

In questo numero:

Gennaio - Febbraio 2021 / Vol. 28 n.1

Newsletter pediatrica pag. n. 2

Speciale pandemia Covid-19 (4° aggiornamento)

Documenti pag. d.1

Linee guida canadesi per la gestione della malattia di Crohn in età pediatrica

Ambiente & Salute pag. a&s.1

Ambiente e Salute *News* (n. 6, Novembre-Dicembre 2020)

L'articolo del mese pag. am.1

La sindrome infiammatoria multisistemica del bambino (MIS-C): alleniamoci a riconoscerla

Narrare l'immagine pag. p.1

Ramòn Casas, *La pigrizia*, 1898-1900



Ramòn Casas, *La pigrizia*, 1898-1900 (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 Trattamento non chirurgico per l'appendicite non complicata nei bambini: sicura ma mancano ancora dati per valutarne l'efficacia vs l'approccio chirurgico. Un trial multicentrico
Speciale pandemia COVID-19 (4° aggiornamento)
- n.2 Sicurezza ed efficacia dei vaccini anti Covid-19 approvati dall'Unione Europea (Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca) e del vaccino anti COVID-19 russo (Sputnik V)
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (novembre-dicembre 2020)

Documenti

- d.1 Linee guida canadesi per la gestione della malattia di Crohn in età pediatrica
 Commento a cura di Salvatore Pellegrino
- d.2 Aggiornamento delle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica su diagnosi, trattamento e follow-up del primo episodio di IVU febbrile nei lattanti
 Commento a cura di Leopoldo Peratoner
- d.3 Vaccinazione anti-CoVID e alcuni fra gli invisibili
 Documento dell'ISS e dintorni
 Commento a cura di Simona Di Mario

Ambiente & Salute

- a&s.1 Ambiente e salute news (n. 6, nov.-dic. 2020)
- a&s.2 Allattamento e ambiente

L'Articolo del Mese

- am.1 La sindrome infiammatoria multisistemica del bambino (MIS-C): alleniamoci a riconoscerla
 Commento a cura di Enrico Valletta e Martina Fornaro

Narrare l'immagine

- ni.1 Ramòn Casas, *La pigrizia*, 1898-1900
 Descrizione a cura di Cristina Casoli
 Impressioni di Elena Carrano e Danilo Di Camillo

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 1, 2021)

ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Non surgical management of uncomplicated appendectomy in children: safe but efficacy data are still lacking vs the surgical approach. A multicentric trial
Special COVID-19 pandemic (4° updating)
- n.2 Safety and efficacy of anti Covid-19 vaccines approved by the EU (Pfizer-BioNTech, Moderna, Astra Zeneca) and of the russian anti Covid-19 (Sputnik V)
- n.3 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions November-December 2020

Documents

- d.1 Canadian guidelines for the management of Chron disease in children
 Comment by Salvatore Pellegrino
- d.2 Update of the Italian Pediatric Nephrology Association Guidelines on diagnosis, treatment and follow up after the first Urinary tract infection in infants
 Comment by Leopoldo Peratoner
- d.3 Anti-CoVID vaccination among the invisible. Document of the ISS and surroundings
 Comment by Simona Di Mario

Environment & Health

- a&s.1 Environment and health news
- a&s.2 Breastfeeding and environment

Article of the month

- am.1 Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): let's train to recognize it
 Comment by Enrico Valletta and Martina Fornaro

Telling the image

- ni.1 Ramòn Casas, *La pigrizia*, 1898-1900
 Description by Cristina Casoli
 Impression of Elena Carrano and Danilo Di Camillo

Trattamento non chirurgico per l'appendicite non complicata nei bambini: sicura ma mancano ancora dati per valutarne l'efficacia vs l'approccio chirurgico. Un trial multicentrico

Minneci PC, Hade EM, Lawrence AE, et al.

Association of Nonoperative Management Using Antibiotic Therapy vs Laparoscopic Appendectomy With Treatment Success and Disability Days in Children With Uncomplicated Appendicitis

JAMA. 2020;324(6):581-593

L'appendicectomia è una delle più frequenti indicazioni per la chirurgia d'urgenza addominale e le complicanze si presentano nel 5-15% dei casi. La gestione non chirurgica dell'appendicite tramite terapia antibiotica si è dimostrata sicura ed efficace in alcuni trial. Lo scopo di questo trial controllato è di confrontare i giorni di disabilità nel trattamento antibiotico dell'appendicite nel bambino rispetto alla chirurgia laparoscopica. I risultati mostrano che il trattamento non chirurgico è efficace nella maggior parte dei casi e i giorni di disabilità al follow-up di un anno sono inferiori, tuttavia l'elevata perdita al follow-up e gli obiettivi predefiniti a inizio trial non raggiunti non permettono di trarre conclusioni di certezza.

Non surgical management of uncomplicated appendectomy in children: safe but efficacy data are still lacking vs the surgical approach. A multicentric trial

Appendectomy is one of the most frequent indications for emergency abdominal surgery and complications occur in 5-15% of cases. Non-surgical management of appendicitis with antibiotic therapy has been shown to be safe and effective in some trials. The purpose of this controlled trial is to compare the disability days in the antibiotic treatment of appendicitis in the child versus laparoscopic surgery. The results show that the non-surgical treatment is effective in most cases and the disability days at the one-year follow-up are shorter, however the high loss at the follow-up and the predefined goals at the start of the trial not achieved draw conclusions of certainty.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Determinare con uno studio multicentrico controllato non randomizzato il tasso di successo del trattamento non chirurgico nei bambini con appendicite non complicata e confrontare le differenze in disabilità correlate alla terapia, gradimento, qualità della vita in termini di salute e complicanze tra il trattamento non chirurgico e quello chirurgico.

Popolazione

1.068 bambini dai 7 ai 17 anni con appendicite non complicata trattati in 10 ospedali pediatrici di terzo livello in 7 stati americani.

Criteri di inclusione: 1. appendicite non complicata confermata tramite ecografia, tomografia computerizzata (CT) o risonanza

magnetica con evidenza di un'appendice di diametro <1.1 cm in assenza di ascesso, coprolita o flemmone; 2. conta leucocitaria tra 5.000/ μ L e 18.000/ μ L; 3. dolore addominale da meno di 48 ore prima dell'inizio della terapia con antibiotici.

Criteri di esclusione: 1. storia di dolore addominale intermittente cronico, 2. peritonite diffusa all'esame obiettivo, 3. test di gravidanza positivo, o 4. difficoltà di comunicazione.

Dopo aver confermato l'eleggibilità allo studio e aver ottenuto il consenso, un medico dell'equipe di ricerca presentava, utilizzando uno schema illustrativo standardizzato, le due possibilità (chirurgia e terapia non chirurgica). La famiglia ed il paziente sopra i 9 anni sceglievano l'opzione di trattamento.

Intervento

Trattamento non chirurgico con solo antibiotici.

Ricovero ospedaliero con ≥ 24 ore di terapia antibiotica ev (piperacillina-tazobactam; se allergia a penicilline, ciprofloxacina e metronidazolo). L'alimentazione veniva ripresa dopo almeno 12 ore e solo in caso di miglioramento clinico.

Se tollerata l'alimentazione (definita come assunzione di circa il 50% di un pasto abituale), veniva impostata terapia antibiotica per via orale (amoxicillina-clavulanato o ciprofloxacina e metronidazolo se allergia alle penicilline). I pazienti sono stati dimessi con la prescrizione di completare il ciclo di terapia antibiotica orale di 7 giorni (compreso gli antibiotici IV) e informazioni standardizzate sulla ripresa delle attività.

Controllo

Appendicectomia laparoscopica urgente (entro 12 ore dall'ingresso). Ricovero ospedaliero con inizio di antibiotici ev (piperacillina-tazobactam o ciprofloxacina e metronidazolo se allergia alle penicilline) e appendicectomia laparoscopica urgente entro 12 ore dall'ingresso. Nel post-operatorio gli antibiotici sono stati sospesi, ripresa l'alimentazione e i pazienti sono stati dimessi quando tolleravano una dieta regolare. Alla dimissione tutti i pazienti hanno ricevuto informazioni standardizzate sulla ripresa delle attività.

Outcome/Esiti

I 2 esiti primari valutati a 1 anno erano i giorni di disabilità, definiti come il numero totale di giorni in cui il bambino non era in grado di svolgere tutte le sue normali attività a causa delle cure per appendicite (differenza attesa, 5 giorni), e tasso di successo del trattamento non chirurgico, definito come la percentuale di

pazienti inizialmente trattati senza chirurgia che non sono stati sottoposti ad appendicectomia entro 1 anno (tasso minimo di successo accettabile, >70%). Sono stati valutati 16 esiti secondari, di cui 3 di tipo medico (tasso di successo durante l'ospedalizzazione, durata della degenza, percentuale di appendicite complicata) e 13 riportati dal paziente.

Tempo

Lo studio è stato realizzato tra il 1 Maggio 2015 e il 31 Ottobre 2018 con 1 anno di follow-up sino a Ottobre 2019.

Risultati principali

Dei 1.068 pazienti arruolati (età media 12.4 anni; 38% femmine), 370 (35%) hanno scelto il trattamento non chirurgico e 698 (65%) hanno scelto la chirurgia. 806 (75%) hanno completato il follow-up: 284 (77%) nel gruppo non chirurgico; 522 (75%) nel gruppo chirurgico. Dopo aggiustamento dei dati, il tasso di successo del trattamento non chirurgico a 1 anno era del 67.1% (IC 95% 61.5%, 72.31%; $p=0.86$). Il trattamento non chirurgico era significativamente associato con un minor numero di giorni di disabilità a 1 anno rispetto alla chirurgia (media aggiustata, 6.6 vs 10.9 giorni; differenza media, -4.3 giorni (IC 95% -6.17, -2.43; $p<0.001$). Il tasso di successo del trattamento non chirurgico durante l'iniziale ospedalizzazione è stato dell'85.4% (IC 95% 81.0%, 88.9%; $p<0.001$). 53 pazienti del gruppo non chirurgico sono stati sottoposti ad appendicectomia durante il ricovero iniziale, di cui 16 per decisione del genitore. 10 dei 16 altri esiti secondari pre-specificati non hanno mostrato differenze statisticamente significative.

Conclusioni

Un iniziale trattamento non chirurgico con antibiotici nei bambini con appendicite non complicata ha avuto un tasso di successo del 67.1% e, rispetto alla chirurgia in urgenza, era associato con un minor numero di giorni di disabilità a 1 anno. Tuttavia si segnala l'importante perdita al follow-up, la non significatività statistica del tasso di successo accettabile rispetto alla soglia pre-specificata, e il mancato raggiungimento della differenza ipotizzata per i giorni di disabilità.

Altri studi sull'argomento

Ad oggi è stato pubblicato un unico studio randomizzato controllato sul trattamento non chirurgico con antibiotici vs chirurgia per l'appendicite acuta non complicata nei bambini [1]. Sono stati arruolati 50 pazienti (26 chirurgia, 24 trattamento antibiotico) con appendicite acuta non perforata confermata da studio di immagine e seguiti per 1 anno. 2/24 pazienti nel gruppo non chirurgico sono stati sottoposti ad appendicectomia durante il trattamento iniziale e 1 dopo 9 mesi per appendicite acuta ricorrente. Durante il follow-up altri 6 pazienti sono stati sottoposti ad appendicectomia per dolore addominale ricorrente ($n = 5$) o richiesta dei genitori ($n = 1$); nessuno di questi 6 pazienti aveva segni di appendicite all'esame istopatologico. Secondo questo studio pilota il trattamento non chirurgico dell'appendicite acuta nei bambini è fattibile e sicuro, da confermare con studi più ampi. È stato recentemente pubblicato il follow-up a 5 anni

di questo studio in base ai dati estratti da documenti computerizzati e interviste telefoniche. Il 46% dei bambini trattati con antibiotico è stato sottoposto ad appendicectomia, nonostante l'appendicite sia stata confermata istologicamente in 4/24 (17%). Nessuno dei bambini si è ripresentato con appendicite complicata. Secondo gli autori il trattamento con antibiotici sembra efficace anche a medio termine [2]. Una revisione sistematica e metanalisi ha incluso 21 studi (totale 5.727 casi) sul trattamento non operatorio dell'appendicite acuta non complicata nei bambini; 13 studi riportavano dati comparativi e 8 riportavano solo esiti del trattamento non chirurgico senza un gruppo di controllo; la selezione in molti studi comparativi è stata fatta in base alla scelta dei genitori, l'unico studio randomizzato era lo studio pilota di Svensson. Gli studi avevano differenti criteri di inclusione ed esclusione rispetto all'età, durata dei sintomi e presenza di colite; gli outcome principali erano l'efficacia del trattamento (nessuna necessità di appendicectomia durante il ricovero iniziale) e il tasso di complicanze per entrambe le strategie di trattamento; un terzo outcome era l'appendicectomia nei bambini dopo la dimissione, compresi i casi operati per scelta del chirurgo o dei genitori. L'efficacia, sulla base di 16 studi che hanno utilizzato differenti definizioni, è risultata del 92%; la metanalisi ha mostrato che un ulteriore 16% di pazienti è stato sottoposto ad appendicectomia dopo la dimissione. Le complicanze, riportate da 8 studi, e la durata di degenza, riportata da 7 studi, non sono risultate differenti tra i pazienti trattati con antibiotico rispetto a quelli sottoposti ad appendicectomia. Secondo gli autori il trattamento non chirurgico è sicuro ed efficace, tuttavia mancano ampi studi randomizzati per confrontare correttamente gli esiti dei due trattamenti. Aggiungiamo inoltre che l'eterogeneità degli studi inclusi e l'assenza di valutazione della loro qualità limitano la validità di questa revisione [3]. Di buona qualità sono invece due revisioni precedenti: una del 2019 che ha incluso 10 studi pediatrici conferma che la terapia antibiotica può essere un'opzione terapeutica per i pazienti con appendicite non complicata confermata dall'imaging. La metanalisi su 607 pazienti è a favore del trattamento antibiotico sia per quanto riguarda le complicanze del trattamento (OR 0.21, IC 95% 0.10, 0.44; I2 51%), sia per la sua efficacia dopo un anno (OR 0.08, IC 95% 0.04, 0.16; I2 0%), cioè l'8% dei soggetti pediatrici trattati con antibiotici va incontro a intervento nei successivi 12 mesi (verso il 18% dei pazienti adulti). Il tasso di perforazione non è aumentato quando viene intrapreso il trattamento conservativo [4]. L'altra revisione è del 2017 e ha incluso solo 5 studi (1 RCT e 4 studi di coorte, tutti compresi nella metanalisi di Maita) per valutare come outcome primario la percentuale di bambini con complicazioni e come outcome secondari i fallimenti precoci, appendiciti ricorrenti e appendicectomie per tutte le indicazioni e su richiesta. La percentuale di bambini con complicanze variava da 0-13% versus 0-17% rispettivamente per il gruppo non chirurgico e il gruppo appendicectomia. A distanza di un anno il trattamento non chirurgico evitava l'appendicectomia nel 62-81% dei bambini. I bambini sottoposti ad appendicectomia differita (per fallimento precoce del trattamento medico, appendicite ricorrente o appendicectomia su richiesta) non presentavano più complicanze rispetto a quelli sottoposti ad appendicectomia immediata. Gli autori concludono sulla mancanza di una sufficiente mole di dati evicence-based, anche se l'approccio terapeutico non chirurgico si è rivelato sicuro [5]. Altre revisioni sistematiche hanno mostrato gli stessi limiti [6,7]. Le nuove evidenze sul trattamento

conservativo con antibiotici dell'appendicite acuta suggeriscono che in futuro possano essere modificate le informazioni evidence-based da offrire al paziente nel processo di scelta condivisa dell'opzione terapeutica in caso di appendicite acuta; in questo senso è interessante sapere qual è l'orientamento attuale principale dei pazienti: in un studio che ha intervistato su internet con questionario anonimo 1.738 soggetti rispetto al trattamento che preferirebbero per una appendicite non complicata l'85% sceglie il trattamento chirurgico laparoscopico mentre solo il 9% sceglierebbe gli antibiotici [8].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio aggiunge altri dati a favore della sicurezza e fattibilità del trattamento non chirurgico dell'appendicite acuta non complicata, ma evidenzia anche la necessità di uniformare i criteri di inclusione e individuare esiti confrontabili, oggettivi e misurabili anche a medio termine.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il team multidisciplinare che ha condotto lo studio, sulla base della possibile difficoltà di adesione da parte delle famiglie a una lista di randomizzazione, ha optato per la scelta dei genitori, informati in modo standardizzato sulle 2 possibilità terapeutiche. Questa modalità rappresenta un bias di selezione e non consente di interpretare le differenze nella composizione dei due gruppi (maggiore presenza di neri o altre etnie, e livello di istruzione a laurea triennale nel gruppo non chirurgico). La percentuale di persi al follow-up era alta (23% nel gruppo non chirurgico, 25% nel gruppo chirurgico); non era presente una descrizione dei persi; l'analisi è stata eseguita per tutti i casi estrapolando i dati mancanti per gli outcome "medici" dalla documentazione sanitaria e con "imputazione multipla" per quelli autoriportati. Discutibile la scelta di considerare fallimento terapeutico durante il ricovero iniziale 16 casi che, arruolati nel gruppo non chirurgico, per scelta dei genitori sono passati al gruppo chirurgico. La soglia di successo al 70%, è stata scelta sulla base del consenso dei chirurghi, mentre il gruppo multidisciplinare, che comprendeva anche le famiglie, aveva indicato una soglia del 50%, scelta legittima, ma in contrasto con la linea di condivisione considerata dagli autori come punto di forza dello studio.

Esiti: i 2 esiti primari considerati sono clinicamente rilevanti e ben definiti, tuttavia la valutazione a 1 anno dei giorni di disabilità è poco significativa sia perché autoriportata, sia per l'alto numero di dati mancanti. Sono più rilevanti i 3 outcome secondari di tipo medico, tra cui il successo terapeutico nel ricovero iniziale e il tasso di appendicite complicata, non differente nei due gruppi.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da enti istituzionali o enti no-profit.

Trasferibilità

Popolazione studiata: secondo i criteri di inclusione sono risultati eleggibili solo il 19.3% dei pazienti con appendicite, quindi i risultati potrebbero essere trasferibili solo a una limitata percentuale di bambini; da notare che la necessità di uno studio di

immagine ha portato a un elevato utilizzo di CT e RMN, non realizzabile, anche eticamente, nel nostro contesto [gruppo non chirurgico CT 102 (27.6%), CT+US 27 (7.3%); gruppo chirurgico CT 226 (32.4%) CT+US 48 (6.9%)].

Tipo di intervento: in Italia la diagnostica per appendicite acuta viene generalmente eseguita su base clinica, di laboratorio ed ecografica. La CT e la RMN vengono utilizzati in casi eccezionali. Non abbiamo dati sull'approccio non chirurgico all'appendicite acuta non complicata.

1. Svensson JF, Patkova B, Almström M, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children. *Ann Surg.* 2015;261:67-71
2. Patkova B, Svenningsson A, Almström M, et al. Nonoperative Treatment Versus Appendectomy for Acute Nonperforated Appendicitis in Children: Five-year Follow Up of a Randomized Controlled Pilot Trial. *Ann Surg.* 2020;271(6):1030-1035.
3. Maita S, Andersson B, Svensson JF, et al. Nonoperative treatment for nonperforated appendicitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International* 2020;36:261-269.
4. Podda M, Gerardi C, Cillara N, et al. Antibiotic Treatment and Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis in Adults and Children A Systematic Review and Meta-analysis. *AnnSurg.* 2019;270(6):1028-1040.
5. Gorter RR, The SML, Gorter-Stam MAW, et al. Systematic review of nonoperative versus operative treatment of uncomplicated appendicitis. *Pediatr Surg.* 2017;52(8):1219-1227.
6. Huang L, Yin Y, Yang L, et al. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: a Meta-analysis. *Pediatr.* 2017;171(5):426-434.
7. Kessler U, Mosbahi S, Walker B, et al. Conservative treatment versus surgery for uncomplicated appendicitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2017;102(12):1118-1124.
8. Hanson AL, Crosby RD, Basson MD. Patient preferences for surgery or antibiotics for the treatment of acute appendicitis. *JAMA Surg.* 2018;153:471-478.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Valeria D'Apolito, Francesco Peja, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Francesca Sala, Laura Martelli, Lucia Di Maio, Maria Antonietta Pelagatti, Alessandra Sala, Maddalena Migliavacca, Federica Zuchetti, Aurelio Nova, Giulia Ramponi, Laura Gualtieri, Sara Fedeli, Elena Groppali, Martina Saruggia, Federica Zanetto.

Speciale COVID-19 (4° aggiornamento)

I VACCINI ANTICOVID: SICUREZZA ED EFFICACIA



Pfizer-BioNTech

Moderna

AstraZeneca

Sputnik V

Sicurezza ed efficacia dei vaccini anti Covid-19 approvati dall'Unione Europea (Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca) e del vaccino anti COVID-19 russo (Sputnik V)

Nelle ultime settimane sono stati pubblicati i risultati degli studi di fase 3 di quattro diversi vaccini anti COVID-19 che valutano la loro efficacia e sicurezza. I primi due, prodotti da Pfizer-BioNTech e Moderna, sono vaccini che sfruttano una nuova tecnologia sviluppata negli ultimi anni che permette di sintetizzare tratti di RNA messaggero, nel caso specifico un tratto mRNA che codifica la proteina Spike del virus SARS-CoV-2, una proteina presente sulla superficie esterna del virus, utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi. Queste molecole di mRNA sono inserite in una microscopica struttura lipidica che ha la funzione di proteggerle e stabilizzarle. La conservazione del vaccino richiede delle temperature particolarmente basse (tra i -90°C e -60°C per Pfizer-BioNTech e tra i -25°C e -15°C per Moderna). Questi vaccini quindi non introducono nelle cellule del soggetto vaccinato il virus vero e proprio, ma solo l'informazione genetica che serve alla cellula per costruire la proteina spike che a sua volta stimola il sistema immunitario a produrre gli anticorpi che neutralizzano la proteina stessa. Il frammento di mRNA non entra nel nucleo delle cellule quindi non interagisce con il nostro DNA, inoltre si degrada naturalmente dopo pochi giorni una volta svolta la sua funzione. Gli altri due vaccini utilizzano un approccio differente per indurre la risposta immunitaria dell'organismo verso la proteina Spike, per essi viene infatti impiegato un vettore virale, non più in grado di replicarsi, per fornire, tramite frammenti di DNA, le istruzioni per sintetizzare la proteina Spike di SARS-CoV-2. La tecnologia è la stessa alla base del primo vaccino approvato per Ebola alla fine del 2019, l'unico basato su un vettore virale ad oggi disponibile. Questa tecnologia rispetto a quella a mRNA presenta: un costo di sviluppo decisamente inferiore, inoltre il vaccino ottenuto è molto più stabile e non richiede temperature eccessivamente basse per la conservazione e la distribuzione. In particolare, il vaccino prodotto da AstraZeneca impiega una versione modificata di un adenovirus dello scimpanzè, mentre il vaccino Sputnik utilizza, come vettore, particelle di due adenovirus umani diversi (Ad26 e Ad5) nelle due dosi di vaccino. La scelta di utilizzare un sierotipo diverso alla prima e seconda dose ha lo scopo di superare un'eventuale immunità pre-esistente all'adenovirus nella popolazione.

Safety and efficacy of anti COVID-19 vaccines approved by the EU (Pfizer-BioNTech, Moderna, Astra Zeneca) and of the Russian anti COVID-19 (Sputnik V)

In recent weeks, the results of phase 3 studies that evaluate the efficacy and safety of four different COVID-19 vaccines have been published. The first two, produced by Pfizer-BioNTech and Moderna, are vaccines that exploit a new technology, developed



in recent years, that allows to synthesize traits of RNA messenger, in this specific case an mRNA trait that encodes the Spike protein of the SARS-CoV-2 virus, a protein present on the outer surface of the virus, used to enter cells and replicate. These mRNA molecules are inserted into a microscopic lipid structure that has the function of protecting and stabilizing them. Vaccine storage requires particularly low temperatures (between -90°C and -60° for Pfizer-BioNTech and between -25°C and -15°C for Moderna). These vaccines do not introduce the virus into the cells of the vaccinated subject, but only the genetic information that the cell needs to build the spike protein which in turn stimulates the immune system to produce antibodies that neutralize the protein itself. The mRNA fragment does not enter the cell nucleus so it does not interact with our DNA, and it naturally degrades after a few days once its function has been performed. The other two vaccines use a different approach to induce the body's immune response to the Spike protein, for them a viral vector no longer able to replicate is used, in order to provide, through DNA fragments, the instructions to synthesize the Spike protein of SARS-CoV-2. The technology is the same one behind the first vaccine approved for Ebola at the end of 2019, the only one available today based on a viral vector. Compared to the mRNA technology, this technology has: a decidedly lower development cost, the obtained vaccine is much more stable and does not require excessively low temperatures for storage and distribution. In particular, the vaccine produced by AstraZeneca uses a modified version of a chimpanzee adenovirus, while the Sputnik vaccine uses, as a vector, particles of two different human adenoviruses (Ad26 and Ad5) in the two vaccine doses. The choice of using a different serotype at the first and second dose is aimed at overcoming any pre-existing immunity to adenovirus in the population.

VACCINO PFIZER-BIONTECH

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

N Engl J Med. 2020;383(27):2603-2615.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato di sperimentazione clinica di fase III controllato con placebo, in cieco, multinazionale.

Popolazione

Sono stati arruolati 43.548 soggetti di età pari o superiore a 16 anni (età media 52 anni), sani o con condizioni mediche croniche stabili, comprese infezioni da HIV, epatite B ed epatite C. Con una randomizzazione 1:1 sono stati destinati a ricevere il vaccino o il placebo. I criteri di esclusione includevano: pregressa storia di infezione da SARS-CoV-2 (la presenza di sola sierologia positiva in assenza di anamnesi per infezione clinica non costituiva invece criterio di esclusione), il trattamento con terapia immunosoppressiva o diagnosi di immunodeficienza e infine storia di gravi reazioni avverse a vaccinazioni o a componenti del vaccino in sperimentazione. Lo studio è stato condotto in 6 paesi (USA 77% dei soggetti, Argentina 15%, Brasile 6%, Sud Africa, Germania e Turchia il rimanente 2%).

Intervento

Somministrazione per via intramuscolare nel deltoide di 2 dosi da 30 microgrammi di BNT162b2 a distanza di 21 giorni.

Controllo

Somministrazione per via intramuscolare nel deltoide di 2 dosi di fisiologica.

Outcome/Esiti

Esiti primari:

1) casi di COVID-19 confermati, insorti 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose nei partecipanti che fino a quel momento non avevano evidenza sierologica o virologica di infezioni da SARS-CoV-2.

2) casi di COVID-19 confermati, insorti 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose tra tutti partecipanti sia senza che con precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2.

Il caso di COVID-19 confermato doveva presentare almeno uno di questi segni: febbre, tosse, mancanza di respiro, brividi, dolore muscolare, perdita del gusto o dell'olfatto, mal di gola, diarrea o vomito e conferma di infezione al tampone nasofaringeo (tramite RT-PCR).

Esiti secondari: casi di COVID-19 grave definito dalla presenza di segni clinici indicativi di grave malattia sistemica, insufficienza respiratoria, shock, significativa disfunzione renale, epatica o neurologica acuta, ricovero in unità intensiva o morte. L'efficacia

del vaccino è stata stimata come $100 \times (1 - IRR)$ dove IRR è il rapporto calcolato tra i casi di malattia COVID-19 confermati per 1.000 anni-persona di follow-up nel gruppo vaccinato rispetto al tasso di malattia corrispondente nel gruppo placebo.

Valutazione della sicurezza: gli endpoint primari erano gli effetti avversi locali o sistemici e l'uso di farmaci antipiretici e analgesici entro 7 giorni dal ricevimento di ciascuna dose di vaccino o placebo; questi dati sono stati richiesti e registrati in un diario elettronico a cui un sottogruppo di 8.183 partecipanti (sottogruppo di reattogenicità) è stato sottoposto. Inoltre sono stati raccolti gli eventi avversi segnalati da tutti i 43.252 partecipanti arruolati fino a 14 settimane dopo la seconda dose.

Tempo

Il presente studio è una costola di uno studio più ampio in cui i partecipanti sono stati arruolati tra il 27 luglio e il 14 novembre 2020; la data per la raccolta dei dati da includere in questa pubblicazione è stata fissata per il 9 ottobre 2020. Il follow-up dello studio è stato di 2 mesi.

Risultati principali

Tra i partecipanti che non avevano evidenza di precedenti infezioni SARS-COV2 sono stati riscontrati 8 casi di COVID-19 nel gruppo BNT162b2 e 162 casi nel gruppo placebo con un'efficacia del vaccino nel prevenire la malattia clinica del 95% (IC 95% 90.3, 97.6). Includendo anche i 3.614 pazienti con sierologia positiva all'arruolamento, i casi di malattia clinica sono stati 1 nel gruppo che ha ricevuto il vaccino e 7 nel gruppo che ha ricevuto il placebo con una efficacia del 94.6% (IC 95% 89.9, 97.3). Un'efficacia simile (generalmente dal 90 al 100%) è stata osservata nei sottogruppi definiti per età (inferiore o superiore di 55 anni), sesso, razza, etnia, indice di massa corporea e presenza al basale di comorbidità. Tra i 10 casi di COVID-19 gravi insorti dopo la prima dose, solo 1 si è verificato nel gruppo che ha ricevuto il vaccino e 9 si sono verificati nel gruppo che ha ricevuto il placebo. Il profilo di sicurezza di BNT162b2 era caratterizzato da dolore a breve termine, da lieve e moderato nel sito di iniezione, affaticamento e mal di testa. Non sono stati registrati effetti collaterali gravi, nessuno dei decessi nelle persone arruolate è stato collegato al vaccino (2 decessi nel braccio che ha ricevuto il vaccino 3 nel braccio che ha ricevuto il placebo).

Conclusioni

Un regime di due dosi di BNT162b2 ha conferito una protezione del 95% contro COVID-19 in persone di età pari o superiore a 16 anni. La sicurezza per una mediana di 2 mesi è stata simile a quella di altri vaccini virali.

VACCINO MODERNA

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

N Engl J Med. 2020 Dec 30;NEJMoa2035389

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato di sperimentazione clinica di fase III controllato con placebo in cieco.

Popolazione

In 99 centri negli USA sono stati arruolati 30.420 volontari adulti (età pari o superiore a 18 anni), in condizioni mediche stabili, randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere vaccino o placebo (15.210 partecipanti in ogni gruppo). I soggetti dovevano avere anamnesi negativa per infezione da SARS-CoV-2. Sono stati stratificati in 3 fasce di rischio:

- Età pari o superiore a 65 anni.
- Età inferiore ai 65 anni con fattori di rischio per forma grave di COVID-19.
- Età inferiore ai 65 anni senza fattori di rischio per forma grave di COVID-19.

Fattori di rischio per forma grave erano: patologia polmonare cronica, patologia cardiaca significativa o epatica, obesità grave, diabete, HIV.

Intervento

2 iniezioni im di 100 mcg di mRNA-1273 a distanza di 28 giorni.

Controllo

2 iniezioni di soluzione salina a distanza di 28 giorni.

Outcome/Esiti

Esito primario: efficacia nella prevenzione di COVID-19 a partire da 14 giorni dopo la seconda dose.

Esiti secondari: efficacia nella prevenzione della forma grave. Altri esiti secondari comprendevano l'efficacia del vaccino nel prevenire COVID-19 dopo una singola dose, o la prevenzione di COVID-19 secondo una definizione di caso meno restrittiva (CDC). Il caso di COVID-19 confermato doveva presentare almeno 2 dei seguenti sintomi: febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, brividi, mialgia, cefalea, faringodinia, o nuova alterazione di olfatto o gusto, oppure verificarsi in chi aveva almeno un segno o sintomo respiratorio (tosse, respiro corto, evidenza clinica o radiologica di polmonite) e un test RT-PCR positivo per SARS-CoV-2. Il caso di COVID-19 grave era definito da uno dei seguenti criteri: frequenza respiratoria >30 per minuto; frequenza cardiaca >125 per minuto; saturazione di ossigeno $<93\%$ in aria ambiente; insufficienza respiratoria, distress respiratorio acuto, evidenza di shock, disfunzione acuta clinicamente significativa renale, epatica o neurologica; ricovero in unità intensiva o morte. L'efficacia del vaccino è stata definita

come la riduzione percentuale nel rapporto di rischio per l'esito primario.

Valutazione della sicurezza: monitoraggio degli eventi avversi locali o sistemici che compaiono nei primi 7 giorni dopo ogni iniezione e quelli tra 8 -28 giorni dopo ogni iniezione; quelli che portano a sospendere la dose e/o la partecipazione allo studio; quelli che necessitano di assistenza medica e gli eventi avversi gravi dal 1° al 759° giorno.

Tempo

Arruolamento dal 27 Luglio al 23 Ottobre 2020; l'analisi primaria per questa pubblicazione è stata condotta il 25/11/2020, con una durata mediana del follow-up di 2 mesi. È prevista una analisi finale a 2 anni dopo la somministrazione della prima dose.

Risultati principali

La malattia sintomatica COVID-19 è stata confermata in 185 partecipanti nel gruppo placebo (56.5 per 1.000 persone-anni; IC 95% 48.7, 65.3) e in 11 partecipanti nel gruppo mRNA-1273 (3.3 per 1000 persone-anni; IC 95% 1.7, 6.0); l'efficacia del vaccino era del 94.1% (IC 95% 89.3, 96.8%; $p<0.001$). L'efficacia era simile nelle analisi secondarie chiave, compreso la valutazione 14 giorni dopo la prima dose (95.2%), l'analisi che includeva i partecipanti con infezione da SARS-CoV-2 all'arruolamento (93.6%), e l'analisi nei partecipanti di età > 65 anni. Una grave COVID-19 si è avuta in 30 partecipanti, tutti nel gruppo placebo, con un decesso. Reattogenicità moderata, transitoria dopo la vaccinazione si è verificata più frequentemente nel gruppo mRNA-1273. Gli eventi avversi più frequenti sono stati dolore, tumefazione o iperemia nel sito di iniezione, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito, dolenzia/tumefazione ascellare, febbre. Le reazioni locali alla vaccinazione sono state lievi; tuttavia eventi avversi sistemici da moderato a grave come stanchezza, mialgia, artralgia e cefalea sono stati riportati, dopo la seconda dose, in circa il 50% dei partecipanti che ha ricevuto il vaccino. Gli eventi erano transitori, con inizio 15 ore dopo la vaccinazione e risoluzione in seconda giornata, senza lasciare sequele. Effetti avversi gravi sono stati rari, con incidenza simile nei due gruppi.

Conclusioni

Il vaccino mRNA-1273 ha mostrato un'efficacia del 94.1% nel prevenire la malattia da COVID-19, inclusa la forma grave. Il profilo di sicurezza ha evidenziato reazioni locali e sistemiche transitorie.

VACCINO ASTRA ZENECA

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al.

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

Lancet 2021; 397: 99–111

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Quattro trial randomizzati di sperimentazione clinica di fase III controllati con placebo o con altro vaccino, in cieco.

Popolazione

23.848 soggetti di età pari o superiore a 18 anni (più dell'80% era di età 18–55 anni, 12.2% di età > 56 anni reclutati successivamente) arruolati in 4 studi condotti in UK (COV001 e COV002), Brasile (COV003) e Sud Africa (COV005).

Criteri di inclusione nel primo studio di fase 1 e 2 (COV001) adulti sani di età 18–55 anni, con una coorte di adulti > 56 anni; negli studi di fase 2 e 3 (COV002, COV003, and COV005) l'arruolamento è stato esteso a un'ampia popolazione di partecipanti con più alta probabilità di esposizione al virus, come operatori sanitari. I criteri di esclusione sono stati ridotti per la fase 3, includendo adulti più anziani e soggetti con comorbidità. 11.636 (7.548 in UK, 4.088 in Brasile) sono stati inclusi nell'analisi ad interim di efficacia primaria.

Intervento

2 iniezioni del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 contenente 5×10^{10} particelle virali (dose standard; SD/SD coorte); un sottogruppo in UK ha ricevuto metà dose alla prima somministrazione (bassa dose, LD) e una dose standard alla seconda somministrazione (LD/SD coorte). La dose booster è stata introdotta successivamente nei 3 studi che inizialmente prevedevano una singola dose di ChAdOx1 nCoV-19 (COV001, COV002, e COV003), con un intervallo tra le 2 dosi da 4 a 12 settimane. In seguito a controlli di qualità sulla concentrazione delle particelle virali nei primi lotti dei vaccini, il protocollo è stato modificato introducendo una dose di $3.5\text{--}6.5 \times 10^{10}$ particelle virali.

Controllo

2 iniezioni di vaccino coniugato anti-meningococco A, C, W, Y o soluzione salina.

Outcome/Esiti

Esito primario: efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 nel prevenire COVID-19 confermato da tampone per test di amplificazione degli acidi nucleici (RT-PCR).

Esito secondario: efficacia dopo la prima dose, solo nei partecipanti che avevano ricevuto la dose standard escludendo quelli con un tampone positivo entro 21 giorni dalla prima somministrazione.

Sono stati considerati sintomi clinici specifici di COVID-19 in UK e Brasile: febbre > 37.8°C, tosse, respiro corto, e anosmia o ageusia. In Sud Africa la lista dei sintomi comprendeva anche mialgia, brividi, faringodinia, cefalea, congestione nasale, diarrea, rinorrea, astenia, nausea, vomito e inappetenza. Anche i test eseguiti al di fuori dello studio sono stati registrati. Per ricercare le infezioni asintomatiche, i partecipanti dello studio COV002 in UK hanno fornito ogni settimana un tampone nasale e faringeo auto prelevato per RT-PCR a partire da 1 settimana dopo la prima vaccinazione. L'analisi di efficacia è stata eseguita sugli studi con almeno 5 casi eligibili per l'esito primario (esclusi COV001 e COV005). L'efficacia del vaccino è stata calcolata come 1– rischio relativo aggiustato (ChAdOx1 nCoV-19 vs gruppi di controllo) utilizzando un modello computerizzato di regressione con robusta varianza. Sono stati esclusi dall'analisi di efficacia primaria i partecipanti sieropositivi o non testati all'arruolamento. Sono anche stati esclusi i partecipanti con tampone positivo entro i 14 giorni dopo la seconda vaccinazione, o che avevano interrotto lo studio prima di 15 giorni dopo la seconda vaccinazione. Sono stati registrati gli effetti avversi gravi. L'analisi di sicurezza è stata eseguita su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose.

Tempo

Il primo studio di fase 1 è stato iniziato il 23 Aprile 2020; la data cutoff per inclusione nell'analisi è stata il 4 Novembre 2020 e la data lock il 21 Novembre 2020.

Risultati principali

Nei partecipanti che avevano ricevuto 2 dosi standard l'efficacia del vaccino era 62.1% [IC 95% 41.0, 75.7; 27 (0.6%) dei 4.440 nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 vs 71 (1.6%) dei 4.455 nel gruppo controllo] e nei partecipanti che avevano ricevuto una bassa dose seguita da dose standard, l'efficacia era 90.0% [67.4–97.0; 3 (0.2%) di 1.367 vs 30 (2.2%) di 1.374]. Complessivamente l'efficacia in entrambi i gruppi era 70.4% [IC 95% 54.8, 80.6; 30 (0.5%) di 5.807 vs 101 (1.7%) di 5.829]. Dai 21 giorni dopo la prima dose ci sono stati 10 casi ospedalizzati per COVID-19, tutti nel braccio controllo; 5 nel gruppo di età > 55 anni; 2 sono stati classificati come COVID-19 grave, di cui un decesso. Sono stati processati 129.529 tamponi settimanali autosomministrati, di cui 126.324 (97.5%) attribuiti ai partecipanti. 435 sono risultati positivi, di cui 354 (81.4%) attribuiti. In 69 partecipanti è stata documentata infezione asintomatica, con un'efficacia del vaccino del 58.9% (95% CI 1.0 - 82.9) nei 24 del gruppo LD/SD, e del 3.8% (da -72.4 a 46.3) nei 45 partecipanti del gruppo SD/SD. Il follow-up di sicurezza ha riguardato 74.341 persone-mesi (mediana

3.4 mesi, IQR 1.3–4.8): si sono verificati 175 effetti avversi gravi in 168 partecipanti, 84 eventi nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 nel gruppo controllo. 3 eventi sono stati classificati come possibilmente collegati al vaccino: 1 nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 (mielite trasversa 14 giorni dopo la dose booster), 1 nel gruppo controllo (anemia emolitica 10 giorni dopo MenACWY), e in un partecipante rimasto nascosto per gruppo di allocamento (febbre >40°C 2 giorni dopo la somministrazione).

Conclusioni

ChAdOx1 nCoV-19 ha un profilo di sicurezza accettabile ed è risultato efficace verso COVID-19 sintomatica nell'analisi ad interim degli studi clinici in corso, con una efficacia complessiva del 70.4%.

VACCINO SPUTNIK V GAM-COVID-VAC

Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al.

Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia

Lancet. 2021 Feb 2:S0140-6736(21)00234-8.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato di sperimentazione clinica di fase III controllato con placebo in doppio cieco.

Popolazione

Sono stati inclusi 21.977 soggetti di età pari o superiore a 18 anni (età media 45.3 anni (SD 12.0) nel gruppo vaccino e 45.3 anni (SD 11.9) nel gruppo placebo); negativi ai test per HIV, Epatite B e C, e sifilide; negativi agli anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgM e IgG e alla ricerca PCR per SARS-CoV-2; anamnesi negativa per COVID-19; nessun contatto con malati COVID-19 nei 14 giorni precedenti; consenso all'uso di contraccettivi; test di gravidanza negativo (per le donne in età fertile); test negativi per alcool e droghe allo screening; anamnesi negativa per reazioni a vaccini; assenza di infezioni acute o malattie respiratorie nei 14 giorni precedenti l'arruolamento. Criteri di esclusione: vaccinazioni, steroidi o immunoglobuline nei 30 giorni precedenti; immunosoppressione nei 3 mesi precedenti; gravidanza o allattamento; sindrome coronarica acuta o stroke nell'anno precedente; tubercolosi o infezioni croniche sistemiche; allergia o ipersensibilità ai componenti del farmaco; neoplasie; donazione di sangue nei 2 mesi precedenti; splenectomia; neutropenia, agranulocitosi, emorragia, anemia, o immunodeficit nei 6 mesi precedenti; malattia attiva da HIV, sifilide, o epatite B o C; anoressia o deficit proteico; grossi tatuaggi nel sito di iniezione; storia di abuso di alcool e droghe; partecipazione ad altro studio clinico; attività lavorativa, anche dei familiari, nel centro dello studio; o qualsiasi altra condizione giudicata problematica dai responsabili dello studio. I partecipanti sono stati randomizzati con rapporto (3:1) a ricevere vaccino (n=16.501) o placebo (n=5.476). 19.866 sono stati inclusi nell'analisi per l'outcome primario. Lo studio è stato realizzato a Mosca, Russia, in 25 ospedali e policlinici accreditati dal Ministero della Salute della Federazione Russa.

Intervento

Somministrazione intramuscolare nel deltoide di 2 dosi del vaccino che prevedono due diversi vettori (prima dose rAd26, seconda dose rAd5), a distanza di 21 giorni

Controllo

Somministrazione intramuscolare nel deltoide di 2 dosi del placebo (stessa composizione del vaccino senza adenovirus ricombinante) a distanza di 21 giorni.

Outcome/Esiti

Esito primario: percentuale dei partecipanti con COVID-19 confermato da PCR dopo 21 giorni dalla prima dose.

Esiti secondari riportati in questa analisi preliminare: incidenza e gravità degli eventi avversi, immunogenicità e sicurezza.

Manca la definizione dei sintomi COVID-19. L'endpoint primario è stato calcolato con la seguente formula: efficacia del vaccino (%)=(1 - OR) X100. Gli effetti avversi sono stati raccolti da tutti

i partecipanti tramite diario elettronico o tele-consultazioni e inseriti nella piattaforma sanitaria elettronica (EHR) - the Unified Medical Information and Analytical System (UMIAS) utilizzata a Mosca, attraverso la quale il team dello studio aveva la possibilità anche di tracciare eventuali ricoveri in ospedale e utilizzo di servizi ambulatoriali.

Tempo

Randomizzazione tra il 7 settembre e il 24 novembre 2020; database lock per questa analisi il 24 novembre 2020. Lo studio era pianificato per arruolare 40.000 partecipanti; il protocollo è stato modificato il 5 novembre per includere analisi ad interim compiuta al raggiungimento di 78 casi di COVID-19 confermato dopo la seconda dose. È previsto un follow-up a 6 mesi dalla seconda dose.

Risultati principali

A partire da 21 giorni dopo la prima dose di vaccino (giorno della dose 2), 16 (0.1%) dei 14.964 partecipanti nel gruppo vaccino e 62 (1.3%) dei 4.902 nel gruppo placebo hanno presentato COVID-19 confermata; l'efficacia del vaccino è risultata del 91.6% (IC 95% 85.6, 95.2); e superiore all'87% in tutti i sottogruppi per età e sesso. A distanza di almeno 21 giorni dopo la prima dose si sono verificati 20 casi di COVID-19 moderata e grave nel gruppo placebo e nessun caso nel gruppo vaccino, con un'efficacia COVID-19 moderata e grave del 100% (94.4-100.0). La risposta immune umorale è stata valutata in 456 partecipanti (342 gruppo vaccino e 114 gruppo placebo) per la presenza di anticorpi specifici verso la glicoproteina di SARS-CoV-2 receptor-binding domain (RBD) a 42 giorni dall'inizio della vaccinazione. Il tasso di sieroconversione nel gruppo vaccino è risultato del 98.25% e nel gruppo placebo del 14.91% (p<0.0001 vs gruppo vaccino); da segnalare titoli più alti nella fascia 18-30 anni. L'analisi sulla sicurezza e gli effetti avversi rari ha incluso 12.296 partecipanti che avevano ricevuto 2 dosi alla prima data lock del 18 Novembre 2020. L'analisi degli effetti avversi gravi ha incluso 21.862 partecipanti che avevano ricevuto almeno una dose (di cui 19.866 aveva ricevuto due dosi) alla seconda database lock del 25 Novembre 2020. La maggior parte degli effetti avversi riportati era di grado 1 [7.485 (94.0%) dei 7.966 eventi totali]. 45 (0.3%) di 16.427 partecipanti nel gruppo vaccino e 23 (0.4%) di 5.435 partecipanti nel gruppo placebo hanno presentato effetti avversi gravi; nessuno è stato considerato associato alla vaccinazione, con conferma del comitato indipendente di monitoraggio. Durante lo studio sono state riportate 4 morti [3 (<0.1%) in 16.427 partecipanti nel gruppo vaccino e 1 (<0.1%) in 5.435 partecipanti nel gruppo placebo], nessuna delle quali considerata correlata al vaccino.

Conclusioni

Questa analisi ad interim dello studio di fase 3 sul Gam-COVID-Vac ha mostrato in un'ampia coorte un'efficacia del 91.6% verso COVID-19 e una buona tolleranza.

Commento a tutte le schede Newsletter acp sui vaccini anti COVID-19

Validità interna

Disegno dello studio: entrambi gli studi sui vaccini m-RNA sono stati condotti con una metodologia corretta. La popolazione è stata selezionata con criteri di inclusione ed esclusione chiari e dettagliati, sono adeguatamente rappresentati i soggetti con un maggior rischio di COVID-19 grave e anche i soggetti sopra i 65 anni che rappresentavano almeno il 25% del totale. La randomizzazione è stata effettuata in modo adeguato utilizzando un sistema centralizzato con stratificazione per età, etnie e rischio di COVID-19 grave e anche il nascondimento è corretto. La cecità dei partecipanti e degli osservatori è stata mantenuta in modo differente tra i diversi trial, mentre la modalità di preparazione e somministrazione del vaccino da parte di farmacisti e vaccinatori era in aperto. Il placebo è una sostanza priva di principi attivi specifici, ma deve presentare quegli eccipienti o sostanze che possono generare gli stessi effetti secondari causati dalla somministrazione del vaccino; la somministrazione di un placebo senza eccipienti può ridurre nel partecipante alla sperimentazione la percezione dei probabili lievi effetti secondari locali tipici dell'iniezione del vaccino, fatto che può indurre il soggetto a intuire di essere collocato nel gruppo di controllo. Vengono descritti i persi al follow-up e alla scala di Jadad il punteggio per entrambi gli studi è di 5.

Lo studio sul vaccino ChAdOx1 nCoV-19 è di qualità metodologica non ottimale. La lista di randomizzazione è stata generata in modo adeguato; nascondimento della sequenza e cecità sono state gestite in maniera adeguata; solo 1 dei 4 studi inclusi è però in doppio cieco (COV005); la percentuale di persi al follow-up non è dichiarata nel testo (il diagramma di flusso è pubblicato in appendice), e non è presente una descrizione dei persi; da segnalare che sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia, oltre ai partecipanti degli studi COV001 e COV005 e a chi non rientrava nei criteri di inclusione, altri 465 casi nel gruppo vaccino e 186 nel gruppo placebo. L'analisi di efficacia primaria è stata realizzata per protocollo, ma sono state condotte anche l'analisi di sensitività, con i partecipanti sieropositivi all'arruolamento, e per intention to treat che però non vengono riportate. Sono stati effettuati numerosi emendamenti al protocollo, i primi 3 studi avevano originariamente previsto una singola dose, pertanto la dose booster è stata somministrata in tempi diversi, con intervallo anche superiore a 3 mesi; l'utilizzo del vaccino anti-meningococco ACYW come placebo alla prima dose e di soluzione salina alla seconda, può aver influito sugli effetti avversi. Da segnalare inoltre che il contenuto dichiarato di particelle virali nel vaccino è stato modificato dopo il riscontro di scarsa accuratezza della misurazione con spettrofotometria rispetto a qPCR.

La qualità metodologica dello studio russo è buona per quanto

riguarda lista di randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità; la percentuale di persi al follow-up era contenuta, bilanciata tra i due gruppi, ma non descritta; non sono stati sottoposti alla seconda dose 1.463 casi nel gruppo vaccino e 533 nel gruppo placebo. Sono stati esclusi dall'analisi di efficacia i partecipanti asintomatici con PCR positiva al momento della seconda dose, e non contati come casi COVID-19.

Esiti: nei 2 studi sui vaccini m-RNA gli esiti sono ben definiti e riguardano la prevenzione di tutti i casi di COVID-19 comprensivi anche delle forme definite gravi; non è stato invece previsto come esito la frequenza dei casi asintomatici, dato indispensabile per poter valutare la capacità di interrompere la trasmissione del virus dopo la vaccinazione. Sono state effettuate analisi anche in alcuni sottogruppi di pazienti con maggior rischio di COVID-19 grave, anziani e persone con patologie preesistenti i cui risultati, pur confermando la capacità di protezione dei vaccini, risultano meno significativi. I principali dati di efficacia segnalati nelle pubblicazioni derivano dall'analisi nella popolazione per protocollo. I dati che emergono sulla sicurezza e le reazioni avverse al vaccino sono limitate agli effetti più frequenti; ma è necessario attendere un periodo di follow-up prolungato per raccogliere dati più precisi su eventuali effetti avversi rari. Nello studio sul vaccino ChAdOx1 nCoV-19 la definizione di COVID-19 sintomatico è molto ristretta, pertanto è probabile che siano stati persi dei casi. I dati di efficacia si basano inoltre su numeri più piccoli rispetto agli altri 2 studi. Il monitoraggio delle infezioni asintomatiche nello studio COV002, eseguito con tampone settimanale autoprelevato e inviato per posta, non ha fornito dati attendibili per la non totale possibilità di incrociare i risultati dei tamponi con i singoli partecipanti e l'incompleta documentazione dei sintomi autodichiarati. Il trial del vaccino russo definisce un esito primario clinicamente rilevante e ben definito. La numerosità della popolazione studiata nell'area di Mosca, con omogenea frequenza di COVID-19 nella popolazione generale, rende più solida la stima di frequenza attesa nel gruppo placebo (2.0%).

Conflitto di interesse: (Tabella).

Trasferibilità

Popolazione studiata: possiamo presumere che i dati siano trasferibili anche alla popolazione italiana, anche se le misure di contenimento adottate nei diversi paesi e la circolazione locale del virus nel periodo di studio influiscono sull'esposizione.

Tipo di intervento: attualmente i vaccini Pfizer, Moderna e AstraZeneca hanno ottenuto l'approvazione da parte dell'agenzia europea del farmaco (EMA) e successivamente l'agenzia del farmaco italiana (AIFA) ha autorizzato la loro immissione in commercio per essere somministrati alle persone di età superiore ai

16 (Pfizer) - 18 anni in considerazione anche della situazione emergenziale in cui ci troviamo. In particolare AIFA ha raccomandato un utilizzo preferenziale dei vaccini a RNA messaggero nei soggetti più anziani e/o più fragili e, per quanto riguarda il vaccino AstraZeneca, in attesa di acquisire ulteriori dati, l'utilizzo preferenziale in soggetti tra i 18 e i 55 anni, per i quali sono disponibili maggiori evidenze. L'efficacia nei gruppi di età superiore a 55 anni non ha potuto essere ancora verificata ed è rinviata alle analisi successive se saranno disponibili dati sufficienti. La campagna vaccinale in corso, oltre ai problemi organizzativi posti dalla conservazione, distribuzione e somministrazione dei vaccini ad un così alto numero di persone, pone la necessità di un attento monitoraggio per verificare la reale efficacia del vaccino, particolarmente nelle persone a rischio, la durata di protezione, la necessità di ulteriori dosi di vaccino e l'effetto di nuove mutazioni del virus. Sarà fondamentale raccogliere informazioni sulla capacità dei vaccinati di non trasmettere l'infezione. La sorveglianza degli effetti avversi dovrà essere sistematica e, per i vaccini a mRNA, le modalità di somministrazione dovranno tenere conto del rischio di anafilassi. Un rapporto del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dell'8 gennaio segnalava che negli Stati Uniti dopo la somministrazione di 1.893.360 prime dosi di vaccino Pfizer-BioNTech venivano segnalati 21 casi accertati di reazione anafilattica con un tasso di 11.1 casi su un milione di dosi somministrate (incidenza molto maggiore rispetto a quella verificatasi con altri vaccini virali: 1 caso su un milione di dosi). A fronte di questi dati il CDC ha raccomandato di escludere dalla vaccinazione le sole persone con allergia nota a qualsiasi componente del vaccino stesso. In Italia è stato pubblicato il primo rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 [1] che raccoglie i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 27.12.2020 al 26.01.2021 e avrà un aggiornamento mensile. Nel periodo considerato su 1.564.090 dosi sono pervenute 7.337 segnalazioni (469/100.000 dosi) di cui il 92.4% riferite a eventi non gravi (dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari, cefalea, parestesie, vertigini, sonnolenza, disturbi del gusto, nausea e dolori addominali). Come atteso, la febbre è stata segnalata con maggior frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

1. Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19. (27.12.2020 - 26.01.2021). Agenzia Italiana del Farmaco.

Speciale COVID-19 a cura di:

Patrizia Rogari, Laura Martelli, Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono.

Tabella. riassuntiva delle caratteristiche degli studi riguardanti i 4 vaccini presentati in questo speciale COVID-19

	Comirnaty Pfizer-BioNTech	COVID-19 Vaccine Moderna	ChAdOx1 nCoV-19 Astra-Zeneca	Gam-COVID-Vac (Sputnik V) Gamaleya
Popolazione	USA, Argentina, Brasile, Sud Africa, Germania e Turchia	USA	UK e Brasile per efficacia, anche Sud Africa per sicurezza	Russia
Cecità	Personale ricercatore (ma non lo sponsor e il personale sanitario addetto alla vaccinazione)	Personale ricercatore (ma non lo sponsor e il personale sanitario addetto alla vaccinazione)	Solo il personale ricercatore del trial COV005 (ma non lo sponsor e il personale sanitario addetto alla vaccinazione)	Personale sanitario addetto alla vaccinazione e ricercatori
Placebo	Soluzione salina	Soluzione salina	Soluzione salina (trial COV005); vaccino antimeningococcico ACWY (trial COV001, COV002, COV003)	Soluzione con gli eccipienti del vaccino senza adenovirus
Analisi sicurezza	Su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose	Su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose.	Su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose	Analisi sicurezza generale ed effetti avversi rari sui partecipanti che avevano ricevuto 2 dosi. Analisi sugli effetti avversi gravi su tutti i partecipanti che avevano ricevuto almeno 1 dose
Outcome primario efficacia	COVID-19 sintomatica confermata con esordio >7 giorni dopo la II dose in partecipanti senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV2	COVID-19 sintomatica confermata con esordio >14 giorni dopo la II dose in partecipanti senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV2	COVID-19 sintomatica confermata con esordio >14 giorni dopo la II dose in partecipanti senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2	Numero di partecipanti con COVID-19 confermata tramite PCR dal 21° giorno dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino
Definizione sintomi	Almeno uno dei seguenti sintomi: febbre, tosse, mancanza di respiro, brividi, dolore muscolare, perdita del gusto o dell'olfatto, mal di gola, diarrea o vomito + conferma di infezione al tampone nasofaringeo (tramite RT-PCR)	Almeno 2 dei seguenti sintomi: febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, brividi, mialgia, cefalea, faringodinia, o nuova alterazione di olfatto o gusto, oppure verificarsi in chi aveva almeno un segno o sintomo respiratorio (tosse, respiro corto, evidenza clinica o radiologica di polmonite) + un test RT-PCR positivo per SARS-CoV-2	Almeno uno dei seguenti sintomi: febbre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, tosse, respiro corto, anosmia o ageusia + un test RT-PCR positivo per SARS-CoV-2	Manca l'elenco dei sintomi. In appendice è riportata la definizione di gravità
Analisi efficacia	Per protocollo	Per protocollo	Per protocollo	Per protocollo
Pianificazione analisi ad interim	Durata mediana del follow-up di almeno 2 mesi dopo il completamento di 2 dosi	Durata mediana del follow-up di almeno 2 mesi dopo il completamento di 2 dosi	Almeno 53 casi COVID-19 nei partecipanti vaccinati con 2 dosi standard (SD/SD) e valutabili per l'outcome primario	Introdotta con modifica al protocollo: a 20, 39, e 78 casi COVID-19
Persi prima della seconda dose	Numero limitato e bilanciato nei 2 gruppi	Il numero di soggetti che ha interrotto lo studio prima della seconda dose è limitato: 168 nel gruppo vaccino e 231 nel gruppo placebo	Il numero di soggetti che ha interrotto lo studio prima della seconda dose è elevato e sbilanciato nei 2 gruppi: 465 casi nel gruppo vaccino e 186 nel gruppo placebo	La percentuale di soggetti che ha interrotto lo studio prima della seconda dose è circa il 10% ma bilanciato nei 2 gruppi: 1463/16.427 gruppo vaccino e 533/5.345 gruppo placebo
Qualità RCT	Buona	Buona	Scarsa	Buona
Follow up	Proseguirà per 2 anni senza il gruppo placebo, cui verrà offerto il vaccino dopo l'autorizzazione	Il monitoraggio degli effetti avversi gravi è previsto sino a 2 anni	Gli studi sono in corso, non è riportata la durata	Lo studio è in corso. La durata prevista della partecipazione allo studio è di 180 giorni dopo la prima dose. Si prevede di valutare l'inclusione del gruppo placebo nel trial se pandemia in crescita
Monitoraggio	Un tavolo indipendente di monitoraggio dati e sicurezza ha revisionato i dati	Un team indipendente di monitoraggio di dati e sicurezza ha verificato che il vaccino corrispondesse ai criteri pre-specificati di efficacia alla prima analisi ad interim	Tutti i casi COVID-19 sono stati revisionati da due membri di un team clinico indipendente che ha verificato dati clinici, effetti avversi, risultati dei tamponi e assegnato lo score di gravità	Lo studio è stato monitorato dal Moscow branch of the Dutch contract research organisation Crocus Medical
Data sharing	Su richiesta soggetta a revisione	No. Su richiesta alla fine del trial	Su richiesta all'autore alla fine del trial. Le richieste dovranno essere approvate da sponsor, ricercatori e collaboratori sulla base del merito scientifico	Su richiesta all'autore alla fine del trial. Le richieste dovranno essere approvate da sponsor, dipartimento di sicurezza, ricercatori e staff sulla base del merito scientifico e assenza di conflitto di interessi
Sponsor	BioNTech SE	ModernaTX, Inc. e National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), all'interno del National Institutes of Health (NIH)	UK Research and Innovation, NIHR, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, the Bill & Melinda Gates Foundation, the Lemann Foundation, Rede D'Or, the Brava and Telles Foundation, NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Thames Valley and South Midland's NIHR Clinical Research Network, e AstraZeneca	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministero della Salute della Federazione Russa. Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo in tutte le fasi dello studio

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (novembre-dicembre 2020)

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 di novembre e dicembre 2020. 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.

Revisioni sistematiche nuove o aggiornate di area pediatrica novembre-dicembre 2020 (Issue 11-12, 2020)

1. Paediatric formulations of artemisinin-based combination therapies for treating uncomplicated malaria in children
2. Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk
3. Magnesium sulphate for treating acute bronchiolitis in children up to two years of age
4. Comparison of different protein concentrations of human milk fortifier for promoting growth and neurological development in preterm infants
5. Non-pharmacological care for opioid withdrawal in newborns
6. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants
7. Continuous glucose monitoring for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants
8. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants
9. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth
10. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age
11. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews
12. Band ligation versus sclerotherapy for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis
13. Mechanically assisted walking training for walking, participation, and quality of life in children with cerebral palsy
14. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea
15. Pit and fissure sealants versus fluoride varnishes for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents
16. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents
17. Rufinamide add-on therapy for drug-resistant epilepsy
18. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to pre-

vent vitamin D deficiency and improve bone health

19. Respiratory muscle training for cystic fibrosis
20. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children
21. Fluorescence devices for the detection of dental caries
22. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del)
23. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19
24. Measures implemented in the school setting to contain the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review
25. Gene therapy for sickle cell disease
26. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19
27. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses

Tecniche di imaging del torace per la diagnosi di COVID-19

Islam N. et al.

Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19

The Cochrane Library, 2020

Nella presente revisione sono stati inclusi 34 studi: 30 erano studi trasversali con 8.491 partecipanti sospettati di COVID-19, di cui 4.575 (54%) avevano una diagnosi finale di COVID-19; quattro erano studi caso-controllo con 848 casi e controlli in totale, di cui 464 (55%) avevano una diagnosi finale di COVID-19. La TC del torace è stata valutata in 31 studi [8.014 partecipanti, 4.224 (53%) casi], la radiografia del torace in 3 studi [1.243 partecipanti, 784 (63%) casi] e l'ecografia dei polmoni in 1 studio [100 partecipanti, 31 (31%) casi]. Il 26% di tutti gli studi (9/34) era disponibile solo come preprint. Sono stati condotti 19 studi in Asia, 10 in Europa, 4 in Nord America e 1 in Australia. 16 studi includevano solo adulti, 15 studi includevano adulti e bambini e 1 includeva solo bambini. 2 studi non hanno riportato l'età dei partecipanti. 24 studi includevano pazienti ricoverati, 4 studi includevano pazienti ambulatoriali, mentre i restanti 6 studi sono stati condotti in contesti poco chiari. La maggior parte degli studi inclusi presentava un rischio elevato o poco chiaro di bias rispetto alla selezione dei partecipanti, al test di riferimento, allo standard di riferimento e al flusso dei partecipanti. Per la TC del torace in soggetti sospetti di COVID-19 [31 studi, 8014 partecipanti, 4.224 (53%) casi] la sensibilità variava dal 57.4% al 100% e la specificità variava dallo 0% al 96.0%. La sensibilità aggregata della TC del torace nei partecipanti sospetti di COVID-19 era dell'89.9% (IC 95% 85.7, 92.9) e la specificità aggregata era del 61.1% (IC 95% 42.3, 77.1). Le analisi di sensibilità hanno mostrato che quando sono stati esclusi gli studi dalla Cina, i trial di altri paesi hanno dimostrato una specificità più elevata rispetto agli studi inclusi nel complesso. Quando gli studi che non classificavano i test indice come positivi o negativi per COVID-19 sono stati esclusi,

gli studi rimanenti hanno dimostrato una specificità maggiore rispetto agli studi inclusi in toto. Le analisi di sensibilità limitate a studi trasversali o studi in cui sono stati condotti almeno due test di reazione a catena della polimerasi della trascrittasi inversa (RT-PCR) se il primo era negativo, non hanno alterato sostanzialmente le stime di accuratezza. Non abbiamo identificato lo stato di pubblicazione come fonte di eterogeneità. Per la radiografia del torace in sospetti partecipanti a COVID-19 [3 studi, 1.243 partecipanti, 784 (63%) casi] la sensibilità variava dal 56.9% al 89.0% e la specificità dal 11.1% al 88.9%. La sensibilità e la specificità dell'ecografia dei polmoni nei partecipanti sospetti di COVID-19 [1 studio, 100 partecipanti, 31 (31%) casi] erano rispettivamente del 96.8% e del 62.3%. Non è stato possibile eseguire una metanalisi per la radiografia del torace o l'ecografia a causa del numero limitato di studi inclusi.

Conclusioni degli autori

I nostri risultati indicano che la TC del torace è sensibile e moderatamente specifica per la diagnosi di COVID-19 nei pazienti sospetti, il che significa che la TC può avere una capacità limitata nel differenziare l'infezione da SARS-CoV-2 da altre cause di malattie respiratorie. Tuttavia, a causa della scarsa qualità degli studi e dell'eterogeneità degli studi inclusi non possiamo avere molta fiducia in questi risultati. A causa dei dati limitati, le stime di accuratezza della radiografia del torace e dell'ecografia dei polmoni per la diagnosi di casi sospetti di COVID-19 devono essere interpretate attentamente. Futuri studi sull'accuratezza diagnostica dovrebbero predefinire risultati di imaging positivi, includere confronti diretti delle varie modalità di interesse sulla stessa popolazione partecipante e implementare migliori pratiche di reporting. Gli aggiornamenti pianificati di questa revisione mireranno ad aumentare la precisione intorno alle stime di accuratezza per la TC del torace (idealmente con basso rischio di bias), ottenere ulteriori dati per fornire informazioni sull'accuratezza dei raggi X del torace e degli ultrasuoni, e ottenere dati per soddisfare ulteriormente gli obiettivi secondari (ad es. effetti di "soglia", confrontando le stime di accuratezza tra diverse modalità di imaging) al fine di definire l'utilità dell'imaging lungo i diversi percorsi diagnostici.

Misure realizzate in ambito scolastico per contenere la pandemia COVID-19: una revisione rapida

Krishnaratne S. et al.

Measures implemented in the school setting to contain the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review

The Cochrane Library, 2020

Sono stati inclusi 42 studi che hanno valutato le misure attuate nell'ambiente scolastico. La maggior parte degli studi utilizzava processi di modellazione matematica (n = 31), mentre 9 studi utilizzavano modelli osservazionali e 2 studi utilizzavano modelli sperimentali o quasi sperimentali. Gli studi sono stati condotti in contesti del mondo reale o utilizzando dati reali focalizzati sulla regione europea dell'OMS (EUR; n = 20), la regione dell'OMS delle Americhe (AMR; n = 13), la regione del Pacifico occidentale (WPR; n = 6) e la regione del Mediterraneo orientale

dell'OMS (EMR; n = 1). Uno studio ha condotto una valutazione globale e uno non ha riportato dati da, o applicabili a, un paese specifico. Dagli studi inclusi sono emerse tre ampie categorie di intervento: misure organizzative per ridurre la trasmissione di SARS-CoV-2 (n = 36), misure strutturali/ambientali per ridurre la trasmissione di SARS-CoV-2 (n = 11) e misure di sorveglianza e risposta per rilevare le infezioni da SARS-CoV-2 (n = 19). La maggior parte degli studi ha valutato i risultati relativi alla trasmissione di SARS-CoV-2 (n = 29), mentre altri hanno valutato l'utilizzo dell'assistenza sanitaria (n = 8), altri risultati sulla salute (n = 3) e risultati sociali, economici ed ecologici (n = 5). Gli studi hanno valutato sia le conseguenze dannose che quelle benefiche in tutte le categorie di risultati.

Conclusioni degli autori

Sono state identificate prove eterogenee e complesse delle misure attuate nell'ambiente scolastico. Questa revisione è un primo passo importante nella comprensione delle prove disponibili e indirizzerà lo sviluppo di revisioni rapide su questo argomento. Sebbene questa revisione non si prefigga di rispondere alla domanda su quali misure scolastiche siano efficaci nel ridurre la trasmissione all'interno e all'esterno dell'ambiente scolastico, fornisce una panoramica sistematica del corpo della letteratura per quanto riguarda tipi di studio, popolazioni, interventi, contesti e risultati. In una fase successiva sarà programmata l'esecuzione di una sintesi completa delle prove sulla base dei risultati più informativi, utile per i responsabili delle decisioni, sia che si tratti dell'intero corpo delle prove o di un sottoinsieme specifico. Indipendentemente dalla domanda specifica, ci saranno alcune questioni e sfide che accompagneranno la sintesi di questo gruppo di prove che dovranno essere considerate in futuro. Questi problemi sono legati sia al volume di prove esistenti sia alla natura dinamica della pandemia SARS-CoV-2. Al fine di fornire una panoramica delle prove in questa fase, abbiamo mappato ogni studio rispetto a una serie di interventi. Per alcune categorie di interventi, ad es. misure per rendere i contatti più sicuri, potrebbero essere stati implementati più interventi specifici: politiche sulle mascherine, politiche sull'igiene delle mani, ecc. Sebbene non le abbiamo separate completamente per gli specifici interventi e per le componenti individuali in questi casi, lo faremo in occasione della prossima revisione. Per quanto riguarda la base di prove identificate, la maggior parte degli studi sono studi di modellazione matematica e la misura in cui questi possono approssimare o definire il mondo reale è molto variabile. Molti degli studi di modellazione inclusi, ad esempio, hanno valutato un'ipotetica riduzione dei contatti per imitare un intervento implementato in un ambiente scolastico; tuttavia, la questione di come una tale riduzione dei contatti possa essere realizzata nella vita reale rimane irrisolta. Inoltre, la qualità degli studi di modellazione inclusi varia notevolmente. Come determinare quali tipi di studi di modellazione sono più informativi, nonché come valutarli, riassumerli e sintetizzarli in modo significativo richiederà un'attenta considerazione. Anche l'inclusione e la sintesi di studi osservazionali, sebbene molto più vicini al "mondo reale" nella progettazione e nella condotta, sono soggetti a sfide. Tali studi sono spesso di natura descrittiva; sebbene questi possano essere informativi nel descrivere la situazione mentre si sviluppa, potrebbero non consentire di trarre conclusioni sull'efficacia di una particolare misura. Gli studi sperimentali e quasi speri-

mentali rappresentano un'opzione forte per valutare l'efficacia di tali misure a livello di popolazione, tuttavia, data la difficoltà di progettare e condurre tali studi durante una pandemia in corso, solo pochi sono stati condotti fino ad oggi. Per quanto riguarda le lacune individuate, sarebbe opportuno ampliare il numero e le tipologie di database ricercati. La sorprendente mancanza di prove da aree geografiche specifiche indica chiaramente la presenza di database con diversi ambiti geografici [ad es. letteratura biomedica cinese (CBM), letteratura latinoamericana e caraibica (LILACS)]. Per quanto riguarda il numero limitato di risultati sociali, educativi, economici ed ecologici che abbiamo riscontrato, sarebbe utile aggiungere database specifici per argomento (ad esempio EconLit, Scopus o PsycINFO). Considerando la percentuale relativamente alta di studi individuati attraverso lo snowballing, si raccomanda inoltre vivamente di condurre ricerche approfondite nella letteratura supplementare o grigia. Inoltre, poiché le domande rilevanti per i responsabili delle decisioni cambiano, la ricerca condotta probabilmente cambierà per riflettere questa esigenza mutevole nel tempo. Prendendo come esempio gli studi sperimentali e quasi sperimentali: mentre solo pochi sono attualmente disponibili, poiché più scuole mirano ad aprire in sicurezza e rimanere aperte, è probabile che saranno disponibili più studi di questo tipo. Ciò evidenzia l'importanza di sintesi rapide delle prove che possono fornire risposte in un lasso di tempo compresso, ma anche rimanere aggiornate, sia attraverso frequenti aggiornamenti sia attraverso la conduzione di una sintesi di prove viventi.

Implicazioni per la ricerca e la pratica

C'è un urgente bisogno di ricerca empirica per valutare l'efficacia delle misure per ridurre i contatti e per rendere i contatti più sicuri all'interno dell'ambiente scolastico. Sebbene gli studi di modellizzazione forniscano informazioni sul potenziale effetto della riduzione dei contatti, non forniscono prove nel mondo reale su come questo possa essere ottenuto e sulle molteplici conseguenze per la salute e per la società. Abbiamo accennato al contesto e all'implementazione come fattori influenti. Riteniamo, tuttavia, che la valutazione sistematica di questi studi potrebbe portare a intuizioni significative che dovrebbero essere prese in considerazione dai responsabili delle decisioni. Ci sono anche sfide legate alla conduzione di ricerche di alta qualità durante una pandemia. La pandemia è di natura dinamica con significative variazioni temporali e geografiche, con la situazione tra e all'interno dei paesi, ma anche all'interno di diverse regioni, città e potenzialmente anche quartieri, che cambia rapidamente e in modo imprevedibile. Le circostanze specifiche in cui viene condotta la ricerca, ad esempio gli attuali livelli di trasmissione e co-interventi attivi, sono fondamentali per determinare quali misure funzionano. Questa natura dinamica implica anche che le attuali questioni di rilevanza per i decisori potrebbero cambiare nei prossimi mesi. Il modo in cui le vaccinazioni influenzano le misure più appropriate nelle scuole, ad esempio, non è attualmente in discussione; tuttavia, non appena i vaccini saranno disponibili, questo diventerà probabilmente una questione di importanza critica. Ciò evidenzia l'importanza del coinvolgimento regolare delle parti interessate nella definizione di questioni rilevanti per la ricerca, sia a livello primario che secondario.

Interventi fisici per interrompere o ridurre la diffusione di virus respiratori

Jefferson T. et al.

Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses

The Cochrane Library, 2020

Valutare l'efficacia degli interventi fisici per interrompere o ridurre la diffusione di virus respiratori acuti. Questo è un aggiornamento di una revisione Cochrane pubblicata nel 2007, 2009, 2010 e 2011. Le prove riassunte in questa revisione non includono i risultati degli studi dell'attuale pandemia COVID-19.

Maschere medico/chirurgiche rispetto a nessuna maschera

Sono stati inclusi 9 studi (di cui 9 erano cluster-RCT) che confrontavano maschere medico/chirurgiche vs nessuna protezione respiratoria per prevenire la diffusione di malattie respiratorie virali (2 studi con operatori sanitari e 7 nella comunità). Esistono prove di scarsa certezza da 9 studi (3507 partecipanti) che indossare una maschera può fare poca o nessuna differenza sull'esito della malattia simil-influenzale (ILI) rispetto al non indossare una maschera (RR 0.99, IC 95% 0.82, 1.18). Vi è una moderata evidenza di certezza che indossare una maschera probabilmente fa poca o nessuna differenza sull'esito influenza confermata in laboratorio rispetto al non indossare una maschera (RR 0.91, IC 95% 0.66, 1.26; 6 trial; 3005 partecipanti). I danni sono stati misurati raramente e riportati in modo insufficiente. 2 studi durante il COVID-19 prevedono di reclutare un totale di 72.000 persone (Annals of Internal Medicine, 18 novembre 2020) e uno valuta maschere di stoffa (n=66.000).

Respiratori N95 / P2 rispetto alle maschere medico-chirurgiche

Abbiamo raccolto le prove che confrontano la maschere N95 o P2 con le maschere medico-chirurgiche (4 in ambienti sanitari e 1 in un ambiente domestico). Esiste incertezza sugli effetti delle maschere N95 / P2 rispetto alle maschere medico-chirurgiche su esiti di malattia respiratoria (RR 0.70, IC 95% 0.45, 1.10; evidenza di certezza molto bassa; 3 studi; 7.779 partecipanti) e ILI (RR 0.82, IC 95% 0.66, 1.03; evidenza a bassa certezza; 5 studi; 8407 partecipanti). L'evidenza è limitata dall'imprecisione e dall'eterogeneità di questi risultati soggettivi. L'uso di una mascherina N95 / P2 rispetto a una maschera medico-chirurgica probabilmente fa poca o nessuna differenza per l'outcome infezione influenzale confermata in laboratorio (RR 1.10, IC 95% 0.90, 1.34; evidenza di certezza moderata; 5 prove; 8407 partecipanti). Limitare il raggruppamento agli operatori sanitari non ha influito sui risultati complessivi. Danni sono stati misurati e riportati in modo insufficiente, ma in diversi studi è stato menzionato il disagio nell'indossare maschere medico-chirurgiche o maschere N95 / P2. Uno studio in corso che recluta 576 persone confronta le maschere N95 / P2 con maschere medico-chirurgiche per gli operatori sanitari durante COVID-19.

Igiene delle mani vs controllo

I criteri di selezione includevano scuole, asili nido, case e uffici. In un confronto tra interventi di igiene delle mani con controllo (nessun intervento), c'è stata una riduzione relativa del 16%

nel numero di persone con infezioni respiratorie acute (ARI) nel gruppo igiene delle mani (RR 0.84, IC 95% da 0.82 a 0.86; 7 studi; 44.129 partecipanti; evidenza di moderata certezza), suggerendo un probabile beneficio. Quando si considerano gli esiti più rigorosamente definiti dell'ILI e dell'influenza confermata in laboratorio, le stime dell'effetto per ILI (RR 0.98, IC 95% 0.85, 1.13; 10 studi; 32.641 partecipanti; scarsa certezza di evidenza) e influenza confermata in laboratorio (RR 0.91, IC 95% 0.63, 1.30; 8 studi; 8.332 partecipanti; bassa certezza di evidenza) suggeriscono che l'intervento ha fatto poca o nessuna differenza. Abbiamo riunito tutti i 16 studi (61.372 partecipanti) per l'esito composito di ARI o ILI o influenza, con ogni studio che contribuisce solo una volta. I dati raccolti hanno mostrato che l'igiene delle mani può offrire un beneficio con una riduzione relativa dell'11% delle malattie respiratorie (RR 0.89, IC 95% 0.84, 0.95; evidenza di bassa certezza), ma con elevata eterogeneità. Pochi studi hanno misurato e segnalato danni. Sono in corso due studi sugli interventi di lavaggio delle mani in 395 bambini al di fuori di COVID-19. Abbiamo identificato 1 RCT sulla quarantena / distanza fisica. Ai dipendenti dell'azienda in Giappone è stato chiesto di rimanere a casa se i membri della famiglia presentavano sintomi di ILI. Nel complesso, un minor numero di persone nel gruppo di intervento ha contratto l'influenza rispetto ai lavoratori del gruppo di controllo (2.75% contro 3.18%; RR 0.80, IC 95% 0.66, 0.97). Tuttavia, coloro che sono rimasti a casa con i loro familiari infetti avevano 2.17 volte più probabilità di essere infettati. Non abbiamo trovato RCT su protezioni per gli occhi, camici e guanti o screening nell'ingresso in strutture.

Conclusioni degli autori

L'alto rischio di bias negli studi, la variazione nella misurazione dei risultati e la conformità relativamente bassa con gli interventi durante gli studi impediscono di trarre conclusioni definitive e generalizzare i risultati all'attuale pandemia COVID-19. C'è incertezza sugli effetti delle maschere facciali. La certezza basso-moderata dell'evidenza significa che la nostra fiducia nella stima dell'effetto è limitata e che il vero effetto può essere diverso dalla stima osservata. I risultati aggregati di studi randomizzati non hanno mostrato una chiara riduzione dell'infezione virale respiratoria con l'uso di maschere medico/chirurgiche durante l'influenza stagionale. Non c'erano chiare differenze tra l'uso di maschere medico/chirurgiche rispetto alle maschere N95 o P2 negli operatori sanitari quando utilizzati nelle cure di routine per ridurre l'infezione virale respiratoria. È probabile che l'igiene delle mani riduca modestamente il carico di malattie respiratorie. I danni associati agli interventi fisici sono stati scarsamente studiati. Sono necessari RCT ampi e ben progettati che affrontino l'efficacia di molti di questi interventi in più contesti e popolazioni, specialmente in quelli più a rischio di ARI.

I probiotici per il trattamento della diarrea acuta infettiva

Collinson S. et al.

Probiotics for treating acute infectious diarrhoea
The Cochrane Library, 2020

Sono stati inclusi 82 studi con un totale di 12.127 partecipanti. Questi studi hanno incluso 11.526 bambini (età <18 anni) e 412 adulti (3 studi hanno reclutato 189 adulti e bambini ma non hanno specificato i numeri in ciascuna fascia di età). Non sono stati inclusi studi randomizzati in cluster. Gli studi variavano nelle definizioni usate per "diarrea acuta" e "fine della malattia diarroica" e nei probiotici testati. Un totale di 53 studi sono stati condotti in paesi in cui la mortalità infantile e degli adulti era bassa o molto bassa e 26 in cui la mortalità infantile o degli adulti era alta. Il rischio di bias era alto o dubbio in molti studi e c'era una marcata eterogeneità statistica quando i risultati per gli esiti primari sono stati raggruppati nella meta-analisi. La dimensione dell'effetto era simile nell'analisi di sensibilità e persisteva una marcata eterogeneità. Il bias di pubblicazione è stato dimostrato dai grafici a imbuto per i risultati principali. Nella nostra analisi principale degli esiti primari negli studi a basso rischio per tutti gli indicatori di bias non è stata rilevata alcuna differenza tra i gruppi di intervento con probiotici e di controllo per il rischio di diarrea di durata ≥ 48 ore (RR 1.00, IC 95% 0.91, 1.09; 2 studi, 1.770 partecipanti; evidenza di certezza moderata), o per la durata della diarrea [differenza media (MD) 8.64 ore più breve, IC 95% -29.4 ore, 12.1 ore; 6 studi, 3.058 partecipanti; evidenza di certezza molto bassa]. La dimensione dell'effetto era simile e una marcata eterogeneità persisteva nelle analisi di sottogruppi prespecificati degli esiti primari tra tutti gli studi. Queste includevano analisi limitate ai probiotici *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Saccharomyces boulardii*. In 6 prove di *Lactobacillus reuteri* (433 partecipanti) c'era coerenza tra i risultati ($I^2 = 0\%$), ma il rischio di bias era presente in tutti gli studi inclusi. L'eterogeneità inoltre non è stata spiegata dalla tipologia dei partecipanti (età, stato nutrizionale/socioeconomico, regione del mondo in cui sono stati condotti gli studi), da diarrea nei bambini causata dal rotavirus, da esposizione agli antibiotici e dai pochi studi sui bambini che sono stati trattati anche con zinco. Inoltre, non c'erano chiare differenze nella dimensione dell'effetto per gli esiti primari nelle analisi post hoc in base al decennio di pubblicazione degli studi e in caso di registrazione o meno dei trial. Per altri esiti, la durata dell'ospedalizzazione negli studi ospedalieri in media era più breve nei gruppi trattati con probiotici rispetto ai gruppi di controllo, ma era presente una marcata eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 96\%$; MD -18.03 ore, IC 95% -27.28, -8.78; 24 studi, 4.056 partecipanti). Non sono state rilevate differenze tra i gruppi trattati con probiotici e gruppi di controllo nel numero di persone con diarrea di durata ≥ 14 giorni (RR 0.49, IC 95% 0.16, 1.53; 9 studi, 2.928 partecipanti) o a rischio di ospedalizzazione negli studi di comunità (RR 1.26, IC 95% 0.84, 1.89; 6 studi, 2.283 partecipanti). Nessun evento avverso grave è stato attribuito ai probiotici.

Conclusioni degli autori

I probiotici probabilmente fanno poca o nessuna differenza nelle persone che hanno una diarrea che dura più di 48 ore, e non siamo sicuri se i probiotici riducano la durata della diarrea. Questa analisi si basa su ampi studi con basso rischio di bias.

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

Linee guida canadesi per la gestione della malattia di Crohn in età pediatrica

Commento a cura di Salvatore Pellegrino

UO Gastroenterologia pediatrica e Fibrosi Cistica - AOU "G. M. Martino" Policlinico di Messina

L'incidenza e la prevalenza delle malattie infiammatorie intestinali croniche sono in drammatico incremento nel mondo con conseguente aumento di morbilità e mortalità ed incremento della spesa sanitaria. In età pediatrica la prevalenza stimata della malattia di Crohn è di 58 casi su 100.000 [1]. Recentemente sono state pubblicate linee guida sulla gestione medica della malattia di Crohn (MC) luminale curate dalla rete canadese delle malattie infiammatorie croniche intestinali pediatriche coadiuvata dalla società canadese di gastroenterologia (CAG) [2]. Queste linee guida si propongono di aggiornare quelle delle società europee (ECCO/ESPGHAN) pubblicate ad aprile 2014 prodotte in accordo ai livelli di evidenza dell'Oxford Centre for evidence-based medicine (EBM) [3]. I livelli di evidenza e quindi la forza delle raccomandazioni sono stati definiti sostanzialmente solo in base al tipo di studi clinici senza che sia stata fatta formalmente una valutazione critica della qualità degli studi inclusi. Metodologia: un gruppo di 15 gastroenterologi pediatrici (canadesi ed americani) hanno valutato la qualità dell'evidenza scientifica e prodotto le relative raccomandazioni secondo il sistema GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation). In questo approccio, il tipo di studio clinico incluso è solo uno degli elementi di un processo di valutazione sistematica e sequenziale che porta in ultima analisi al grado di raccomandazione [4]. La ricerca sistematica della letteratura ha incluso lavori fino a giugno 2017. Le aziende farmaceutiche Abbvie e Takeda produttrici di farmaci antiTNF hanno contribuito con fondi alla stesura delle linee guida. 13 dei 15 membri del gruppo hanno dichiarato conflitti di interesse per quanto riguarda farmaci antiTNF.

Risultati

Le linee guida hanno prodotto 25 raccomandazioni, 22 di trattamento e 3 di strategia e gestione della terapia, quali valutazione genotipo o attività tioguanina metiltransferasi, dosaggio metaboliti antiTNF e valutazione della guarigione mucosale. Su altri 14 argomenti non sono state prodotte raccomandazioni per assenza di evidenze.

Le linee guida canadesi si differenziano dalle raccomandazioni delle linee guida ECCO/ESPGHAN sostanzialmente nei seguenti argomenti:

- non si esprimono sull'uso della mesalazina come terapia di induzione e mantenimento della remissione nel Crohn lieve;
- non si esprimono sull'uso degli antibiotici nell'induzione della remissione del Crohn lieve per motivi di sicurezza (safety);
- non è stata prodotta una raccomandazione sull'utilizzo delle tiopurine nel maschio per mantenere la remissione;
- dopo un anno di terapia con tiopurine o metotrexato viene

raccomandata valutazione della guarigione mucosale (mucosal healing) mediante endoscopia;

- quando si avvia nel maschio infliximab o adalimumab, il gruppo si esprime contro l'uso combinato con tiopurine per motivi di sicurezza;

- in caso di terapia combinata con antiTNF, nei maschi viene suggerita terapia con metotrexato per motivi di sicurezza.

Discussione

Nonostante la rigorosa metodologia EBM secondo l'approccio GRADE, le raccomandazioni si riducono nella maggior parte dei casi ad "opinioni" di esperti tenuto conto dei livelli di evidenza dedotte in maggior parte da studi randomizzati e controllati (RCT) o revisioni sistematiche (SR) e metanalisi (MA) di studi in adulto.

Le 22 raccomandazioni terapeutiche si basano infatti su solo 2 SR e 10 RCT pediatrici di cui ben 3 sulla budesonide e tutti, tranne uno, definiti di bassa qualità per il rischio di bias. Gli stessi autori dichiarano che "la gestione del Crohn pediatrico è stata studiata in maniera inadeguata, con la maggior parte dei dati estrapolati da studi di adulti". Nonostante non sia stata prodotta raccomandazione per l'uso del metotrexato nell'induzione della remissione, per mancanze di evidenze, viene poi scritto che "poiché ci sono pochi trattamenti per la MC, che è una malattia a lungo termine, il metotrexato è un farmaco potenzialmente utile che non dovrebbe essere scartato". Questa dichiarazione è molto distante da un approccio veramente EBM.

Conclusioni

Non basta e non serve una metodologia EBM rigorosa a supporto di una linea guida se non esistono studi scientifici adeguati a produrre raccomandazioni forti che siano indipendenti dalle opinioni di esperti. C'è urgente bisogno di RCT (senza placebo) anche su farmaci classici immunomodulatori per colmare il gap di conoscenze scientifiche e realizzare linee guida che possano permettere ai clinici di modificare significativamente la storia naturale della MC pediatrica. È compito delle società scientifiche che nella pratica producono le linee guida (e spesso gli studi clinici a supporto, direttamente o indirettamente tramite le case farmaceutiche) farsi garanti della qualità degli studi realizzati al fine di colmare tale gap di conoscenza.

Conflitti d'interesse

L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse.

1. Benchimol EI, et Al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(1). 423-439
2. Mack DR, et Al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2019;157(2):320-348.
3. Ruemmele FM et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
4. Atkins D, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490-1494.

Gastroenterology 2019;157:320-348

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease

David R. Mack,^{1,2,3} Eric I. Benchimol,^{1,2,3,4} Jeff Critch,^{3,5} Jennifer deBruyn,^{3,6} Frances Tse,⁷ Paul Moayyedi,⁷ Peter Church,^{3,8} Colette Deslandres,^{3,9} Wael El-Matary,^{3,10} Hien Huynh,^{3,11} Prévost Jantchou,^{3,9} Sally Lawrence,^{3,12} Anthony Otley,^{3,13} Mary Sherlock,^{3,14} Thomas Walters,^{3,8} Michael D. Kappelman,¹⁵ Dan Sadowski,¹⁶ John K. Marshall,⁷ and Anne Griffiths^{3,8}

¹Children's Hospital of Eastern Ontario Inflammatory Bowel Disease Centre, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada; ²Department of Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; ³Ch.I.L.D. Foundation Canadian Children IBD Network, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁴School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; ⁵Faculty of Medicine, Memorial University, St John's, Newfoundland and Labrador, Canada; ⁶Section of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁷Division of Gastroenterology and Farmcombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁸IBD Centre, Department of Paediatrics, SickKids Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁹Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire, Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada; ¹⁰Section of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada; ¹¹Department of Pediatrics (Gastroenterology), Stollery Children's Hospital, Edmonton, Alberta, Canada; ¹²Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ¹³Division of Gastroenterology and Nutrition, IWK Health Centre, Halifax, Nova Scotia, Canada; ¹⁴Division of Pediatric Gastroenterology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ¹⁵Division of Pediatric Gastroenterology, University of North Carolina, Hospital-Children's Specialty Clinic, Chapel Hill, North Carolina; and ¹⁶Division of Gastroenterology, Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Alberta, Canada

BACKGROUND & AIMS: We aim to provide guidance for medical treatment of luminal Crohn's disease in children. **METHODS:** We performed a systematic search of publication databases to identify studies of medical management of pediatric Crohn's disease. Quality of evidence and strength of recommendations were rated according to the GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) approach. We developed statements through an iterative online platform and then finalized and voted on them. **RESULTS:** The consensus includes 25 statements focused on medical treatment options. Consensus was not reached, and no recommendations were made, for 14 additional statements largely due to lack of evidence. The group suggested corticosteroid therapies (including budesonide for mild to moderate disease). The group suggested exclusive enteral nutrition for induction therapy and biologic tumor necrosis factor antagonists for induction and maintenance therapy at diagnosis or at early stages of severe disease, and for patients failed by steroid and immunosuppressant induction therapies. The group recommended against the use of oral 5-aminosalicylate for induction or maintenance therapy in patients with moderate disease, and recommended against thiopurines for induction therapy, corticosteroids for maintenance therapy, and cannabis in any role. The group was unable to clearly define the role of concomitant immunosuppressants during initiation therapy with a biologic agent, although thiopurine combinations are not recommended for male patients. No consensus was reached on the role of 5-aminosalicylates in treatment of patients with mild disease, antibiotics or vedolizumab for induction or maintenance therapy, or methotrexate for induction therapy. Patients in clinical remission who are receiving immunomodulators should be

assessed for mucosal healing within 1 year of treatment initiation. **CONCLUSIONS:** Evidence-based medical treatment of Crohn's disease in children is recommended, with thorough ongoing assessments to define treatment success.

Keywords: GRADE, Inflammatory Bowel Diseases; IBD; TNF.

While inflammatory bowel disease (IBD) has become a global disease, the incidence and prevalence of both pediatric- and adult-onset IBD in Canada remain among the highest worldwide.^{1,2} Canadian data suggest that the incidence may have stabilized among adults, but continues to increase in children, reaching 9/68

Abbreviations used in this paper: 5-ASA, 5-aminosalicylate; CAQ, Canadian Association of Gastroenterology; CD, Crohn's disease; CI, confidence interval; CPQ, clinical practice guideline; EEN, exclusive enteral nutrition; GRADE, Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation; HR, hazard ratio; HSTCL, hepatosplenic T-cell lymphoma; IBD, inflammatory bowel disease; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; PEN, partial enteral nutrition; RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk; SRMA, systematic review and meta-analysis; TDM, therapeutic drug monitoring; TNF, tumor necrosis factor; TPMT, thiopurine methyltransferase.

Most current article

This article is being published jointly in *Gastroenterology* and *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*.

© 2019 by the AGA Institute and the Canadian Association of Gastroenterology.
0016-5056/19/0000-0000
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.022>

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

Aggiornamento delle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica su diagnosi, trattamento e follow-up del primo episodio di IVU febbrile nei lattanti

Commento a cura di Leopoldo Peratoner
Pediatria nefrologo, Trieste

Sono da accogliere con una certa soddisfazione le indicazioni che emergono da questo lavoro di revisione delle raccomandazioni della SINP sulla diagnosi e il trattamento dei bambini con infezione urinaria, a distanza di 7 anni dalle precedenti.

Gli elementi fondamentali sono:

1. minor invasività diagnostica nei bambini con primo episodio: questo riguarda sia le metodiche per la diagnosi di infezione che la ricerca del RVU, indicata solo in alcuni casi, limitandosi in prima battuta sostanzialmente allo studio ecografico.
2. Indicazione della profilassi antibiotica solamente per i bambini in cui si dimostri un RVU di grado elevato (quindi una assoluta minoranza dei casi); e anche in questo caso viene sottolineato che i vantaggi potrebbero essere complessivamente inferiori ai rischi: il NNT risulta effettivamente molto elevato.

Vorrei solo porre alcune piccole considerazioni critiche, di relativa scarsa importanza peraltro (nonostante le tante parole che userò), visto l'esiguo numero dei bambini candidati a subire un'invasività diagnostica e/o terapeutica potenzialmente eccessiva in base a queste raccomandazioni:

1. l'indicazione come prima scelta per la diagnosi di IVU del cateterismo vescicale in ambito ospedaliero (come risulta dalla tabella 1) mi sembra un po' fuorviante: se tuttavia si legge il testo la cosa diventa più chiara e il cateterismo (o la puntura sovrapubica) rimangono indicati solamente nei pochissimi casi molto gravi, in cui una diagnosi rapidissima è opportuna e la raccolta delle urine con altri metodi può risultare più laboriosa e meno significativa e l'attesa qualche volta troppo lunga.
2. Resta tuttora aperto il discorso sull'utilità di cercare il RVU: se è vero che anche in caso di RVU di grado elevato le possibilità terapeutiche (mediche o chirurgiche) sono ormai ridotte a pochissimi casi forse val la pena di limitare ulteriormente questa prassi. Non mi sembra così ovvia l'indicazione a farlo anche in caso di eventuali recidive di infezione.
3. Tutti gli studi fatti concordano sull'ormai comprovata certezza che la profilassi antibiotica di lunga durata non ha alcuna efficacia sull'eventuale, seppur raro, sviluppo di nuove cicatrici renali; e questo dovrebbe essere ovviamente l'obiettivo principale, e forse unico, del provvedimento. Il ridurre il numero di recidive, come sottolineano anche gli autori, pur non essendo da tutti gli studi confermato, ha una importanza clinica quasi insignificante. E allora perché mantenere questa indicazione nei bambini con RVU di grado elevato? Forse per una posizione di medicina difensiva?
4. Non si comprende bene perché tra i farmaci a disposizione per una profilassi, viene indicata come prima scelta l'amoxicillina+clavulanico: nella grandissima parte delle letterature internazionali questo antibiotico non viene citato per questo uso. Le ragioni per scegliere i più "tradizionali" e usati (eccetto che dai pediatri italiani, mi pare) nitrofurantoina e cotrimoxazolo sono

diverse, a partire dal fatto che la nota resistenza a questi di alcuni batteri non abbia alcuna importanza quando si tratti di questa indicazione. L'unico trial (RIVUR) che sembra dimostrare un'efficacia della profilassi ha utilizzato il cotrimoxazolo. Per non parlare di costi, argomento non trascurabile: un anno di trattamento con amoxicillina+clavulanico costerebbe quasi 10 volte di più del cotrimoxazolo, e più di 20 volte maggiore della nitrofurantoina. A proposito di quest'ultimo farmaco è vero che talora è mal tollerato ma c'è la possibilità di ricorrere alla formulazione in microcristalli, un po' più dispendiosa e che necessita di un minimo di manipolazione visto che c'è la sola formulazione in capsule (peraltro apribili), ma certamente meglio tollerata anche dai bambini.

In definitiva, ripeto, mi sembra una buona sintesi di raccomandazioni, forse su qualche punto frutto di mediazioni (ovvie quando si lavora assieme), finalizzata in ogni caso a ridurre l'impatto diagnostico e terapeutico nei confronti di questi bambini, sottolineando invece l'importanza di una maggiore attenzione verso quei pochi con un quadro clinico più grave o con una sospetta patologia urologica "maggiore".

Received: 13 May 2019 | Revised: 22 August 2019 | Accepted: 23 August 2019
DOI: 10.1111/apa.14988

REVIEW ARTICLE

ACTA PEDIATRICA WILEY

Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children

Anita Ammenti¹ | Irene Alberici² | Milena Brugnara³ | Roberto Chimentz⁴ | Stefano Guarino⁵ | Angela La Manna⁵ | Claudio La Scola⁶ | Silvio Maringhini⁷ | Giuseppina Marra⁸ | Marco Materassi⁹ | William Morello⁸ | Giangiacomo Nicolini¹⁰ | Marco Pennesi¹¹ | Lorena Pisanello¹² | Fabrizio Pugliese¹³ | Floriana Scozzola¹⁴ | Felice Sica¹⁵ | Antonella Toffolo¹⁶ | Giovanni Montini^{15,17} | on behalf of the Italian Society of Pediatric Nephrology

¹Pediatric Polyspecialistic Group, Poliambulatorio Medi-Saluses, Parma, Italy

²Department of Woman and Child's Health, University of Padova, Padova, Italy

³Pediatric Unit BT, Woman and Child's Hospital, Verona, Italy

⁴Pediatric Nephrology and Dialysis Unit, Department of Pediatrics, C. Martino Hospital, University of Messina, Messina, Italy

⁵Department of Woman, Child and of General and Specialized Surgery, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy

⁶Nephrology and Dialysis Unit, Department of Pediatrics, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

⁷Department of Pediatrics, ISMETT, Palermo, Italy

⁸Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Fondazione Ca'Granda, IRCCS Policlinico di Milano, Milano, Italy

⁹Pediatric Nephrology Unit, Meyer Hospital, Firenze, Italy

¹⁰Pediatric Unit, San Martino Hospital, Belluno, Italy

¹¹Department of Pediatrics, Institute for Child and Maternal Health, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste, Italy

¹²Family Pediatrician, Padova, Italy

¹³Pediatric First Aid Unit, Sales Children's Hospital, Ancona, Italy

¹⁴Pediatric Unit, C.F. Foncello Child Hospital, Treviso, Italy

¹⁵Pediatric Unit, Ospedale Bianchi, Foggia, Italy

¹⁶Pediatric Unit, Hospital of Oderzo, Oderzo, Italy

¹⁷Giuliana and Bernardo Caprotti Chair of Pediatrics, Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milano, Milano, Italy

Correspondence

Giovanni Montini, Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Clinica Pediatrica De Marchi, Fondazione Ca'Granda IRCCS, Policlinico, Via Comandante, 9, 20122 Milano, Italy.
Email: giovanni.montini@unimi.it

Abstract

Aim: Our aim was to update the recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children, which were endorsed in 2012 by the Italian Society of Pediatric Nephrology.

Methods: The Italian recommendations were revised on the basis of a review of the literature published from 2012 to October 2018. We also carried out an ad hoc

Abbreviations: BC, bladder catheterization; CVU, clean voided urine; I.E. leucocyte esterase; RBUS, renal and bladder ultrasound; SPA, suprapubic aspiration; UC, urine culture; UTI, urinary tract infection; VCUG, voiding cystourethrography; VUR, vesicoureteral reflux.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDeriv License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2019 The Authors. Acta Paediatrica published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Foundation Acta Paediatrica

236 | © 2019 Foundation Acta Paediatrica
Published by John Wiley & Sons Ltd

wileyonlinelibrary.com/journal/apa

Acta Paediatrica, 2020, 109: 236–247.

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

Vaccinazione anti-CoVID e alcuni fra gli invisibili. Documento dell'ISS e dintorni

Commento a cura di Simona Di Mario

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

Con grande speranza e ancora maggiore evidenza mediatica a fine dicembre 2020 è partita la campagna vaccinale anti-CoVID-19 in Italia e contemporaneamente nel resto d'Europa, campagna che ha come primo target i professionisti sanitari e socio-sanitari, gli ospiti e il personale delle lungodegenze.

Ma già dopo i primi giorni di gennaio sono iniziate le segnalazioni: ma come? Sul modulo c'è scritto che gravidanza e allattamento controindicano la vaccinazione. *Ma come fanno le nostre professioniste sanitarie in allattamento? Sospendono l'allattamento? Non si vaccinano? Mentono?*

Il livello nazionale, che coordina il programma di vaccinazione anti-CoVID-19 e che ha predisposto la modulistica specifica che le regioni sono tenute a utilizzare, effettivamente è stato tranchant: le ditte non hanno sperimentato il vaccino su donne in gravidanza e allattamento, i dati di efficacia e sicurezza mancano in queste popolazioni ergo il vaccino è controindicato per le donne in gravidanza e allattamento (**Figura 1**).

Il 9 gennaio 2021 ItOSS - gruppo italiano del sistema di sorveglianza ostetrica (*Italian Obstetric Surveillance System*) - dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) ha pubblicato il documento *Indicazioni ad interim su "Vaccinazione contro il COVID - 19 in gravidanza e allattamento"* condiviso e sottoscritto da un cospicuo numero di associazioni e società scientifiche [1].

Il documento, partendo da una disamina delle diverse posizioni di agenzie di salute, agenzie regolatorie dei farmaci e società scientifiche (da OMS ai Royal colleges inglesi, da CDC a società scientifiche canadesi, da EMA a AIFA) rileva:

- un graduale ammorbidimento nel tempo delle posizioni contrarie all'uso dei due vaccini a RNA messaggero (mRNA) nelle donne in gravidanza o allattamento (da una iniziale controindicazione assoluta a una più ragionevole esortazione a considerare il rapporto rischi/benefici nelle singole situazioni);

- una posizione di approdo pressoché unanime:

a. per le donne in gravidanza, la decisione va presa caso per caso considerando il rischio per quella donna di infettarsi con SARS-CoV-2 e di sviluppare una CoVID-19 grave (sulla base dei dati raccolti da ItOSS durante la prima onda pandemica, i fattori di rischio in gravidanza sono obesità, ipertensione, nazionalità non italiana);

b. per le donne che allattano, pur confermandosi la necessità di una comunicazione in cui si espliciti la mancanza di dati sulla sicurezza della vaccinazione di donne in allattamento, la vaccinazione non è controindicata e se la donna rientra nelle categorie a rischio da vaccinare con priorità (quindi professioniste sanitarie o socio-sanitarie o donne con patologie gravi) deve essere offerta e l'allattamento non deve essere sospeso.

Perché è stato necessario questo documento chiarificatore?

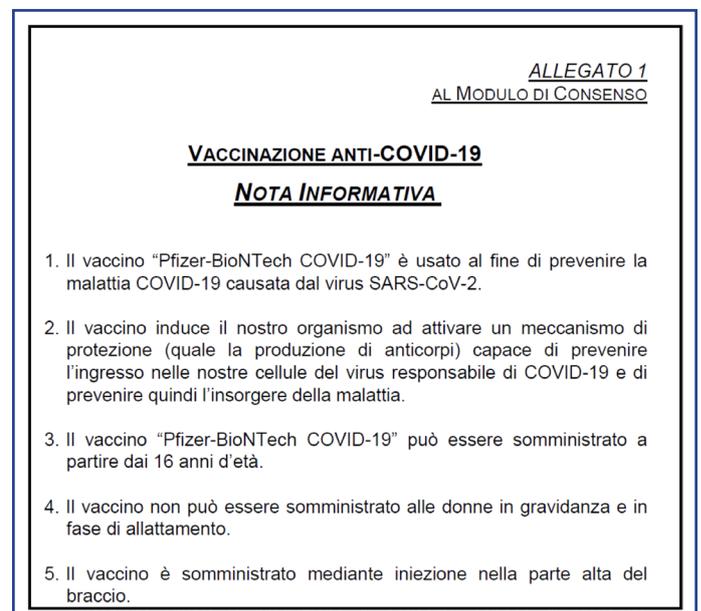
Due sembrano gli aspetti da considerare: uno nuovo, legato alla tipologia di vaccini usati in avvio di campagna vaccinale, e uno niente affatto nuovo, legato alla sostanziale invisibilità di donne - ancor più se gravide - e bambini-ancor più se piccolissimi, nel pensiero prima ancora che nell'agire dei ricercatori e della società in generale.

La novità, per cominciare, è legata al fatto che la campagna vaccinale si è avviata utilizzando per la prima volta una tecnologia basata sull'RNA messaggero.

I vaccini impiegati prima di CoVID-19 contengono:

- il microrganismo vivo ed attenuato (come quelli contro morbillo, rosolia, parotite);
- il microrganismo inattivato, cioè ucciso (come quelli contro epatite A, polio tipo Salk);
- frazioni di microrganismi - antigeni purificati variamente presentati: subunità, coniugati, polisaccaridici - (come quelli contro pertosse, pneumococco);
- anatossine o tossoidi (come quelli contro tetano e difterite);
- DNA ricombinante prodotto con biotecnologia a partire da pezzi di DNA del microrganismo (come quelli contro epatite B e meningococco B).

Figura 1. Foto di parte del modulo di consenso alla vaccinazione anti-CoViD-19 distribuito ad avvio della campagna vaccinale in dicembre 2020



I primi due vaccini approvati e utilizzati in Europa e in Italia contro SARS-CoV-2 usano invece una frazione di mRNA*: iniettato in un ricevente l' mRNA stimola la produzione di proteina spike (quella che caratterizza la superficie del virus SARS-CoV-2 e che determina la risposta anticorpale); l'organismo del vaccinato riconosce la proteina spike come estranea e produce anticorpi: se si infetterà con SARS-CoV-2 reagirà con un' aumentata e pronta risposta immune. Che fine fa il mRNA iniettato? Viene distrutto dalle stesse cellule del ricevente dopo la produzione della proteina di cui portava le istruzioni. Quindi questo tipo di vaccini non può né trasmettere l' infezione da SARS-CoV-2 né alterare il patrimonio genetico del ricevente. L' utilizzo di mRNA a scopi terapeutici è lungamente stato oggetto, fin dalla fine degli anni '70, della ricerca della professoressa ungherese Katalin Karikó [2]: pubblicazioni di sue ricerche sull' uso di mRNA in diverse patologie sono presenti in PubMed a partire dal 2002. Paura del nuovo quindi, comprensibile, ma conoscendo la storia della ricerca che ha condotto a questo risultato e il meccanismo di funzionamento del vaccino a mRNA queste paure dovrebbero risolversi. Ma un altro più antico [3] e profondo problema è alla base di questa inutile e potenzialmente dannosa cautela nel vaccinare contro SARS-CoV-2 donne in allattamento e gravidanza [4,5]: questa popolazione non esiste nei pensieri dei ricercatori, non interessa l' industria del farmaco, difficilmente è oggetto di battaglie politiche che ne affermino i diritti in generale e, in particolare, quello alla cura. I passaggi richiesti per includere le donne nella sperimentazione sui farmaci vengono considerati troppo costosi rispetto al vantaggio economico conseguente: il gender gap coinvolge anche questo aspetto. Nel 2017 il *National Institute of Health* statunitense ha istituito un apposito gruppo dal facile acronimo PRGLAC: *Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women* [6], ma ancora poco ha ottenuto. Il PRGLAC raccomanda che si parta dal principio di inclusione nelle sperimentazioni delle donne gravide e in allattamento e che eventuali esclusioni dai trial siano basati su specifiche motivazioni circostanziate e non generiche. L' obiettivo dovrebbe essere, come dicono i ricercatori, di proteggere donne e bambini con la ricerca, non proteggerli dalla ricerca. La pandemia da COVID-19, in grado di svelare le debolezze dei sistemi sanitari, e più in generale delle società, ha confermato l' invisibilità di donne e bambini, ancora una volta [4,5].

* Il terzo vaccino, approvato a fine gennaio, si basa su una tecnologia diversa dall' mRNA e già nota.

1. ItOSS. Indicazioni ad interim su "Vaccinazione contro il COVID - 19 in gravidanza e allattamento". 09.01.2021
2. Newey S, Nuki P. 'Redemption': how a scientist's unwavering belief in mRNA gave the world a Covid-19 vaccine. The Telegraph website, 02.12.2020
3. Illamola SM, Bucci-Rechtweg C, Costantine MM, et al. Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research - efforts and initiatives. Br J Clin Pharmacol 2018;84:215-22.
4. Costantine MM, Landon MB, Saade GR. Protection by exclusion: another missed opportunity to include pregnant women in research during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. Obstet Gynecol 2020;136:26-8.
5. Modi N, Ayres-DE-Campos D, Bancalari E, et al. Equity in Covid-19 vaccine development and deployment. Am J Obstet Gynecol 2021:S0002-9378(21)00029-6
6. NIH. PRGLAC: Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women

La regione Emilia-Romagna, in una nota del 11/02/2021 della cabina di regia regionale su COVID-19 offre "Ulteriori indicazioni sulla vaccinazione contro COVID-19 e per la gestione di contatti stretti vaccinati".

In questa nota vengono proposte indicazioni per la vaccinazione anti Covid-19 nelle donne in gravidanza e allattamento, e anche indicazioni su come comportarsi in caso di vaccinazione di persone che hanno avuto una precedente infezione da Covid-19 o che hanno sviluppato l' infezione dopo la prima dose. [[Leggi la nota](#)]

Indicazioni ad interim su "Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento" - 09.01.2021
Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) - Istituto Superiore di Sanità

Aggiornamento del 31 gennaio 2021

Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento

La preoccupazione di sottoporsi a una vaccinazione in gravidanza e allattamento, in assenza di dati di sicurezza ed efficacia dei vaccini COVID-19 per queste popolazioni, è oggetto di dibattito a livello nazionale e internazionale. Le indicazioni dei diversi Paesi prevedono l' offerta vaccinale, subordinata a una valutazione individuale del profilo rischio/beneficio, facilitata da un colloquio informativo con i professionisti sanitari. Il presente documento, redatto dall' Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) dell' Istituto Superiore di Sanità con l' obiettivo di sostenere i professionisti sanitari e le donne in gravidanza e allattamento nel percorso decisionale durante la pandemia, è stato condiviso e sottoscritto dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, SIGO, l' Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani, AOGOI, l' Associazione Ginecologi Universitari Italiani, AGUI, l' Associazione Ginecologi Territoriali, AGITE, la Federazione Nazionale Collegi Ostetriche, FNOPO, la Società Italiana di Neonatologia, SIN, la Società Italiana di Medicina Perinatale, SIMP, La Società Italiana di Pediatria, SIP, l' Associazione Culturale Pediatri, ACP, la Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, SIAARTI, e intende passare in rassegna le indicazioni ad interim, assunte a livello internazionale e nazionale.

Organizzazione Mondiale della Sanità

In data 8 gennaio 2021, l' OMS ha pubblicato le sue raccomandazioni ad interim per il lancio del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 (1), approvato per uso d' emergenza sulla base di quanto proposto dallo **Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)** riunitosi in seduta straordinaria il 5 gennaio. L' OMS conferma la sicurezza e l' efficacia del vaccino e l' indisponibilità di evidenze per le donne in gravidanza e allattamento. Il documento sottolinea che si tratta di un vaccino a mRNA che viene rapidamente degradato senza penetrare nel nucleo cellulare, e che gli studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti dannosi in gravidanza. In base alle raccomandazioni ad interim, emesse in attesa di nuove evidenze, l' OMS raccomanda di non utilizzare il vaccino in gravidanza salvo nei casi in cui i potenziali benefici superino i rischi, come per le operatrici sanitarie ad alto rischio di esposizione al virus o per le donne con comorbidità che le espongono al rischio di malattia grave da COVID-19. Le donne dovrebbero ricevere informazioni, e possibilmente un counseling, dai professionisti sanitari che le assistono per valutare il profilo rischio/beneficio. L' OMS non raccomanda di eseguire un test di gravidanza prima della vaccinazione.

Nonostante l' indisponibilità di prove di efficacia e sicurezza del vaccino durante l' allattamento, a fronte dei suoi noti vantaggi di salute per madri e neonati, il documento riporta come sia biologicamente e clinicamente improbabile che il vaccino rappresenti un rischio per i neonati allattati. Sulla base di queste considerazioni le donne che allattano appartenenti a gruppi a rischio (ad esempio le operatrici sanitarie) possono ricevere la vaccinazione e l' OMS raccomanda di non sospendere l' allattamento dopo la somministrazione del vaccino. Il 25 Gennaio 2021 il SAGE ha pubblicato le raccomandazioni ad interim per l' uso del vaccino COVID-19 Moderna mRNA-1273 (2). Tali raccomandazioni non sembrano suggerire la possibilità che i rischi collegati alla vaccinazione di donne in gravidanza superino i benefici. Pertanto, l' OMS suggerisce di considerare la possibilità di vaccinare donne in gravidanza ad alto rischio di contrarre il virus (es. operatrici sanitarie) o che presentino comorbidità che incrementano il rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. La decisione di vaccinarsi o meno dovrebbe essere presa in seguito a un consulto con il proprio medico curante.

Stati Uniti d' America

Ambiente e Salute *News* n.6 novembre-dicembre 2020

*A cura di Giacomo Toffol
Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile*

Ultimo numero del 2020 della rubrica sull'ambiente curata del gruppo dei Pediatri per un Mondo possibile dell'Associazione Culturale Pediatri. Il gruppo è attivo dal 2005 e da allora sorveglia 23 riviste scientifiche internazionali tra le più qualificate, in base a criteri EBM, per diffondere i risultati degli articoli più rilevanti in materia di salute dei bambini e malattie ambiente-correlate. In questa rassegna vengono riassunti sinteticamente i principali articoli pubblicati nelle riviste monitorate. Tutti gli articoli e gli editoriali pubblicati e ritenuti degni di attenzione vengono elencati divisi per argomento, con un sintetico commento. Per alcuni di essi, al termine dell'elenco, vengono riportate delle schede più estese. Questo numero si basa sul controllo sistematico delle pubblicazioni di Novembre e Dicembre 2020.

Environment and health news

Last 2020 issue of section on environment by the group of Pediatricians for a possible world of the Pediatric Cultural Association begins. The group has been active since 2005 and has since supervised 23 of the most qualified international scientific journals, based on EBM criteria, with the aim to disseminate the results of the most relevant articles on children's health and environment-related diseases. The main articles published in the monitored journals will be summarized on these pages. All articles and editorials published and deemed worthy of attention are listed divided by topic, with a brief comment. For some of them, at the end of the list, more extensive data sheets are shown. This number is based on the systematic control of the publications between November and December.



Ambiente e Salute News

Indice

:: Cambiamento climatico

1. Azioni a favore del clima: il miglior regalo per la salute globale
2. Effetti sinergici sulla salute dell'inquinamento dell'aria, della temperatura e dell'esposizione ai pollini: una revisione sistematica delle evidenze epidemiologiche
3. Il cambiamento climatico peggiora la disuguaglianza globale nella nutrizione materna. (vedi approfondimento)
4. Equità sostenibile nella salute: raggiungere zero emissioni di CO2 nel Regno Unito. (vedi approfondimento)

:: Inquinamento atmosferico

1. L'impatto della ingiustizia ambientale sulla salute dei bambini: l'integrazione tra inquinamento dell'aria e condizione socio economica
2. Associazione tra incidenza di Covid-19 ed esposizione a PM_{2.5} e NO₂: uno studio osservazionale nazionale in Italia
3. L'acido folico protegge dal rischio di prematurità anche in ambienti con elevato inquinamento atmosferico (vedi approfondimento)
4. Effetti negativi sulla salute associati all'inquinamento atmosferico domestico: una revisione sistematica, una meta-analisi e una stima del peso sanitario

:: Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. L'influenza epigenetica dei metalli neurotossici ambientali
2. Effetti dell'esposizione quotidiana agli idrocarburi policiclici aromatici sugli indicatori dell'età biologica
3. L'esposizione ai metalli in gravidanza e in età peripuberale influenza gli ormoni sessuali e la maturazione sessuale nei maschi di Mexico City
4. Aggiornamento sull'esposizione umana al glifosato, con una revisione completa dell'esposizione nei bambini
5. Esposizione prenatale a sostanze per- e polifluoroalchiliche e metilazione del DNA nel sangue del cordone ombelicale
6. Esposizione materna a miscele di metalli e peso neonatale
7. Contaminazione microplastica dei frutti di mare destinati al consumo umano: una revisione sistematica e una meta-analisi
8. Mercurio e selenio: loro interazioni e implicazioni per la salute
9. Esposizione pre e post natale da mercurio: quali gli esiti negli adulti?
10. Piombo aerodisperso e capacità mentale dei bambini

:: Psicologia ambientale

1. Predittori psicologici e demografici del consumo di sacchetti di plastica

:: Ambienti naturali

1. Spazi verdi residenziali e rischio di ADHD (vedi approfondimento)

:: Approfondimenti

Il cambiamento climatico peggiora la disuguaglianza globale nella nutrizione materna

Equità sostenibile nella salute: raggiungere zero emissioni di CO2 nel Regno Unito

L'acido folico protegge dal rischio di prematurità anche in ambienti con elevato inquinamento atmosferico

Spazi verdi residenziali e rischio di ADHD

Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)

mail: pump@acp.it

Riviste monitorate

- .. American Journal of Public Health
- .. American Journal of Respiratory and Critical Care medicine
- .. American Journal of Epidemiology
- .. Archives of Diseases in Childhood
- .. Brain & Development
- .. British Medical Journal
- .. Child: Care, Health and Development
- .. Environmental and Health
- .. Environmental Health Perspectives
- .. European Journal of Epidemiology
- .. International Journal of Environmental Research and Public Health
- .. International Journal of Epidemiology
- .. JAMA
- .. JAMA Pediatrics
- .. Journal of Environmental Psychology
- .. Journal of Epidemiology and Community Health
- .. Journal of Pediatrics
- .. The Lancet
- .. NeuroToxicology
- .. Neurotoxicology and Teratology
- .. New England Journal of Medicine
- .. Pediatrics
- .. Environmental Sciences Europe

Revisione delle riviste e testi a cura di:

Angela Biolchini, Luisa Bonsembiante, Vincenza Briscioli, Laura Brusadin, Elena Caneva, Federico Marolla, Aurelio Nova, Angela Pasinato, Giuseppe Primavera, Laura Reali, Annamaria Sapuppo, Laura Todesco, Giacomo Toffol, Elena Uga, Anna Valori, Luisella Zanino.

Cambiamento climatico

1. Azioni a favore del clima: il miglior regalo per la salute globale

Questo ultimo editoriale dell'anno è un forte appello a tutte le nazioni perché si adottino le misure sottoscritte nel dicembre 2015 a Parigi per contenere il riscaldamento globale a un valore inferiore a 1.5°C. La situazione attuale proietta invece un riscaldamento globale di 4°C nel 2100; le ondate di calore nel 2019 hanno raggiunto livelli record, le condizioni ambientali diventano sempre più favorevoli per la trasmissione di malattie come la dengue, la malaria, le patologie da vibrioni, la produttività della terra sta diminuendo. Ogni anno e per i prossimi 5 anni bisognerà ridurre le emissioni di gas serra del 7.6%, ma ad oggi solo la metà degli Stati ha prodotto piani nazionali per il clima. La pandemia, in cui il mondo si è fermato e si è ridotto l'inquinamento nelle città, è un'occasione unica per rafforzare il concetto che le azioni per il clima, per l'equità sanitaria e per la salute sono strettamente interconnesse con gli obiettivi economici. I benefici conseguenti all'abbandono dei combustibili fossili sono già misurabili in termini di milioni di vite salvate, di enormi risparmi per le cure sanitarie risparmiate, di maggiore salute della popolazione derivante da una alimentazione ricca di vegetali e dall'aumento dell'attività fisica. E conclude scrivendo: "Sia la pandemia covid-19 che il cambiamento climatico legano il mondo - e la comunità sanitaria - in un destino comune. La comunità dei medici e degli operatori sanitari deve accettare questa connessione e sfruttare il proprio peso politico per una migliore salute ed equità attraverso l'azione per il clima".

° SALAS, Renee N. Climate action: the best gift for global health. *BMJ* 2020;371:m4723

2. Effetti sinergici sulla salute dell'inquinamento dell'aria, della temperatura e dell'esposizione ai pollini: una revisione sistematica delle evidenze epidemiologiche

È noto che l'esposizione al calore (aumento della temperatura), all'inquinamento atmosferico e ai pollini è associata a possibili conseguenze sulla salute in termini di malattie cardiovascolari e respiratorie. Gli studi che hanno indagato l'impatto del cambiamento climatico sulla salute hanno considerato separatamente questi fattori di rischio, anche se sappiamo che in alcune popolazioni essi possono presentarsi associati ed agire insieme danneggiando la salute. L'obiettivo degli autori è stato quello di realizzare una revisione sistematica delle evidenze epidemiologiche degli effetti interattivi di esposizioni multiple al calore, all'aria inquinata e ai pollini. Hanno ricercato gli studi che riportavano misure quantitative di associazioni tra almeno 2 di queste esposizioni e la mortalità per qualsiasi causa e mortalità/morbilità specificatamente per malattie cardiovascolari e respiratorie. Hanno valutato il rischio di bias dei singoli studi, la qualità degli studi e la forza delle evidenze. Hanno trovato 56 studi di cui 6 misuravano l'inquinamento dell'aria, il calore e i pollini; 39 solo inquinamento aria e calore, 10 inquinamento aria e pollini ed 1 calore e pollini. Per la presenza di una coerente risposta all'esposizione nei diversi studi, la qualità degli studi è stata definita moderata, inoltre quasi tutti gli studi presentavano un rischio di bias per errori di valutazione dell'esposizione. Gli autori

concludono che vi è una sufficiente evidenza di effetti sinergici tra calore ed inquinamento dell'aria, mentre vi sono scarse evidenze di effetti sinergici tra inquinamento atmosferico e pollini e inquinamento dell'aria, calore e pollini. Ed in un solo studio gli autori non sono stati capaci di trovare l'evidenza di effetti sinergici tra calore e polline. Le conclusioni sono pertanto che se gli effetti sinergici tra calore e inquinamento atmosferico fossero confermati da ricerche successive, gli impatti sulla salute del cambiamento climatico potranno essere maggiori di quanto stimato nelle precedenti ricerche, che avevano considerato questi fattori di rischio separatamente.

° ANENBERG, Susan C., et al. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: a systematic review of epidemiological evidence. *Environmental Health*, 2020, 19.1: 1-19

3. Il cambiamento climatico peggiora la disuguaglianza globale nella nutrizione materna (vedi approfondimento)

Nonostante il miglioramento ottenuto in termini di salute materna, neonatale e infantile negli ultimi 30 anni, molto resta da fare. Gli obiettivi di sviluppo sostenibile (SDG) delle Nazioni Unite (UN) di riduzione della mortalità di queste categorie fragili possono essere raggiunti solo riducendo la nutrizione materna e contrastando nel frattempo anche il Cambiamento climatico (CC) che favorisce le malattie infettive emergenti e la malnutrizione, con politiche rispettose dei bisogni di queste categorie fragili.

° BLAKSTAD, Mia M.; SMITH, Emily R. Climate change worsens global inequity in maternal nutrition. *The Lancet Planetary Health*, 2020, 4.12: e547-e548

4. Equità sostenibile nella salute: raggiungere zero emissioni di CO2 nel Regno Unito (vedi approfondimento)

Il Rapporto Inglese sulla Equità Sanitaria sostenibile parte dal fatto che Cambiamento climatico (CC) e disuguaglianze sono i due maggiori problemi globali in USA e Europa (T. Atkinson, 2015) e che questi due problemi vanno affrontati insieme, in particolare in ambito sanitario, promuovendo un'equità sostenibile nella salute. Il rapporto analizza i potenziali impatti sulla salute della concentrazione di CO2 dovuta al CC nel periodo di tempo che va dal 2033 al 2037. In UK già dal 2016-2018 l'aspettativa di vita era in calo e il governo aveva varato un programma di riduzione delle emissioni di CO2, in linea con l'accordo di Parigi sul clima del 2016. Ora l'obiettivo legalmente vincolante è raggiungere zero emissioni di CO2 entro il 2050. Il gruppo di esperti ha valutato gli effetti delle azioni di contrasto al CC, attraverso la lente dei determinanti sociali di salute e delle disuguaglianze sanitarie e i potenziali benefici dei cambiamenti di sistema nei modelli di lavoro e di consumo. Il messaggio centrale del rapporto è che una strategia per ottenere emissioni nette pari a zero, dovrebbe avere come obiettivo politico esplicito un'equa distribuzione della salute e che anzi questo obiettivo dovrebbe essere sempre adottato in tutte le politiche. Le risorse per mitigare e adattarsi all'impatto del CC sono distribuite in modo ineguale e i benefici per la salute derivanti dalle misure di mitigazione e adattamento daranno migliori risultati, se progettati per raggiungere le persone più svantaggiate. Il rapporto descrive poi in maniera accurata le leve politiche chiave per ottenere l'equità nella salute e contra-

stare il CC e i principi guida che devono sostenere le politiche. La ripresa della attenzione all'Ecologia da parte del Governo Britannico offre una finestra di opportunità, per migliorare la salute e il benessere e per ridurre le disuguaglianze sanitarie e mitigare il CC. In effetti, questi obiettivi dovrebbero essere adottati sempre in tutte le politiche.

° MUNRO, Alice; BOYCE, Tammy; MARMOT, Michael. Sustainable health equity: achieving a net-zero UK. *The Lancet Planetary Health*, 2020, 4.12: e551-e553

Inquinamento atmosferico

1. L'impatto della ingiustizia ambientale sulla salute dei bambini: l'interazione tra inquinamento dell'aria e condizione socio economica

L'inquinamento atmosferico colpisce in modo sproporzionato le popolazioni emarginate in condizioni socio economiche precarie. Pochi sono i lavori pubblicati su come la condizione socio-economica influisca sul rischio di esposizione all'inquinamento atmosferico e sugli esiti in termini di salute in particolar modo per quanto riguarda la salute infantile. L'obiettivo di questo articolo è stata una revisione della letteratura esistente sull'inquinamento dell'aria e la salute dei bambini al fine di comprendere come la condizione socio economica influenzi questa associazione. Il concetto di ingiustizia ambientale riconosce come le comunità svantaggiate spesso soffrano di più alte concentrazioni di inquinanti ambientali (sia indoor che outdoor) in aggiunta ad altri sottostanti fattori di rischio per la salute. Questa esposizione poi esercita effetti maggiori sulla loro salute rispetto al resto della popolazione, compromettendo l'intero organismo incluso l'apparato respiratorio ed il SNC. L'organismo del bambino si sta ancora sviluppando ed è più vulnerabile agli effetti dannosi degli inquinanti ambientali, oltre al fatto che i bambini sono vittime innocenti dell'ingiustizia sociale. Gli effetti avversi per la salute dell'inquinamento atmosferico (malattie respiratorie, infezioni, disturbi del sonno, deficit cognitivi e del neurosviluppo) e dell'ingiustizia ambientale possono danneggiare i bambini fino all'età adulta (a causa del danno epigenetico o dello stress ossidativo) e avere effetti trans-generazionali. È quindi urgente e necessario agire per garantire la salute e la sicurezza delle generazioni future, considerando inoltre che sono in aumento le disparità dovute alla discriminazione sociale e al cambiamento climatico.

° MATHIARASAN, Sahana; HÜLS, Anke. Impact of Environmental Injustice on Children's Health-Interaction between Air Pollution and Socioeconomic Status. *International journal of environmental research and public health*, 2021, 18.2: 795

2. Associazione tra incidenza di Covid-19 ed esposizione a PM_{2.5} e NO₂: uno studio osservazionale nazionale in Italia

Uno studio osservazionale retrospettivo italiano ha analizzato la relazione tra incidenza di malattia da Covid-19 e alcuni tra i principali inquinanti atmosferici quali PM_{2.5} e NO₂. Sono stati utilizzati i dati derivanti dall'Agenzia Europea per l'Ambiente per i valori settimanali riguardanti PM_{2.5} e NO₂ per provincia e città. I periodi studiati sono stati gli anni 2016-2020 per ottenere uno storico di esposizione ad inquinanti, il periodo Marzo-Maggio

2020 per valutare l'esposizione durante la prima ondata pandemica e il periodo Maggio-Ottobre 2020 per valutare l'esposizione globale durante la pandemia. I dati relativi ai casi di Covid-19 sono stati estrapolati dal sito della Protezione civile. È stato usato il sito dell'Istat per ottenere i dati relativi a densità di popolazione e incidenza di casi di Covid-19/10.000 abitanti. L'associazione inquinanti-casi Covid-19 è stata valutata anche considerando le variabili età e densità di popolazione. Lo studio tuttavia non ha valutato l'associazione dei casi con lo stile di vita/patologie pregresse nei pazienti, l'accesso alle cure, i casi positivi sul totale dei tamponi eseguiti. I dati analizzati hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra casi di Covid-19 e esposizione a PM_{2.5} e NO₂, sia in caso di esposizione precedente la pandemia (periodo 2016-2020) che in caso di esposizione in corso di pandemia. Tale associazione si è confermata valida anche dopo analisi corretta per età e densità della popolazione. Un aumento di una unità dei livelli medi rispettivamente di PM_{2.5} e di NO₂ (1 microgrammi/m³) negli anni 2016-2020 corrispondeva ad un aumento di incidenza di malattia di 1.56 e 1.24x10000 persone mentre un aumento di una unità nel periodo Marzo-Maggio 2020 corrispondeva ad un aumento di incidenza rispettivamente del 2.79 e dell'1.24x10.000 persone. Alla luce di questi dati gli autori identificano alcuni punti di maggior vulnerabilità della popolazione a Covid-19 che potrebbero risultare utili al fine di interventi di sanità pubblica indirizzati alle realtà più fragili. Sarebbe auspicabile uno studio sperimentale per analizzare i possibili meccanismi molecolari sottostanti questa correlazione.

° FIASCA, Fabiana, et al. Associations between COVID-19 Incidence Rates and the Exposure to PM_{2.5} and NO₂: A Nationwide Observational Study in Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17.24: 9318

3. L'acido folico protegge dal rischio di prematurità anche in ambienti con elevato inquinamento atmosferico (vedi approfondimento)

Questo studio ha valutato la potenziale modificazione dell'associazione tra esposizione materna al particolato (PM) e prenatalità in seguito all'assunzione di acido folico prima del concepimento. Lo studio ha coinvolto 1.229.556 primipare cinesi. È emerso che le donne che assumevano acido folico da almeno 3 mesi prima della gravidanza avevano un rischio ridotto del 23% di parto pretermine rispetto alle donne che non assumevano acido folico nel periodo preconcezionale, anche se esposte a maggiori concentrazioni di PM. Questo studio dunque evidenzia il possibile effetto positivo della supplementazione con acido folico nel contrastare i parti pretermine associati all'esposizione a PM.

° LI, Qin, et al. Folic Acid Supplementation and the Association between Maternal Airborne Particulate Matter Exposure and Preterm Delivery: A National Birth Cohort Study in China. *Environmental health perspectives*, 2020, 128.12: 127010

4. Effetti negativi sulla salute associati all'inquinamento atmosferico domestico: una revisione sistematica, una meta-analisi e una stima del peso sanitario

3 miliardi di persone nel mondo si affidano a combustibili e tecnologie inquinanti per la cucina e il riscaldamento domestico. Questa revisione presenta una stima del carico sanitario globale,

regionale e nazionale associato all'esposizione all'inquinamento atmosferico domestico. È stata effettuata una ricerca sistematica su quattro database di studi pubblicati fino al 2 aprile 2020 che valutavano il rischio di esiti avversi cardiorespiratori, pediatrici e materni da esposizione all'inquinamento atmosferico domestico, rispetto all'assenza di esposizione. È stato utilizzato un modello a effetti casuali per calcolare le meta-stime del rischio relativo (RR) specifico della malattia. L'esposizione all'inquinamento atmosferico domestico è stata definita come: uso di combustibili inquinanti (legno, carbone, rifiuti agricoli, escrementi di animali o cherosene) per la cottura o il riscaldamento domestico. Le tendenze temporali della mortalità e del carico di malattie associate all'inquinamento atmosferico domestico, sono state misurate in anni di vita aggiustati per la disabilità (DALY) e sono state stimate dal 2000 al 2017 utilizzando i dati sulla prevalenza dell'esposizione da 183 dei 193 Stati membri delle Nazioni Unite. Sono stati selezionati 476 studi (15.5 milioni di partecipanti) da 123 nazioni (99 [80%] delle quali sono stati classificati come a reddito basso e a reddito medio) che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. L'inquinamento atmosferico domestico è stato positivamente associato a: asma (RR 1.23, 95% CI 1.11-1.36), infezioni respiratorie acute sia negli adulti (1, 53, 1.22-1.93) che nei bambini (1.39, 1.29-1.49), malattia polmonare ostruttiva cronica (1.70, 1.47-1.97), cancro ai polmoni (1.69, 1.44-1.98) e tubercolosi (1.26, 1.08-1.48); malattia cerebro-vascolare (1.09, 1.04-1.14) e cardiopatia ischemica (1.10, 1.09-1.11); basso peso alla nascita (1.36, 1.19-1.55) e natimortalità (1.22, 1.06-1.41); così come sotto i 5 anni (1.25, 1.18-1.33), mortalità respiratoria (1.19, 1.18-1.20) e cardiovascolare (1.07, 1.04-1.11). L'inquinamento atmosferico domestico è stato associato a 1.8 milioni di decessi (95% CI 1.1-2.7) e 60.9 milioni (34.6-93.3) di DALY nel 2017, con un carico schiacciante nei paesi a basso e a medio reddito (LMIC; 60.8 milioni [34.6-92.9] DALY) rispetto ai paesi ad alto reddito (0.09 milioni [0.01-0.40] DALY). Dal 2000, la mortalità associata all'inquinamento atmosferico domestico si era ridotta del 36% (95% CI 29-43) e il carico di malattia del 30% (25-36), con le maggiori riduzioni osservate nelle nazioni a reddito più alto. In conclusione: il peso delle malattie cardiorespiratorie, pediatriche e materne associate all'inquinamento atmosferico domestico è diminuito in tutto il mondo, ma rimane elevato nelle regioni più povere del mondo. Sono necessarie con urgenza strategie di produzione dell'energia e di promozione della salute per ridurre l'impatto ancora estremamente negativo sulla salute dell'inquinamento atmosferico domestico, soprattutto negli LMIC.

° LEE, Kuan Ken, et al. *Adverse health effects associated with household air pollution: a systematic review, meta-analysis, and burden estimation study*. *The Lancet Global Health*, 2020, 8.11: e1427-e1434

Inquinamento da sostanze chimiche non atmosferiche

1. L'influenza epigenetica dei metalli neurotossici ambientali
L'industrializzazione e la globalizzazione hanno determinato una crescente presenza di metalli nella vita quotidiana, la loro utilità li ha resi importanti e vitali per il commercio nazionale, la sicurezza e l'economia globale; l'eccessiva esposizione ai metalli in particolare a seguito di contaminazioni ambientali o esposizioni

professionali ha però determinato danni alla salute della popolazione e del pianeta. Infatti l'esposizione eccessiva a diversi metalli è ormai considerata un rischio ambientale e correlata eziologicamente a numerose malattie neurologiche e neurodegenerative. Vi sono stati numerosi studi a livello globale finalizzati a cercare di comprendere i meccanismi associati alla loro neurotossicità. Recenti studi si sono concentrati sui meccanismi epigenetici, quelle modificazioni del DNA che possono attivare o disattivare alcuni geni rispetto ad altri senza alterare la sequenza del DNA. Gli autori di questa recensione hanno focalizzato la loro attenzione su alcuni cambiamenti epigenetici (la metilazione del DNA, modifiche istoniche post-traslazionali e il silenziamento di geni mediato da RNA non codificante) ed il loro ruolo nel mediare l'effetto neurotossico di diversi metalli, concentrandosi in particolare sul manganese, l'arsenico, il nichel, il cadmio, il piombo ed il mercurio. Hanno evidenziato come i cambiamenti epigenetici siano inducibili anche a basse concentrazioni del metallo e che l'azione dei metalli potrebbe portare ad una sovra-regolazione o sotto-regolazione di specifici geni con conseguenti alterazioni del SNC; in particolare tutti i metalli esaminati mostrano di indurre modifiche della metilazione del DNA o dell'istone. Gli autori sostengono che una migliore comprensione dei cambiamenti epigenetici indotti dai metalli potrebbe chiarire il meccanismo alla base della loro neurotossicità.

° IJOMONE, Omamuyovwi M., et al. *Epigenetic influence of environmentally neurotoxic metals*. *Neurotoxicology*, 2020;81:51-65

2. Effetti dell'esposizione quotidiana agli idrocarburi policiclici aromatici sugli indicatori dell'età biologica

Gli autori hanno indagato l'effetto dell'esposizione quotidiana agli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), costituenti fondamentali dell'inquinamento atmosferico, sull'invecchiamento biologico cellulare. Questo è stato studiato tramite l'analisi della lunghezza dei telomeri leucocitari (LTL), il numero di copie del DNA mitocondriale (LmtDNAcn) e la formazione di composti chimici anti-benzo [a] pirene diolepossido (B [a] PDE - DNA). Il campione studiato era composto da 585 individui residenti nel Nord Est dell'Italia. L'esposizione agli IPA (dieta, attività al chiuso e all'aperto, traffico ed esposizione residenziale) e l'abitudine del fumo sono stati valutati con un questionario e la presenza di anti B PDE-DNA mediante cromatografia liquida. LTL, LmtDNAcn e polimorfismi genetici (Glutazione S- Transferasi M1 e T1 GSTM1, GSTT1) sono stati valutati con reazione a catena della polimerasi (PCR). Queste complesse interazioni sono state indagate con analisi di modelli di equazioni strutturali. I composti chimici anti B PDE-DNA aumentano con l'esposizione a PAH (idrocarburi policiclici aromatici) e con il fumo passivo, mentre si riducono in presenza di GSTM1 (azione disintossicante) e nelle femmine. I determinanti più significativi dell'esposizione agli IPA che hanno aumentato la formazione di composti chimici quali PDE-DNA anti B erano i fattori indoor e la dieta, minima la variazione per i fattori outdoor. Gli autori concludono che l'esposizione quotidiana agli idrocarburi policiclici aromatici riduce quindi la lunghezza dei telomeri dei leucociti e il numero delle copie del DNA mitocondriale attraverso la formazione di composti anti-B PDE-DNA. La riduzione della lunghezza dei telomeri e il numero delle copie del DNA mitocondriale sono considerati segni di invecchiamento cellulare ed associati ad un

aumento del tasso di mortalità e di malattie cardiovascolari. Da questo studio emerge che sono più a rischio i soggetti di sesso maschile con elevata esposizione agli IPA. Inoltre la scoperta che la riduzione di LTL e LmtDNAcn dipende da una esposizione a composti chimici prevenibile, a sua volta influenzata da alcuni fattori genetici, secondo gli autori apre nuove prospettive nella prevenzione delle patologie correlate all'età.

° PAVANELLO, Sofia, et al. The effects of everyday-life exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on biological age indicators. *Environmental Health*, 2020, 19.1: 1-13

3. L'esposizione ai metalli in gravidanza e in età peripuberale influenza gli ormoni sessuali e la maturazione sessuale nei maschi di Mexico City

È noto che interferenti endocrini chimici (EDCs) quali i metalli possono alterare le concentrazioni in circolo degli ormoni sessuali e lo sviluppo puberale negli animali. Questa correlazione è stata poco studiata nell'uomo, con la sola eccezione dei metalli pesanti quali il Piombo (Pb) e il Cadmio (Cd). L'obiettivo del lavoro è stato di indagare le misure di esposizione ai metalli in utero e in periodo peripuberale in relazione alle concentrazioni di ormoni sessuali e alla pubertà tra ragazzi arruolati nella coorte ELEMENT (Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants) (118 donne in gravidanza e la prole maschile). I metalli essenziali e non essenziali sono stati misurati nelle urine raccolte durante il terzo trimestre della gravidanza e nei loro figli maschi all'età di 8-14 anni. Le concentrazioni degli ormoni riproduttivi (testosterone, estradiolo, DHEA-S, inibina B e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG)) sono state dosate nel sangue dei bambini all'età di 8 e di 14 anni. Gli autori hanno valutato lo stadio di sviluppo della pubertà secondo Tanner in due momenti (8-14, 10-18 anni). Hanno utilizzato la regressione lineare per esaminare in modo indipendente le concentrazioni del metallo in relazioni ad ognuno degli ormoni sessuali adattandolo all'età del bambino e al suo BMI. Hanno utilizzato le equazioni di stima generalizzate (GEEs) per valutare l'associazione delle esposizioni al metallo in utero e in epoca peripuberale con la maturazione sessuale e la sua progressione (stadiazione del volume testicolare secondo Tanner). Le concentrazioni in utero e in epoca peripuberale di alcuni metalli dosati sulle urine erano associate ad un incremento delle concentrazioni degli ormoni nella fase prepuberale, specialmente metalli non essenziali quali As (arsenico) o Cd (cadmio) (in utero) e Ba (bario) (in epoca prepuberale) come anche un metallo essenziale quale Mo (molibdeno) (in utero) in associazione con il testosterone. Una maggiore progressione dello stadio puberale (P) e testicolare (G) sono stati osservati nei ragazzi preadolescenti con più alte concentrazioni di metalli non essenziali quali l'alluminio (Al) dosato nelle urine durante la gravidanza ed il bario (Ba) e lo zinco (metallo essenziale) in fase peripuberale. Questi metalli sono stati associati inoltre ad una progressione più lenta dello sviluppo puberale tra le due successive valutazioni (8-14, 10-18), nello specifico gli autori hanno osservato una progressione più lenta della maturazione sessuale in quei ragazzi che alla prima valutazione (8-10 anni) avevano una stadiazione più alta dello sviluppo sessuale secondo Tanner, come se si fosse attivato un meccanismo di compensazione; mentre per quei ragazzi che avevano uno sviluppo puberale ritardato si assisteva invece ad una accelerazione del ritmo della progressione puberale. Questo concetto può spiegare le associa-

zioni tra l'esposizione al metallo, l'inizio precoce della pubertà nella prima adolescenza e la successiva più lenta progressione, ma gli autori auspicano ricerche future per meglio comprendere i meccanismi sottesi a questo fenomeno. Lo studio mostra che la gravidanza e il periodo peripuberale sono fasi vulnerabili della vita umana durante le quali l'esposizione a metalli essenziali e non, può portare ad interferenza nello sviluppo puberale e riproduttivo maschile.

° ASHRAP, Pahriya, et al. In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among girls in Mexico City. *Environmental research*, 2019, 177: 108630

4. Aggiornamento sull'esposizione umana al glifosato, con una revisione completa dell'esposizione nei bambini

Il glifosato è un erbicida comunemente usato ed è stato l'argomento di molti dibattiti. Gli effetti legati all'esposizione al glifosato rimangono un argomento controverso. Questo articolo fornisce un aggiornamento della letteratura esistente riguardante i livelli di esposizione lavorativa al glifosato e si focalizza sulla revisione della letteratura pubblicata, riguardante i livelli di esposizione a questo pesticida nella popolazione infantile. Sono stati trovati 5 nuovi studi che riportano i livelli di esposizione negli uomini e che includevano 578 soggetti. Due di questi studi si focalizzavano su persone esposte a livello lavorativo, mentre 3 di questi si focalizzavano sui livelli di esposizione nei bambini. Vista la scarsità di nuovi studi, gli autori hanno incluso nell'analisi anche studi precedenti effettuati nella popolazione infantile sul glifosato. Il più basso livello medio di esposizione al glifosato riportato è stato di 0.28 µg/L ed il livello più alto medio riportato è stato 4.04 µg/L. La letteratura sui livelli di esposizione al glifosato specialmente nell'infanzia rimane limitata. Senza molti dati raccolti in modo standardizzato, non sarà quindi possibile analizzare il potenziale rapporto tra esposizione al glifosato e malattia. Sappiamo che i bambini sono particolarmente vulnerabili ai cancerogeni ambientali, è quindi una priorità di salute pubblica rilevare l'esposizione a composti quali il glifosato nell'infanzia. Gli autori sollecitano un monitoraggio sistematico e maggiori studi sugli effetti biologici dell'esposizione al glifosato nella popolazione generale e in particolare nelle categorie più vulnerabili. Ipotizzano la necessità di un monitoraggio dei livelli di glifosato urinario da eseguire nella popolazione generale in special modo nelle categorie professionali più esposte a questo pesticida e in quelle più vulnerabili come ad esempio la popolazione infantile. Dovrebbe essere inclusa la misura dell'esposizione al glifosato nelle ricerche nazionali che si occupano di nutrizione e salute e ciò potrebbe garantire un migliore monitoraggio delle categorie più esposte e più suscettibili.

° GILLEZEAU, Christina; LIEBERMAN-CRIBBIN, Wil; TAIOLI, Emanuela. Update on human exposure to glyphosate, with a complete review of exposure in children. *Environmental Health*, 2020, 19.1: 1-8

5. Esposizione prenatale a sostanze per- e polifluoroalchiliche e metilazione del DNA nel sangue del cordone ombelicale

Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) hanno un'elevata persistenza ambientale e possono essere rilevate nel siero delle donne in età riproduttiva. Uno studio Americano (The Healthy Start

Study) ha coinvolto 583 madri e i rispettivi figli neonati valutando l'associazione tra l'esposizione materna a PFAS e la metilazione del DNA del cordone ombelicale. È emerso che concentrazioni più elevate di PFAS nelle madri si associavano a maggiore metilazione in alcuni geni fetali specificamente coinvolti nella crescita, nel metabolismo lipidico, nell'infiammazione e nella risposta immunitaria. Tale dato evidenzia come l'inquinamento ambientale durante la gravidanza possa influire negativamente sulla salute dei futuri neonati.

° STARLING, Anne P., et al. Prenatal Exposure to Per-and Polyfluoroalkyl Substances, Umbilical Cord Blood DNA Methylation, and Cardio-Metabolic Indicators in Newborns: The Healthy Start Study. *Environmental health perspectives*, 2020, 128.12: 127014

6. Esposizione materna a miscele di metalli e peso neonatale

Numerose evidenze suggeriscono che l'esposizione a metalli durante la gravidanza contribuisce a ridurre la crescita fetale, ma poco si sa sugli effetti di miscele metalliche complesse. Uno studio di coorte che ha coinvolto una coorte di donne gravide americane con basso livello socioeconomico (Maternal and Developmental Risks from Environmental and Social Stressors) ha valutato l'associazione tra l'esposizione a miscele di metalli nelle madri e peso alla nascita dei rispettivi figli. In un gruppo di 262 madri sono stati valutati i livelli di alcuni metalli (cadmio, cobalto, mercurio, nichel, molibdeno, piombo, antimonio, stagno, tallio e arsenico) su campioni di urina all'inizio della gravidanza. È emerso che il mercurio e il nichel sono i più forti indicatori del peso alla nascita; in particolare il mercurio mostra un'associazione lineare inversa con il peso neonatale mentre il nichel presenta un'associazione positiva con il peso neonatale quando presente a concentrazioni basse e moderate. Inoltre, anche l'antimonio sembra avere un ruolo nella determinazione della crescita fetale ma ulteriori studi sono necessari per confermare questo dato.

° HOWE, Caitlin G., et al. Prenatal Metal Mixtures and Birth Weight for Gestational Age in a Predominately Lower-Income Hispanic Pregnancy Cohort in Los Angeles. *Environmental health perspectives*, 2020, 128.11: 117001

7. Contaminazione microplastica dei frutti di mare destinati al consumo umano

Le microplastiche (MP) contaminano l'ambiente marino e gli organismi che lo popolano. L'ingestione di cibo derivante da questo ambiente espone l'uomo alla contaminazione da MP. Questa review ha ricercato tutti gli studi pubblicati fino al 2020 che hanno analizzato la concentrazione di microplastiche in organismi marini in diverse aree del mondo e la conseguente potenziale assunzione attraverso l'alimentazione da parte dell'uomo. Sono stati selezionati 19 studi relativi a quattro tipi: molluschi, crostacei, pesci e echinodermi). È risultato che i molluschi ritrovati al largo delle coste dell'Asia sono i più pesantemente contaminati, così come il mare in cui vivono. La massima assunzione annuale di MP nell'uomo è stimata pari a 55.000 particelle di microplastiche, dipendendo dall'esposizione ambientale e dall'alimentazione abituale. Questi dati devono indurre a riflettere sull'importanza di prevenire la contaminazione da MP dei mari non solo per ridurre l'inquinamento ambientale ma anche per prevenire l'assunzione attraverso il cibo di materiale potenzialmente noci-

vo per l'uomo.

° DANOPOULOS, Evangelos, et al. Microplastic Contamination of Seafood Intended for Human Consumption: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental health perspectives*, 2020, 128.12: 126002

8. Mercurio e selenio: loro interazioni e implicazioni per la salute

Si tratta di un articolo del 2004, riportato integralmente nel numero di dicembre 2020 della rivista *Toxicology*. Lo riassumiamo, come esempio di storia della medicina ambientale, perché purtroppo ancora di attualità. Il mercurio è un metallo pesante presente come contaminante nell'ambiente e nel cibo, specie di origine ittica, purtroppo in quantità crescente. A differenza di altri, il mercurio sotto forma di metile è in grado di oltrepassare la barriera placentare, raggiungendo il feto e oltrepassando la barriera emato-encefalica, con conseguenti alterazioni a carico dello sviluppo del sistema nervoso centrale e periferico, inibendo lo sviluppo neuronale. I bambini, pertanto, presenteranno un alterato neurosviluppo, anche se la madre manifesta pochi o nessun sintomo da intossicazione. La sua tossicità rappresenta un problema per la salute globale, ma i potenziali rischi legati all'esposizione andrebbero analizzati considerando anche gli effetti protettivi del selenio, la cui supplementazione può ridurre il rischio di neurotossicità e fetotossicità. Il selenio, infatti, è coinvolto in alcuni eventi del cosiddetto "ciclo del mercurio". Da un lato, si può dire che il selenio "sequestra" il mercurio a causa della loro elevatissima affinità, ne influenza il trasporto, l'esposizione biogeochimica, ne riduce la biodisponibilità e le conseguenze tossicologiche. Inoltre, numerosi studi indicano che il selenio, presente in molti alimenti, compreso il pesce, protegge dall'esposizione al mercurio. Dall'altro lato, vi sono studi che hanno anche dimostrato il contrario, cioè che il mercurio "sequestra" il selenio, in quanto l'esposizione al mercurio riduce la formazione e l'attività degli enzimi selenio-dipendenti attraverso la formazione di composti di selenidi di mercurio insolubili, comportando una transitoria "selenio-deficienza" in caso di esposizione al mercurio, ad esempio per ingestione di cibi contaminati. Di conseguenza, la tossicità del mercurio può variare in base all' intake giornaliero del selenio, tenendo conto che la distribuzione di quest'ultimo è variabile nelle diverse regioni e popolazioni ed influenza la quantità che ritroviamo nei cibi. Questo concetto è importante durante la gravidanza, condizione in cui è più probabile avere un deficit "fisiologico" di selenio destinato al feto in accrescimento, per cui andrebbe opportunamente supplementato.

° RAYMOND, Laura J.; RALSTON, Nicholas VC. Mercury: selenium interactions and health implications. *Neurotoxicology* 2020;81: 294-299

9. Esposizione pre e post natale da mercurio: quali gli esiti negli adulti?

Si tratta di un articolo del 2004, riportato integralmente nel numero di dicembre 2020 della rivista *Toxicology*. Lo riassumiamo, come esempio di storia della medicina ambientale, perché purtroppo ancora di attualità. La malattia di Minamata (MD) è legata al consumo di pesce contaminato da metilmercurio (MeHg) e per la prima volta è stata descritta in Giappone, nazione dove è elevato il consumo di prodotti ittici, in cui una piccola quantità di questo metallo è di solito sempre presente. Il nome della pato-

logia deriva dalla prima città giapponese in cui è stata osservata negli anni '50, a seguito di una massiva contaminazione di origine industriale del pesce locale, che conteneva notevoli quantità di MeHg. Pertanto, si è studiata la popolazione adulta che è stata esposta in epoca perinatale a tale contaminazione, cercando di determinare l'impatto che questa potesse avere a lungo termine sui bambini nati durante tale "epidemia". La valutazione si è basata su un questionario, somministrato mediante intervista, che analizzava lo sviluppo neuropsicologico, i sintomi e le attuali funzionalità vitali di questi pazienti, inclusa la valutazione neurologica. I vari pazienti sono stati divisi in 4 gruppi, tenendo conto della quantità di MeHg a cui erano stati esposti, valutata attraverso analisi dei valori di MeHg del capello della madre o presenza di diagnosi materna di MD, in assenza di dosaggio di MeHg. Nei pazienti analizzati, l'esposizione era stata prevalentemente neonatale, ma alcune madri avevano allattato i loro figli. Seppur il gruppo con madre affetta da sintomi compatibili con MD presentassero solo un caso di coinvolgimento neurologico in età adulta, rispetto al maggior numero di casi evidenziati negli altri 3 gruppi, non si è riscontrato nessun declino in merito alle funzioni cognitive, con intelligenza normali in tutti i pazienti analizzati, sia in caso di esposizione pre e perinatale, che nei soggetti allattati con esposizione postnatale. Pertanto, gli effetti correlati a MeHg nella popolazione infantile e l'outcome in età adulta sono ancora oggetto di studio.

° SAITO, Hisashi, et al. Prenatal and postnatal methyl mercury exposure in Niigata, Japan: adult outcomes. *NeuroToxicology* 2020;81:364-372

10. Piombo aerodisperso e capacità mentale dei bambini

Si tratta di un articolo del 2004, riportato integralmente nel numero di dicembre 2020 della rivista *Toxicology*. Lo riassumiamo, come esempio di storia della medicina ambientale, perché purtroppo ancora di attualità. Il piombo è un metallo altamente tossico che è pervasivo nell'ambiente nei paesi industrializzati. È universalmente noto come in alcuni soggetti l'esposizione al piombo possa danneggiare il sistema ematopoietico, renale e possa avere effetti avversi neurologici. Motivato da queste preoccupazioni il Seychelles Bureau of Standards nel 2004 ha implementato un progetto di monitoraggio della qualità dell'aria per misurare i livelli di piombo aerotrasportato in Victoria (la capitale), a partire dal gennaio 1998. In questo articolo, oltre alla descrizione dei potenziali pericoli dell'esposizione umana al piombo anche a bassi dosaggi aerotrasportati (concentrandosi sugli effetti neurocomportamentali nei bambini) vengono descritte alcune fonti più o meno comuni di contaminazione da piombo nell'ambiente, sottolineando l'esposizione per inalazione di particelle di piombo disperse nell'aria dallo scarico delle automobili (l'uso della benzina con piombo è stato gradualmente eliminato tra il 1976 e il 1996 negli Stati Uniti, e è stato eliminato nell'Unione europea nel 2000, ma continua ad essere un'importante fonte di esposizione in molti paesi, soprattutto in Africa e in Asia). I dati raccolti a Victoria fra il 1998 e il 2003 hanno dimostrato una riduzione del 10% del piombo aerodisperso. La riduzione dei livelli di piombo aerodisperso a Victoria sono paragonabili a un'analoga diminuzione riscontrata in molte città in tutto il mondo (New Dheli, LA, Tokyo, Città del Messico, Montreal, Sidney). Sono stati riscontrati livelli di piombo leggermente più alti durante il 1998-1999, probabilmente dovuti a un utilizzo

leggermente maggiore di benzina con piombo durante quel periodo. Gli autori citano i risultati da un campione casuale di 106 donne incinte e 21 bambini che hanno partecipato a uno studio sullo sviluppo dei bambini delle Seychelles del 1995 che ha misurato come la maggior parte dei neonati alle Seychelles avevano concentrazioni di piombo nel sangue basse, comprese tra 4 e 6 Pg / d, gli autori concludono come, nonostante i dati positivi, la mancanza di una dose soglia nella tossicità da piombo e la presenza di diverse fonti di contaminazione ambientale rendano necessaria la massima attenzione a livello di prevenzione primaria.

° CANFIELD, Richard L.; JUSKO, Todd A.; RADEGONDE, Vivian. Airborne particulate lead and children's mental functioning. *NEUROTOXICOLOGY*, 2020, 81: 288-293

Psicologia ambientale

1. Predittori psicologici e demografici del consumo di sacchetti di plastica

Ogni anno in UK vengono acquistati circa un miliardo di sacchetti di plastica monouso ed il governo ha deciso di aumentare la tassa sugli stessi (da 5 a 10 pence). Indagini precedenti hanno studiato le motivazioni che inducevano le persone ad andare al supermercato con borse personali, si sa invece poco delle persone che continuano ad acquistare sacchetti di plastica monouso. In questo studio gli autori hanno usato i dati generati da oltre un milione di transazioni con carte fedeltà di un rivenditore di prodotti di bellezza e salute per studiare il comportamento nell'acquisto di sacchetti di plastica di 12.968 persone (il dato è stato analizzato mediante statistiche descrittive). Sono state riscontrate differenze statistiche regionali nell'acquisto di sacchetti di plastica in tutto il Regno Unito. Dai dati delle transazioni sono stati quindi identificati 2.326 acquirenti che compravano abitualmente sacchetti di plastica monouso e sono stati abbinati in modo casuale ad acquirenti che lo facevano meno frequentemente creando un sottocampione bilanciato, che è stato utilizzato per la modellazione predittiva (N = 4.652). Per ogni individuo nel campione di modellazione, i dati delle transazioni sono stati abbinati alle risposte al questionario che rilevavano sia i dati demografici, sia le motivazioni di acquisto che le differenze individuali. È stato utilizzato un approccio esplorativo per studiare i predittori demografici e psicologici del consumo frequente di sacchetti di plastica ed i risultati hanno evidenziato che gli acquirenti che frequentemente usano borse monouso di plastica spendevano più soldi in negozio, erano più giovani, con maggiori probabilità di essere maschi, meno frugali, aperti a nuove esperienze e più scontenti del loro aspetto. È interessante notare che le preoccupazioni ambientali non prevedevano il consumo di sacchetti di plastica, evidenziando così la disconnessione tra la previsione di atteggiamenti pro-ambientali e il comportamento ambientale del mondo reale.

° LAVELLE-HILL, Rosa, et al. Psychological and demographic predictors of plastic bag consumption in transaction data. *Journal of Environmental Psychology*, 2020, 72: 101473

Ambienti naturali

1. Spazi verdi residenziali e rischio di ADHD (vedi approfondimento)

L'Questo studio ha valutato l'associazione tra la presenza di spazi verdi residenziali e la diagnosi di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) eseguita dopo i 5 anni di età. Lo studio ha coinvolto un gruppo di bambini danesi nati tra il 1992 e il 2007. È emerso che i bambini che vivevano in aree meno verdi avevano un maggior rischio di sviluppare ADHD rispetto ai bambini che vivevano in zone con più aree verdi. Il meccanismo attraverso il quale gli spazi verdi influiscono sul benessere mentale non è chiaro. Tuttavia è probabile che la possibilità di fare più attività fisica e di avere più contatti sociali, magari in aree meno inquinate, giochi un ruolo importante.

° THYGESEN, Malene, et al. *The Association between Residential Green Space in Childhood and Development of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Population-Based Cohort Study. Environmental health perspectives*, 2020, 128.12: 127011

Approfondimenti

Il cambiamento climatico peggiora la disuguaglianza globale nella nutrizione materna

a cura di *Laura Reali*

Nonostante i progressi compiuti per migliorare la salute materna, neonatale e infantile negli ultimi 30 anni, ogni anno muoiono ancora 5 milioni di bambini di età inferiore ai 5 anni. Gli obiettivi di sviluppo sostenibile (SDG) delle Nazioni Unite mirano a ridurre la mortalità materna e a porre fine alle morti prevenibili di neonati e bambini di età inferiore ai 5 anni, ma questi obiettivi non possono essere raggiunti senza migliorare la nutrizione materna. Il cambiamento climatico (CC) colpisce direttamente la salute materna, neonatale e infantile attraverso la nutrizione, perché i rischi ambientali favoriscono le malattie infettive emergenti e la malnutrizione. Se non si riuscirà ad affrontare con urgenza e contemporaneamente la malnutrizione e il cambiamento climatico i progressi sinora ottenuti si ridurranno o si invertiranno. Il CC può esacerbare direttamente la malnutrizione, perché le precipitazioni e le temperature ambientali imprevedibili influiscono negativamente sulla capacità degli agricoltori di produrre cibo con regolarità per le loro famiglie e per i mercati. La migrazione indotta dal clima è associata alla perdita di mezzi di sussistenza e di cibo sicuro. Gli eventi meteorologici estremi riducono i raccolti e di conseguenza l'apporto medio di nutrienti essenziali (calcio, acido folico, tiamina e piridossina), che sono ancora più fondamentali durante la gravidanza e l'allattamento. Per i paesi senza sbocco sul mare e carenti di cibo, un singolo evento meteorologico estremo può ridurre l'apporto medio annuo di nutrienti fino al 7.6%. L'aumento della concentrazione di CO₂ nell'atmosfera, causa del CC, può anche influenzare la composizione delle piante commestibili, alterando la disponibilità di micronutrienti (es. vitamina C) e rendendo meno biodisponibili proteine, ferro e zinco. Si stima che entro il 2050, concentrazioni sempre più elevate di CO₂ potrebbero spingere verso una carenza di zinco ulteriori 138 milioni di persone, soprattutto bambini e donne in gravidanza o in allattamento, che hanno un fabbisogno nu-

trizionale elevato. Inoltre, quando l'insicurezza alimentare peggiora, le donne e le ragazze in particolare sono le più colpite in tutto il mondo, perché spesso mangiano per ultime e mangiano meno. La relazione bidirezionale tra malnutrizione e infezione è ben stabilita e questa relazione è particolarmente rilevante. Le malattie infettive hanno in genere conseguenze più gravi sulla salute materna, fetale, neonatale e infantile e questo effetto è esacerbato dalla malnutrizione materna. Il deterioramento della qualità dell'acqua favorisce l'incidenza e la gravità delle malattie di origine alimentare (es. diarree). La relazione bidirezionale tra malnutrizione e infezione è ben stabilita e questa relazione è particolarmente rilevante. Con l'aumento delle temperature e della concentrazione di CO₂, aumentano anche la densità, la distribuzione geografica e la riproduzione delle zanzare e quindi il carico delle malattie da esse trasmesse. Preoccupa in particolare l'ampliamento della gamma dei vettori del virus Zika, che potrebbe incrementare il carico globale delle complicanze in gravidanza legate all'infezione da questo virus. Inoltre, l'esposizione al calore può influenzare la permeabilità intestinale, inducendo ridotte concentrazioni di ossigeno nel lume intestinale e compromettendo con questo la capacità del corpo di assorbire i micronutrienti, già scarsamente disponibili. L'inquinamento atmosferico e gli eventi di calore estremo sono collegati a rischi aggiuntivi per le donne in gravidanza e i loro feti. Una meta-analisi di 40 studi osservazionali collega l'esposizione a PM_{2,5}, PM₁₀, biossido di azoto, monossido di carbonio, anidride solforosa e ozono durante la gravidanza a un basso peso alla nascita (<2500 g) e suggerisce anche che un'esposizione elevata all'inquinamento atmosferico indoor, causato dalla combustione di biomasse per il fuoco dei fornelli, è collegata a un aumento del 35% del rischio di basso peso alla nascita. Le donne in gravidanza sono anche più suscettibili a eventi di calore estremo e l'inquinamento atmosferico eventualmente associato può interagire accentuando lo stress materno e fetale. L'esposizione eccessiva al calore è collegata anche alla nascita pretermine (<37 settimane di gestazione). Gli esiti negativi del parto aumentano il rischio di ridotto sviluppo fisico e cognitivo nella prole e di malattie non trasmissibili in età adulta. Gli SDG relativi al miglioramento della nutrizione e alla mitigazione delle conseguenze del CC sono interconnessi, perché il miglioramento della nutrizione e la riduzione del CC sono fondamentali per raggiungere gli obiettivi relativi alla salute, esiste cioè una sinergia tra l'agenda nutrizionale e quella relativa al CC, soprattutto nel caso della nutrizione materna. Pertanto, problemi multisettoriali come ad es. agricoltura, energia, acqua e servizi igienici, andrebbero affrontati insieme. Infine, le strategie di contrasto al CC, come ad es. ridurre il consumo di alimenti di origine animale, devono tenere conto dell'equità per le donne in gravidanza e in allattamento nei paesi a basso reddito, già esposte insieme ai loro bambini a ridotti apporti di nutrienti. In conclusione, le attuali proiezioni sui progressi compiuti per migliorare la salute materna, neonatale e infantile non tengono conto del CC, che invece gli SDG dovrebbero considerare. Ognuno degli SDG è legato a una migliore nutrizione e resilienza di fronte al CC, ma dobbiamo concentrarci sull'equità nelle innovazioni, perché nel mutevole panorama dei nutrienti disponibili e dell'insicurezza alimentare globale le donne e le ragazze non siano lasciate indietro.

° BLAKSTAD, Mia M.; SMITH, Emily R. *Climate change worsens global inequity in maternal nutrition. The Lancet Planetary Health*, 2020, 4.12: e547-e548

Equità sostenibile nella salute: raggiungere zero emissioni di CO2 nel Regno Unito

a cura di *Laura Reali*

I due maggiori problemi globali, negli Stati Uniti e in Europa, sono le disuguaglianze e il cambiamento climatico (CC), come riporta il libro di Tony Atkinson del 2015, *Inequality*, e questi due problemi devono essere affrontati contemporaneamente. In particolare, per promuovere l'equità sostenibile nella salute, la lotta al CC e la riduzione delle disuguaglianze sanitarie evitabili dovrebbero far parte di un'agenda comune. Questo è il tema del Rapporto prodotto nel Regno Unito da un gruppo dei maggiori esperti in materia, formato dal comitato sui cambiamenti climatici nel 2020, per fornire una consulenza sui potenziali impatti sulla salute del sesto bilancio delle emissioni di CO₂, che copre il periodo 2033-37. Nel decennio tra la prima e la seconda recensione di Marmot sulle disuguaglianze sanitarie in Inghilterra, il paese ha registrato un rallentamento dell'aspettativa di vita. La differenza nell'aspettativa di vita in buona salute alla nascita tra le aree più svantaggiate e quelle meno svantaggiate nel 2016-18 era di 18,9 anni per i maschi e 19,4 anni per le femmine. Nello stesso decennio, il Regno Unito ha portato avanti il suo programma di riduzione delle emissioni di CO₂, in linea con l'accordo di Parigi sul clima del 2016 e il paese ha ora un obiettivo legalmente vincolante, per arrivare a zero emissioni di CO₂ entro il 2050.

I modelli degli effetti sulla salute delle misure per ridurre le emissioni da trasporti, cibo e edilizia rilevano, spesso chiaramente, significativi benefici per la salute. Il gruppo di esperti ha considerato gli effetti delle azioni di contrasto al CC attraverso la lente dei determinanti sociali di salute e delle disuguaglianze sanitarie, nonché i potenziali benefici collaterali di cambiamenti sistemici nei modelli di lavoro e di consumo. L'adattamento al CC è fondamentale per ridurre le future disuguaglianze sanitarie e le misure di adattamento non possono escludere quelle di mitigazione, che sono integrate, attraverso le stesse aree di governo. Bisogna considerare, inoltre, i compromessi necessari tra misure di adattamento e di mitigazione, per la salute e l'equità sanitaria.

Il messaggio centrale del rapporto è che una strategia per ottenere zero emissioni di CO₂ dovrebbe avere un'equa distribuzione della salute come obiettivo politico esplicito e che anzi questo approccio dovrebbe essere adottato come base di tutte le politiche. Perché le azioni per migliorare l'equità nella salute siano coerenti con le misure per ridurre le emissioni di gas serra e adattarsi al CC, è necessaria un'attenta considerazione di chi trae vantaggio e di chi paga per le diverse misure politiche ideate. La distribuzione ineguale di malattie e decessi da COVID-19 è un chiaro segnale della diseguale resilienza agli shock esterni di comunità diverse. I tassi di mortalità da COVID-19 hanno mostrato un gradiente sociale simile a quelli per tutte le cause: più l'area interessata è svantaggiata, maggiore è il tasso di mortalità. Il COVID-19 infatti ha avuto un impatto sproporzionato sui gruppi etnici neri, asiatici e minoritari. Gli eventi meteorologici estremi colpiscono già più gravemente le comunità con minore capacità di adattamento, ad es. nei quartieri poveri del centro città che sono più a rischio di sperimentare l'"effetto isola" di calore urbano, mentre chi vive nelle comunità costiere svantaggiate è più esposto a tempeste frequenti e a inondazioni costiere. Inoltre, anche le risorse per prepararsi, adattarsi o allontanarsi da questi impatti sono distribuite in modo ineguale. Le famiglie più colpite

dal CC sono quelle che hanno la minor responsabilità di averlo causato, infatti in UK le famiglie con il reddito più alto consumano, in media, più del triplo di tonnellate di petrolio equivalente per anno, rispetto alle famiglie con il reddito più basso. I benefici per la salute delle misure di mitigazione e adattamento danno i migliori risultati se progettati per raggiungere le persone più svantaggiate. Infatti sono numerosi gli esempi di programmi virtuosi mirati a ottenere riduzioni delle emissioni e abitudini di vita più sane, che risultano invece molto meno efficaci proprio sulle classi più svantaggiate.

Il rapporto descrive in maniera accurata le leve politiche chiave per l'equità nella salute e per il contrasto al CC. In sintesi, le principali raccomandazioni politiche sono: dare la priorità alla salute e al benessere dei cittadini, accanto alla sostenibilità ambientale nella ripresa economica e nelle politiche di crescita, passando dalla misurazione del successo economico in termini di prodotto interno lordo a un approccio basato sulla misura del benessere; coinvolgere tutti i cittadini nel processo decisionale sulle azioni per il contrasto al CC che colpisce le loro comunità; sostenere una giusta transizione energetica che riduca al minimo l'inquinamento atmosferico da tutte le fonti; progettare e ristrutturare case in modo che siano efficienti dal punto di vista energetico, resistenti al CC e sane; costruire un sistema alimentare sostenibile, resiliente e sano; sviluppare un sistema di trasporto che promuova viaggi e sicurezza stradale e che riduca al minimo l'inquinamento. Oltre all'obiettivo di equità nella salute in tutte le politiche, quanto sopra esposto dovrebbe essere informato da quattro principi guida: 1) inclusione dei cittadini colpiti, il sostegno e la cooperazione dei quali sono necessari per realizzare le decisioni politiche; 2) integrazione del processo decisionale a livello nazionale, regionale e locale e tra i dipartimenti del governo; 3) trasparenza del processo decisionale e dei compromessi necessari tra adattamento e mitigazione e i loro effetti a breve e lungo termine sulla salute; 4) elaborazione di politiche basate sulle prove, attraverso una funzione di intelligence sulla salute pubblica, in grado di raccogliere, analizzare e interpretare dati qualitativi e quantitativi.

Includere l'impatto dell'equità sulla salute nelle politiche richiede sicuramente un approccio più sfumato alla mitigazione e all'adattamento di quanto disegnato fino ad oggi. La ripresa ecologica del Governo Britannico offre una finestra di opportunità per attuare azioni che miglioreranno la salute e il benessere, ridurranno le disuguaglianze sanitarie e mitigheranno il cambiamento climatico. In effetti, questi obiettivi dovrebbero essere adottati sempre in tutte le politiche.

° MUNRO, Alice; BOYCE, Tammy; MARMOT, Michael. Sustainable health equity: achieving a net-zero UK. *The Lancet Planetary Health*, 2020, 4.12: e551-e553

L'acido folico protegge dal rischio di prematurità anche in ambienti con elevato inquinamento atmosferico

a cura di *Giacomo Toffol e Luisa Bonsembiante*

Secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le nascite pretermine rappresentano a livello mondiale la principale causa di mortalità neonatale, contribuendo per il 35%. È noto che questa condizione può influire sulla

salute durante tutto il corso della vita aumentando il rischio di disturbi del neurosviluppo, disturbi dell'apprendimento, disturbi visivi e di morbilità per malattie non trasmissibili. Durante gli ultimi due decenni molti studi epidemiologici hanno dimostrato che l'esposizione a particolato (PM) nell'aria ambiente durante la gravidanza è associata ad un aumento del rischio di prenatalità. Evidenze crescenti mostrano che l'integrazione con acido folico (FA) è importante per lo sviluppo fetale e studi anche recenti hanno suggerito che l'acido folico possa anche ridurre il rischio di prematurità. L'acido folico è necessario per regolare i processi di metilazione del DNA, agendo come coenzima o donatore di metile nei trasferimenti di gruppi metilici, sintesi di omocisteina, e stati redox. Sebbene i potenziali meccanismi alla base delle associazioni tra l'esposizione al PM e la prematurità siano incerti, alcune modificazioni epigenetiche compresa la metilazione del DNA possono rappresentare il collegamento tra l'inquinamento atmosferico e gli esiti avversi della gravidanza. Non sono tuttavia presenti finora in letteratura studi su una possibile azione dell'acido folico nei confronti di questa correlazione. Gli autori di questo studio di coorte si sono proposti di analizzare se l'assunzione di FA prima della gravidanza riduce il rischio di prematurità correlato all'esposizione materna a PM_1 , $PM_{2.5}$ e PM_{10} durante la gravidanza. Lo studio si è basato su una coorte cinese strutturata a partire dal 2010 (National Free Preconception Health Examination Project NFPHEP). Sono state analizzate più di un milione e mezzo di donne primipare che hanno partorito tra il 1 dicembre 2013 ed il 31 novembre 2014. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche di ogni donna, lo stile di vita, la storia della gravidanza, le misure antropometriche, le condizioni di salute, la data dell'ultima mestruazione e gli esiti della gravidanza. Sono state escluse dall'analisi le donne i cui livelli di esposizione e gli esiti della gravidanza non erano disponibili, le donne appartenenti a minoranze etniche, quelle di età inferiore a 18 anni o superiore a 45, quelle che hanno partorito prima delle 20 o dopo le 42 settimane di gravidanza, quelle con patologie correlabili a gravidanze a rischio. Dopo questa selezione sono state effettivamente analizzate 1.229.566 gravidanze. La prematurità è stata definita come nascita prima delle 37 settimane complete di gravidanza. La concentrazione giornaliera di PM_1 , $PM_{2.5}$ e PM_{10} è stata valutata mediante metodi di monitoraggio al suolo e di telerilevamento satellitare e rapportata alla residenza delle donne rilevata al momento del concepimento, nella fase precoce della gravidanza e dopo il parto, escludendo dall'analisi le 22.956 donne che avevano cambiato residenza durante la gravidanza (1.5 %). Sono state quindi stimate le esposizioni specifiche per le varie fasi della gravidanza di tutte le donne. La supplementazione con acido folico è stata indagata con un questionario somministrato durante la prima visita per la gravidanza, e ogni donna è stata classificata in uno dei seguenti 3 gruppi: assunzione da almeno 3 mesi prima della gravidanza, assunzione da 1-2 mesi prima della gravidanza, assunzione solo dopo l'inizio della gravidanza o non assunzione. Le analisi effettuate hanno tenuto in considerazione le principali variabili potenzialmente associate all'esposizione al PM e alla prematurità, incluse: età materna; indice di massa corporea (BMI) prima del concepimento; esposizione professionale o non occupazionale auto-dichiarata a solventi organici, metalli pesanti o pesticidi; fumo attivo e passivo durante la gravidanza; consumo di alcol durante la gravidanza. Sono state inoltre considerate la residenza urbana o non urbana, il livello educativo e occupazionale. Sono stati quindi stimati gli effetti separati dell'assunzione di acido folico sul rapporto tra prenatalità e

esposizione a PM_1 , $PM_{2.5}$ e PM_{10} (indipendentemente e complessivamente) dopo l'adeguamento per le covariate succitate.

Risultati principali

Sono stati complessivamente inclusi nello studio 1.229.556 nati vivi da parto singolo di donne primipare di etnia Han di 30 delle 31 province continentali della Cina (con esclusione del Tibet, abitato in prevalenza da popolazioni di etnia diversa). Complessivamente l'8.1% delle nascite (98.998) erano pretermine. La prematurità è risultata meno probabile tra le donne che avevano assunto acido folico dai tre mesi antecedenti la gravidanza rispetto alle donne che non hanno assunto supplementazione nello stesso periodo {HR= 0: 77 [95% intervallo di confidenza (CI): 0.76-0.78]} e rispetto a quelle che hanno iniziato acido folico 1-2 mesi prima della gravidanza [HR = 0: 82 (IC 95%: 0.81-0.84)]. Inoltre, le donne incinte con maggior esposizione a PM avevano un rischio più elevato di prematurità rispetto alle donne nel gruppo a più bassa esposizione (al di sotto del primo quartile), con HR per le donne nel gruppo di esposizione più alto (sopra il terzo quartile) di 1,29 (IC 95%: 1.26-1.32) per PM_1 , 1.52 (95% CI: 1.46-1.58) per $PM_{2.5}$ e 1.22 (IC 95%: 1.17-1.27) per PM_{10} . Gli HR per la prematurità associata ad un aumento di PM_1 durante l'intera gravidanza erano significativamente più alti tra le donne che non hanno utilizzato acido folico prima della gravidanza [HR = 1:12 (IC 95%: 1.11-1.13)] rispetto alle donne che hanno iniziato l'AF da 3 mesi prima della stessa [HR = 1:09 (95% CI: 1.08-1.10)]. Analoghi HR e CI si verificavano per l'esposizione a $PM_{2.5}$ indicando un rischio significativamente inferiore nelle donne con assunzione pregravidica di acido folico. Gli HR per esposizione a PM_{10} erano più deboli ma indicavano ancora un rischio significativamente inferiore tra le donne con integrazione precoce di acido folico [HR = 1:03 (IC 95%: 1.02-1.03)] rispetto alle donne che non hanno utilizzato AF prima della gravidanza [HR = 1:04 (IC 95%: 1.03-1.04)]. Al contrario, le associazioni tra prenatalità e PM erano simili tra le donne che non hanno usato acido folico e le donne che hanno iniziato la supplementazione 1-2 mesi prima della gravidanza.

Conclusioni

Gli autori di questo studio, importante soprattutto per la sua numerosità, confermano che l'esposizione a PM_1 , $PM_{2.5}$ e PM_{10} durante la gravidanza è associata ad un aumentato rischio di prematurità. Tuttavia, tale associazione risulta significativamente più debole tra le donne che hanno iniziato la supplementazione di acido folico 3 mesi prima della gravidanza rispetto alle donne che non hanno usato integratori di acido folico prima della gravidanza. Incoraggiare l'integrazione di acido folico tra le donne che pianificano una gravidanza può avere quindi vantaggi importanti anche nei confronti dei rischi correlati all'inquinamento atmosferico.

° LI, Qin, et al. Folic Acid Supplementation and the Association between Maternal Airborne Particulate Matter Exposure and Preterm Delivery: A National Birth Cohort Study in China. *Environmental health perspectives*, 2020, 128.12: 127010

Spazi verdi residenziali e rischio di ADHD

a cura di *Luisa Bonsembiante e Giacomo Toffol*

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo che si manifesta durante l'infanzia con un'elevata prevalenza. I sintomi principali sono l'inattenzione, l'iperattività e l'impulsività, caratteristiche che spesso perdurano nel tempo fino all'età adulta. L'eziologia non è del tutto compresa, è tuttavia noto che fattori di rischio sia genetici che ambientali possono intervenire nella sua patogenesi [1]. La frequentazione di aree verdi è considerata avere un effetto benefico sullo sviluppo cognitivo e sulla salute mentale dei bambini sebbene i meccanismi sottostanti non siano del tutto chiari. Diversi studi suggeriscono che una maggiore frequentazione degli spazi verdi sia associata a un ridotto rischio di ADHD e a una riduzione dei suoi sintomi [2]. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto delle aree verdi residenziali sul rischio di sviluppo di ADHD considerando la vicinanza di queste alla residenza dei bambini arruolati nello studio. Inoltre lo studio ha cercato di valutare il ruolo dell'inquinamento atmosferico nell'associazione tra aree verdi e ADHD. Lo studio ha coinvolto 814.689 bambini nati in Danimarca da genitori danesi tra il 1992 e il 2007. Per ogni bambino è stata valutata la presenza di aree verdi in prossimità dell'abitazione. Come indicatore dello spazio verde è stata utilizzata una misura standardizzata della vegetazione, l'indice di vegetazione differenziale normalizzato (NDVI), che ha permesso di stimare la presenza/assenza di aree verdi in un raggio di 100 metri attorno ad ogni abitazione. L'esposizione individuale alle aree verdi di conseguenza è stata calcolata considerando il NDVI nella zona di residenza del bambino dalla nascita all'età di 5 anni. È stata inoltre valutata l'esposizione all'inquinamento atmosferico (particolato PM_{2,5}, e biossido di azoto, NO₂) considerando la concentrazione degli inquinanti nell'aria nella zona della residenza (sempre dalla nascita ai 5 anni). Durante il periodo di studio 29.697 bambini (3.65%) hanno ricevuto una diagnosi di ADHD con un'età media alla diagnosi di 11.5 anni. Di questi 6.825 non hanno proseguito il follow-up a causa di diversi motivi. Dallo studio è emerso che la presenza di vegetazione (e quindi di aree verdi) nelle vicinanze della residenza è inversamente associata allo sviluppo di ADHD. Vivere in zone con meno aree verdi durante la prima infanzia, quindi, si associa a maggior rischio di sviluppare ADHD. È risaputo che le aree verdi sono zone a minor inquinamento atmosferico, e proprio per valutare l'importanza di questo fattore nella genesi dell'ADHD sono stati misurati gli inquinanti atmosferici nelle aree in studio. È emerso che solo in alcuni casi un aumentato inquinamento atmosferico può essere la spiegazione dell'associazione tra ADHD e aree verdi. In particolare, l'NO₂ potrebbe essere coinvolto nel 21.28% delle associazioni mentre il PM_{2,5} nel 5.42%. È stato ipotizzato il coinvolgimento di diversi meccanismi per spiegare l'effetto positivo delle aree verdi sulla salute mentale. Secondo alcuni dipenderebbe da una riduzione dello stress e da una maggiore possibilità di ripristinare la capacità di attenzione frequentando aree di migliore qualità (come le aree verdi). Luoghi meno stressanti (perché, per esempio, meno rumorosi) sarebbero benefici per il fatto che lo stress può esacerbare i sintomi dell'ADHD [3]. Le aree verdi, inoltre, faciliterebbero le interazioni sociali e l'attività fisica favorendo in questo modo la salute mentale generale [4]. Un'altra ipotesi prende in considerazione il sistema immunitario.

Quest'ultimo, infatti, vedrebbe un migliore sviluppo nei bambini frequentatori di aree verdi per la maggiore esposizione a microrganismi. Nei bambini meno esposti alle aree verdi un alterato sviluppo e funzionamento del sistema immunitario potrebbe essere associato ad un alterato sviluppo neurologico [5]. Infine, le aree verdi sono luoghi con ridotto inquinamento atmosferico sia perché sono aree con meno traffico sia per l'effetto filtrante delle piante. L'inquinamento, a sua volta, è stato associato a un rischio aumentato di sviluppo di ADHD [6]. Lo studio evidenzia come la maggiore esposizione alle aree verdi nella prima infanzia sia associata a un più basso rischio di sviluppo di ADHD. I meccanismi implicati sembrano essere molteplici e non necessariamente o unicamente associati all'inquinamento atmosferico. Tale dato deve far riflettere sull'importanza della presenza di queste aree nelle zone residenziali.

1. Thapar A, Cooper M, Jefferies R et al. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child*. 2012;97(3):260–5.
2. Markevych I, Tesch F, Datzmann T, et al. Outdoor air pollution, greenspace, and incidence of ADHD: A semi-individual study. *Sci Total Environ*. 2018;642:1362–8.
3. Ulrich RS. Aesthetic and Affective Response to Natural Environment. *Behav Nat Environ*. 1983;85–125.
4. Fone D, White J, Farewell D, et al. Effect of neighbourhood deprivation and social cohesion on mental health inequality: A multilevel population-based longitudinal study. *Psychol Med*. 2014;44(11):2449–60.
5. Rook GAW, Raison CL, Lowry CA. Microbial “old friends”, immunoregulation and socioeconomic status. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):1–12.
6. Forns J, Davdand P, Foraster M, et al. Traffic-Related air pollution, noise at school, and behavioral problems in barcelona schoolchildren: A cross-sectional study. *Environ Health Perspect*. 2016;124(4):529–35.

° THYGESEN, Malene, et al. The Association between Residential Green Space in Childhood and Development of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Population-Based Cohort Study. *Environmental health perspectives*, 2020, 128.12: 127011

Allattamento e ambiente

Anna Valori, Elena Uga

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Negli ultimi 30 anni numerose organizzazioni internazionali, capitanate da OMS e UNICEF, si sono prodigate nella promozione e nel sostegno dell'allattamento. Negli ultimi anni queste stesse organizzazioni hanno iniziato a sottolineare la stretta correlazione fra allattamento (e in generale fra le scelte genitoriali sull'alimentazione dei bambini) e l'ambiente. Questa correlazione può essere declinata sotto tre aspetti: la presenza di inquinanti nel latte materno (che diventa così un "termometro biologico" che misura la salute del nostro pianeta), gli effetti protettivi dell'allattamento sui possibili danni da inquinamento alla salute dei bambini e la pesante ricaduta ambientale conseguente alla produzione, distribuzione, utilizzo e smaltimento dei rifiuti legata al consumo di sostituti del latte materno. Una maggiore attenzione della comunità scientifica all'argomento e conseguenti adeguate campagne di comunicazione (in parte già in atto) saranno indispensabili nel futuro prossimo per contribuire, anche sotto questo aspetto, alla salute dei nostri bambini e del nostro pianeta.

Breastfeeding and environment

Over the past 30 years, numerous international organizations, led by WHO and UNICEF, worked to promote and support breastfeeding. In recent years, the same organizations began to emphasize the close correlation between breastfeeding (in general between parenting choices on children's nutrition) and the environment. This correlation can be divided into three points: the presence of pollutants in breast milk (which thus becomes a "biological thermometer" that measures the health of our planet), the protective effects of breastfeeding on possible damage to children's health from pollution and the heavy environmental impact resulting from the production, distribution, use and disposal of waste linked to the consumption of breast milk substitutes. Greater attention from the scientific community to the topic and consequent adequate communication campaigns (in part already in progress) will be indispensable in the near future to contribute, also in this respect, to the health of our children and our planet.

A dimostrare quanto la correlazione fra allattamento e ambiente sia una tema caldo, nelle sue diverse declinazioni (in positivo e in negativo), è stato il motto scelto dalla Waba (World Alliance for Breastfeeding Action) per la settimana mondiale dell'allattamento, dal 1 al 7 ottobre 2020: "l'allattamento si prende cura del pianeta". Gli obiettivi della SAM (Settimana dell'allattamento materno) nel 2020 sono stati: INFORMARE le persone sulla correlazione tra l'allattamento e i cambiamenti climatici e ambientali; ALLEARSI con i singoli e con le organizzazioni per avere un impatto più elevato; RADICARE l'idea che l'allattamento rappresenta una scelta intelligente dal punto di vista ecologico (oltre che di salute pubblica); ATTIVARE misure volte a migliorare la

salute del pianeta e dei suoi abitanti attraverso l'allattamento.

In effetti il rapporto tra ambiente ed allattamento materno si può fondamentalmente riassumere in tre punti chiave:

- il latte materno come specchio di inquinamento ambientale: inteso come naturale terreno biologico in cui facilmente può essere rilevata la presenza di inquinanti ambientali.
- L'allattamento al seno inteso come protezione biologica dai danni creati dagli inquinanti sull'organismo: un allattamento precoce, esclusivo (per sei mesi) e poi continuato (con alimenti complementari adeguati e sicuri) per due anni e oltre, fornisce una nutrizione ottimale, unica e perfettamente equilibrata anche in un ambiente contaminato ed inoltre da un punto di vista biologico il latte materno si potrebbe intendere come un modulatore del danno da inquinanti sull'organismo.
- L'allattamento come garanzia, oltre che dei noti effetti benefici per la diade mamma bambino ed economici per le famiglie e i sistemi sanitari, di fondamentali vantaggi ecologici per l'ambiente dal momento che la produzione di sostituti del latte materno causa innumerevoli danni ambientali contribuendo a danneggiare l'ecosistema.

La necessità di sensibilizzare la comunità scientifica, le famiglie e tutta la popolazione su questi aspetti va necessariamente di pari passo a quella di aumentare le conoscenze scientifiche e la consapevolezza sulla stretta correlazione fra le scelte dei genitori riguardo all'alimentazione dei bambini nei primi 1.000 giorni e il loro impatto ambientale; il tema allattamento-ambiente diventa quindi necessariamente uno degli aspetti centrali nelle campagne di sostegno all'allattamento.

Inquinanti ambientali nel latte materno

L'esposizione ad agenti tossici ed inquinanti nelle primissime fasi della vita rappresenta un problema di crescente interesse per la comunità scientifica, già ipotizzato da Lorenzo Tomatis negli anni '70 ed in seguito ampiamente confermato [1,2]; la fase dello sviluppo fetale, anzi, appare oggi essere la più cruciale per il futuro destino di salute/malattia non solo nell'infanzia ma anche nell'età adulta [3]. La contaminazione del latte materno da parte di diossine e policlorobifenili (PCB) è senza dubbio la più studiata, ma molti altri inquinanti sono potenzialmente presenti nel nostro organismo (idrocarburi policiclici aromatici, pesticidi, DDT, metalli pesanti, melamina, ftalati, Bifosfenolo A, ritardanti di fiamma,) e quindi riscontrati nel latte materno; il latte materno rappresenta quindi un mezzo particolarmente idoneo per la valutazione dell'inquinamento "in vivo" di una popolazione [4].

Un aspetto particolare: il caso diossine e PCB

Con il termine "diossine" si indica un gruppo di 210 composti chimici formati da carbonio, idrogeno, ossigeno e cloro, che si

formano come sottoprodotti involontari dei processi di combustione in particolari condizioni di temperatura ed in presenza di cloro [2,3,7,8]. Si tratta di molecole particolarmente stabili e persistenti nell'ambiente; sono insolubili in acqua e hanno una elevata affinità per i grassi; sono inoltre soggette a bioaccumulo e biomagnificazione, nell'uomo la loro assunzione avviene per oltre il 90% per via alimentare, specie attraverso pesce, latte, carne, uova e formaggi e, ovviamente, attraverso il latte materno che è un terreno particolarmente favorevole all'accumulo. A differenza delle diossine, i PCB sono stati prodotti deliberatamente tramite processi industriali. Sono composti molto stabili, decomponendosi solo oltre i 1.000-1.200 gradi centigradi. Diossine e PCB rientrano nel grande gruppo di sostanze denominate "endocrin disruptor", ovvero interferenti endocrini, agenti cioè che mimano l'azione degli ormoni naturali interferendo e disturbando funzioni complesse e delicatissime quali quelle immunitarie, endocrine, metaboliche e neuropsichiche. L'esposizione a diossine, come tristemente noto, è correlata allo sviluppo di tumori (per la TCDD (tetraclorodibenzo-p-diossina) [2,3,7,8]: linfomi, sarcomi, tumori a fegato, mammella, polmone, colon) nonché a disturbi riproduttivi, endometriosi, anomalie dello sviluppo cerebrale, diabete, malattie della tiroide, danni polmonari, metabolici, cardiovascolari, epatici, cutanei e deficit del sistema immunitario [5]. Anche per esposizione a PCB sono stati descritti effetti sulla riproduzione, anomalie del comportamento, danni neuropsichici, ipofunzione tiroidea [6-7]. OMS ed UE fissano limiti simili di assunzione attraverso il cibo: per l'UE tale limite corrisponde a 2 pg* TEQ/Kg** di peso corporeo al di senza distinzione fra adulto e bambino. Diossine e PCB rientrano tra i 12 "Persistent Organic Pollutants" (POPs), sostanze altamente tossiche, praticamente ineliminabili una volta prodotte, di cui la Convenzione di Stoccolma del 2004, sottoscritta da 120 paesi fra cui l'Italia - unico paese a non averla ratificata - ha vietato la produzione intenzionale ed imposto la riduzione di quella non voluta [8]. L'OMS ha inoltre documentato con differenti report l'andamento dei livelli di diossine nelle diverse aree del mondo dimostrando come in molti paesi europei si sia registrato una diminuzione nella presenza di diossine nel latte materno: nel report del 2007 si evidenziano in tutti i paesi, ad eccezione del Belgio, livelli inferiori ai 10 pg TEQ/g** di grasso, rispetto ai 15-40 pgTEQ/g*** di grasso del 1988 [8]. A livello mondiale tuttavia la situazione appare molto variegata. I livelli più elevati sono presenti in Giappone e Germania, paesi da tempo altamente industrializzati. Viceversa i livelli riscontrati in Cina e in Turchia sono in linea con quelli riportati dall'OMS per i paesi europei nel 2007 e cioè inferiori ai 10 pgTEQ/g di grasso. Da report più recenti (2000-2010) sebbene si dimostri una tendenza temporale al ribasso per PCDD (policloro-dibenzo-p-diossine), PCDF (policloro-dibenzofurani) e PCB, la valutazione rischio-benefici indica che i livelli di latte umano di PCDD, PCDF e PCB sono ancora significativamente superiori a quelli considerati sicuri [9]. Va sottolineato però come, per quanto riguarda i potenziali effetti negativi sulla salute del bambino, un ruolo dominante lo gioca soprattutto l'esposizione in utero, certamente superiore ai possibili danni da contaminazione di latte materno. Inoltre i vantaggi dell'allattamento al seno superano di gran lunga i possibili svantaggi da contaminazione. Per quanto riguarda la contaminazione del latte materno da parte di diossine e PCB in Italia sono stati eseguiti ad oggi pochi studi [8-9-10-11-12]: lo studio di Abballe (2008) dimostrava valori di 20.4 TEQ/g di grasso per i campio-

ni metropolitani (Roma) e di 25.0 - 34.2 TEQ/g di grasso per i campioni raccolti dall'area industriale di Mestre [10]. Del tutto peculiare è poi la situazione dell'unico caso indagato a Brescia ove era dislocata la Caffaro, azienda italiana produttrice di PCB, che ha arrecato un inquinamento gravissimo del territorio e tale da portare ad un'ordinanza, nel 2007, di divieto di utilizzo del terreno, delle acque, di animali allevati all'aperto ecc. Di fatto, in un campione di latte di una mamma residente nell'area contaminata e che si era sempre alimentata con prodotti coltivati in loco, sono stati riscontrati valori elevatissimi, al di sopra di qualunque segnalazione in letteratura e pari a 147 pg/g di grasso fra PCDD/PCDF e PCB [12]. A Taranto (2010) per iniziativa spontanea dei cittadini, furono eseguiti esami su alcuni campioni di latte materno di donne residenti nel raggio di 11 km dall'acciaieria, riscontrando valori medi di 29.1 pg TEQ/g di grasso [8]. Nel 2019 si è invece concluso uno studio commissionato da Ilva all'Istituto Superiore di Sanità di biomonitoraggio delle concentrazioni di diossine e PCB nel latte materno da cui si dimostrava che nelle donatrici residenti a Taranto e Statte le concentrazioni degli inquinanti erano significativamente più elevate di quelle rilevate nelle donne residenti in Provincia con un aumento compreso tra il 18 e il 38% a seconda delle sostanze considerate (diossine, PCB diossina-simili e PCB non diossina-simili) A Montale (PT) ove è presente un inceneritore altamente inquinante sono stati confrontati i livelli di PCB immessi in atmosfera dall'inceneritore con i livelli riscontrati nella carne di pollo e nei campioni di latte materno dimostrando una significativa correlazione [8]. In Italia non si esegue un biomonitoraggio sistematico e su larga scala sulla presenza di tossici del latte materno a differenza di quanto avviene in altri paesi, ma un suo utilizzo in territori particolarmente a rischio e altamente industrializzati potrebbe certamente aiutare a porre la giusta attenzione sulla problematica ambientale dell'inquinamento quale fattore negativo per lo sviluppo delle popolazioni future [13]. Si spera che l'applicazione su scala globale della Convenzione di Stoccolma sugli inquinanti organici persistenti, che bandisce la produzione e l'uso di molti composti particolarmente persistenti e nocivi alla salute, possa portare a un mondo libero da residui chimici e di conseguenza a un latte materno completamente sano e pulito espressamente dichiarato nel documento IBFAN del 2013, le conseguenze ambientali e di salute saranno ancora più gravi se si scoraggia l'allattamento al seno quando si ritrovano dei residui chimici nel latte materno perché indirettamente si alimenta l'emissione in ambiente di nuovi inquinanti mediante la produzione industriale di latti formulati e sostituti del latte materno. Eccetto in casi di disastri industriali e di conseguenti altissimi livelli di sostanze pericolose, l'IBFAN promuove e sostiene l'allattamento al seno, anche in presenza di residui chimici nel latte materno, visto che i benefici dell'allattamento superano di gran lunga qualsiasi possibile danno.

* pg: picogrammi

** TEQ / kg: tossicità equivalente del composto per kg di peso corporeo

*** TEQ / g: tossicità equivalente del composto per g di grasso corporeo

Effetti protettivi dell'allattamento al seno sui danni indotti dall'inquinamento

Come già sottolineato la maggioranza dei ricercatori è concorde

nel dire che l'esposizione a residui chimici per via placentare è molto più pericolosa per la salute del neonato rispetto a quella via latte materno. Inoltre si è visto come l'allattamento al seno possa mitigare o minimizzare in parte gli effetti del danno causato dall'esposizione in utero. Diversa letteratura si è occupata dell'effetto protettivo dell'allattamento al seno sugli esiti avversi dell'esposizione all'inquinamento atmosferico. Un allattamento prolungato nel contesto di un ambiente molto inquinato inoltre è stato correlato ad un più basso rischio di infezioni delle basse vie aeree e ad un miglior neuro sviluppo. Per spiegare l'effetto protettivo dell'allattamento al seno sull'esposizione a inquinanti sono stati proposti diversi meccanismi tra cui l'influenza benefica del latte materno sul sistema immunitario, respiratorio e nervoso, correlati alle sue proprietà immunomodulanti, antinfiammatorie, antiossidanti e neuroprotettive. Tutte queste proprietà andrebbero a mitigare direttamente i danni da inquinamento sull'organismo del piccolo [14]. Ad esempio lo stress ossidativo è un fattore importante che contribuisce all'infiammazione. Sappiamo che i lattanti, in particolare i bambini pretermine, sono soggetti a stress ossidativo a causa di un'ampia attività metabolica e di un maggiore ossigeno nell'ambiente extrauterino e hanno un sistema di difesa antiossidante immaturo. È stato dimostrato che il latte materno può sopprimere lo stress ossidativo e ridurre i danni ossidativi nei neonati in modo più efficace rispetto agli alimenti per lattanti [15,16]. Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che n-3 LC PUFA e vitamine C ed E hanno ridotto lo stress ossidativo e l'infiammazione causata dall'esposizione al PM_{2,5}, mentre l'integrazione alimentare con vitamine C ed E può mitigare gli effetti respiratori e infiammatori di O₃ e PM₁₀ nei bambini asmatici [17,18,19]. Le concentrazioni antiossidanti del latte materno e la capacità antiossidante totale sono più alte nel colostro e diminuiscono con il prolungarsi dell'allattamento, ma restano in ogni caso superiori rispetto alla formula. Altro esempio è l'effetto neuroprotettivo dell'allattamento al seno che contrasta la neuro infiammazione causata dall'inquinamento atmosferico: oltre alla nota influenza positiva sullo sviluppo del sistema immunitario [20,21], il latte materno contiene una varietà di fattori che riducono lo stress ossidativo e l'infiammazione nel cervello, tra cui LC PUFA e antiossidanti, carotenoidi e flavonoidi, che sono assenti nei latti formulati [22,23]. Inoltre contiene composti essenziali per lo sviluppo cerebrale e neurotrasmissione, cioè PUFA LC, fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), fattore neurotrofico derivato dalla linea cellulare gliale (GDNF), colina, gangliosidi e acido sialico, luteina [22]. Sappiamo dunque come l'esposizione materna all'inquinamento atmosferico sia correlata all'aumento delle concentrazioni di inquinanti nel latte materno, tuttavia, studi ambientali hanno confermato che gli effetti protettivi dell'allattamento al seno superano il suo potenziale rischio per la salute del bambino. Dunque proprio per i benefici unici del latte materno per la salute dei bambini è necessario sostenere e incoraggiare l'allattamento al seno.

Allattamento al seno come scelta ecocompatibile per un mondo più pulito

Negli ultimi anni l'attenzione della comunità scientifica ha introdotto un nuovo punto di vista nella relazione tra allattamento, salute per le generazioni future e ambiente: "Il sostegno all'allattamento è un imperativo ambientale" [24]. Per la prima volta è emersa l'associazione fra mancato allattamento e danno ambientale. Infatti il mancato allattamento, così come altre scelte che

i genitori possono fare riguardanti l'alimentazione dei bambini, sono strettamente legati al consumo di risorse e a ricadute negative sull'ambiente che ci circonda [25]. Si è quindi resa indispensabile una riflessione della comunità scientifica su questo aspetto, che potesse fornire a genitori e famiglie gli strumenti per tener conto anche di questa variabile nel momento in cui si ritrovano a dover scegliere come alimentare il proprio bambino. In questo contesto si pone dunque il documento "Green Feeding" [26] tradotto e divulgato da IBFAN Italia, che tratta esplicitamente le ragioni dell'importanza per l'ambiente dell'allattamento e l'impatto negativo dell'utilizzo del baby food in famiglia [27]. Il latte materno è un cibo sicuro e rinnovabile, prodotto senza consumo di risorse e senza necessità di imballaggi e trasporti. L'esponentiale crescita del mercato di tutti i prodotti utilizzati per sostituire o supplementare il latte materno (quindi non solo le formule per neonati, ma anche quelle di proseguimento, le formule speciali, i cosiddetti latti di crescita e i cereali a base di latte), comporta invece una concreta ricaduta ambientale. I sostituti del latte materno spesso vengono utilizzati sulla base di una non provata evidenza scientifica e senza che ve ne sia un'effettiva necessità. La scelta di non allattare o di integrare l'allattamento con sostituti è causata anche da messaggi pubblicitari fuorvianti e da una non sempre efficiente rete di sostegno alle famiglie [28]. L'aumentato utilizzo di formule e sostituti del latte materno contribuisce direttamente all'incremento dell'emissione di diossido di carbonio, gas serra e metano, legati agli allevamenti intensivi di bovini, nonché alla produzione, all'imballaggio e al trasporto in tutto il mondo delle formule e degli altri sostituti [25]. Inoltre la produzione di sostituti del latte materno comporta un incremento della deforestazione (a causa della produzione agricola intensiva per produrre mangimi per i bovini e alle produzioni di olio di palma e derivati della soia), ed un considerevole consumo di acqua. L'allattamento inoltre riduce l'immissione in ambiente di sostanze tossiche come pesticidi e metalli (che talora possono ritrovarsi nelle formule) [29]. Complessivamente, l'allattamento al seno per sei mesi consente di risparmiare circa 95-153 kg di CO₂ equivalente per ogni bambino rispetto all'alimentazione in formula che per essere preparata necessita di acqua a 70°, pertanto comporta indirettamente una rilevante immissione di CO₂ [25,30]. La possibilità di allattare permette di avere a disposizione un alimento sicuro, pronto che non necessita di strumenti per la preparazione e che non comporta il rischio di utilizzare acqua o polvere potenzialmente contaminate [9]. Inoltre l'allattamento può contribuire a ridurre povertà e ineguaglianze, non comportando un costo per le famiglie (mentre il costo elevato della formula può facilmente sovraccaricare il bilancio familiare). In conclusione anche se l'inquinamento ambientale a cui tutti siamo esposti può determinare la presenza di inquinanti anche nel latte materno, come abbiamo sottolineato, gli effetti protettivi dell'allattamento al seno superano il suo potenziale rischio per la salute del bambino. A questo va ad aggiungersi l'aspetto non meno rilevante dell'impatto ambientale della produzione di formula con le conseguenti ricadute a breve e a lungo termine sulla salute del pianeta e della popolazione. È quindi necessario aumentare la consapevolezza delle famiglie, della comunità scientifica e delle istituzioni riguardo al rapporto rischi/benefici legato al mancato allattamento nonché alla stretta correlazione fra mancato allattamento e danni ambientali, andando così ulteriormente a supportare e rafforzare la scelta consapevole dei genitori sulle modalità di alimentazione dei loro bambini e andando a sostenere la cre-

azione di adeguate reti di sostegno e la messa in atto di strategie politiche che riducano l'impatto del marketing dei sostituti del latte materno sulle scelte delle famiglie.

1. Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Nat.Cancer Inst Monogr* 1979;51:159-84.
2. Barr DB, Bishop A, Needham LL. Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reprod Toxicol* 2007;23:260-6.
3. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359:61-73.
4. Massart F, Gherarducci G, Marchi B Chemical Biomarkers of Human Breast Milk Pollution. *Biomark Insights* 2008;3:159-69.
5. Schecter A, Birnbaum L, Ryan JJ. Dioxins: an overview. *Environ Res* 2006;101:419-28
6. Boersman ER, Lanting CI. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins. Consequences for longterm neurological and cognitive development of the child lactation. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:271-87.
7. Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect* 2003;111:357576-
8. ISDE (associazione medici per l'ambiente). Xenobiotici nel latte materno: il caso della diossina. *Il cisalpino* 2011 ; 10; 28:2
9. Tuomisto J, Casimiro E, Wahlstrom B, et a. Persistent Organic Pollutants (POPs) in Human Milk. *Environment and Health Information System* 2007
10. Van den Berg M., Kypke K., Kotz A. et al. WHO/UNEP global surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in human milk and benefit-risk evaluation of breastfeeding *Arch Toxicol.*2017 Jan;91(1):83-96. doi: 10.1007/s00204-016-1802-z. Epub 2016 Jul 20
11. Abballe A, Terri J. et al. Persistent environmental contaminants in human milk: concentrations and time trends in Italy *Chemosphere* 2008; 73, 5220-5227
12. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL et al. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere* 2008;73:S228-S234.
13. Precisazione dell'IBFAN su alimentazione dei bambini e residui chimici 2013
14. Pandolfi, Gesualdo E, Rizzo C. et al. Breastfeeding and Respiratory Infections in the First 6 Months of Life: A Case Control Study. *Front. Pediatr.* 2019, 7, 152
15. Perrone S, Longini M, Marzocchi B, et al. Effects of Lutein on Oxidative Stress in the Term Newborn: A Pilot Study. *Neonatology* 2010, 97, 36-40.
16. Tsopmo, A. Phytochemicals in Human Milk and Their Potential Antioxidative Protection. *Antioxidants* 2018, 7, 32.
17. Bo L, Jiang S, Xie Y, et al. Effect of Vitamin E and Omega-3 Fatty Acids on Protecting Ambient PM2.5-Induced Inflammatory Response and Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *PLoS ONE* 2016, 11, e0152216.
18. Jin X, Su R, Li R, et al. Amelioration of particulate matter-induced oxidative damage by vitamin c and quercetin in human bronchial epithelial cells. *Chemosphere* 2016, 144, 459-466. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 4181 24 of 29
19. Du X, Jiang S, Bo L, et al. Combined effects of vitamin E and omega-3 fatty acids on protecting ambient PM2.5-induced cardiovascular injury in rats. *Chemosphere* 2017, 173, 14-21.
20. Waidyatillake NT, Simpson JA, Allen KJ, et al. The effect of breastfeeding on lung function at 12 and 18 years: A prospective cohort study. *Eur. Respir. J.* 2016, 48, 125-132.
21. Van Meel ER, De Jong M, Elbert NJ, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and school-age lung function and asthma. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2017, 119, 21-26.e2.
22. Zielinska MA, Hamulka J, Grabowicz-Chadrzyńska I, et al. As-

sociation between breastmilk LC PUFA, carotenoids and psychomotor development of exclusively breastfed infants. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 114.

23. Blesa M, Sullivan G, Anblagan D, et al. Early breast milk exposure modifies brain connectivity in preterm infants. *Neuroimage* 2019, 184, 431-439
24. <https://www.bmj.com/content/bmj/367/bmj.l5646.full.pdf>
25. Karlsson JO, Garnett T, Rollins NC, et al. The carbon footprint of breastmilk substitutes in comparison with breastfeeding. *J Clean Prod* 2019;222:436-45. 10.1016/j.jclepro.2019.03.043 31190697
26. <http://www.ibfanitalia.org/chi-siamo/>
27. <https://www.gifa.org/international/green-feeding/>
28. <https://www.technavio.com/report/baby-food-and-infant-formula-market-industry-analysis>
29. https://www.who.int/foodsafety/_Climate_Change.pdf
30. https://ibfan.org/docs/climate-change-2015_Italian.pdf

Pediatri per Un Mondo Possibile

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

La sindrome infiammatoria multisistemica del bambino (MIS-C): alleniamoci a riconoscerla

Soma VL, Shust GF, Ratner AJ.

Multisystem inflammatory syndrome in children

Curr Opin Pediatr 2021;33:152-8. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000974

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di Enrico Valletta e Martina Fornaro

La sindrome infiammatoria multisistemica del bambino (MIS-C) sta emergendo come manifestazione tardiva dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica. Inizialmente inquadrata nel contesto di una malattia di Kawasaki per alcune similitudini cliniche e laboratoristiche, sta gradualmente assumendo una propria identità nosologica. Questo lavoro di revisione sintetizza lo stato dell'arte di una forma clinica - ancora incompletamente conosciuta nei suoi aspetti diagnostici e terapeutici - con la quale il pediatra deve iniziare a familiarizzare.

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): let's train to recognize it

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is emerging as a late manifestation of SARS-CoV-2 infection in the paediatric population. Initially framed in the context of a Kawasaki disease, due to some clinical and laboratory similarities, it is gradually gaining its own nosological identity. This review summarizes the state of the art of a syndrome - still incompletely known in its diagnostic and therapeutic features - with which the paediatrician must begin to become familiar.

In un quadro pandemico che, almeno fino ad oggi, ha sostanzialmente risparmiato alla popolazione pediatrica le più temibili complicanze del CoVid-19, sta progressivamente emergendo una nuova entità clinica che, nelle sue manifestazioni più evidenti, sembra richiamare la malattia di Kawasaki (MK). È la Sindrome Infiammatoria Multisistemica del bambino (MIS-C) le cui prime segnalazioni provengono dalla Gran Bretagna e dai Paesi Europei a partire dall'Aprile 2020, a distanza di alcune settimane dal picco infettivo di SARS-CoV-2 [1-5]. In rapida successione, sempre a distanza di 4-6 settimane dall'esordio della pandemia negli USA, anche dall'epicentro nella città di New York giunge notizia di una nuova sindrome pediatrica caratterizzata da febbre, segni infiammatori, sintomi gastrointestinali e interessamento multiorgano con particolare tropismo per l'apparato cardio-circolatorio [6-8]. Quella che era stata inizialmente interpretata con una MK scatenata dal SARS-CoV-2, assume progressivamente una propria dignità nosologica in forza di un crescente numero di segnalazioni e di un migliore inquadramento clinico e labo-

ratoristico.

Breve storia di una sindrome emergente

I primi otto casi osservati in un ospedale di Londra presentano, in misura variabile, febbre, sintomi gastrointestinali, congiuntivite, rash cutaneo e shock [1]. Un bambino sviluppa un aneurisma coronarico gigante e un altro un infarto cerebrovascolare con esito fatale. In tutti, gli indici di infiammazione e gli enzimi cardiaci risultano elevati, hanno tutti una sierologia positiva per SARS-CoV-2 e due di loro sono anche positivi al tampone. A Bergamo, epicentro Italiano della prima fase pandemica, i pediatri osservano un anomalo incremento di MK in pazienti con storia recente di infezione da SARS-CoV-2; due bambini sviluppano una coronaropatia e 5 casi su 10 esordiscono con un grave quadro di shock [9]. Nei mesi successivi (da Marzo a Luglio) il CDC Statunitense raccoglie ben 570 casi di quella che ha ormai assunto la denominazione ufficiale di Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) e inizia a delinearne meglio i criteri diagnostici (Tabella 1) [10]. Per tutti c'è evidenza attuale o sierologica di infezione da SARS-CoV-2. Il 64% (364/570) di questi pazienti ha richiesto un trattamento in terapia intensiva e per 10 di loro l'esito è stato il decesso, tracciando nettamente la linea di demarcazione con il prevalente quadro benigno del CoVid-19 pediatrico. Per alcuni di questi bambini, la sovrapposizione clinica tra MIS-C e MK rende ancora difficile una netta distinzione tra due sindromi che condividono una comune patogenesi infiammatoria sistemica. La definizione di malattia proposta dal CDC appare ancora sfumata e soffre di una scarsa specificità dei sintomi, dei segni e delle variabili di laboratorio che dovrebbero aiutare nel percorso diagnostico. L'età mediana di presentazione è circa 8 anni con una maggiore rappresentanza delle etnie Ispanica (40.5%), Africana (33.1%) e Bianca (13.2%). Sono prevalentemente maschi i pazienti con MIS-C che vengono ricoverati negli USA e in Europa.

Cosa lega SARS-CoV-2 e MIS-C?

Non è chiaro se la MIS-C sia diretta conseguenza dell'infezione e della replicazione virale, di un'alterata regolazione immunitaria postinfettiva o di entrambe in misura variabile. Il virus è stato rinvenuto negli organi di bambini con MIS-C deceduti per insufficienza cardiaca. Tuttavia, pur in assenza di farmaci antivirali, il trattamento immuno-modulatore e antinfiammatorio si è dimo-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche di pazienti (N =570) con MIS-C negli USA (modificato da ref. 10)

Caratteristiche cliniche	Frequenza (%)
Organi/apparati coinvolti	
2-3	14.0%
4-5	61.6%
≥ 6	24.4%
Gastrointestinale	90.9%
Addominalgia	61.9%
Vomito	61.8%
Diarrea	53.2%
Cardiovascolare	86.5%
Shock	35.4%
Incremento troponina	30.9%
Incremento BNP	43.2%
Insufficienza cardiaca	7.0%
Alterata funzione cardiaca	40.6%
Miocardite	22.8%
Coronaropatia	18.6%
Ipotensione	49.5%
Versamento pericardico	23.9%
Insufficienza mitralica	25.5%
Dermatologico e mucocutaneo	70.9%
Rash	55.3%
Lesioni mucocutanee	35.3%
Congiuntivite	48.4%
Ematologico	73.9%
Incremento D-dimero	60.4%
Trombocitopenia	30.9%
Linfopenia	35.4%
Respiratorio	63.0%
Tosse	28.6%
Difficoltà respiratoria	26.1%
Dolore toracico	11.6%
Polmonite	19.3%
ARDS	6.0%
Versamento pleurico	15.8%
Neurologico	38.2%
Cefalea	32.6%
Renale	
Nefropatia acuta	18.4%
Altro	
Edema periorbitario	4.7%
Linfoadenopatia laterocervicale >1.5 cm	13.3%

strato efficace deponendo, quindi, per un prevalente meccanismo di iperattivazione immunitaria postinfettiva. Questa ipotesi è anche avvalorata dalla comparsa della sindrome a distanza di alcune settimane dall'infezione acuta, quando già la risposta sierologica è orientata verso la produzione di IgG specifiche e la carica virale nelle vie aeree dei pazienti è generalmente bassa. La tipologia di anticorpi specifici prodotta dai soggetti con MIS-C (prevalentemente IgG anti-spike e con scarsa capacità neutralizzante), l'assetto infiammatorio (neutrofilia, livelli elevati di IL-10 e TNF- α) e il possibile effetto superantigenico diretto della pro-

teina spike virale sull'attivazione immunitaria non sono ancora sufficienti, tuttavia, per fornire una precisa caratterizzazione dei processi patogenetici alla base della MIS-C.

E la MIS-C con la MK?

L'iniziale impressione che ci si trovasse di fronte ad una MK scatenata dal coronavirus è stata rafforzata dalla presenza di alcuni elementi clinici noti da tempo: la febbre, la congiuntivite, il rash, gli edemi periferici, le lesioni mucocutanee e l'adenopatia. Allo stesso tempo, la MIS-C mostra alcune evidenti differenze rispetto alla MK: colpisce bambini mediamente più grandi (8 anni vs. una mediana di 2 anni per la MK) e sembra risparmiare le popolazioni Cinese, Giapponese e Coreana - nelle quali la frequenza della MK è notoriamente tra le più elevate al mondo - nonostante l'elevata diffusione del SARS-CoV-2 in quei Paesi. L'interessamento dell'apparato gastroenterico è più frequente e anche il coinvolgimento cardiaco appare avere natura e decorso diversi rispetto a quelli della MK: le manifestazioni di ipotensione/ipoperfusione sono nettamente più frequenti nella MIS-C (50%) rispetto alla MK, l'ecocardiogramma è patologico nel 60% dei casi rispetto al 10% nella MK così come è più frequente (40-60%) la necessità di sostenere il circolo con l'impiego delle amine vasoattive. La coronaropatia, complicanza possibile in entrambe le patologie, sembrerebbe più frequentemente transitoria nella MIS-C. Se nella MK l'infiammazione delle coronarie appare sostenuta prevalentemente da IL-1 e IL-17, nella MIS-C l'infiammazione si associa ad un incremento dei livelli di IL-6, IL-8 e IFN- γ ; anche la linfopenia, la trombocitopenia e l'elevazione di BNP e proBNP sono più caratteristici della MIS-C. Nel complesso, l'arterite che interessa i vasi di medio calibro appare essere un elemento patogenetico più tipico della MK suggerendo che le due malattie siano sostenute da meccanismi simili ma, per molti versi, distinti.

Le prime indicazioni per il trattamento della MIS-C

Gli obiettivi immediati della terapia sono rivolti alla risoluzione dello shock, al sostegno della funzione cardio-circolatoria e alla prevenzione del danno miocardico e coronarico cronico. Per i bambini il cui quadro clinico è sovrapponibile a quello di una MK completa o incompleta, il trattamento sarà quello ormai ben codificato con immunoglobuline endovena (IGV), ASA, corticosteroidi e immunomodulanti a seconda della presentazione e dell'evoluzione della malattia.

Nei casi nei quali la MIS-C si esprima con segni e sintomi che non suggeriscono analogie con la MK, il trattamento dovrà essere personalizzato in relazione alla gravità dell'interessamento multisistemico. I casi più lievi potranno avere una spontanea evoluzione benigna (in circa il 20% dei casi) o richiedere ulteriori approfondimenti diagnostici oltre all'immediato sostegno della dinamica cardio-circolatoria. L'*American College of Rheumatology* [11] raccomanda l'impiego delle immunoglobuline endovena (IGV) (2 mg/kg) e dei corticosteroidi (1-2 mg/kg/die), in analogia a quanto consigliato per il trattamento della MK e della miocardite fulminante, pur in assenza di formali e definitive prove di efficacia. Le MK osservate durante la pandemia di Covid-19 sono risultate più frequentemente resistenti alle IGV e, talora, i glucocorticoidi sono stati utilizzati ad elevato dosaggio con una progressiva riduzione nell'arco di 2-3 settimane. L'anakinra, antagonista del recettore per IL-1, è indicato nei soggetti con MK resistenti alle IGV ed è stato analogamente impiegato

nelle MIS-C refrattarie alla terapia di prima linea. L'inibitore dell'IL-6, tocilizumab e il plasma iperimmune rappresentano ulteriori risorse terapeutiche in corso di valutazione.

Il rischio di complicanze trombotiche dei vasi profondi o di embolia polmonare in corso di MIS-C deve essere individualmente considerato e trattato con ASA a basso dosaggio (3-5 mg/kg/die) nelle situazioni che richiamano con più evidenza una MK con trombocitosi o coronaropatia. L'uso dell'enoiparina o del warfarin è indicato nelle gravi dilatazioni coronariche (z-score >10) o nel rilevante deficit funzionale del ventricolo sinistro (FE <35%). Il ruolo dei farmaci antivirali (es. remdesivir) resta ancora da definire essendo la MIS-C, per lo più, espressione tardiva dell'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti spesso negativi alla ricerca del virus. La terapia antivirale può quindi essere considerata nei casi che risultassero ancora positivi al tampone molecolare, indipendentemente dalla sierconversione.

In sintesi...

È verosimile che, nel mentre si diffonde la pandemia di SARS-CoV-2, anche il numero dei casi di MIS-C sia destinato ad aumentare. Per quanto poco si conosca di questa nuova sindrome, appare evidente si tratti di una forma infiammatoria postinfettiva con caratteristiche distintive rispetto all'espressività acuta del Covid-19 e anche della stessa MK con la quale, peraltro, condivide alcuni aspetti fenotipici. Gli esiti a lungo termine ci sono ancora sconosciuti ed emergeranno nel corso di follow-up più

prolungati così come l'approccio terapeutico dovrà evolversi in relazione ad una migliore conoscenza dei meccanismi patogenetici della malattia.

Commento

La MIS-C è il segnale che l'infezione da SARS-CoV-2 può colpire pesantemente anche l'età pediatrica. Certamente non con le forme respiratorie iperacute che hanno drammaticamente interessato l'età adulta, ma piuttosto con una forma postinfettiva - anch'essa, talora, con aspetti iperacuti - che a noi pediatri ricorda molto un'altra patologia infiammatoria sistemica che abbiamo imparato a conoscere e trattare: la malattia di Kawasaki. E che potesse trattarsi di una MK scatenata dal coronavirus è stata l'ipotesi di chi inizialmente, in Europa e negli USA, si è confrontato con l'improvviso comparire di un inatteso numero di bambini affetti in un contesto di picco epidemico di CoVid-19. In Italia, i colleghi di Bergamo tra i primi, si sono trovati ben presto nella condizione di dovere lanciare un segnale di allarme [9]. Alle prime segnalazioni si sono aggiunte casistiche più importanti [10] e, grazie all'esperienza acquisita, è stato possibile constatare che non sempre e non soltanto di MK si trattava, ma che il quadro infiammatorio sistemico e multiorgano che esordiva a distanza di qualche settimana dall'infezione da SARS-CoV-2 aveva alcune caratteristiche sue proprie (Tabella 2) [12-14]. L'articolo che abbiamo preso in esame - e diversi altri più o meno contemporaneamente - sottolinea queste differenze e richiama

Tabella 2. Definizione di MIS-C

Criteri	RCPCH (12)	CDC (13)	WHO (14)
Età	Età pediatrica (non definita)	<21 anni	0-19 anni
Febbre	Persistente $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ per ≥ 24 ore	Febbre ≥ 3 giorni
Sintomi	Coinvolgimento di uno o più organi + Ulteriori sintomi: addominalgia, stato confusionale, congiuntivite, tosse, diarrea, cefalea, linfoadenopatia, alterazione delle mucose, rash, faringodinia, edemi periferici, sincope, vomito	Malattia grave (ospedalizzazione) + ≥ 2 organi coinvolti	Due tra i seguenti: • Rash, congiuntivite, infiammazione mucocutanea • Ipotensione o shock • Coinvolgimento cardiaco • Coagulopatia • Sintomi gastrointestinali
Inflammatione	- Neutrofilia - Incremento PCR + - Linfopenia	Incremento di più di uno dei seguenti indici di infiammazione: • PCR • VES • Fibrinogeno • Procalcitonina • D-dimero • Ferritina • LDH • IL-6 - Neutrofilia - Linfopenia - Ipoalbuminemia	Incremento di marker di infiammazione: • VES • PCR • Procalcitonina
Contatto con SARS-CoV-2	Test molecolare positivo o negativo	Attuale o recente positività per: • Test molecolare • Sierologia • Test antigenico Oppure Esposizione a COVID-19 nelle precedenti 4 settimane	Evidenza di COVID-19: • Test molecolare o antigenico positivo • Sierologia positiva Oppure Contatto con COVID-19
Esclusione	Esclusione di altre infezioni	Nessuna diagnosi alternativa	Esclusione di altre infezioni

l'attenzione dei pediatri su una patologia di cui sappiamo ancora poco, ma con la quale avremo a che fare sempre più spesso nei prossimi mesi. Noi stessi abbiamo avuto occasione di osservare, nelle ultime settimane, due casi di MIS-C, entrambi in soggetti con storia pregressa di infezione da SARS-CoV-2. Il primo è un ragazzo di 9 anni con sierologia (IgM e IgG) positiva per SARS-CoV-2, febbre, prevalente interessamento pericardico e pleurico, sfumato coinvolgimento polmonare e un significativo incremento degli indici infiammatori. Trattato con FANS e corticosteroidi ha visto risolversi il quadro infiammatorio e clinico nell'arco di quattro settimane. La seconda è una ragazza di 11 anni, anch'essa con sierologia (IgM e IgG) positiva per SARS-CoV-2 che presentava febbre persistente e un importante quadro infiammatorio MK-like con iniziali manifestazioni gastrointestinali (diarrea, linfoadenopatia mesenterica e retroperitoneale), incremento di D-dimero e troponina e modesta valvulopatia mitralica. Il trattamento con IGIV, corticosteroidi e enoxaparina ha determinato rapido sfebbramento e progressiva risoluzione dell'infiammazione. In entrambi i casi il trattamento antibiotico non aveva modificato l'andamento clinico ed erano state escluse infezioni batteriche a carico di organi e apparati. In un contesto di ormai larga circolazione del virus anche nella popolazione pediatrica, dobbiamo prendere rapidamente dimestichezza con questa sindrome emergente che può presentarsi non solo con febbre e quadri infiammatori importanti, ma anche con interessamento multisistemico (cuore, polmoni, apparato gastrointestinale, sistema vascolare) e manifestazioni di grave scompenso circolatorio tali da richiedere trattamento intensivo. Anche le più aggiornate linee-guida diagnostiche e terapeutiche sono destinate ad evolversi rapidamente con l'acquisizione di nuove conoscenze [11,15].

1. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
2. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1042. 2020-07-25.
3. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric inflammatory multi-system syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* 2020;41:1391-1401.
4. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
5. Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020;25. doi: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.22.2001010.
6. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a multiinstitutional study from New York City. *J Pediatr* 2020;24:24-9.
7. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020; 324:294-6.
8. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID-19: a New York City Experience. *J Med Virol* 2020; Jun 25. doi: 10.1002/jmv.26224 [Epub ahead of print].
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395:1771-78.

10. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-1080. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
11. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec 5. doi: 10.1002/art.41616.
12. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. 2020; May 14.
14. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020; May 15.
15. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020;18:3099-105.

Per corrispondenza
enrico.valletta@auslromagna.it

Narrare l'immagine

*Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte
Impressioni di Elena Carraro e Danilo di Camillo*



Ramòn Casas, "La pigrizia", 1898-1900, olio su tela, 65 x 54 cm, Barcellona, Museu Nacional d'Art de Catalunya

Pittore, disegnatore e cartellonista, Ramòn Casas i Carbò (Barcellona, 4 gennaio 1866 – Barcellona, 29 febbraio 1932) è stato uno degli artisti più moderni e poliedrici del Modernisme (Art Nouveau) di fine XIX secolo, vera e propria icona dell'arte catalana a cavallo tra fine Ottocento. Casas era figlio della ricca borghesia industriale catalana, sufficientemente benestante da potersi mantenere senza troppe preoccupazioni, sufficientemente istruito per sapere che se voleva aggiornarsi sui linguaggi più moderni della pittura europea era necessario spostarsi in Francia, nel quartiere parigino di Montmartre per la precisione. E lì andò, nel 1881, dove frequentò l'Accademia di Carolus-Duran, tra i fondatori della Société Nationale des Beaux-Arts e direttore dell'École française de Rome. Nel 1883 presso il Salon des Champs Élysées espose un autoritratto in abiti da ballerino di flamenco, operazione che gli valse l'invito come membro ad esporre al Salon della *Société d'artistes françaises*. Durante il secondo soggiorno parigino del 1885 frequentò l'Académie Gervex e si legò ad altri artisti spagnoli presenti nella capitale francese, dai catalani Santiago Rusiñol e Miquel Utrillo, al basco Ignacio Zuloaga. Rientrato a Barcellona nel 1894, fu tre anni più tardi tra gli animatori del celebre ristorante-cabaret *Els Quatre Gats*, nel cuore della "ciutat vella", all'angolo del correr Montsò, frequentato dai più originali e promettenti musicisti, poeti, pittori spagnoli (tra i quali un giovanissimo Pablo Picasso, che nel 1900 vi allestì la prima mostra di disegni) del modernismo catalano. Ramón Casas, maestro moderno e coraggiosissimo, curioso e aperto alle più svariate forme d'arte, poteva considerarsi a buon diritto cronista del suo tempo. Snob, certo, ma dai gusti progressisti, amante dell'arte di Velazquez e di Goya, ma anche delle ombre cinesi e dei burattini, convinto che l'arte dovesse comprendere anche manifesti e affiche, insegne e cultura popolare. La donna è fin dall'inizio protagonista eletta dei suoi dipinti; sono donne anticonformiste quelle di Ramón Casas, modernissime, sensuali e molto glamour. In perfetta sintonia con la moderna città di Barcellona, con spontanei stili di vita bohémien, libere, abbandonate, sembrano sfidare i canoni sociali ereditati dalla tradizione.

Cristina Casoli
ccasol@tin.it

Cosa ho visto, cosa ho sentito

Che cosa vedo?

Questa giovane donna distesa nel letto che pare ancora intatto, nella sua obliqua centralità di posa mi è subito familiare. M'invita a guardare con l'indolenza dei pensieri sparsi in quel punto lontano dove l'occhio fissa "l'altrove", o meglio "il niente" dei pensieri vaghi. Un occhio del resto non si vede, coperto com'è dall'onda dei capelli bruni, perché forse non è importante ciò che la giovane guarda, ma ciò che vedono i suoi pensieri. Ma cosa vedono? Ecco il mistero invisibile. Non c'è nient'altro nella stanza se non lei e il letto. Si vede sul fondo una vecchia carta da parati sul muro, con dei segni striscianti come bruchi, orizzontali e regolari, che fanno pensare che lì deve esserci stato un comò un tempo. La luce che entra dalla finestra o dalla porta, pur col suo biancore netto e invadente, non la tocca. Restano nell'ombra calda il suo corpo incamiciato e i suoi pensieri irraggiungibili, un tutt'uno che si fonde come coltre nel letto, nella forma e nel colore.

Che cosa sento?

In questa familiarità ritrovo i colori ammorbiditi, i suoni ovattati, gli odori acuti della mia infanzia nell'attraversamento verso l'adolescenza. Riconosco la posa dei pensieri, delle promesse mancate, dei segreti del cuore. Riconosco soprattutto il mistero di quel vagare della mente, senza soluzione di continuità, così inafferrabile e veloce da doverlo fissare con lo sguardo in un punto "del tutto e del niente" intorno. Riconosco quell'inglobarsi nell'ombra, che la luce può aspettare ancora un poco. Tutto è ammesso nell'altrove dei pensieri, non ci sono regole e divieti. Il resto intorno non esiste più. È palpabile per me quella sensazione di straniamento che è tutta tua, incomprendibile agli altri e al mondo. Tanto che se ti richiamano alla realtà fa l'effetto di una spinta, di una caduta inaspettata, dà il capogiro. La chiamano pigrizia, ma è piena di vita dentro.

Elena Carrano

Formatrice e referente
NpL provincia di Macerata
elenacarrano8@gmail.com

Cosa ci vedo? Cosa sento?

In un pomeriggio soleggiato, la giovane protagonista dell'opera sembra lasciarsi andare plasticamente su un grande e comodo letto, con una acconciatura alla moda, avvolta da un abito da notte bianco, con uno sguardo nitido nel tratto ma defocalizzato, perso. La pettinatura morbida con uno chignon raccolto molto alto e compatto, la sinuosa forma corporea ad "S", messa in risalto da una lunga veste, e il fondoschiena alzato all'insù e ben pronunciato, sono dettagli che mi raccontano di una "Gibson girl", una ragazza moderna, glamour. Il volto e la postura della giovane palesano una sorta di plastica immobilità. Lo sguardo perso, le labbra paralizzanti e le mani incrociate sotto il mento manifestano sconforto umido di apatia, che avvolge l'anima e le fa scorgere la direzione verso l'immane abisso. La stanza, spoglia e poco illuminata, ed il grande e disfatto letto, in cui sprofondare per fuggire dalla realtà, in cui abbandonarsi quando la nostra condizione interiore ci appare costellata da una grande mancanza di volontà, contribuiscono alla decodifica dello stato d'animo della ragazza. La sensazione che mi suscita è quella relativa all'attuazione di un meccanismo di difesa, messo in atto come reazione alle eccessive pressioni della società. Così, rifugiata nella sua stanza, la ragazza mi appare come un'icona di solitudine della vita moderna che il progresso lascia dietro.

Danilo Di Camillo

Bibliotecario e coordinatore
Gruppo locale NpL Cisterna di Latina
biblioteca@comune.cisterna.latina.it