75 fL; mentre la carenza di vitamina D è definita da un dosaggio di 25(OH)D < 50 nmol/L e un eccesso di PTH un dosaggio > 5.5 pmol/L.

Tempo

I dati sono stati raccolti fra ottobre 2009 e agosto 2011.

Risultati principali

Il gruppo di bambini con carie ha presentato più frequentemente

rispetto al gruppo controllo un più basso livello di vitamina D, di emoglobina, di ferritina e un quadro di anemia ferro-carezionale e un più alto livello di PTH. Inoltre in questo gruppo è significativamente più marcata la presenza contemporanea di deficit di vitamina D e anemia ferropriva: 15/140 contro 0/114 del gruppo controllo ($p < 0.001$). Un altro dato riscontrato è l'associazione negativa tra il dosaggio del PTH e il valore di 25 (OH) D ($p = 0.001$) e positiva con il consumo di latte ($p = 0.001$).

Conclusioni

Nei bambini con S-ECC la prevalenza combinata di anemia e deficit di vitamina D è maggiore rispetto ai controlli, ma data la relativamente bassa frequenza di questa associazione non è giustificato il ricorso ad indagini di laboratorio; inoltre i meccanismi eziopatogenetici non sono chiari. È fondamentale indagare le abitudini alimentari riguardo l'apporto di ferro, vitamina D, calcio, specialmente nelle situazioni di basso livello socio economico.

Altri studi sull'argomento

La ricerca bibliografica non ha selezionato altri studi su tale specifico aspetto dell'argomento. Negli ultimi due anni sono state pubblicate più revisioni che mettono a fuoco ciò che è noto sulle cause, prevenzione e gestione delle carie precoci nei bambini [1-7]. Le carie continuano a essere un problema di salute pubblica, con maggior frequenza in situazioni socioeconomiche svantaggiate. Nelle revisioni viene posta attenzione all'efficacia delle strategie da adottare sia per quanto riguarda la prevenzione che il trattamento tenendo conto del contesto in cui vengono proposte. Tutti questi aspetti vengono sviluppati in modo esaustivo nelle "Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia" del ministero della salute del 2017 e che vengono pubblicate insieme ad un commento in tale numero di pagine elettroniche [8]. Infine segnaliamo una revisione Cochrane del 2013 in cui si valutano vari interventi preventivi fatti nelle scuole primarie, ma che non è in grado di fornire raccomandazioni utili [9].

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che valuta il deficit combinato di vitamina D e anemia nei bambini con S-ECC.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: si tratta sostanzialmente di un'analisi post-hoc su due pubblicazioni precedenti della stessa casistica. I dati relativi alla storia clinica e alle abitudini alimentari, rilevate tramite questionario somministrato ai genitori, sono a rischio di bias. Il riscontro nella popolazione con carie di valori più alti di peso e BMI z-score ($p < 0.03$, $p = 0.001$ rispettivamente) e di basso reddito familiare ($p < 0.001$) potrebbe rappresentare un fattore di confondimento associato sia alla presenza di carie che di carenza di ferro e vitamina D. Anche la definizione di "regolare apporto di latte" corrispondente ad almeno 5 bicchieri a settimana è opinabile, tanto più che proprio un eccessivo consumo di latte, non indagato, potrebbe rappresentare un fattore di rischio per carenza di ferro. Gli autori hanno tenuto conto dei fattori di con-

fondimento quali la stagione durante la quale sono stati valutati i bambini e la dieta e hanno conseguentemente eseguito un'analisi multivariata.

Esiti: sulla base dei valori cut-off utilizzati appare discutibile la definizione di carenza di ferro basata solo su un valore di emoglobina < 110 mg/L con ferritina < 45 pmol/L pari a 20.025 μ g/L, e tanto più quella di anemia basata sulla riduzione di due su tre parametri: emoglobina, ferritina e/o MCV < 75 fL. Anche il limite fissato per la 25(OH)D < 50 nmol/L, pari a 20.03 ng/ml, in assenza di ulteriore stratificazione, appare discutibile. Da segnalare che l'analisi dei deficit associati è risultata altamente significativa ($p < 0.001$) solo per 25(OH)D < 50 nmol/L + Hb < 110 g/L, 25(OH)D < 75 nmol/L + Hb < 110 g/L, 25(OH)D < 75 nmol/L + carenza marziale, dati al limite della significatività clinica.

Conflitto di interesse: non è presente la dichiarazione di conflitto di interesse; lo studio è stato sovvenzionato dal Children's Hospital Research Institute of Manitoba.

Trasferibilità

Popolazione studiata: le condizioni associate alla presenza di carie grave in età prescolare sono verosimilmente simili nella nostra popolazione.

Tipo di intervento: i risultati dello studio non sono sufficienti per proporre di indagare una carenza di Vitamina D o la presenza di una anemia nei bambini con carie.

1. Seow WK. Early Childhood Caries. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(5):941-954.
2. Casamassimo PS, Hammersmith K, Gross EL et al. Infant Oral Health: An Emerging Dental Public Health Measure. *Dent Clin North Am.* 2018;62(2):235-244.
3. Alazmah A. Early Childhood Caries: A Review. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(8):732-737.
4. Anil S, Anand PS. Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:157.
5. Meyer F, Enax J. Early Childhood Caries: Epidemiology, Aetiology, and Prevention. *Int J Dent.* 2018;2018:1415873.
6. Hajishengallis E, Parsaei Y, Klein MI et al. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Mol Oral Microbiol.* 2017;32(1):24-34.
7. Edelstein BL. Pediatric Dental-Focused Interprofessional Interventions: Rethinking Early Childhood Oral Health Management. *Dent Clin North Am.* 2017;61(3):589-606.
8. Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia 2017- Ministero della salute. Pagine elettroniche di Quaderni acp. 2018;25(6):d.3.
9. Cooper AM, O'Malley LA, Elison SN et al. Primary school-based behavioural interventions for preventing caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(5):CD009378.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Asolo:

Giacomo Toffol, Miriana Callegari, Patrizia Bonin, Laura Todesco, Carla Teresa Carasi, Paolo Patelli, Giuseppe Matteoli, M.Luisa Zuccolo.

Ossigenoterapia ad alto flusso nelle bronchioliti: meglio tardi che mai. Un RCT multicentrico

Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, et al.

A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis

N Engl J Med 2018;378:1121-31

Un RCT in cieco multicentrico australiano ha arruolato 1.638 bambini con bronchiolite e ha misurato l'efficacia della terapia con ossigeno ad alto flusso vs ossigenoterapia standard con nasocannula rilevando un minore insuccesso terapeutico della prima (12% vs 23%) con un numero da trattare per prevenire un caso di intensificazione delle cure pari a 9. L'uso degli alti flussi in pazienti ricoverati per bronchiolite in ambiente non intensivo è efficace, sicuro e non è gravato da maggiori effetti collaterali o complicanze rispetto alla terapia standard. Tuttavia l'efficacia clinica non ha migliorato i tempi di degenza ospedaliera.

High flow oxygen therapy in bronchiolitis: better late than never. A multicentric RCT

A multicentre, Australian RCT enrolled 1.638 children with bronchiolitis and measured the efficacy of high-flow oxygen therapy vs. standard nasocannula oxygen therapy, with a lower therapeutic failure of the former (12% vs 23%) with a number to be treated for to prevent a case of cures being analyzed of 9. The use of high flows in patients admitted for bronchiolitis in a non-intensive setting is effective, safe and is not burdened by greater side effects or complications compared to standard therapy. However, clinical efficacy did not improve hospital stay times.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare mediante uno studio controllato, randomizzato e multicentrico l'efficacia dell'ossigenoterapia ad alto flusso (**Box**) iniziata precocemente in bambini con bronchiolite ossigeno-dipendente.

Popolazione

Bambini di età inferiore a 12 mesi con bronchiolite e necessità di ossigenoterapia ricoverati in Pronto Soccorso o in Reparti di Pediatria generale in Australia e Nuova Zelanda (17 ospedali terziari e regionali).

Criteri di esclusione: situazione clinica critica richiedente immediato supporto respiratorio con ricovero in Terapia Intensiva, cardiopatie cianogene, fratture della base cranica, ostruzione delle prime vie respiratorie, malformazioni cranio-facciali, ossigenoterapia in corso a domicilio.

Intervento

739 bambini sono stati randomizzati a ricevere ossigeno riscaldato e umidificato ad alto flusso (2 litri per kg di peso al minuto). In caso di fallimento terapeutico i bambini venivano trasferiti in ambiente intensivo.

Controllo

733 bambini sono stati randomizzati a ricevere ossigenoterapia standard tramite nasocannula. In caso di fallimento terapeutico i bambini del gruppo di controllo venivano trasferiti verso l'alto flusso.

Outcome/Esiti

Esito primario: intensificazione delle cure dovute al fallimento della terapia, definito dalla presenza di almeno 3 dei seguenti criteri clinici: tachicardia o tachipnea persistenti, ipossiemia (definita come necessità di FiO₂ > 40% nel gruppo di trattamento o > 2 l/min nel gruppo di controllo), attivazione del sistema di allerta precoce all'interno dell'ospedale con revisione medica e intensificazione della cura.

Esiti secondari: la durata dell'ospedalizzazione e dell'ossigenoterapia, la percentuale di trasferimento in ambiente intensivo e la durata del ricovero in terapia intensiva, la necessità di intubazione, la comparsa di eventi avversi.

Tempo

L'arruolamento è avvenuto tra l'ottobre 2013 e l'agosto 2016.

Risultati principali

1.638 bambini arruolati, ma l'analisi ha incluso 1.472 bambini di cui si disponeva del consenso a trattare i dati. La percentuale di soggetti con fallimento terapeutico era del 12% (87 su 739) nel gruppo ad alto flusso e del 23% (167 su 733) nel gruppo controllo (differenza di rischio: - 11 punti percentuali; IC 95% - 15, -7; p<0.001), con un numero da trattare (NNT) per prevenire un caso di intensificazione delle cure pari a 9 (IC 95% 7, 14). Non sono state osservate differenze negli esiti secondari considerati. La necessità di intensificazione delle cure è stata indipendente dall'età. Nessuna differenza significativa negli outcome è stata osservata in base alla presenza o meno di RSV, alla storia di prematurità o pregresse ospedalizzazioni. In entrambi i gruppi

si è verificato un caso di pneumotorace non drenato (<1% dei bambini); in nessuno dei due gruppi sono stati osservati eventi a rischio di vita, necessità di intubazione in urgenza o arresto cardiaco. Dei 167 bambini del gruppo controllo con fallimento terapeutico, 102 (61%) hanno risposto alla terapia con alti flussi. I bambini intubati in totale sono stati 12, 8 nel gruppo intervento e 4 nel gruppo controllo.

Conclusioni

Fra i bambini con bronchiolite curati in ambiente non intensivo quelli che ricevevano ossigeno-terapia ad alti flussi avevano una significativa minor necessità di intensificazione della cura dovuta a fallimento terapeutico rispetto a chi veniva trattato con ossigeno-terapia standard.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane del 2014 (basata su un singolo RCT su soli 19 pazienti) conclude che gli alti flussi sono una terapia fattibile e ben tollerata nei bambini con bronchiolite, anche se sono necessari ulteriori studi per definirne l'efficacia [1]. Una seconda revisione del 2015 sull'uso della CPAP e degli alti flussi nel trattamento della bronchiolite conclude segnalando evidenze conflittuali e indicando la necessità di studi rigorosi di conferma: dagli studi osservazionali sembrerebbe infatti che CPAP e alti flussi riducano la necessità di cure intensive ma tali dati non erano confermati dagli RCT disponibili. In particolare sono stati analizzati 6 studi osservazionali (236 bambini) di cui solo 2 condotti in ambiente non intensivistico e 2 RCT (93 bambini) condotti in ambito pediatrico. Nella maggior parte degli studi analizzati gli endpoint non erano comunque clinici (necessità di intubazione, durata della degenza o dell'ossigenoterapia, etc.), ma prevalentemente parametri ventilatori ed emogasanalitici [2]. Successivamente alle revisioni citate è stato pubblicato un singolo RCT sull'uso degli alti flussi vs ossigenoterapia standard nei bambini con bronchiolite. Sono stati randomizzati 202 bambini di età inferiore ai 24 mesi (84% dei quali sotto l'anno di vita) ricoverati in reparto pediatrico con dimostrazione generale di sicurezza ed efficacia degli alti flussi e capacità di tale terapia nel ridurre l'accesso alle terapie intensive (con riduzione dei costi) qualora usati come terapia di salvataggio in pazienti precedentemente trattati con ossigeno in nasocannula. La terapia con alti flussi tuttavia non è risultata più efficace della terapia standard nel ridurre la durata di malattia (endpoint primario: durata dell'ossigeno-dipendenza) [3]. Le linee guida attualmente disponibili non prevedono l'uso degli alti flussi nel trattamento della bronchiolite. In particolare le linee guida francesi del 2013 e quelle americane del 2014 non fanno alcun cenno in proposito; le linee guida finlandesi del 2016 accennano alla possibilità che l'uso degli alti flussi possa ridurre il tasso di intubazione in questi pazienti [4-6].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio dimostra su ampia casistica che l'uso degli alti flussi in pazienti ricoverati per bronchiolite in ambiente non intensivo è efficace, sicuro e non è gravato dalla comparsa di gravi effetti collaterali né da una maggior incidenza di complicanze rispetto alla ossigenoterapia standard con naso cannula.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: i bambini sono stati correttamente assegnati ai due gruppi tramite un appropriato processo di randomizzazione con caratteristiche sovrapponibili. Non è stato possibile condurre lo studio in cieco, vista la differente somministrazione di ossigeno tra i due gruppi ma tutti i ricercatori sono stati tenuti all'oscuro dei risultati fino alla fine dello studio. Dei 2.217 bambini eleggibili solo 1.638 sono stati arruolati (74%), non viene però specificato perché 1 bambino su 4 si sia perso (viene segnalata genericamente una "perdita di opportunità di arruolamento"). Aspetto criticabile dello studio è la possibilità di intensificazione delle cure, in base alla sola decisione medica, al di fuori dei criteri clinici predefiniti dal trial perché il numero dei bambini coinvolti è alto: 34% del totale (86 pazienti su 254, di cui 34 nel gruppo dell'alto flusso e 52 nel gruppo di controllo).

Esiti: gli esiti primari e secondari sono ben definiti. Alcuni dubbi nascono circa la rilevanza clinica dell'esito primario: se si valuta infatti la "necessità di intensificare le cure per fallimento terapeutico" si vede come la terapia con alti flussi sia effettivamente più efficace rispetto alla ossigenoterapia standard con nasocannula (12% dei trattati con alti flussi vs 23% del gruppo di controllo; $p < 0.001$). Va però considerato che dei 167 pazienti del gruppo di controllo che ha necessitato una intensificazione delle cure il 61% ha risposto agli alti flussi senza un allungamento dei tempi di degenza, della durata dell'ossigenoterapia, e delle complicanze. Se considerassimo quindi come endpoint lo stesso passaggio clinico (fallimento degli alti flussi e necessità di cure intensive) i numeri sono sovrapponibili nei due gruppi: 12% del gruppo degli alti flussi vs 9% del gruppo di controllo ($p = 0.08$). Nulla vieta pertanto di riservare gli alti flussi ai casi che hanno fallito la terapia standard o ai reparti più ricchi (che dispongono delle macchine per alti flussi per tutte le bronchioliti ricoverate in Pronto Soccorso e Reparto) sapendo due cose: 1) l'uso degli alti flussi è sicuro in questi contesti; 2) il loro uso "ritardato" non sembra peggiorare la prognosi. Interessante è notare che l'intensificazione delle cure (possibile anche solo su decisione medica, indipendentemente dai criteri predefiniti dal trial) è stata differente in entrambi i gruppi di trattamento negli ospedali di terzo livello (con disponibilità di cure intensive) rispetto agli ospedali di primo livello (14% vs 7% rispettivamente nel gruppo dell'alto flusso e 20% vs 28% rispettivamente nel gruppo di controllo; $p < 0.001$). Il dato è comunque di difficile interpretazione.

Conflitto di interesse: non sono stati dichiarati conflitti di interesse. Lo studio è stato finanziato con fondi delle aziende ospedaliere e del servizio sanitario nazionale australiano.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile alla nostra popolazione.
Tipo di intervento: lo studio è trasferibile alla realtà italiana sia per la popolazione considerata sia per il tipo di intervento effettuato, peraltro già ampiamente in uso nei nostri Reparti di Pronto Soccorso e Pediatrie generali.

Box

Sistema di ossigenazione con “nasocannule ad alto flusso” (High-Flow Nasal Cannula) verso sistema di ventilazione non invasiva (Continuous Positive Airways Pressure)

La *Continuous Positive Airways Pressure (CPAP)* è un sistema di ventilazione non invasiva che applicando una pressione positiva per tutto il ciclo respiratorio, consente il progressivo reclutamento di alveoli, garantendo un grado di ossigenazione direttamente proporzionale alla pressione applicata. Questo sistema può essere non sempre ben tollerato, soprattutto a causa dei limiti legati al posizionamento, al fissaggio e ai traumi nasali della nasocannula. Negli ultimi 10 anni si è diffuso l'interesse verso l'impiego di un differente sistema di ossigenoterapia chiamato “nasocannule ad alto flusso” (*High-Flow Nasal Cannula, HFNC*) come forma alternativa di supporto respiratorio.

L'*HFNC* è un sistema di ossigenoterapia in grado di migliorare gli scambi gassosi e di ridurre il lavoro respiratorio in molte condizioni di insufficienza respiratoria del bambino e dell'adulto. Nell'*HFNC* si somministra, attraverso una nasocannula, una miscela di aria e ossigeno, riscaldata e umidificata, ad un flusso superiore rispetto al picco inspiratorio del paziente; questo sistema permette di ridurre lo spazio morto polmonare, facendo sì che la concentrazione di ossigeno (FiO_2) impostata sull'apparecchio sia quella effettivamente inalata dal paziente. L'umidificazione e il riscaldamento dell'aria inalata migliora il confort del paziente, con una riduzione della sensazione di bocca secca e dispnea che si ha con le nasocannule a basso flusso o con la maschera ad alto flusso. Inoltre questo sistema interferisce meno con l'alimentazione e con le manovre di accudimento dei genitori anche se risulta più rumoroso degli altri. Possibili effetti collaterali sono la distensione gastrica, un maggior rischio di pneumotorace/pneumomediastino e di infezioni da *Ralstonia* spp o da altri organismi gram-negativi. L'entità della pressione positiva generata dall'*HFNC* differisce in base alla fase del respiro, e le pressioni generate con l'*HFNC* sono comunque molto variabili tra individuo e individuo e all'interno dello stesso paziente; tuttavia in alcune condizioni, ad esempio come in uno studio fisiologico di Milési su bambini affetti da bronchiolite, l'*HFNC* ha generato pressioni positive sia in inspirazione che in espirazione, funzionando come una vera e propria CPAP. A differenza di quest'ultima, l'*HFNC* si può utilizzare facilmente anche nei reparti non intensivi, compresi i reparti di Pediatria, i Pronto Soccorso, durante il trasporto in ospedale o a domicilio in pazienti con insufficienza respiratoria cronica. I parametri da impostare si limitano al flusso e alla FiO_2 , anche se è necessario che, come raccomandato per la gestione del paziente in ventilazione non invasiva, il bambino sia monitorizzato (frequenza cardiaca, respiratoria e saturazione periferica d'ossigeno) in continuo durante il trattamento con *HFNC* e che vi siano professionisti in grado di gestire sia l'*HFNC* che l'insufficienza respiratoria stessa. Il rischio di fallimento dell'*HFNC*, definito come necessità di intubazione, varia dal 8% al 19% e raggiunge quasi il 30% se si considera il passaggio intermedio alla ventilazione non invasiva. In caso di iniziale insuccesso si possono intraprendere alcune azioni come modificare il flusso, aspirare le narici, posizionare un sondino nasogastrico o praticare aerosolterapia, ma se non c'è beneficio occorre avviare il paziente a un centro di cure più intensive [7-9].

1. Beggs S, Wong ZH, Kaul S et al. High flow nasal cannula therapy for infants with bronchitis (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD009609.
2. Sinha IP, McBride AKS, Smith R et al. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest* 2015;148:810-823.
3. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet* 2017;369:930-939.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-e1502.
5. Verstraete M, Cros P, Gouin M et al. Prise en charge de la bronchiolite aigue du nourrisson de moins de 1 an: actualisation et consensus medical au sein des hopitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). *Archives de Pediatrie* 2014;21:53-62.
6. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta paediatrica* 2016;105:44-49.

7. Cacciavellani R, Ciotti S, Gagliardi L. Cannule nasali ad alti flussi in neonati pretermine dopo estubazione. *Quaderni ACP* 2015;22(1):17-20.
8. Papoff P, Cicchetti R, Luciani S, et al. Ossigenoterapia ad alti flussi tramite nasocannule nel bambino con insufficienza respiratoria acuta: meccanismo d'azione e indicazioni d'uso. *Area Pediatrica* 2016;17(1):35-42
9. Milési C, Baleine J, Matecki S, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* 2013;39:1088-94.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzarotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Maretta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.

Drepanocitosi e malattia invasiva da pneumococco: il vaccino 13-valente non basta. Uno studio di coorte

Oligbu G, Collins S, Sheppard C et al.

Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Children with Sickle Cell Disease in England: A National Observational Cohort Study, 2010-2015

Arch Dis Child. 2018;103(7):643-647

Nonostante la vaccinazione PCV13, i pazienti affetti da drepanocitosi (SCD) hanno un rischio 49 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di incorrere in malattia invasiva da pneumococco (IPD), e 5 volte maggiore di andare incontro a decesso per questa infezione. Questi i risultati principali di uno studio osservazionale di coorte di buona qualità svolto in Inghilterra tra Settembre 2010 e Dicembre 2015. La maggior parte dei casi di IPD si sono manifestati in pazienti < 2 anni, plausibilmente per la difficoltà di esprimere, nei primi due anni di vita, una risposta anticorpale protettiva verso i germi capsulati, e per l'assenza, nel vaccino 13 valente, dei due sierotipi principalmente responsabili di IPD in questa fascia d'età. Ricordiamo che in Italia attualmente non è diffuso su tutto il territorio nazionale lo screening neonatale di questa patologia, che permetterebbe di iniziare subito la profilassi delle malattie da pneumococco, come avviene in altri paesi europei.

Sickle cell disease and invasive pneumococcal disease: the 13-valent vaccine is not sufficient.

A cohort study

Despite PCV13 vaccination, patients with sickle cell disease have a 49-fold higher risk than the general population of invasive pneumococcal disease (IPD), and 5 times more likely to die from this infection. These are the results of a good quality observational cohort study performed in England between September 2010 and December 2015. Most cases of IPD occurred in patients < 2 years, probably for the difficulty of expressing, in the first two years of life, a protective antibody response to the capsulated germs, and for the absence, in PCV13 vaccine, of the two serotypes mainly responsible for IPD in this age group. A newborn screening for IPD, as it happens in other European countries, would allow to start immediately a prophylaxis of pneumococcal disease, but at the moment in Italy this is not possible.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio osservazionale di coorte, svolto in Inghilterra, per descrivere la presentazione clinica, i fattori di rischio, la distribuzione sierologica e l'outcome IPD nei bambini affetti da SCD rispetto ai coetanei non affetti dopo l'introduzione del vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (PCV 13).

Popolazione

Nati in Inghilterra dal 1° Settembre 2010 al 31 Agosto 2014, compresi i bambini con SCD identificata attraverso il progetto nazionale neonatale (NHS Newborn blood spot screening programme) che prevede lo screening alla nascita e successiva conferma diagnostica con prescrizione della profilassi antibiotica dall'età di 3 mesi e vaccinazione antipneumococcica 23 valente all'età di 2 anni.

Esposizione

Vaccinazione PCV13; il vaccino è offerto di routine a tutti i bambini da aprile 2010.

Outcome/Esiti

Malattia invasiva da pneumococco sviluppata entro il 31.12.2015. È stata valutata l'incidenza, la presentazione clinica, i fattori di rischio, i sierotipi e l'esito clinico della IPD in bambini affetti da SCD rispetto ai non affetti, durante il periodo di sorveglianza. I casi di IPD sono stati identificati attraverso il sistema di sorveglianza, definiti dalla positività per *S. pneumoniae* della coltura di un sito normalmente sterile o riscontro del DNA pneumococcico nel liquido cerebrospinale o pleurico.

Tempo

Tra il 1 Settembre 2010 ed il 31 Dicembre 2015.

Risultati principali

La coorte studiata era di 2.716.879 bambini, di cui 700 erano omozigoti per emoglobina S (HbSS) e 304 doppi eterozigoti per emoglobina S e C (HbSC). Di questi ultimi, 11 pazienti HbSS ed un paziente HbSC hanno sviluppato IPD. Tutti erano adeguatamente immunizzati con PCV13 e PPV23 per l'età. Il rischio totale di IPD nella popolazione generale è risultato essere di 32/100.000, mentre nel gruppo di HbSS e nel gruppo HbSC è risultato essere rispettivamente 49 e 10 volte superiore. L'età media all'esordio di IPD nei soggetti con SCD era di 13 mesi, con la maggioranza di casi (9/11, 82%) diagnosticati prima dei 2 anni; il sierogruppo 15, non presente nel vaccino 13 valente, è stato riscontrato nel 73% dei casi (8/11). Le principali manifestazioni cliniche sono state setticemia (7 casi) e infezione delle basse vie respiratorie (4 casi). Non sono stati riscontrati casi di meningite. 3 pazienti con HbSS

sono deceduti, con una mortalità del 27% rispetto alla mortalità < 5% nella popolazione generale.

Conclusioni

I pazienti affetti da drepanocitosi presentano un rischio aumentato di IPD nonostante lo screening neonatale per la drepanocitosi su base nazionale, la profilassi antibiotica e l'alta copertura vaccinale. Hanno anche un rischio aumentato di morte per infezione rispetto ai non affetti da drepanocitosi. La maggior parte dei casi di IPD si sono manifestati in pazienti < 2 anni, plausibilmente per la difficoltà di esprimere, nei primi due anni di vita, una risposta anticorpale protettiva verso i germi capsulati, e per l'assenza, nel vaccino 13 valente, dei due sierotipi principalmente responsabili di IPD in questa fascia d'età (15 e 33F). Tali ceppi vengono coperti dalla vaccinazione 23 valente effettuata dopo i 24 mesi.

Altri studi sull'argomento

La letteratura sull'argomento è scarsa. Una revisione della Cochrane effettuata per determinare l'efficacia della vaccinazione antipneumococcica nella riduzione della morbilità e della mortalità in pazienti affetti da SCD ha analizzato trials randomizzati o semi randomizzati controllati, che andavano a confrontare il vaccino polisaccaridico con quello coniugato in differenti regimi vaccinali. Il vaccino pneumococcico coniugato è risultato sicuro ed efficace, garantendo una buona risposta immunologica nei pazienti affetti da SCD. Il vaccino coniugato viene quindi raccomandato nelle persone affette da SCD. La review non dimostra se i vaccini prevengano l'infezione o riducano il tasso di mortalità. I trials inclusi nella revisione sono stati pubblicati tra il 1983 e il 2003 e non sono stati identificati altri studi significativi a dicembre 2011 [1]. Uno studio americano ha analizzato l'andamento delle ospedalizzazioni, mortalità e sierotipi di IPD nei bambini con SCD rispetto agli altri bambini tra il 1998 e il 2009, utilizzando i dati dell'Active Bacterial Core surveillance (ABCs), per valutare l'impatto dell'introduzione del vaccino PCV-7 nel 2000. Sono stati registrati 3069 casi, di cui 127 (4.1%) avevano SCD e 185 (6%) altri fattori di rischio per IPD. I tassi di IPD tra i bambini con SCD si sono ridotti del 53% (1.118 versus 530 per 100.000), mentre i tassi complessivi tra i bambini afroamericani si sono ridotti del 74% (da 54 a 14 per 100.000). Il tasso di IPD nei bambini con SCD, nonostante la drammatica riduzione seguita all'introduzione del vaccino PCV-7, rimane più alto di quello della popolazione generale afroamericana, suggerendo la necessità di misure preventive più efficaci [2]. Uno studio americano più recente ha valutato l'efficacia delle attuali strategie di prevenzione di IPD descrivendone l'incidenza in bambini con SCD dall'introduzione dei vaccini PCV-7 e PCV-13. Lo studio retrospettivo ha riguardato i casi (dalla nascita ai 21 anni) seguiti presso il Children's Hospitals and Clinics of Minnesota tra il 2000 e il 2014: 180 casi dal 2000 al gennaio 2010 (periodo uno, era PCV-7) e 200 casi da febbraio 2010 ad agosto 2014 (periodo due, era PCV-13). Sono stati riscontrati 11 casi di IPD, 7 nella coorte PCV-7 e 4 dopo l'introduzione di PCV-13. L'età era compresa tra i 6 mesi e gli 11 anni, con una media di 3.4 anni nella coorte PCV-7 e 8.25 anni nella coorte PCV-13. In 8 su 9 casi (89%) i ceppi isolati erano sierotipi non contenuti nei vaccini. Lo studio, pur con i limiti legati alla scarsa numerosità e all'approssimazio-

ne delle stime di incidenza, sottolinea la necessità di discutere sulla necessità, oltre alla vaccinazione con PCV-13, di eseguire la profilassi penicillinica anche per i bambini oltre i 5 anni [3].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma che, nonostante la vaccinazione PCV13, i pazienti affetti da SCD hanno un rischio 49 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di incorrere in IPD e 5 volte maggiore di andare incontro a decesso per infezione. La maggior parte dei casi di IPD in pazienti affetti da SCD sono dovuti a sierotipi non presenti nella vaccinazione PCV13.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio si occupa di un problema preciso e chiaramente delineato; la popolazione è ben definita grazie allo screening neonatale in atto in Inghilterra ed è confrontata con neonati non affetti ma sottoposti al medesimo protocollo vaccinale. Il follow-up ha coperto un periodo di 5 anni e 4 mesi, adeguato in considerazione del fatto che la malattia invasiva pneumococcica si presenta prevalentemente sotto i 5 anni. Infatti, l'uso della penicillina come profilassi riduce il rischio di infezione pneumococcica nei bambini con drepanocitosi omozigote ed è associata con scarse reazioni avverse [4] con una indicazione assoluta per questa profilassi nei primi cinque anni di vita, secondo le linee guida dell'AIEOP-SITE [5].

Esiti: ben definiti.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Trasferibilità

Popolazione studiata: lo studio è trasferibile alla realtà italiana sia per la popolazione considerata sia per il tipo di intervento. La frequenza dell'allele HbS nella nostra popolazione, così come in Europa, è piuttosto bassa, arrivando allo 0-3%, contro il 15-25% in alcune aree dell'Africa e nelle Antille francesi [6]. Tuttavia la diffusione dell'anemia falciforme nel nostro paese è profondamente cambiata negli ultimi 15-20 anni; infatti questa patologia, che prima era riferita ad aree tradizionalmente endemiche come la Sicilia e alcune zone della Calabria, attualmente è diffusa su tutto il territorio nazionale in particolare nelle regioni del Nord e Centro ed è una malattia emergente nella realtà sanitaria nazionale ed europea, grazie anche all'immigrazione dall'Africa [5,7].

Tipo di intervento: lo screening neonatale permetterebbe di identificare i bambini con SCD e quindi di iniziare una profilassi. Programmi di screening neonatale per la rilevazione della drepanocitosi e altre emoglobinopatie sono attuati in USA, Gran Bretagna e in altre aree europee, mentre in Italia sono stati svolti programmi di screening neonatale per brevi periodi solo in alcune province [8].

1. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, et al. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1): CD003885
2. Payne AB, Link-Gelles R, Azonobi I, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Children With and Without Sickle Cell Disease in the United States, 1998 to 2009. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1308-1312

3. Martin OO, Moquist KL, Hennessy JM, et al. Invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26713
4. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10):CD003427
5. Linee Guida per la Gestione della Malattia Drepanocitica in età pediatrica. Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica 2018.
6. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
7. De Franceschi L. La drepanocitosi: un problema emergente di salute pubblica. *Prospettive in pediatria* 2014;44(174):88-95.
8. Colombatti R, Samperi P, Menzato F et al. Screening neonatale per la malattia drepanocitica: cosa si fa nel mondo, cosa si fa in Europa, perché in Italia? *Quaderni acp* 2017;23(5):210-13.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzerotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Maretta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.

Vi segnaliamo alcuni recenti articoli di interesse sulla drepanocitosi pubblicati in Quaderni ACP

Colombatti R, Samperi P, Menzato F et al. **Screening neonatale per la malattia drepanocitica: cosa si fa nel mondo, cosa si fa in Europa, perché in Italia?** *Quaderni acp* 2017;23(5):210-13

Menzato F, Colombatti R, Sainati L. **Gestione delle principali urgenze nella drepanocitosi in età pediatrica.** *Quaderni acp* 2016;22(2):74-6

Fernicola P, Valletta E. **I tropici in ambulatorio: le emoglobine insolite.** *Quaderni acp* 2018;24(1):33-5

Menzato F, Munaretto V, Colombatti R et al. **Algoritmo diagnostico per l'anemia in età pediatrica.** *Quaderni acp* 2017;23(2):53-61

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (novembre – dicembre 2018)

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 di area pediatrica da novembre a dicembre 2018. 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 2018 (Issue 11- 12, 2018)

1. Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa
2. Insecticide space spraying for preventing malaria transmission
3. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women
4. Oral isotretinoin for acne
5. Corticosteroids for septic arthritis in children
6. Acupuncture for hypertension
7. Strategies to improve the implementation of workplace-based policies or practices targeting tobacco, alcohol, diet, physical activity and obesity
8. Antiretroviral resistance testing in HIV-positive people
9. Caseworker-assigned discharge plans to prevent hospital re-admission for acute exacerbations in children with chronic respiratory illness
10. Communication interventions for autism spectrum disorder in minimally verbal children
11. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection
12. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults
13. Smartphone applications for triaging adults with skin lesions that are suspicious for melanoma.
14. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis
15. Probiotics for treating eczema
16. Gene therapy for sickle cell disease
17. Cognitive behavioural therapy plus standard care versus standard care plus other psychosocial treatments for people with schizophrenia
18. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy
19. Phonics training for English-speaking poor readers
20. Maternal position in the second stage of labour for women with epidural anaesthesia
21. Vaccines for preventing invasive salmonella infections in people with sickle cell disease
22. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events
23. Subpial transection surgery for epilepsy
24. Insecticide-treated nets for preventing malaria
25. Community-based supplementary feeding for food insecure, vulnerable and malnourished populations – an overview of

systematic reviews

26. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews

Supplementazione di acidi grassi omega-3 in gravidanza

Middleton P et al.

Omega-3 fatty acid addition during pregnancy

The Cochrane Library, 2018

Si tratta di un aggiornamento di una precedente revisione del 2006 in cui si concludeva che non vi erano evidenze sufficienti per raccomandare una supplementazione di acidi grassi omega3 durante la gravidanza. Questa nuova revisione, riguardante 70 studi per un totale di 19.927 donne, porta a delle diverse conclusioni. Un aumento dell'assunzione di acidi grassi omega 3, tramite una dieta ricca di cibi che li contengono o prodotti integratori, porta, con un livello elevato di evidenza, a una riduzione delle nascite pretermine: dal 13.4% al 11.9% (RR 0.89, IC 95% 0.81 - 0.97) per i parti prima delle 37 settimane e dal 4.6% al 2.7% (RR 0.58, IC 95% 0.44 - 0.77) per quelli prima delle 34 settimane. Vi sarebbe anche, ma con evidenza più debole, un aumento (dal 1.6% al 2.6%) delle nascite oltre le 42 settimane. Questa revisione è considerata dagli autori conclusiva, ciò che resterebbe da definire meglio sarebbero il tipo di acidi grassi, la dose, l'inizio e la durata da raccomandare alle donne. Vista la frequenza dei parti pretermine, ogni anno è stimato se ne verificano 15 milioni, e le loro conseguenze, questa revisione ha importanti implicazioni pratiche.

Isotretinoina orale per l'acne

Costa CS et al.

Oral isotretinoin for acne

The Cochrane Library, 2018

Revisione che intende valutare l'efficacia e la sicurezza della isotretinoina nella terapia dell'acne volgare di grado medio-grave. Sono stati individuati 31 RCT per un totale di 3.836 soggetti, età 12-55 anni, con rapporto M:F pari a 2:1 e con una durata media di trattamento di 19.7 settimane (8-32). Gli studi presentano un alto grado di eterogeneità cosa che ha impedito un metanalisi e la forza dell'evidenza risulta bassa per la maggioranza degli esiti studiati. Tutto ciò rende cauti nel dire che tale farmaco sia in grado di migliorare l'acne severa rispetto agli antibiotici orali standard e ai trattamenti topici. Per quanto riguarda gli effetti collaterali indagati, dalla revisione si ricava che è stato registrato un solo effetto grave dato da una sindrome di Stevens-Johnson e non è stato segnalato nessun effetto teratogeno.

Artrite settica in età pediatrica e utilizzo del cortisone

Delgado-Noguera MF et al.

Corticosteroids for septic arthritis in children

The Cochrane Library, 2018

L'aggiunta di corticosteroidi alla terapia antibiotica per il trattamento dell'artrite settica agirebbe in senso positivo sul dolore e

sulla ripresa della normale funzione articolare a 12 mesi e ridurrebbe il tempo del trattamento antibiotico. Queste sarebbero le conclusioni di tale revisione. Tuttavia non si tratta di evidenze forti. La revisione individua infatti solo due RCT per un totale di 149 soggetti (età 3 mesi - 18 anni), quindi una bassa numerosità e vari sono i bias riscontrati. Gli autori ritengono pertanto necessari nuovi studi per poter formulare delle raccomandazioni.

Effetti avversi dell'assunzione regolare di cortisone inalatorio con e senza salmeterolo in soggetti asmatici

Cates CJ et al.

Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events

The Cochrane Library, 2018

Da una precedente revisione Cochrane era emerso che l'utilizzo regolare del solo salmeterolo inalatorio, negli adulti asmatici, era associato ad un aumento di effetti avversi importanti quali decesso e ricovero ospedaliero. Sulla base di tale segnalazione gli autori di questa revisione vogliono verificare se anche l'associazione del salmeterolo al cortisonico inalatorio (ICS) è causa di effetti collaterali gravi. La recente pubblicazione di un ampio studio clinico sull'utilizzo di salmeterolo associato a ICS riguardante 11.679 adulti e 6.208 bambini asmatici offre dati che aumentano la precisione della nuova revisione. La maggior parte degli studi inseriti compara l'utilizzo dell'ICS da solo con l'ICS associato a salmeterolo per un periodo di 6 mesi. Dai risultati si ricava che non vi è stata nessuna morte per asma, ma essendo i decessi avvenuti nella popolazione osservata molto rari, non si è in grado di dire se l'aggiunta di salmeterolo possa aver aumentato o meno il rischio di mortalità. Anche quanto riguarda gli altri possibili effetti gravi, quali l'ospedalizzazione, non si è registrata nessuna differenza tra i due trattamenti. Tali effetti andrebbero comunque comparati anche ai benefici che tale terapia comporta. Non si è registrata nessuna differenza tra adulti e bambini.

Probiotici per il trattamento dell'eczema

Makrgeorgou A et al.

Probiotics for treating eczema

The Cochrane Library, 2018

Tale revisione ha lo scopo di verificare se i probiotici sono in grado di migliorare i sintomi, la severità e la qualità di vita nei casi di eczema medio-severo. Nel 2008 era già stata fatta una revisione e vista la successiva ampia pubblicazione di studi sull'argomento e il peso della patologia è stato fatto un aggiornamento. Vengono inclusi 39 RCT per un totale di 2.599 soggetti di età 1-55 anni, con eczema medio-severo. La durata del trattamento varia da 4 settimane a 6 mesi e quella del follow-up da 0 a 36 mesi. Il grado delle evidenze risulta basso per la maggior parte degli esiti studiati, quali sintomi dell'eczema (prurito e mancanza di sonno), qualità di vita, grado di severità. Si conclude pertanto che l'uso di probiotici per il trattamento dell'eczema non è attualmente supportato da evidenze.

Utilità di una adeguata educazione nel prevenire le riacutizzazioni nei bambini con patologia respiratoria cronica

Hall KK et al.

Caseworker-assigned discharge plans to prevent hospital re-admission for acute exacerbations in children with chronic respiratory illness

The Cochrane Library, 2018

La revisione include 4 studi per un totale di 773 bambini di età 14 mesi - 16 anni, tutti affetti da asma. Con essa si intende valutare l'efficacia di un intervento, svolto durante un ricovero, rappresentato da educazione rivolta al bambino e alla sua famiglia, consegna di indicazioni per la gestione e successivo appoggio a domicilio da parte di personale formato, nel prevenire successive riacutizzazioni. Dai risultati della revisione si ricava che tale intervento sarebbe in grado di ridurre successivi ricoveri per riacutizzazioni. Mancano tuttavia dati sui costi e benefici dell'intervento, sulla durata delle ospedalizzazioni e l'aderenza ai piani terapeutici consigliati. Inoltre le evidenze derivano da soli due studi e non sono forti, sarebbero pertanto necessari ulteriori studi.

Zanzariere impregnate di insetticida: efficace prevenzione contro la malaria

Pryce J et al.

Insecticide-treated nets for preventing malaria

Gleave et al.

Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa

The Cochrane Library, 2018

Secondo i dati dell'Oms, nonostante tra il 2010 e il 2015 ci sia stata una diminuzione generale dell'incidenza e dei tassi di mortalità (rispettivamente del 21% e del 29%), la malaria continua a essere un importante problema di sanità pubblica ed i principali gruppi di popolazione a rischio, in particolare in Africa, sono i bambini sotto i cinque anni di età e le donne in gravidanza. Uno degli interventi preventivi raccomandati dall'Oms, vista la sua provata efficacia, è l'utilizzo delle zanzariere impregnate con insetticidi. Attualmente c'è però la preoccupazione per l'insorgenza della resistenza dei vettori agli insetticidi utilizzati. Nel numero 11 sono state pubblicate due revisioni che analizzano la questione da due punti di vista. Una è un aggiornamento di una precedente, condotta prima dell'insorgenza della resistenza, che vuole verificare se le zanzariere impregnate di insetticida mantengono ancora la loro efficacia. La seconda revisione vuole invece verificare se l'aggiunta di un insetticida sinergico, come il piperonyl butossido (PBO), al piretroide in uso, può migliorare la capacità di protezione delle zanzariere. Dai risultati delle due revisioni si ricava che le zanzariere impregnate dell'insetticida in uso continuano comunque a mantenere la loro efficacia anche in caso di resistenza e l'aggiunta di un insetticida sinergico sarebbe in grado di ridurre, nelle zone ad alta incidenza, la percentuale di persone infettate.

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

Percorso per le donne che subiscono violenza: le linee guida nazionali

Commento a cura di Maria Grazia Apollonio

Psicologa e psicoterapeuta, Centro Antiviolenza GOAP, Trieste

Una donna su tre in Italia, in Europa e nel mondo ha subito una qualche forma di violenza nel corso della vita, principalmente da parte del partner o dall'ex partner ed è ormai ampiamente riconosciuto l'impatto lesivo e post-traumatico sulla salute psico-fisica della donna [1-4]. Diventa di fondamentale importanza, allora, offrire alle donne occasioni di tutela precoce, attrezzando con adeguati punti di ascolto i Pronto Soccorso ospedalieri spesso, purtroppo, primo punto di accesso delle vittime di violenza. Le linee guida, coerentemente con quanto prescritto dalla cosiddetta Convenzione di Istanbul e dal Piano di azione nazionale contro la violenza (e ratificata in Italia con la legge n.77 del 27/06/2013), si pongono l'obiettivo di offrire alle donne maggiorenni e minorenni, che abbiano subito una qualsiasi forma di violenza, e ai loro figli e figlie minorenni un adeguato e integrato percorso di assistenza, tutela e trattamento, a partire dall'accesso al Pronto Soccorso fino all'attivazione della rete territoriale per l'elaborazione di un progetto personalizzato [5-6]. Le linee guida introducono molteplici aspetti condivisibili nella loro cornice di riferimento teorico e utili ed innovativi dal punto di vista operativo. È importante che si parli di violenza maschile contro le donne e non genericamente di violenza, riconoscendo di fatto la drammatica diffusione del fenomeno e la sua specifica connotazione basata sulla discriminazione di genere e sulla disparità di potere e di opportunità tra i generi. Importante, altresì, che venga riconosciuto l'impatto post-traumatico della violenza stessa, superando così letture antiche e fuorvianti che richiamano a psicopatologie primarie, quali ad esempio il masochismo, come a possibili "cause" di violenza. Nel documento viene più volte e giustamente richiamato il diritto della donna a un'adeguata informazione relativa al proprio stato di salute e ad ogni fase del percorso di intervento, al suo diritto di esprimere il consenso informato e al dovere del personale di rispettare, nel limite di quanto previsto dalla legge, la volontà e il diritto di scelta della donna. Si sottolinea, così, la necessità di costruire un percorso insieme alla donna e non sulla donna, rendendola protagonista attiva delle scelte, rispettando il suo diritto all'auto-determinazione e restituendole quel senso di integrità e di potere troppo spesso leso dalla violenza stessa. Altro richiamo di primaria importanza è relativo alla necessità di attivare percorsi paralleli e integrati di tutela per le figlie/i minorenni testimoni o vittime a loro volta di violenza. Si tratta, di fatto, di un riconoscimento di quanto da più fonti affermato rispetto alla necessità di considerare la violenza contro le donne e la violenza contro i bambini come fenomeni strettamente correlati e che richiedono un intervento integrato [7]. Purtroppo, il documento non problematizza e non offre spunti di riflessione su un'annosa

questione, ovvero la necessità del consenso informato di entrambi i genitori (paradossalmente anche del genitore che ha agito maltrattamento) per avviare percorsi di ascolto e di sostegno a favore di questi bambini, attribuendo così al genitore violento il potere di ostacolare attivamente tali percorsi magari per il timore di disvelamento della violenza agita. Nelle linee guida viene valorizzata l'importanza di un intervento integrato di rete specifico e specialistico da parte di personale multi-professionale e adeguatamente formato, in grado di offrire una presa in carico competente, rispettosa e non giudicante: un riferimento, seppur indiretto, a quanto affermato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e nel modello ecologico di intervento sulla violenza e di quanto già praticato dai Centri Antiviolenza che operano in rete su numerosi territori italiani e il cui ruolo forse non viene sufficientemente sottolineato e valorizzato [4,8]. Da un punto di vista operativo, le linee guida forniscono preziose indicazioni e strumenti utili alla rilevazione precoce e alla messa in tutela, quali, ad esempio, la predisposizione di sistemi informatici aziendali e regionali che permettano di verificare eventuali precedenti accessi al Pronto Soccorso; il mettere a disposizione materiale informativo nonché fornire alla donna informazioni relative a tutto il percorso; uno spazio ad hoc, riservato e protetto per la visita e l'ascolto della donna; delle chiare, dettagliate e operative linee guida per la repertazione e conservazione delle prove; uno strumento agile e veloce per un primo screening del rischio e del rischio di recidiva (il DA5); la possibilità di ricovero in ospedale per un tempo massimo di 36/72 ore al fine di attivare una prima messa in sicurezza. Se ben applicati, tali dispositivi non solo rispondono all'obiettivo della rilevazione e della tutela precoce, ma permettono anche alla donna di avere il tempo di riflettere sulla situazione vissuta, di analizzare il rischio al quale è esposta e al quale sono esposti i figli e le figlie, di valutare i possibili percorsi di protezione e di fuoriuscita dalla violenza. Si tratta, insomma, di un prezioso primo momento di "sospensione" dal contesto violento e di possibile presa di coscienza della situazione e delle possibilità di aiuto. A fianco delle indicazioni operative manca, però, la predisposizione chiara di un piano di sicurezza ritenuto dai Centri Antiviolenza utile sia nel caso la donna decida di allontanarsi dalla situazione di violenza, ma ancora di più nel caso in cui decida di rientrare a casa con il maltrattante [8]. Infine, manca nelle linee guida un accenno a una questione di primaria importanza e che troppo spesso, ancora oggi, ostacola la rilevazione della violenza e l'attivazione di un percorso integrato di rete di tutela e di intervento, ovvero la confusione tra conflitto e violenza: senza un'adeguata e condivisa lettura del fenomeno è impensabile attivare interventi integrati efficaci e rispondenti ai

bisogni delle vittime di violenza.

1. Rapporto ISTAT "La violenza contro le donne dentro e fuori la famiglia". 2015.
2. European Union Agency for Fundamental Rights (FRA). Violence against women an EU wide survey. 2014.
3. WHO, Fondo delle Nazioni Unite per la popolazione (UNFPA). Lo Stato della popolazione nel mondo 2013 (State of World Population). 2015.
4. WHO. World Report on Violence and Health, World Health Organization, Geneva 2002.
5. Council of Europe. Convenzione del Consiglio d'Europa sulla prevenzione e la lotta contro la violenza nei confronti delle donne e la violenza domestica. Istanbul, 11 maggio 2011.
6. Piano di azione straordinario contro la violenza sessuale e di genere, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 7 luglio 2015.
7. CISMAL. Documento sui requisiti minimi degli interventi nei casi di violenza assistita da maltrattamento sulle madri. 2017.
8. Violenza maschile contro le donne – Linee guida per l'intervento e la costruzione di rete tra i Servizi Sociali dei Comuni e i Centri Antiviolenza, D.i.Re Donne in Rete contro la Violenza, A.N.C.I. Marzo 2014.

CORTE DEI CONTI

MOD. 247

8634191-04/12/2017-SCCLA-PCGEPRE-A



§ Squitieri

Al Presidente del Consiglio dei Ministri

VISTA la legge 23 agosto 1988, n. 400 recante la "Disciplina dell'attività di Governo e ordinamento della Presidenza del Consiglio dei Ministri";

VISTO il decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 303, recante "Ordinamento della Presidenza del Consiglio dei ministri, a norma dell'articolo 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59" e successive modificazioni e integrazioni;

VISTO il decreto legislativo 5 dicembre 2003, n. 343 recante "Modifiche ed integrazioni al decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 303 sull'ordinamento della Presidenza del Consiglio di ministri, a norma dell'articolo 1, della legge 6 luglio 2002, n. 137";

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 22 novembre 2010, concernente la disciplina dell'autonomia finanziaria e contabile della Presidenza del Consiglio dei ministri e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 1 ottobre 2012, recante "Ordinamento delle strutture generali della Presidenza del Consiglio dei Ministri" e in particolare l'articolo 16, concernente il Dipartimento per le pari opportunità che lo descrive come "Struttura di supporto al Presidente che opera nell'aria funzionale inerente alla promozione ed al coordinamento delle politiche dei diritti della persona, delle pari opportunità e della parità di trattamento e delle azioni di Governo volte a prevenire e rimuovere ogni forma e causa di discriminazione";

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 4 dicembre 2012 di organizzazione del Dipartimento per le pari opportunità;

VISTA la Convenzione del Consiglio d'Europa sulla prevenzione e la lotta alla violenza contro le donne e la violenza domestica, cosiddetta "Convenzione di Istanbul", ratificata dall'Italia con legge 27 giugno 2013 n. 77, entrata in vigore il 1 agosto 2014 e in particolare il comma 2 dell'articolo 20 "Servizi di supporto generali" il quale prevede che "gli Stati membri adottino misure legislative o di altro tipo necessarie per garantire che le vittime abbiano accesso ai servizi sanitari e sociali e che tali servizi dispongano di risorse adeguate e di figure professionali adeguatamente formate per fornire assistenza alle vittime e indirizzarle verso i servizi appropriati";

VISTO il "Piano d'azione straordinario contro la violenza sessuale e di genere" adottato il 7 luglio 2015 che prevede al punto 3.1 la costituzione di un Osservatorio nazionale sul fenomeno della violenza con il compito di supportare la Cabina di regia interistituzionale e di fornirle proposte di intervento derivanti anche dai risultati dei gruppi di lavoro sulla violenza contro le donne appositamente costituiti;

MINISTERO DELL'INTERNO - DIREZIONE GENERALE

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

Linee guide WHO 2017 per protezione, promozione e sostegno dell'allattamento al seno: a che punto è l'iniziativa dei Baby Friendly Hospital Initiative?

Commento a cura di Simona Di Mario

Pediatra, Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva – SaPeRiDoc - Regione Emilia-Romagna

In un mondo di differenze e contrasti, crediamo che questa presa di posizione sul ruolo dei punti nascita nella promozione dell'allattamento sia cruciale per l'universalità del suo messaggio. I principi qui enunciati si applicano dovunque ci sia un punto nascita, indipendentemente da possibili etichette quali sviluppati e in via di sviluppo, nord e sud, moderno e tradizionale. I professionisti della salute, e chiunque altro sia responsabile per questi servizi, sono le persone giuste per applicare questi principi fornendo la leadership necessaria a sostenere, o se necessario ristabilire, una "cultura dell'allattamento". Mentre si continuano a scoprire i molti benefici del latte materno e dell'allattamento, pochi oggi si dichiarerebbero apertamente contrari all'affermazione "il seno è il meglio". Tuttavia gli slogan, per quanto accurati, non possono sostituire l'azione. È per questo che invitiamo tutti quelli coinvolti nei punti nascita a riflettere su questi principi per capire se il proprio ruolo è di sostegno o di ostacolo all'allattamento. Possono essi affermare di stare incoraggiando e sostenendo le madri in ogni modo possibile? Noi li esortiamo, dovunque essi si trovino a operare, ad accertarsi che i loro servizi siano impegnati al massimo a questo fine e testimonino l'ineguagliata eccellenza dell'allattamento sia per i lattanti che per le madri.

Hiroshi Nakajima DG OMS, James P. Grant ED UNICEF 1989 [1]

Contesto

La premessa al primo documento congiunto OMS e UNICEF su protezione, promozione e sostegno dell'allattamento all'interno dei punti nascita, ci interpella ancora con la stessa forza, a quasi trent'anni di distanza; l'unica differenza è che oggi non si parla più dei benefici dell'allattamento, ma dei rischi della formula artificiale. Nel 1989 ancora non si parlava di Baby Friendly Hospital Initiative (BFHI), ma già si riportavano i dieci passi da attuare nei punti nascita a sostegno dell'allattamento (Tabella) [1]. Nel 1991-1992, coerentemente con la Dichiarazione degli Innocenti [2], si lanciò la BFHI [3] il cui senso era ed è: per allattare è necessario, fra le altre cose, mettere in atto alcuni interventi (i dieci passi) in tutti i punti nascita, perché questi garantiscono un buon inizio. Da allora sono state pubblicate prove di efficacia su cui si basavano i dieci passi [4] e trial - randomizzati e non - che ne verificavano l'efficacia nell'aumentare la quota di donne che riusciva ad avviare e mantenere il proprio progetto di allattamento [5,6]. Alla luce delle scoperte relative all'epidemia di infezione da HIV e avendo l'esigenza di sottolineare con maggiore forza la rilevanza dell'umanizzazione dell'assistenza alle donne che partorivano, l'iniziativa venne rivista, aggiornata e ampliata nel 2009 [7]. Allora erano circa 20.000 gli ospedali designati o che avevano intrapreso il percorso per essere designati BFH, in 156 paesi. Nonostante le prove di efficacia e il fatto che l'esperienza di chiunque lavori in ospedale, in ogni parte del mondo, continui a verificare l'utilità delle raccomandazioni contenute nella BFHI, si è sentita la necessità di rinvigorire l'azione a sostegno dell'allattamento nei punti nascita e, dopo un lavoro di revisione delle prove di efficacia e di condivisione fra i vari partner, nel 2017 OMS e UNICEF hanno rilasciato una nuova versione delle linee guida [8] e nel 2018 una guida per la messa in pratica delle raccomandazioni [9].

Quali le novità?

Non moltissime le differenze nei 10 passi (Tabella), ma alcune sono importanti, qui riportate in ordine di apparizione nel decalogo.

GUIDELINE

Protecting, promoting and supporting
BREASTFEEDING IN FACILITIES
providing maternity and newborn services



- Viene esplicitato e posto in posizione di rilievo il rispetto del Codice internazionale per la commercializzazione dei sostituti del latte materno, in base al principio secondo il quale non possono esserci promozione e sostegno ottimali dell'allattamento se prima non c'è protezione. In un centro nascita in cui non si attui il pieno rispetto del Codice è difficile che ci possa essere un buon avvio di allattamento. Questo è in molte realtà, nella nostra sicuramente, il punto che genera maggiori discussioni. Rinunciare ai fondi delle industrie per un reparto può richiedere rigore e consapevolezza nelle scelte e un esercizio di valutazione che parta dalle prove di efficacia (quale formazione prediligere? Quali interventi mettere in atto? Quale modello assistenziale è più efficace) al quale siamo poco abituati.
- Si dichiara che il monitoraggio delle pratiche e dei tassi di allattamento è parte integrante delle attività da attuare nel punto nascita. Pochi sono, nella nostra realtà, gli ospedali che monitorano i tassi di allattamento, oltre a quelli Baby Friendly. Eppure non dovrebbero mancare i mezzi: molti reparti utilizzano la lettera di dimissione informatizzata, per gli altri un inserimento del dato nelle SDO dovrebbe essere possibile. È chiaro che senza monitoraggio dei processi e degli esiti è difficile pianificare e tenere vivi interventi di miglioramento.
- C'è una maggiore accortezza nella scelta dei termini, che denota una

Tabella. I dieci passi: confronto fra la prima versione e quella aggiornata nel 2017.

	1991	2017
Ogni struttura che fornisca servizi per la nascita e cure per il neonato dovrebbe		
1	Definire un protocollo scritto per l'allattamento al seno da far conoscere a tutto il personale sanitario.	Rispettare appieno il Codice Internazionale e le successive risoluzioni. Definire un protocollo scritto per l'allattamento al seno da far conoscere a tutto il personale sanitario e alle famiglie. Stabilire un sistema per monitorare le pratiche e i tassi.
2	Preparare tutto il personale sanitario per attuare compiutamente questo protocollo.	Assicurare che gli operatori abbiano le conoscenze, competenze ed abilità per sostenere l'allattamento.
3	Informare tutte le donne in gravidanza dei vantaggi e dei metodi di realizzazione dell'allattamento al seno.	Discutere l'importanza e la gestione dell'allattamento con le donne in gravidanza e le loro famiglie.
4	Mettere i neonati in contatto pelle a pelle con la madre immediatamente dopo la nascita per almeno un'ora e incoraggiare le madri a comprendere quando il neonato è pronto per poppare, offrendo aiuto se necessario.	Facilitare un contatto pelle a pelle immediato e senza interruzioni dopo la nascita e sostenere le madri a iniziare l'allattamento non appena possibile dopo la nascita.
5	Mostrare alle madri come allattare e come mantenere la secrezione latte anche nel caso in cui vengano separate dai neonati.	Sostenere le madri a iniziare e mantenere l'allattamento e gestire le difficoltà comuni.
6	Non somministrare ai neonati alimenti o liquidi diversi dal latte materno, tranne che su precisa prescrizione medica.	Non dare al neonato allattato qualsiasi liquido o alimento che non sia il latte materno, a meno che non sussistano indicazioni mediche.
7	Sistemare il neonato nella stessa stanza della madre (rooming-in), in modo che trascorrono insieme ventiquattro ore su ventiquattro durante la permanenza in ospedale.	Far sì che madri e bambini possano stare insieme e praticare il rooming-in 24 ore al giorno.
8	Incoraggiare l'allattamento al seno a richiesta tutte le volte che il neonato sollecita nutrimento.	Sostenere le madri nel riconoscere e rispondere ai segnali del bambino.
9	Non dare tettarelle artificiali o succhiotti ai neonati durante il periodo dell'allattamento.	Informare le madri sull'utilizzo e sui rischi di biberon, tettarelle e ciucci.
10	Promuovere la collaborazione tra il personale della struttura, il territorio, i gruppi di sostegno e la comunità locale per creare reti di sostegno a cui indirizzare le madri alla dimissione dall'ospedale.	Coordinare la dimissione affinché genitori e bambini abbiano accesso a sostegno e aiuto continuativi.

attenzione più profonda al ruolo della madre e del padre, oltre che alla complessità dei processi.

4. Nota dolente finale: al momento della dimissione non rimane più alcuna citazione del ruolo dei gruppi di sostegno. Si è optato per un termine più generico, non valorizzando la specificità del sostegno fra pari [10].

C'era bisogno di questo aggiornamento?

Probabilmente sì, visto che nel 2017 erano ancora pochi i BFH (a livello mondiale 10% delle nascite avviene in un BFH) e soprattutto distribuiti in maniera sbilanciata: se nella regione europea oltre il 35% delle nascite avviene in un BFH, in Italia, ad esempio, il dato scende a 5.7% [11] e dei 28 ospedali che in Italia sono designati BFH o in via di rivalutazione nessuno si trova in una regione del sud [12], così come le comunità e i corsi di laurea amici dei bambini (Figura).

C'è qualcosa che manca nei dieci passi?

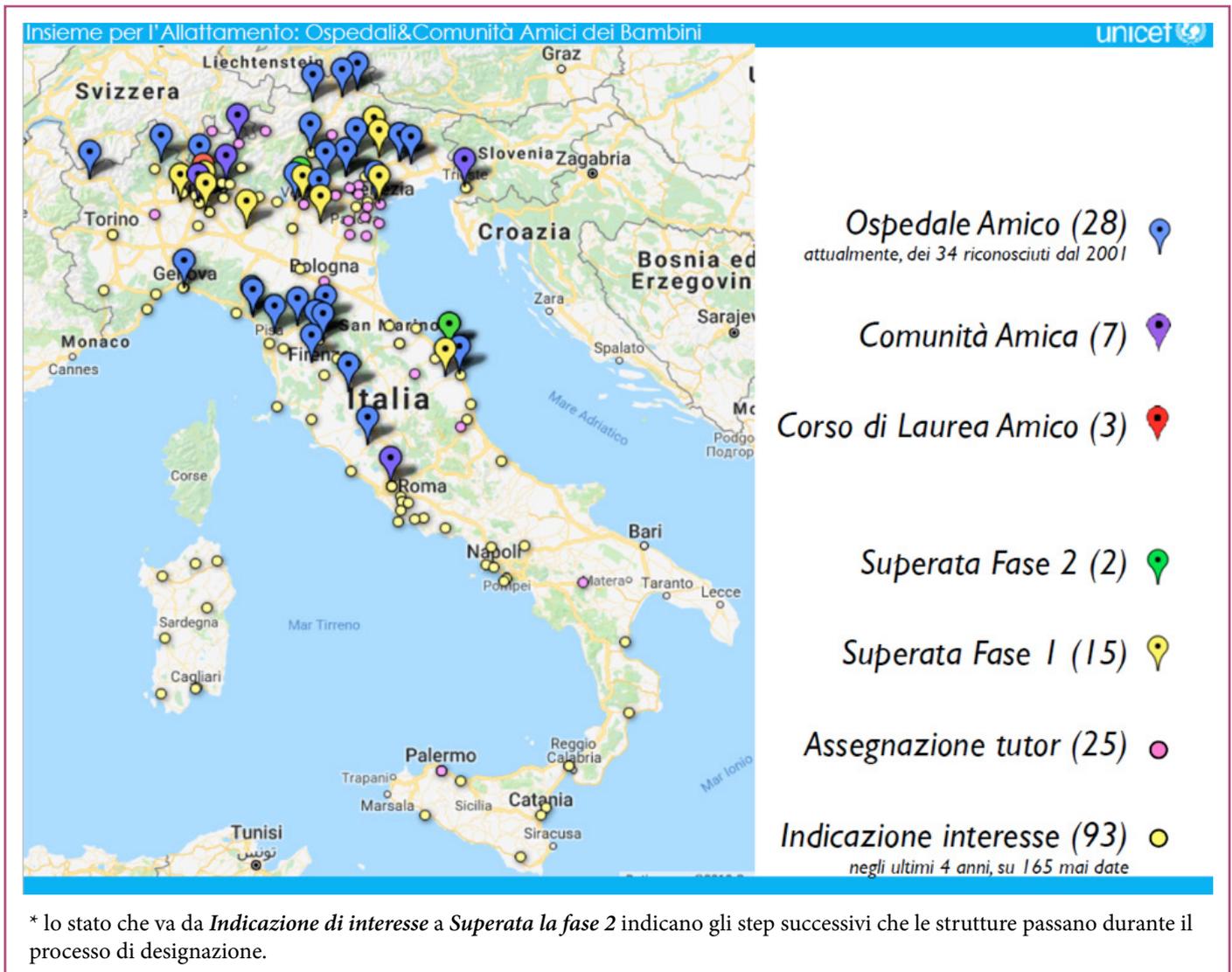
Anche qui, probabilmente sì. Chi ha lavorato in questi anni utilizzando un approccio alla donna che vuole allattare che ponga al centro il suo benessere e la valorizzazione dei riflessi e comportamenti innati di madre e bambino sa quanto sarebbe stato importante citare nei dieci passi questo tipo di assistenza: la valorizzazione della posizione semi-reclinata è importante [13]. Forse non si è ritenuto opportuno raggiungere

questo livello di dettaglio; l'attuale formulazione dei passi non prevede la posizione semi-reclinata ma neanche la esclude. Ma qualcuno avrebbe preferito maggiore chiarezza su questo.

Conclusione

Molti operatori sanitari, a cominciare dai medici, giudicano con poca simpatia la BFHI. I dieci passi, forse a causa della coincidenza numerica con il più antico, catechetico e noto decalogo, sono stati criticati: proporre le stesse soluzioni per contesti diversi con problemi differenti non sembrava un'operazione intelligente. Ogni luogo ha i suoi meccanismi, i suoi problemi, i suoi fattori di ostacolo e i suoi punti di forza, questo è chiaro. Eppure, chi lavora nei punti nascita, o chi li frequenta da utente, sa che i problemi sono quelli affrontati dalla BFHI, magari in alcuni ospedali ci sarà bisogno di concentrarsi più su un paio di passi rispetto ad altri, ma se nei punti nascita si garantissero i dieci passi probabilmente non ci sarebbe molto altro da fare per assicurare un buon avvio dell'allattamento. Sono ancora troppe le donne che hanno un progetto di allattamento che non riescono a esaudire o il cui compimento costa loro uno sforzo gravoso, proprio per l'assenza di un giusto sostegno nei primi giorni di avvio. Le testimonianze di mamme che si rivolgono ai gruppi di sostegno (da quelli organizzati in rete internazionale come La Leche League alla miriade di gruppi di auto-aiuto locali), oltre alle ripetute segnalazioni di violazioni del Codice nei punti nascita del no-

Figura. Distribuzione degli ospedali, comunità e corsi di laurea amici dei bambini in Italia (fonte UNICEF Italia, cortesia di Elise Chapin, Agosto 2018)



stro paese raccolte e documentate da IBFAN Italia [14], ci esortano a lavorare perché i dieci passi siano applicati, designazione BFHI o meno.

1. World Health Organization, UNICEF: Protecting, promoting and supporting breast-feeding. The special role of maternity services. Geneva 1989.
2. Innocenti declaration on the Protection, Promotion and Support of Breastfeeding. WHO/UNICEF policymakers' meeting on "Breastfeeding in the 1990s: A Global Initiative, co-sponsored by the United States Agency for International Development (A.I.D.) and the Swedish International Development Authority (SIDA).
3. United Nations Children's Fund (UNICEF), the World Health Organization (WHO). BFHI guidelines. Geneva 1992.
4. World Health Organization. Evidence for the Ten Steps to Successful Breastfeeding. Division of child health and development. WHO/CHD/98.9. Geneva 1998.
5. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT): a cluster-randomized trial in the Republic of Belarus. Design, follow-up, and data validation. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:327-45.
6. Cattaneo A, Buzzetti R. Effect on rates of breast feeding of training for the baby friendly hospital initiative. *BMJ* 2001;323:1358-62.

7. World Health Organization, UNICEF. Baby-Friendly Hospital Initiative. Revised, updated and expanded for integrated care. Geneva 2009.

8. Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Implementation guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services – the revised Baby-friendly Hospital Initiative. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Shakya P, Kunieda MK, Koyama M, et al. Effectiveness of community-based peer support for mothers to improve their breastfeeding practices: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0177434
11. National Implementation of the Baby-friendly Hospital Initiative, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Pagina web sito UNICEF. Ospedali & Comunità amici dei bambini e delle bambine.
13. Colson SD, Meek JH, Hawdon JM. Optimal positions for the release of primitive neonatal reflexes stimulating breastfeeding. *Early Hum Dev* 2008;84:441-449.
14. IBFAN Italia. Il Codice violato 2018. Le violazioni del Codice internazionale sulla commercializzazione dei sostituti del latte materno in Italia. Palermo, Ottobre 2018.

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

Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia 2017 – Ministero della salute

Commento a cura di Laura Strohmenger

Professore Ordinario, Direttore U.O.C. Di Odontoiatria e Prevenzione Orale ASST Santi Paolo e Carlo Milano

La scelta del Ministero della Salute di approntare le raccomandazioni cliniche in odontoiatria ha rappresentato un punto di forza delle ultime attività odontoiatriche istituzionali presso l'Ente nazionale. A tale proposito il Ministro di allora si complimentò con gli odontoiatri per il grande impegno espresso. Una categoria professionale a livello dell'istituzione ministeriale ha varie possibilità per creare documenti utili: può promulgare linee guida, può diffondere lavori scientifici, può approntare raccomandazioni cliniche. I tre prodotti sono diversi. I lavori scientifici sono ovviamente il primo "movens" della ricerca e quindi la luce iniziale del nostro operare in medicina, le linee guida sono gli ancoraggi sui quali i nostri percorsi terapeutici devono basarsi, sempre aggiornate e riviste con grande attenzione, le raccomandazioni cliniche sono una via di mezzo tra i due precedenti prodotti citati. Laddove infatti non esiste ancora la verità scientifica del clinical trial o la stessa è parziale, noi possiamo fornire al clinico un percorso terapeutico discusso e condiviso, che non ha l'alta attendibilità del clinical trial, ma si avvicina a un obiettivo di questo tipo. L'odontostomatologia negli ultimi anni ha fatto tutto ciò, fornendo all'operatore giovane e meno giovane una base di studio-condivisione e di partecipazione-decisione di percorsi clinici condivisi. E' chiaro che tutto ciò va conservato e assolutamente aggiornato, come il Ministero Salute regolarmente fa. Il merito primario di queste raccomandazioni va ad Enrico Gherlone, Presidente del Collegio dei Docenti, che ha avuto il coraggio di iniziare questo documento nel 2014. Il professor Gherlone ha coinvolto tutte le figure istituzionali del caso, il Ministero della Salute attraverso il Gruppo Tecnico sull'Odontoiatria e Società scientifiche del settore, rappresentate dal Comitato Italiano di Coordinamento delle Società Scientifiche Odontostomatologiche, i docenti del Collegio dei Docenti, la Commissione Albo Odontoiatri, le Associazioni degli odontoiatri e tutto il personale del Ministero della Salute adeguato a fare il revisore di un'operazione così importante. Naturalmente le raccomandazioni sono state scritte in base al dato scientifico dove esso era reperibile, in base alle opinioni degli esperti, dove il dato scientifico non era reperibile; in questo modo noi operatori capiamo dove siamo e quale percorso ci dobbiamo aspettare in futuro, che cosa dobbiamo studiare nella letteratura scientifica dei prossimi anni. Sono state sondate tutte le discipline dell'odontostomatologia. Esse oggi sono molte, ci piace ricordare la prima, quella della comunicazione e dei percorsi normativi e deontologici, le altre sono tutte quelle che consentono all'operatore di mantenere sano e di curare l'apparato stomatognatico. Alcune di queste discipline sono antiche, hanno una lunga storia, hanno molti dati scientifici, altre ne hanno meno, altre sono recentissime, quali ad esempio la tec-

nologia digitale in odontoiatria protesica. Studiare le raccomandazioni cliniche in odontostomatologia e in particolare quelle revisionate nel settembre 2017, è un gesto di grande responsabilità. Ci consente di studiare un testo comune a tutti noi, di ricordarci i principi generali della good practice, ci ricorda nuovamente dove siamo e quali sono i campi di sviluppo e miglioramento che ci dobbiamo attendere per la ricerca scientifica futura e per la pratica clinica e ci fa sentire insegnanti nella comunità degli odontoiatri italiani, ci permette di offrire il nostro contributo e a lavorare insieme per il vero bene aggiornato del nostro utente.



Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (2° parte)

Vincenza Briscioli

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

In questa seconda parte dell'articolo sul mercurio si analizzano i meccanismi patogenetici e i danni sugli organi; inoltre vengono presentate le basi genetiche della suscettibilità al danno da mercurio, con una particolare attenzione all'azione tossica di questo elemento sulle cellule.

In this second part of the article on mercury the pathogenetic mechanisms and the damages on the organs are analyzed; moreover, the genetic bases of susceptibility to mercury damage are presented, with particular attention to the toxic action of this element on the cells.

Introduzione

La tossicità del mercurio è ben nota, ma non è ancora chiara la comprensione di tutti i meccanismi molecolari alla base del danno indotto da questo metallo. Sia i composti inorganici di Hg, sia quelli organici (rappresentati principalmente dal metil-mercurio o MeHg) fanno parte del complicato ciclo bio-geo-chimico del mercurio [1-4]. Vi è una chiara evidenza che dosi elevate di Hg siano causa di tossicità nell'uomo, mentre è ancora oggetto di discussione e di interpretazione il ruolo sulla salute umana dell'esposizione a basse dosi e a tal proposito il biomonitoraggio, che consente la valutazione dei livelli di Hg nel corpo, potrebbe fornire informazioni sul rischio per la salute dei soggetti ad esso esposti [5]. Oggi è noto che la tossicità al Hg e gli effetti sulla salute dell'uomo possono variare a livello individuale, dipendendo non solo dalla specie chimica del mercurio ma anche dalle concentrazioni dello stesso e dal tempo di esposizione, oltre che dalla suscettibilità individuale. Non tutte le persone rispondono allo stesso modo nelle stesse condizioni di esposizione e vi sono differenze individuali significative nell'accumulo di Hg e nella sua distribuzione ed eliminazione. Per questi motivi è complesso e difficile stabilire il limite di tollerabilità di alte dosi di Hg per la salute dell'uomo; recenti studi epidemiologici hanno tentato di indagare i fattori in grado di modificare la risposta dell'individuo all'esposizione al Hg, ma i risultati sono stati contrastanti e attualmente il pensiero dei ricercatori e gli studi in essere sembrano documentare una suscettibilità genetica individuale all'esposizione al Hg, con funzione più o meno protettiva in base alla presenza o assenza di determinati polimorfismi genetici [6]. In futuro una migliore conoscenza di questi aspetti genetici potrà giocare un ruolo preventivo in quanto fornirà strumenti per l'attuazione di misure mirate contro gli effetti tossici del mercurio.

Meccanismi di tossicità

La tossicità del mercurio dipende dagli stessi processi di assorbi-

mento, distribuzione, metabolismo ed escrezione tipici di qualsiasi metallo pesante. Il Hg nella sua forma elementare è allo stato liquido e ha un basso rischio per la salute umana, mentre quando passa allo stato di vapore si distribuisce in tutto il corpo, determinando soprattutto disturbi del SNC. Una volta che il Hg si trova nel sangue è ossidato dall'enzima catalasi a ione mercurico (Hg²⁺) e questa forma ionica ostacola, ma non completamente il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica ed il suo assorbimento nel SNC. A livello intracellulare questo ione reagisce con enzimi e molecole (glutazione, canali ionici, trasportatori ecc.) inibendone l'attività o interferendo con le normali funzioni cellulari e con i processi di detossificazione cellulare. Urine e feci sono le principali vie di eliminazione del mercurio metallico e inorganico [7]. Il metil-mercurio (MeHg) è estremamente pericoloso ed è onnipresente negli ecosistemi marini. Prodotto da fonti biologiche per azione microbica, entra nella catena alimentare acquatica sia dolce che salata, dove viene bio-accumulato nei tessuti muscolari dei pesci, in particolare delle specie predatorie più longeve. L'esposizione umana è dovuta al consumo di pesce e si osserva soprattutto nelle popolazioni che vivono vicino agli oceani, ai laghi e ai fiumi. Il tratto gastrointestinale assorbe circa il 95% del MeHg ingerito, nel sangue esso stabilisce legami chimici con proteine tissutali, legandosi a gruppi sulfidrilici, cisteina e glutazione, che sono responsabili della sua tossicità. La distribuzione dal sangue ai tessuti è lenta, nel cervello l'assorbimento del MeHg è più lento rispetto agli altri organi, ma il SNC ha una maggiore affinità per il MeHg e mostra concentrazioni da 3 a 6 volte più alte che nel sangue; nel cervello si trova in forma idrosolubile nel complesso MeHg-glutazione. Attraverso la circolazione entero-epatica, il MeHg arriva al fegato e poi alla bile, che rappresenta la principale via di escrezione insieme al rene; viene quindi espulso con le feci [7-8]; la sua emivita è di circa 70/80 giorni nell'uomo. Il MeHg passa la barriera placentare e legandosi all'emoglobina raggiunge concentrazioni ematiche fetali superiori a quelle materne. All'interno del cervello fetale il MeHg interagisce con la tubulina, una proteina presente nei microtubuli neuronali e innesca una serie di alterazioni nei processi dello sviluppo neuronale. Una finestra di esposizione critica sembra quindi essere la gravidanza, con rischio di danni irreversibili al sistema nervoso in via di sviluppo, che vanno da difetti dello sviluppo a ritardo di crescita, mentre nelle madri non si osservano gravi alterazioni [9-10].

Le basi genetiche della suscettibilità individuale al mercurio

Gli studi di genetica ambientale offrono un'opportunità per comprendere le basi della vulnerabilità individuale alla tossicità da mercurio, e i fattori genetici sono uno dei tanti fattori che influenzano tale suscettibilità. In particolare il genoma umano contiene milioni di varianti della sequenza del DNA, defini-

te polimorfismi, i più frequenti dei quali sono i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP). Ogni variazione genetica può avere un impatto sulla regolazione della trascrizione, in particolare alcuni polimorfismi sono caratterizzati da delezioni del gene quindi da perdita di materiale genetico, e ciò può determinare l'assenza dell'attività di un dato enzima o di una proteina, mentre altri polimorfismi possono essere caratterizzati da duplicazioni del gene e quindi determinare un'attività enzimatica più alta o ridondante. Inoltre vi sono anche polimorfismi silenti, che non determinano alcuna alterazione della funzione dell'enzima o della proteina da loro codificati. I più studiati sono dei polimorfismi a singolo nucleotide definiti nsSNP, che si verificano in regioni codificanti del gene e che inducono differenze nella struttura molecolare primaria del DNA, alterando la sequenza degli aminoacidi, influenzando la composizione, la funzione e l'interazione con altre molecole. Molti studi si sono concentrati sul ruolo svolto da questi nsSNP nella tossico-cinetica del Hg al fine di chiarirne i meccanismi d'azione e la suscettibilità individuale [11]. Una overview recentemente pubblicata a cura di Andreoli e Sproviero ha esaminato innumerevoli studi presenti in letteratura su polimorfismi e tossicocinetica del mercurio, identificando sottoclassi di polimorfismi potenzialmente interagenti con il suo metabolismo [1].

Classi di interesse genico e polimorfismi correlati

Il sistema del glutatione (GSH- γ -glutamyl-cisteinilglicina) è un tripeptide essenziale presente in grandi quantità in tutte le cellule di mammifero. E' l'agente principale del sistema di disintossicazione del glutatione (GSHs), protegge le cellule dallo stress ossidativo, favorisce una risposta dell'organismo al danno da Hg. Diversi studi epidemiologici hanno ipotizzato che la risposta dell'individuo al Hg sia influenzata dalle varianti presenti in diversi geni regolatori del sistema del Glutatione, che sono coinvolti nella tossicocinetica del mercurio; i soggetti con specifici polimorfismi possono tollerare esposizioni più elevate di Hg a causa della loro capacità di eliminazione più rapida del metallo e/o della migliore capacità antiossidante del loro sistema del glutatione (esempio la famiglia della S-transferasi GST) [12].

La famiglia delle metallothioneine (MT) sono una classe di proteine di basso peso molecolare, localizzate nell'apparato del Golgi, ricche di cisteina con funzione di trasporto, stoccaggio e detossificazione dei metalli pesanti. Esse possono svolgere un ruolo parziale nella prevenzione dell'accumulo di Hg nel fegato e nel sangue e ne riducono la tossicità renale. Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi sul loro ruolo nella suscettibilità individuale alla tossicità da metalli pesanti, anche se solo alcune varianti hanno mostrato una significativa correlazione con l'esposizione umana al Hg. Dal punto di vista clinico gli effetti molecolari di queste varianti polimorfiche non sono chiariti completamente, questi polimorfismi sono però localizzati in regioni importanti per la regolazione della trascrizione e della traduzione ed è quindi probabile che possano alterare le strutture molecolari delle metallothioneine e che possano influenzare la capacità di ritenzione del Hg ed i livelli dello stesso nei biomarcatori [13].

La famiglia delle selenoproteine. La presenza di selenio (Se) in diversi distretti corporei sembra svolgere un importante ruolo

nella conservazione del Hg e nella sua distribuzione tissutale. Questo micronutriente esercita la sua funzione attraverso proteine selenio-dipendenti denominate selenoproteine. Esse svolgono due importanti ruoli nella protezione contro la tossicità da Hg: **1.** possono legare più Hg attraverso il loro gruppo tiolico altamente reattivo e **2.** hanno proprietà antiossidanti che aiutano ad eliminare i radicali ossidrilici indotti dall'azione del mercurio. Inoltre elevate concentrazioni di MeHg possono direttamente indurre una diminuzione dell'espressione di molti geni che codificano per le selenoproteine e questo può determinare una deplezione di metaboliti importanti per la risposta dell'organismo alla tossicità del mercurio [14-15]. Esistono anche in questo caso polimorfismi genetici che modulano l'espressione di queste proteine determinando alterazioni nei meccanismi di protezione, che l'organismo mette in atto in presenza di elevati livelli di Hg. Tutte queste modifiche che coinvolgono i geni delle selenoproteine e gli effetti che hanno sulla regolazione epigenetica possono alterare il delicato equilibrio tra selenio e mercurio e sono necessari ulteriori studi genetici per identificare i loro effetti complessi sulla salute umana [16].

Le proteine trasportatrici xenobiotiche. Non sono ancora stati identificati specifici trasportatori del mercurio, ma sappiamo che gli atomi di Hg hanno una capacità di legarsi a proteine, peptidi o aminoacidi come i GSH-Hg o Hg-Cys. Queste interazioni possono dare origine a specifici substrati per le proteine trasportatrici, che sono coinvolte nel trasporto sia intra che extra cellulare delle diverse forme di Hg attraverso le membrane cellulari. Le proteine ABC (dall'inglese ATP-binding cassette) sono trasportatori trans-membrana, che intervengono nel trasporto attraverso le membrane endo ed extracellulari di una grande quantità di sostanze, inclusi farmaci, metaboliti, steroidi; sono classificate in virtù del loro dominio che lega ATP, e influenzano l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione di Hg a livello molecolare, modulandone l'efflusso cellulare. E' stato dimostrato che la soppressione dell'attività genetica del sistema ABC aumenta il contenuto di Hg nelle cellule e la sensibilità alla tossicità da mercurio in vitro [17]. Diversi studi sembrano mostrare come alcuni polimorfismi genetici del sistema ABC siano in correlazione con la modulazione del trasporto di Hg nelle cellule e con la sua eliminazione, ma rimane ancora poco chiara la correlazione tra queste varianti polimorfiche e gli esiti della tossicità al mercurio sul sistema nervoso fetale. Questo filone di ricerca è quindi meritevole di ulteriori indagini [18-19]. Le evidenze scientifiche sembrano mostrare che alcune varianti genetiche di geni codificanti sistemi enzimatici e proteici coinvolti nei processi di assorbimento ed eliminazione del mercurio possano svolgere un ruolo nella modulazione degli effetti neurotossici di questo metallo [20]. In particolare alcune di queste varianti si ipotizza possano alterare il funzionamento di alcuni neurotrasmettitori nel SNC in risposta all'azione neurotossica del Hg [21]. Negli ultimi anni vi è una crescente preoccupazione circa il ruolo del Hg nelle patologie cardiovascolari, soprattutto nella esposizione a basse dosi. I meccanismi alla base di questo effetto non sono stati ben chiariti, anche se si ipotizza siano dovuti a un aumento dello stress ossidativo per la presenza di un'eccessiva produzione di radicali liberi [22]. Le ricerche sulle varianti genetiche del sistema della Glutatione Sintetasi (GSH) hanno dimostrato la loro capacità di influenzare il metabolismo del Hg, alterando selettivamente le corrispondenti attività enzimatiche o l'espressio-

Tabella 1. Effetti della tossicità del mercurio sulla salute umana (Fonte: voce bibliografica 1, modificata).

Sistema coinvolto	Via di esposizione	Biomarcatori	Effetti sulla salute
Sistema Nervoso Centrale	Alimentare/lavorativa, amalgama dentali/professionale/ transplacentare	Sangue del cordone ombelicale, latte materno, capelli, sangue, urine	Bambini: ritardo del linguaggio, deficit di attenzione, ritardo neuro-comportamentale. Adulti: depressione, paranoia, irritabilità, deficit di concentrazione, disturbo della memoria, tremori, cefalea, insonnia, astenia, cecità, neuropatia ottica, retinopatia, perdita d'udito, deficit comportamentali
Sistema Nervoso Periferico	Prenatale e postnatale, cibo contaminato (pesce), inalazione per attività estrattiva mineraria	Materni: capelli. Adulto: urine, capelli, sangue	Disturbi della funzione motoria, astenia, ipotonia muscolare deambulazione rallentata
Cardio Vascolare	Esposizione cronica attribuita al cibo o all'attività mineraria	Unghie, sangue, urine, capelli	Cardiomiopatia, ipertensione, malattia coronarica, infarto del miocardio, aritmie, ictus, ischemia cardiaca, arteriosclerosi
Polmonare	Inalatoria per esposizione professionale ai vapori o per combustione	Urine	Polmonite chimica, asma, bronchite necrotizzante, tosse, fibrosi polmonare, dispnea
Renale	Professionale, per abuso di cosmetici che contengono mercurio, amalgama dentali, alimentare	Urine capelli e sangue	Glomerulopatia, glomerulonefriti, incremento creatinina, proteinuria, sindrome nefritica e nefrosica
Endocrino/ Riproduttivo	Esposizione prenatale e postnatale alle amalgama, esposizione professionale	Bambini: urine e sangue. Adulti: urine, capelli e sangue	Iperplasia/atrofia surrenalica, ipotiroidismo, tiroiditi, depressione, disfunzione pancreatica, infertilità, difetti congeniti
Immunitario/ Ematologico	Amalgama, professionale cronica, alimentare	Adulti: urine e test di stimolazione linfociti/monociti	Patologie autoimmuni in popolazione suscettibile, deficit immunitario, anemia aplastica e emolitica
Embrionale	Esposizione professionale materna, alimentare materna, e amalgama	Sangue cordonale e fetale e capelli materni	Ipoplasia cerebellare, riduzione neuroni delle corteccia cerebrale, riduzione del peso del cervello, anomalie della migrazione neurale, aborti spontanei, aumento natimortalità, basso peso alla nascita

ne del gene stesso [12,23]. Le future linee di ricerca potrebbero portare a una migliore comprensione dei meccanismi biologici sottostanti al metabolismo del Hg, della sua variabilità e delle sue finestre critiche di suscettibilità, migliorando la valutazione del rischio e facilitando le misure preventive e di trattamento dei suoi esiti, con un miglioramento complessivo delle condizioni di salute globale e della qualità di vita e una riduzione delle disparità sociali. Inoltre la comprensione del legame esistente tra corredo genetico e sua variabilità individuale nell'espressione fenotipica potrebbe consentire l'identificazione di risposte individuali reali alla tossicità da Hg, colmando così il divario tra la percezione del rischio e il reale pericolo; e questo tipo di informazioni potrebbe individuare popolazioni ad alto rischio di esposizione al Hg per ragioni etniche e genetiche. E' infatti stato chiarito che alcune varianti polimorfiche del GST possono avere un impatto diverso sulla eliminazione del metil mercurio o del mercurio inorganico [12,23]; così come le varianti molecolari delle metallothioneine o delle selenoproteine o del sistema ABC [12-16, 20] possono interagire con l'esposizione ambientale al MeHg. Inoltre poter definire specifici "profili genetici" di suscettibilità individuale al Hg è particolarmente rilevante per l'esposizione cronica al Hg e il rischio di compromissione neurologica e cardiovascolare.

Conclusioni

Gli studi epidemiologici sembrano mostrare che vi è una correlazione tra alcune varianti polimorfiche genetiche presenti nel genoma umano e la risposta individuale all'esposizione al Hg, ovvero che esiste una diversa suscettibilità agli effetti tossici del mercurio. E' quindi fondamentale comprendere i meccanismi biologico-molecolari coinvolti nell'assorbimento, metabolizzazione ed eliminazione di questo metallo per attuare un piano d'azione globale di protezione della salute pubblica, consentendo di identificare e quindi proteggere le popolazioni/gli individui più sensibili e a rischio di tossicità da Hg. Senza dimenticare che comunque la principale priorità rimane quella di ridurre l'inquinamento da Hg [1].

1. Andreoli V, Sprovieri F. Genetic Aspects of Susceptibility to Mercury Toxicity: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 ;14(1): 93.
2. United Nations Environment Programme. Global Mercury Assessment. United Nations Environment Programme, UNEP Chemicals; Geneva, Switzerland: 2002.
3. [Guidelines for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure.](#)
4. United Nations Environment Programme .Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport. UNEP Chemicals Branch; Geneva, Switzerland: 2013
5. Poulin J, Gibb H. Mercury: Assessing the Burden of Disease at National and Local Levels. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2008.
6. Basu N, Goodrich JM, Head J. Ecogenetics of mercury: From genetic polymorphisms and epigenetics to risk assessment and decision making. *Environ. Toxicol. Chem.* 2014;33:1248–1258.
7. Rice KM, Walker EM, Wu M, et al. Environmental mercury and its toxic effects. *J Prev Med Public Health* 2014;47:74–83.
8. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury—Current exposures and clinical manifestations. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:1731–1737.
9. Syversen T, Kaur P. The toxicology of mercury and its compounds. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2012;26:215–226.
10. World Health Organization. Children's Exposure to Mercury Compounds. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2010.

11. Shastry BS. SNPs: Impact on gene function and phenotype. *Methods Mol. Biol.* 2009;578:3–22.
12. Engström KS, Strömberg U, Lundh T. et al. Genetic variation in glutathione-related genes and body burden of methylmercury. *Environ. Health Perspect.* 2008;116:734–739.
13. Wang Y, Goodrich JM, Gillespie B. et al. An investigation of modifying effects of metallothionein single-nucleotide polymorphisms on the association between mercury exposure and biomarker levels. *Environ. Health Perspect.* 2012;120:530–534.
14. Ralston NVC, Ralston CR, Raymond LJ. Selenium Health Benefit Values: Updated Criteria for Mercury Risk Assessments. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016;171:262–269.
15. Penglase S, Hamre H, Ellingsen S. Selenium prevents downregulation of antioxidant selenoprotein genes by methylmercury. *Free Radic. Biol. Med.* 2014;75:95–104.
16. Chen C, Yu H, Zhao J, et al. The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure. *Environ. Health Perspect.* 2006;114:297–301.
17. Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005;204:274–308
18. Engström K, Love TM, Watson GE et al. Polymorphisms in ATP-binding cassette transporters associated with maternal methylmercury disposition and infant neurodevelopment in mother-infant pairs in the Seychelles Child Development Study. *Environ. Int.* 2016;94:224–229.
19. Llop S, Engström K, Ballester F, et al. Polymorphisms in ABC transporter genes and concentrations of mercury in newborns—Evidence from two Mediterranean birth cohorts. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e97172
20. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, et al. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor functions. *Neurotoxicol. Teratol.* 2005;27:781–796.
21. Woods JS, Heyer NJ, Russo JE, et al. Genetic polymorphisms of catechol-O-methyltransferase modify the neurobehavioral effects of mercury in children. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2014;77:293–312.
22. Yorifuji T, Tsuda T, Kashima S, et al. Long-term exposure to methylmercury and its effects on hypertension in Minamata. *Environ. Res.* 2010;110:40–46.
23. Wahlberg K. Et al. Maternal polymorphisms in glutathione-related genes are associated with maternal mercury concentrations and early child neurodevelopment in a population with a fish-rich diet. *Environ. Int.* 2018, 115:142-149.

Pediatri per Un Mondo Possibile

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

L'uso del paracadute non presenta prove di efficacia: da proscrivere? Un RCT natalizio del BMJ

Yeh RW, Valsdottir LR, Yeh MW, et al.

Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial

BMJ. 2018 Dec 13;363:k5094

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

con commento di *Roberto Buzzetti*

Durante il periodo natalizio il British Medical Journal ama essere frivolo e pubblica una serie di articoli di ricerca dove la metodologia è rigorosa ma il contenuto è divertente.

Questo RCT sull'efficacia - non dimostrata - del paracadute invita a riflettere sul corretto utilizzo della EBM, con l'aggiunta di un pizzico di sorriso.

The use of the parachute is not evidence of effectiveness: to be proscribed? A Christmas RCT of the BMJ

During Christmas the British Medical Journal loves to be frivolous and publishes a series of research articles where the methodology is rigorous but the content is fun.

This RCT on the - unproven - effectiveness of the parachute invites us to reflect on the correct use of EBM, with the addition of a hint of a smile.

Background

La gerarchia delle prove, conosciuta anche come piramide delle evidenze, pone al vertice dell'evidenza la revisione sistematica e la metanalisi e, subito al di sotto, gli studi controllati randomizzati. Gordon Guyatt e David Sackett, che proposero la prima di queste piramidi, indicarono che sotto agli RCT si collocano gli studi osservazionali e agli ultimi posti i case report e le opinioni degli esperti [1]. Attualmente non sono presenti RCT o revisioni sistematiche sull'efficacia dell'uso del paracadute per valutare il rischio di eventi traumatici nell'impatto a terra da un lancio da un aereo [2] ma solo riscontri osservazionali o descrizioni di casi. In mancanza di prove di efficacia derivanti da robusti RCT, gli esperti della medicina basata sulle prove si chiedono ancora oggi - in un gioco di parodia - della reale utilità ed efficacia del paracadute. La "strategia del paracadute" ha cercato di mettere in crisi la piramide delle evidenze trascinando con sé tutta la EBM in una controversia talvolta dai toni accesi [3,4].

Scopi

Determinare se il paracadute previene la morte o una grave lesione traumatica quando ci si lancia da un aereo.

Metodi

Studio controllato randomizzato svolto tra il settembre 2017 e agosto 2018.

23 passeggeri arruolati su 92 idonei di età > 18 anni; 69 passeggeri hanno rifiutato di partecipare. Dopo la randomizzazione i

passeggeri si sono lanciati da un aereo o da un elicottero con un paracadute o con uno zaino vuoto (assenza di cecità).

Outcome ricercati: morte del passeggero, evento traumatico maggiore (Injury Severity Score > 15).

Risultati

L'uso del paracadute non ha ridotto in modo significativo l'evento morte o le lesioni gravi (0% gruppo di intervento con paracadute vs 0% gruppo di controllo; $p > 0.9$). I partecipanti allo studio si sono lanciati dai velivoli da un'altitudine di 0.6 metri, a differenza dei passeggeri che abitualmente viaggiano in aereo a un'altitudine media di 9.146 metri ($p < 0.001$); inoltre la velocità degli aereomobili in questo trial era di 0 km/h vs una media di 800 km/h degli aerei abitualmente utilizzati ($p < 0.001$).

Conclusioni

Questo primo RCT sull'efficacia dell'uso del paracadute dimostra l'assenza di riduzione dell'evento morte o di lesioni traumatiche maggiori quando si salta da un aereo con un paracadute. Tuttavia la difficoltà di arruolamento - i soggetti hanno accettato di partecipare solo se utilizzato un piccolo aereo stazionato a terra - suggeriscono una certa cautela nel fare deduzioni sui salti dall'aereo in volo ad alta quota.

Commento a cura di Roberto Buzzetti

Lo studio fa parte del recente numero natalizio del BMJ, che tradizionalmente offre ai suoi lettori paper semi-seri, anzi spesso per nulla seri, tra lo scherzoso e l'ironico, sempre con intento di divertire e allo stesso tempo favorire tra una risata e l'altra qualche riflessione tra i lettori. L'esempio-tormentone della dimostrazione dell'utilità del paracadute, nato con il chiaro intento di sbeffeggiare i fanatici dell'EBM, non è nuovo né originale, e viene regolarmente citato sempre con il suddetto intento; forse secondo, per numero di citazioni, soltanto ai mitici due polli di Trilussa, che invece prendevano di mira la statistica e i suoi sostenitori a oltranza. Già Smith GC et al. [2] nel 2003 pubblicarono una "revisione sistematica" degli studi sull'utilità del paracadute, concludendo "non abbiamo identificato studi randomizzati controllati sull'intervento con paracadute. Come per molti interventi intesi a prevenire problemi di salute, l'efficacia dei paracadute non è stata sottoposta a una valutazione rigorosa utilizzando studi randomizzati e controllati. I sostenitori della medicina basata sull'evidenza hanno criticato l'adozione di interventi valutati utilizzando solo dati osservazionali. Pensiamo che tutti potreb-

bero trarne beneficio se i protagonisti più radicali della medicina basata sull'evidenza organizzassero e partecipassero a uno studio sul paracadute, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con disegno crossover". Da allora, in parecchi dei principali convegni medici ecco lo speaker di turno che sfodera una slide sul paracadute e la sua efficacia, pensando così di sorprendere l'uditorio che invece si aspetta sempre le prove di efficacia per tutti gli interventi clinici. Gli autori ne forniscono qui una nuova versione, introducendo stavolta uno studio davvero fattibile (o forse fatto per davvero...), nel quale si conclude per la totale inutilità del paracadute stesso: in entrambi i bracci di trattamento, infatti, non si sono avuti effetti dannosi. Già nell'abstract e poi nella tabella 1 ci viene rivelato che i partecipanti avevano accettato un lancio dalla ragguardevole altezza di 60 cm dal suolo e a velocità nulla dell'aeromobile. Il lancio da oltre 9.000 metri di altezza era stato (guarda un po') rifiutato. L'articolo è completo di tutti i crismi richiesti a un vero trial randomizzato: Abstract strutturato, Introduzione, Metodi (Study protocol, Randomization, Data collection, Outcomes, Statistical analysis), Risultati (Study population, Outcomes), Discussione, Tabelle, Bibliografia e anche i tradizionali paragrafi di sintesi: "What is already known on this topic" e "What this study adds". Non manca neppure la dichiarazione di assenza di conflitto di interesse e un (sospetto) "ethical approval". Che dire? Questo articolo di Robert et al. è

l'ennesimo sfoggio di spirito (?) anglosassone, cui ormai abbiamo fatto l'abitudine; forse qualche lettore anti-EBM di vecchia scuola (quando l'EBM sembrava sostenuta da bacchettoni inflessibili che per primi non ne avevano capito il senso, e dunque non erano riusciti a farsi capire) si sarà anche spanciato dalle risate... a me personalmente ha strappato un sorrisetto e nulla più.

-
1. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;274(22):1800-4.
 2. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2003;327(7429):1459-61.
 3. Potts M, Prata N, Walsh J, et al. Parachute approach to evidence based medicine. BMJ. 2006;333(7570):701-3.
 4. Reeves BC. Parachute approach to evidence based medicine: as obvious as ABC. BMJ. 2006;333(7572):807; discussion 807-8.
 5. McGuire W. Parachute approach to evidence based medicine: arguments are easily refuted. BMJ. 2006;333(7572):807; discussion 807-8.

Per corrispondenza
costpan@tin.it

Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte
Impressioni di Chiara Guidoni e Giorgio Tamburlini



Felice Casorati, *Persone*, 1910, olio su tela, 150x177cm, Torino, Collezione privata

“Non ho mai potuto, non ho mai saputo accettare passivamente le esperienze fatte da altri, anche quando questi altri avevano tutta la mia ammirazione” (Felice Casorati)

Felice Casorati, uno dei massimi protagonisti dell'arte del XX secolo, è noto in particolare per la sua adesione a Novecento Italiano, corrente nata dal sodalizio di sette pittori e presentatasi al pubblico con una mostra memorabile allestita presso la galleria privata milanese di Lino Pesaro nel 1923. Pur provenendo tutti da esperienze molto diverse, in quella determinata fase storica essi si sentirono protagonisti e traduttori dello spirito del Novecento, legati da un senso comune di “ritorno all'ordine”, da una visione del mondo votata

al Realismo e alla tradizione, in apparenza serena ma, nel profondo, melanconica e inquieta. “Ritorno all'ordine”, “Rappel à l'ordre” secondo l'espressione originale coniata da Cocteau alla fine della prima guerra mondiale per indicare la nuova tendenza dell'arte europea, che dopo l'orgia iconoclasta e anti-figurativa delle avanguardie storiche, abbandonava astrattismi, cubismi e qualsivoglia “ismo”, per ritornare ad una pittura di tipo figurativo. Felice Casorati fu però molto di più di un fedele aderente a Novecento Italiano. Figlio di un ufficiale dell'esercito, vissuto tra Padova, Napoli, Verona, Reggio Emilia, Sassari e Torino, fu brillante studente di giurisprudenza, appassionato musicista, immenso pittore ed incisore. Alla pittura arrivò quasi casualmente, a seguito di un precocissimo esaurimento nervoso che lo colpì a soli diciotto anni. Fu proprio nei giorni di convalescenza trascorsi a Praglia sui colli Euganei che il padre gli regalò la prima scatola di colori; come egli stesso ha raccontato, “per consolarmi dell'abbandono del mio pianoforte, e dei miei studi prediletti, mio padre mi regalò una gran scatola di colori. Ed eccomi per la prima volta seduto davanti a un cavalletto in pieno sole a mescolare colori sulla tavolozza e a guardare curioso e commosso il dolce paesaggio dei colli Euganei”. A Padova iniziò dunque il suo apprendistato artistico, sotto la guida di Giovanni Vianello. L'opera proposta appartiene ai suoi anni giovanili, dipinta mentre si trova con la famiglia a Napoli (la prima partecipazione alla Biennale di Venezia, nel 1907, con il Ritratto della sorella Elvira è considerata lo spartiacque fondamentale nel suo percorso di pittore). Intorno a una tavola che diviene uno spazio teatrale si dispongono i commensali in atteggiamenti vari, ora sorridenti, ora muti e pensosi. È una strana umanità quella di Felice Casorati, sospesa e silenziosa, a tratti metafisica e malinconica. Un realismo attraversato da una nota di enigmatica inquietudine che fa perno su quella strana creatura posta al centro, un volto anziano e segnato da profonde rughe che sembra contraddire l'abito frivolo e colorato che indossa. Intorno a una miriade di simboli da svelare e decifrare, in un'opera straordinaria che, presentata a Roma all'Esposizione Internazionale del 1911, segnerà un punto fondamentale nella carriera pittorica del maestro piemontese.

Cristina Casoli
ccasol@tin.it

Cosa ho visto, cosa ho sentito

Ad un primo sguardo l'immagine del dipinto di Casorati mi richiama subito alla memoria il ricordo infantile della “topia” (in piemontese una zona del giardino, magari un po' defilata, rustica, protetta da un pergolato a sostegno di piante ombreggianti) dove si stava in compagnia a prendere il fresco nelle assolate giornate estive della campagna, seduti intorno a una tavola, chiacchierando, leggendo, assaporando una bevanda rinfrescante, giocando a carte con grandi e piccini... momenti piacevoli, allegri, rilassanti. Anche qui la tavola nell'angolo ombreggiato del giardino vede raccolte numerose figure, piuttosto solitarie, numerosi oggetti appoggiati sulla tovaglia, probabilmente significativi per i presenti, ma per lo più inutilizzati, abbandonati; persino una bambina abbracciata sul suo seggiolone, vestita solo da un nastro nei capelli e da un orecchino, che effettivamente ha attirato il mio sguardo solo in un secondo tempo. Nessuno ha però l'aria di chi vuole condividere l'ora con gli altri presenti, il momento sembra malinconico, ognuno ha i suoi pensieri, è poco propenso a condividere in allegria il proprio tempo. Tristezza, malinconia, interesse solo per sé, un sorriso rivolto altrove, un unico sguardo, forse compassionevole, rivolto alla figura più chiusa e assente. E poi la bimba, nuda, sola, ripiegata su se stessa, la testa reclinata, la bambola abbandonata sulla tavola, non sa come attirare uno sguardo su di sé, la mano della donna a fianco vagante solo nell'aria. Persino il gatto, fermo e accoccolato alla base della ricca tovaglia. Le Persone nel dipinto sono molte, ben definite, espressive, ricche di particolari, quasi eleganti; i colori non sono vivaci probabilmente a sottolineare ancor di più la realtà dei personaggi. Ma ciò che mi ha attirato sono gli sguardi, le espressioni: la donna anziana al centro, mille rughe ad esprimere tutta la sua vita, gli occhi bassi attenti a chissà quale pensiero, coinvolge i miei ricordi degli affetti ormai perduti; la ragazza al suo fianco, triste, persa, pensierosa, l'abito nero a indirizzare a un possibile grande dolore, ha coinvolto per prima la mia attenzione, quasi a volerla consolare, a trovare un'occasione da proporre per curare il vissuto del momento; l'uomo, l'unico uomo presente, lontano, probabilmente addormentato sulle pagine del libro aperto davanti a sé, si fa chiedere il perché della sua presenza nel contesto, si fa sentire a lato, distante, un po' inutile; due sguardi, forse sorridenti tutti e due, ma rivolti altrove, quasi a cercare una via d'uscita alla inquietudine circostante; un solo volto orientato verso la ragazza triste, come a comunicarle, senza esser visto, la disponibilità all'aiuto, una mano pronta a una carezza. E poi la bimba, la vedo in ritardo, ma richiama fortemente

la mia attenzione, il desiderio di portarla altrove, coprirla, rallegrarla. Lo sguardo torna spesso a lei nel chiedermi come possa essere lì, forse appena arrivata ad arrampicarsi sulla sua sedia alta, dopo la nanna del pomeriggio, ancora nel torpore del sonno, a richiamare un'attenzione che non trova risposta.

Chiara Guidoni
chiaraguidoni@gmail.com

Vedo una merenda in una casa di campagna. Vedo una famiglia: i due anziani, le figlie - forse con l'aggiunta di uno o due amiche - una nipote. Vedo una famiglia borghese, di signori (non troppo) di campagna, o forse di città con casa in campagna. Vedo i contadini che lavorano sullo sfondo... non è domenica. Vedo tanti libri, aperti e chiusi. Un segno di status, e forse è proprio questo status che li rende tutti più o meno assorti, meditativi, non gioiosi. La presenza dei libri produce una contraddizione nel mio sentire, facendo acquisire una connotazione positiva ad un insieme che altrimenti, per questo contrasto sociale da “quarto stato” mi fa pensare ad una situazione di privilegio. Da un punto di vista pittorico, i ritratti di Casorati, sempre pensosi, mi sono sempre piaciuti, ma li preferirei allora individuali, separati, perché qui il quadro d'insieme, con questa “belle indifferenza” di molti volti, non tutti, mi inquieta. Così come contrastanti sentimenti mi evoca l'immagine della bambina nuda di spalle: bello, appena uscita dalla vasca di legno (non visibile nel quadro, preferirei ci fosse...)? Inevitabile chiedersi perché mai l'artista l'abbia collocata lì, senza un apparente chiaro rapporto con una madre. Quale sarà? E cosa leggono, costoro? Non credo una Bibbia, al di fuori, credo, dal panorama culturale dell'autore. Cosa hanno in mente? Lui, il pittore, si chiama Felice, ma non è un quadro felice. Tra i molti dubbi, che forse costituiscono la cifra del dipinto, ci si trovano prevalentemente ossimori: un certo grado di inquietudine tranquillità, di serena apprensione. Forse anche un pizzico di noia. Roba da borghesi, appunto. Siamo noi? I nostri genitori, o meglio: i nostri nonni? O meglio: le nostre nonne... non so, le penso, le mie nonne da giovani, e non le vedo così...

Giorgio Tamburlini
tamburlini@csbonlus.org

FaD 2019

www.acp.it

QACP

- ✓ Le leishmaniosi: diagnosi e terapia
F. M. Rosanio, M. Sarno, C. Mandato, P. Siani
- ✓ La dismenorrea in età adolescenziale: clinica e terapia
G. Tridenti, C. Vezzani
- ✓ Le cefalee in età pediatrica
G. Tricomi
- ✓ Celiachia: tre, due, una, nessuna biopsia?
P. Femicola, M. Fornaro, E. Valletta
- ✓ Asma grave: quando ricorrere ai farmaci biologici
G. Piacentini, L. Tenero
- ✓ Il Follow-UP del neonato pretermine: a piccoli passi verso il futuro
A. Coscia, P. Di Nicola, C. Pella

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

€ .60,00 per i soci ACP

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

18
ECM*