

# il **m**edicop **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

IL MIO PEDIATRA...  
UNO DI FAMIGLIA!

Gestione dell'otite media acuta  
in età pediatrica: l'aggiornamento  
2019 delle Linee Guida Italiane

Comprendere il *discomfort* per il  
trattamento appropriato della febbre

I Pediatri di Famiglia toscani  
e la privacy



## DIRETTORE ESECUTIVO

Paolo Biasci

## DIRETTORE RESPONSABILE

Valdo Flori

## COMITATO DIRETTIVO

Paolo Biasci  
Luigi Nigri  
Antonio D'Avino  
Costantino Gobbi  
Domenico Careddu  
Mattia Doria  
Paolo Felice  
Luciano Basile  
Martino Barretta

## COMITATO DI REDAZIONE

Mario Marranzini  
Michele Fiore  
Valdo Flori  
Adima Lamborghini

## CONTATTI

[ilmedicopediatra@fimp.pro](mailto:ilmedicopediatra@fimp.pro)

## © COPYRIGHT BY

Federazione Italiana Medici Pediatri  
Via Parigi 11, 00161 Roma

## EDIZIONE

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1  
56121 Pisa • [www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)

## DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA

Andrea Tognelli  
Medical Projects and Publishing Director  
Tel. 050 3130255 • [atognelli@pacinieditore.it](mailto:atognelli@pacinieditore.it)

Fabio Poponcini, Sales Manager  
Tel. 050 3130218 • [fpoponcini@pacinieditore.it](mailto:fpoponcini@pacinieditore.it)

Alessandra Crosato, Junior Sales Manager  
Tel. 050 3130239 • [acrosato@pacinieditore.it](mailto:acrosato@pacinieditore.it)

Manuela Mori, Advertising  
and New Media Manager  
Tel. 050 3130217 • [mmori@pacinieditore.it](mailto:mmori@pacinieditore.it)

## REDAZIONE

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 • [lcastelli@pacinieditore.it](mailto:lcastelli@pacinieditore.it)

## GRAFICA E IMPAGINAZIONE

Massimo Arcidiacono  
Tel. 050 3130231 • [marcidiacono@pacinieditore.it](mailto:marcidiacono@pacinieditore.it)

## STAMPA

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

A.N.E.S.  
ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

## editoriale

- 1 Il mio pediatra...  
uno di famiglia!**  
P. Biasci

## attualità

- 3 Una nuova Linea Guida per l'OMA: perché?**  
E. Chiappini, M. Doria, P. Marchisio
- 6 Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica:  
l'aggiornamento 2019 delle Linee Guida Italiane**  
E. Chiappini, M. Doria, B. Bortone, M. Ciarcià,  
M.A. Motisi, G. Felisati, L. Pignataro, P. Marchisio
- 11 Comprendere il discomfort  
per il trattamento appropriato della febbre**  
M. Doria, D. Careddu, F. Ceschin, M. Libranti,  
V. Perelli, M. Pierattelli, E. Chiappini

- 24 I Pediatri di Famiglia toscani e la privacy:  
cosa avevamo fatto?**  
P.L. Tucci, P. Becherucci, L. Biancalani,  
E. Cappelli, A. Lucca, V. Flori

## approfondimenti e notizie

- 31 Gli effetti della somministrazione  
topica di ectoina a livello delle alte vie aeree**  
A. Moffa, R. Giancaspro, V. Fiore, A. Costantino,  
V. Grimaldi, V. Rinaldi, M. Cassano, M. Casale
- 36 Probiotici: in vivo vs in vitro**  
L. Morelli
- 41 Bacillus clausii per il trattamento della diarrea acuta  
nei bambini: una revisione sistematica con metanalisi  
di trial randomizzati e controllati**  
G. Ianiro, A. Gasbarrini

[www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it](http://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it)

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org), <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa). Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web <http://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/informativa-privacy-privacypolicy/>. Nota dell'Editore: [www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/lorivista/](http://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/lorivista/). Finito di stampare nel mese di Settembre 2019 presso le IGP, Pisa.

Paolo Biasci  
Presidente FIMP

## IL MIO PEDIATRA... UNO DI FAMIGLIA!



Eccoci di nuovo all'annuale appuntamento con il Congresso Nazionale Scientifico FIMP, cioè il Congresso per eccellenza della Pediatria di Famiglia italiana.

Quest'anno a Paestum dal 16 al 19 ottobre, con la presenza di quasi mille Pediatri e con un programma pensato e realizzato *ad hoc* per le esigenze formative che la nostra professione oggi richiede.

Il titolo del Congresso racchiude in una frase tutta l'essenza del nostro lavoro, caratterizzato da osservazione e assistenza longitudinale al bambino e all'adolescente, per tutte le sue esigenze, e da un rapporto fiduciario con la sua famiglia, che spesso si estende oltre gli schemi classici del rapporto medico-paziente e che abbraccia tante problematiche diverse, con implicazioni importanti sulla crescita dei figli.

Tutto questo sembra banale, ovvio, se parliamo tra noi che ben conosciamo il contesto in cui esprimiamo la nostra professione unica nel suo genere e che per tanti anni abbiamo creato e voluto, ma far capire al mondo delle istituzioni, della politica, delle società scientifiche, delle associazioni sociali, che il Pediatra di Famiglia è veramente *UNO di FAMIGLIA* non è semplice.

Noi che lavoriamo nel settore della medicina territoriale, invece, ne siamo perfettamente coscienti perché sperimentiamo nel quotidiano "il rapporto di fiducia" e sappiamo che esso costituisce la base e il supporto imprescindibile per svolgere al meglio il nostro lavoro.

L'interazione biunivoca che si instaura con i genitori fin dalla prima visita e, nel tempo, con i bambini stessi, rappresenta l'elemento determinante per essere ascoltati e poter acquisire quell'autorevolezza necessaria per essere seguiti nei consigli di educazione sanitaria, nelle proposte terapeutiche e nelle raccomandazioni sulle buone pratiche cliniche, che rappresentano nel loro insieme l'obiettivo primario per curare i bambini prendendoci cura di loro.

La continuità dell'assistenza, poi, attraverso le strategie di osservazione longitudinale, che si snoda durante l'arco di vita del bambino, dalla nascita all'adolescenza, è il valore aggiunto che ci garantisce come gestori dei bisogni del bambino e della famiglia basati sulla conoscenza e fiducia reciproca proprio come... UNO di famiglia!

### **Questo è essere PEDIATRA DI FAMIGLIA!**

A questo i genitori non vogliono rinunciare, come dimostra il grado di soddisfazione che emerge dai sondaggi sulla figura del Pediatra di Famiglia.

A questo noi non possiamo rinunciare per svolgere la nostra professione.

Pensare di poter sostituire nella "pancia" della gente, come qualcuno che non conosce il nostro lavoro

vorrebbe, quello che noi rappresentiamo per le famiglie con un sistema fatto da dottori diversi a turnazione come negli ospedali o nei pronto soccorso, sarebbe come distruggere in un colpo un sistema che funziona e che ha dato grandi risultati. Anche noi, però, abbiamo bisogno di rinnovare costantemente la nostra professionalità rispondendo alle nuove evidenze scientifiche e alle nuove domande di salute; dobbiamo aggiornare le modalità di comunicazione con le nuove generazioni, dobbiamo cercare di comprendere i nuovi linguaggi, i nuovi standard di comportamento, le nuove tendenze, i nuovi social e le nuove dinamiche di gruppo, nonché le problematiche emergenti, per essere in grado di interagire al meglio con chi ci affida la cura dei propri figli. Abbiamo anche bisogno di preparare il futuro per i giovani Pediatri, creare per loro opportunità

di conoscenza della nostra professione e occasioni formative.

Con grande soddisfazione quest'anno abbiamo tanti colleghi specializzandi presenti al Congresso FIMP e questo è un segnale di attenzione che ci inorgoglisce e ci stimola.

Quindi grazie a tutti voi, celebriamo insieme il nostro 13° Congresso Nazionale Scientifico FIMP, nella "storica vecchia Paestum", che presenta argomenti innovativi e di avanguardia, che promuove i migliori progressi della nostra pratica professionale: tutti in piedi per un grande applauso alla Pediatria di Famiglia, eccellenza del Servizio Sanitario Nazionale, ai bambini che ci sentono come "... *uno di famiglia*", agli adolescenti che non vorrebbero lasciarci.

Buon Congresso a tutti!



Elena Chiappini<sup>1</sup>,  
Mattia Doria<sup>2</sup>,  
Paola Marchisio<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze della Salute umana, Università degli Studi di Firenze, AOU "A. Meyer", Firenze; <sup>2</sup> Federazione Italiana Medici Pediatri, Segretario Nazionale Attività Scientifiche ed Etiche, Chioggia (Venezia);

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

# Una nuova Linea Guida per l'OMA: perché?

L'otite media acuta (OMA) è una fra le patologie più frequenti in età pediatrica. Oltre il 60% dei bambini al di sotto dei 3 anni di vita presenta almeno un episodio e circa il 24% dei bambini ha almeno 3 episodi.

Essa rappresenta, ancora oggi, una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici in età pediatrica, raggiungendo, in alcune casistiche, il 25% del totale. L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è, quindi, un problema di estrema rilevanza. In molti paesi quali Stati Uniti, Svezia, Inghilterra, Francia e Spagna, la stesura delle linee guida ha permesso la riduzione fino al 12% delle prescrizioni antibiotiche inappropriate e un incremento del 58% della correttezza della prescrizione antibiotica in termini di molecola e dosaggio impiegati.

In Italia erano state pubblicate linee guida nazionali nel 2010. Tuttavia, negli ultimi anni vi sono state nuove acquisizioni sulla diagnosi, la terapia e la prevenzione di questa patologia. Inoltre, l'epidemiologia del tipo di patogeni coinvolti e della diffusione di ceppi di resistenza è in continuo mutamento. È stato pertanto ritenuto importante redarre un aggiornamento della linea guida precedente coinvolgendo in un panel multidisciplinare Pediatri di famiglia, Pediatri ospedalieri, Pediatri universitari, esperti di metodologia della ricerca, di pneumologia, di allergologia, di medicina di urgenza, di epidemiologia, di farmacologia, di microbiologia, oltre a infermieri e rappresentanti dei genitori e cittadini. La linea guida fornisce raccomandazioni per i bambini, altrimenti sani, di età

> 2 mesi di vita; esse sono state sviluppate e redatte seguendo la metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e destinate a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione di bambini con OMA.

Il documento ribadisce che la **diagnosi certa di OMA** è basata su sintomi clinici e chiari reperti otoscopici ed è cruciale per poter impostare un corretto iter terapeutico. La letteratura segnala, infatti, l'alto numero di errori diagnostici e come l'otite media effusiva (OME) continui a essere spesso erroneamente diagnosticata come OMA, con conseguente scorretto utilizzo degli antibiotici.

L'**otoscopio pneumatico** rimane lo strumento ottimale per la diagnosi, sebbene ancora il suo utilizzo sia limitato nella pratica clinica italiana. Questo punto è stato oggetto di ampio dibattito. È, infatti, prioritaria in Italia la diffusione di una cultura pediatrica sull'uso corretto di questo strumento. In assenza di un otoscopio pneumatico il medico potrà infatti porre diagnosi di OMA certa solamente in casi selezionati (con otorrea o estroflessione marcata della membrana timpanica), oppure dovrà ricorrere all'uso combinato di otoscopio statico e di un impedenzometro per una valutazione indiretta della mobilità della membrana stessa. La sfida è, quindi, legata soprattutto alla implementazione degli interventi educativi formativi nelle scuole di specializzazione e nella formazione professionale post-universitaria.

La **definizione di gravità** dell'episodio è stata giudicata particolarmente importante poiché essa condiziona la successiva scelta terapeutica. Purtroppo

però questa definizione rimane generica anche in molti studi e linee guida internazionali. Le linee guida statunitensi, ad esempio, definiscono l'episodio grave in caso di otalgia moderato-grave per  $\geq 48$  ore e/o febbre  $\geq 39^\circ\text{C}$ . In letteratura sono presenti alcuni punteggi clinici per guidare il medico a questo proposito, ma non vi è accordo su quale debba essere privilegiato e i vari punteggi di gravità sono stati utilizzati a fini di studio senza poi trovare un'applicazione diffusa e una validazione nella pratica clinica. Inoltre, alcuni schemi di punteggio, come quello di Shaikh, condiviso dalle linee guida statunitensi utilizza soltanto i sintomi, valutati soprattutto dai genitori, mentre altri, quali lo score OS-8 del gruppo di McCormick impiega solamente segni otoscopici. Dal momento che la diagnosi di OMA si basa sulla verifica della contemporanea presenza di tutti gli elementi caratteristici (sia sintomi clinici sia segni otoscopici), il panel ha ritenuto utile proporre uno **score italiano per la definizione di gravità** dell'episodio, semplice e di rapido utilizzo che tiene in considerazione sia i sintomi sia i segni. La validazione dello score e la sua diffusione e applicazione nella pratica clinica sono però ancora da raggiungere e rappresentano un obiettivo e indubbiamente una sfida futura per il panel stesso.

Sono stati modificati rispetto alla precedente versione i criteri per i quali applicare la **vigile attesa** per l'inizio della terapia antibiotica. Alla luce delle evidenze disponibili, il panel ha concluso per indicare la terapia antibiotica immediata in tutti i bambini di età  $< 24$  mesi, anche quelli con forma con OMA monolaterale lieve, mentre è stata ridotta a debole la forza della raccomandazione per la vigile attesa nel bambino di età  $> 2$  anni con forma grave monolaterale, per la quale vi è ancora ampio dibattito.

Proprio nell'ottica di incoraggiare un uso appropriato degli **antibiotici** viene posto l'accento sull'utilizzo di **molecole a spettro ristretto**, quali amoxicillina ad alto dosaggio, mentre l'uso di amoxicillina-acido clavulanico è previsto solo in caso di rischio di infezioni sostenute da germi produttori di



$\beta$ -lattamasi. Considerando l'epidemiologia locale italiana, infatti, questa strategia permette di ottenere una buona copertura verso la grande maggioranza dei batteri implicati nella patogenesi della OMA. Bisogna, comunque, rimarcare che i dati epidemiologici italiani sia per quanto riguarda la OMA, come per altre infezioni batteriche acquisite in comunità, non sono molto abbondanti e che la disponibilità di nuovi dati, più aggiornati e relativi a tutto il territorio nazionale, potrebbero portare alla modifica di questa raccomandazione. Già oggi, ad esempio, questa raccomandazione potrebbe non essere estendibile a quei Paesi nei quali, soprattutto dopo l'introduzione e la diffusione della vaccinazione antipneumococcica 13-valente, si è assistito a un calo della proporzione dei casi dovuti a *S. pneumoniae* a fronte di un incremento dei casi da *H. influenzae* non tipizzabile, frequentemente produttore di  $\beta$ -lattamasi.

Nelle nuove linee guida è, infine, disponibile un capitolo specifico per la **prevenzione** dell'OMA. Viene confermata l'importanza dell'eliminazione dei fattori di rischio (esposizione al fumo passivo, inquinamento ambientale, uso del succhiotto, obesità, limitazione frequenza comunità infantile), la promozione sia dell'allattamento materno sia delle misure igieniche di prevenzione (come i lavaggi nasali), la vaccinazione antipneumococcica e anti-influenzale, mentre l'utilizzo di terapie complementari, probiotici, xilitolo, vitamina D non è raccomandato. L'importanza della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione

viene sottolineata non soltanto per la prevenzione del primo episodio di OMA ma anche per le ricorrenze.

Un ringraziamento è doveroso per tutti i componenti del *panel* che hanno contribuito a questo lavoro con il loro tempo, la loro competenza, il rigore scientifico e metodologico e con la partecipazione alla discussione volta a chiarire gli aspetti più controversi della letteratura.

La speranza è quella di contribuire a diffondere un'appropriata conoscenza della gestione di questa patologia che si traduca in un comportamento omogeneo su tutto il territorio nazionale.

### Scarica la versione integrale delle Linee Guida

[www.fimp.pro/images/areetematiche/buonepratichecliniche/VersioneIntegrale.pdf](http://www.fimp.pro/images/areetematiche/buonepratichecliniche/VersioneIntegrale.pdf)



### Scarica la versione riassuntiva delle Linee Guida

[www.fimp.pro/images/areetematiche/buonepratichecliniche/VersioneRiassuntiva.pdf](http://www.fimp.pro/images/areetematiche/buonepratichecliniche/VersioneRiassuntiva.pdf)



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

# Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: l'aggiornamento 2019 delle Linee Guida Italiane

## Autori

Elena Chiappini<sup>1</sup>, Mattia Doria<sup>2</sup>, Barbara Bortone<sup>1</sup>, Martina Ciarcià<sup>1</sup>, Marco Antonio Motisi<sup>1</sup>, Giovanni Felisati<sup>3</sup>, Lorenzo Pignataro<sup>4</sup>, Paola Marchisio<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze della Salute umana, Università degli Studi di Firenze, AOU "A. Meyer" Firenze; <sup>2</sup> Federazione Italiana Medici Pediatri, Segretario Nazionale Attività Scientifiche ed Etiche, Chioggia (Venezia); <sup>3</sup> Clinica Otorinolaringoiatrica e Dipartimento Testa e Collo, Polo Santi Paolo e Carlo, Università degli Studi di Milano; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;

<sup>5</sup> Dipartimento di Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

## Altri membri del panel

Paolo Becherucci, Maria Enrica Bettinelli, Paolo Biasci, Marisa Bonino, Sergio Bottero, Fabio Cardinale, Guido Castelli Gattinara, Salvatore De Masi, Giuseppe Di Mauro, Giovanni Felisati, Grazia Fenu, Luisa Galli, Riccardo Lubrano, Gianluigi Marseglia, Roberto Mattina, Andrea Novelli, Giorgio Piacentini, Marina Picca, Lorenzo Pignataro, Luciano Pinto, Sara Torretta, Alfonso Varricchio, Attilio Varricchio, Claudio Vicini, Alberto Villani, Maria Carmen Verga

## Revisori esterni

Maurizio de Martino, Renato Cutrera, Nicola Mansi

## Società scientifiche e Associazioni rappresentate

Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche (SICuPP)

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

Società Italiana di Chemioterapia (SIC)

Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP)

Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica (SIMEUP)

Società Italiana di Microbiologia (SIM)

Società Italiana di Otorinolaringoiatria (SIO)

Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica (SIOP)

Società italiana di Pediatria (SIP)

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

Società Italiana di Promozione della Salute (SIPS)

Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

## INTRODUZIONE

L'otite media acuta (OMA) è una patologia di frequente riscontro in età pediatrica, costituendo una delle principali ragioni di accesso all'ambulatorio del Pediatra di famiglia o al Pronto Soccorso. Ancora oggi, essa rappresenta una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici in età pediatrica, raggiungendo, in alcune casistiche, il 25% del totale. Alla luce delle recenti acquisizioni riguardo diagnosi, terapia e prevenzione di questa patologia, e considerando il continuo mutamento dei patogeni coinvolti con aumento di ceppi resistenti, si è reso necessario un aggiornamento delle Linee Guida (LG) 2010 della Società Italiana di Pediatria. Le raccomandazioni fornite sono riferite a bambini altrimenti sani di età > 2 mesi e sono destinate a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione dei bambini con OMA (Tab. I).

## METODI

I quesiti e gli outcome sono stati identificati dal gruppo metodologico e quindi condivisi e discussi con il resto del panel. Nella Tabella II sono elencati i principali quesiti oggetto della LG.

La ricerca è stata condotta su PubMed e sono stati inclusi solo gli studi limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana, pubblicati dal 1/01/2010 al 31/12/2018. Un'ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale. Ogni studio

## TABELLA I.

Elenco e definizione dei principali termini utilizzati.

<b>Otite media acuta (OMA)</b>	Infezione acuta dell'orecchio medio, con raccolta di muco o pus e presenza di segni e sintomi dell'infiammazione
<b>Otite media acuta ricorrente (OMAR)</b>	3 o più ben documentati e separati episodi di OMA nei precedenti 6 mesi o 4 o più episodi nei precedenti 12 mesi, con almeno 1 episodio negli ultimi 6 mesi
<b>Otite media con effusione (OME)</b>	Processo infiammatorio con raccolta di liquido nell'orecchio medio in assenza di segni e sintomi di infezione acuta
<b>Otite esterna (OE)</b>	Infezione del canale uditivo esterno

## TABELLA II.

Principali quesiti clinici identificati.

Quesiti clinici
Diagnosi
Quali sono i criteri per la diagnosi corretta di OMA?
È utile o opportuno avvalersi di uno score clinico per definire la gravità di OMA?
Quali strumenti utilizzare per la diagnosi di otite media acuta?
Terapia
Quando e in che modo può essere utilizzata la strategia della vigile attesa?
E quando la terapia antibiotica immediata?
Quale trattamento analgesico utilizzare?
Prevenzione
Qual è il ruolo della timpanostomia?
Qual è il ruolo della profilassi antibiotica?

incluso nella revisione è stato riassunto in tabelle (*summary of findings*) e valutato per la metodologia e i contenuti secondo una checklist predeterminata in base alla metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è stata effettuata tramite lo strumento AMSTAR II (*Assessment of multiple systematic reviews*).

I risultati dell'analisi sono stati poi discussi e approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della LG, utilizzando il metodo della *Consensus Conference*. Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

- definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione;
- individuazione di tutti gli outcome relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico;
- ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione;
- sintesi delle prove per singolo outcome ritenuto "essenziale" o "importante";
- valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome;
- valutazione della qualità globale delle prove;

- bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento;
- definizione della forza della raccomandazione;
- formulazione della raccomandazione;
- implementazione e verifica di impatto.

La graduazione della qualità delle prove è indicata come segue:

- prove di qualità elevata;
- prove di qualità moderata;
- prove di qualità bassa;
- prove di qualità molto bassa.

Per la formulazione delle raccomandazioni, in accordo con la metodologia GRADE, sono state usate le seguenti espressioni standard:

- si deve utilizzare (raccomandazione positiva forte);
- si dovrebbe utilizzare (raccomandazione positiva debole);
- non si dovrebbe utilizzare (raccomandazione negativa debole);
- non si deve utilizzare (raccomandazione negativa forte);

Nella Tabella III sono state riportate le raccomandazioni più significative fornite dalla LG.

Di seguito riportiamo gli aspetti salienti delle parti riguardanti la diagnosi, la terapia e la prevenzione. Le LG complete, comprensive dei risultati della ricerca bibliografica e delle griglie di valutazione dei lavori sono disponibili sul sito della SIP ([www.sip.it](http://www.sip.it)).

## DIAGNOSI

La diagnosi certa di OMA è fondamentale per poter impostare un corretto iter terapeutico e si basa su sintomi clinici e reperti otoscopici. La letteratura internazionale segnala, tuttavia, l'alto numero di errori diagnostici e come l'otite media effusiva (OME) continui a essere erroneamente diagnosticata come OMA con conseguente utilizzo scorretto degli antibiotici. Inoltre, non esistono in letteratura degli score validati per definire la gravità dell'episodio di OMA che includano sia sintomi che segni otoscopici. Nell'aggiornamento delle LG è stata quindi sottolineata la necessità di una corretta formazione per la diagnosi di OMA ed è stato introdotto un nuovo score italiano per la definizione di gravità dell'episodio, semplice e di rapido utilizzo che tenga conto sia dei sintomi clinici che dei segni otoscopici.

## TABELLA III.

### Principali raccomandazioni.

Raccomandazioni
<p><b>Diagnosi</b></p> <p>La diagnosi di OMA deve essere effettuata solamente in presenza del riscontro contemporaneo di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti;</li> <li>• membrana timpanica con segni evidenti di flogosi;</li> <li>• presenza di essudato nella cassa timpanica.</li> </ul> <p>Anche la sola presenza di otorrea, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA (<b><i>raccomandazione positiva forte</i></b>)</p> <p>La gravità dell'episodio può essere stabilita sulla base di un punteggio clinico. In ogni caso dovrebbero essere valutati la presenza e il grado di segni e sintomi (quali febbre, dolore, irritabilità, iperemia, estroflessione e mobilità della membrana timpanica, otorrea) (<b><i>raccomandazione positiva debole</i></b>)</p> <p>Per effettuare diagnosi di OMA è raccomandata la ricerca di eventuale essudato nell'orecchio medio. Lo strumento ottimale è l'otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte alle caratteristiche anatomiche del CUE del bambino e non colorato (<b><i>raccomandazione positiva forte</i></b>)</p> <p>In assenza dell'otoscopio pneumatico, il pediatra dovrebbe avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e di impedenzometro, oppure in caso di dubbio diagnostico dovrà rivalutare il paziente entro 48 ore per definire la diagnosi (<b><i>raccomandazione positiva debole</i></b>)</p>
<p><b>Terapia</b></p> <p>Il trattamento cardine dell'otalgia deve essere effettuato con somministrazione di antidolorifici a dosaggio adeguato per via sistemica (<b><i>raccomandazione positiva forte</i></b>)</p> <p>La terapia antibiotica immediata è raccomandata sempre nei bambini con otorrea, complicanze intracraniche, storia di ricorrenza e nei bambini con OMA di età inferiore ai 6 mesi. Nei bambini fra 6 mesi e 2 anni la terapia antibiotica immediata è raccomandata in tutte le forme di OMA bilaterale (lieve e grave) e nella monolaterale (lieve e grave); la terapia antibiotica immediata è raccomandata inoltre nei bambini di età superiore ai 2 anni con forma bilaterale grave (<b><i>per la forza delle raccomandazioni vedere Tabella V</i></b>)</p> <p>La vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA monolaterale lieve, monolaterale grave e bilaterale lieve (<b><i>per la forza delle raccomandazioni vedere Tabella V</i></b>)</p>
<p><b>Prevenzione</b></p> <p>Il posizionamento di tubi timpanostomici può essere effettuato in casi selezionati di OMA ricorrente che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive (<b><i>raccomandazione positiva debole</i></b>)</p> <p>La profilassi antibiotica non è raccomandata nella prevenzione di OMA ricorrente tranne in casi selezionati (<b><i>raccomandazione negativa debole</i></b>)</p>

È possibile porre diagnosi di OMA qualora si riscontri evidente flogosi della membrana timpanica associata alla presenza di essudato nella cassa, con sintomatologia insorta acutamente (nelle 48 ore precedenti).

L'otoscopio pneumatico rimane lo strumento ottimale per la diagnosi, sebbene ancora il suo utilizzo sia limitato nella pratica clinica italiana: esso, infatti, permette di identificare la presenza di essudato in cassa timpanica mediante la visualizzazione di assente/fortemente limitata mobilità della membrana. In assenza di tale strumento il pediatra potrà fare diagnosi certa di OMA solamente in caso di otorrea, oppure di estroflessione marcata associata a flogosi della membrana timpanica insorte acutamente oppure dovrà avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e dell'impedenzometro. Il concetto di gravità della sintomatologia di OMA è tuttora poco chiaro in letteratura, essendo disponibili diverse e non sovrapponibili definizioni; cionondimeno, la definizione adottata per indicare la gravità di OMA è particolarmente importante in quanto è uno dei criteri utilizzati per stabilire l'approccio terapeutico. L'utilizzo di uno score clinico a tale scopo non è sempre agevole, ma rappresenta un sistema utile per identificare e uniformare la gradazione degli elementi clinici necessari per la diagnosi. Dal momento che la diagnosi di OMA si basa sulla verifica della contemporanea presenza degli elementi caratteristici (sintomi clinici e segni otoscopici), il *panel* ha ritenuto utile proporre uno score di gravità di semplice e rapido utilizzo che tenga conto di queste componenti (Tab. IV).

## TERAPIA

L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è ancora oggi un problema di estrema rilevanza. In varie revisioni sistematiche viene dimostrato come in paesi quali Stati Uniti, Svezia, Inghilterra, Francia, Spagna e Italia, la stesura delle LG abbia permesso la riduzione fino al 12% delle prescrizioni antibiotiche errate e un incremento del 58% della correttezza della prescrizione antibiotica in termini di molecola e dosaggio impiegati<sup>1</sup>.

Già nelle precedenti LG italiane e nelle più recenti americane, veniva evidenziata la possibilità di eseguire la vigile attesa (strategia che prevede di osservare l'anda-

## TABELLA IV.

Score Italiano di Gravità dell'episodio di OMA; l'episodio di OMA viene definito grave in caso di un punteggio  $\geq 4$ .

Temperatura corporea ascellare	
• < 38,0 °C	0
• 38,0-38,9 °C	1
• $\geq 39,0$ °C	2
Compromissione condizioni generali	
• Assente	0
• Presente	4
Otalgia	
• Lieve/moderata	0
• Intensa e/o pianto inconsolabile	2
Iperemia della membrana timpanica	
• Lieve/moderata	0
• Intensa	2
Estroflessione della membrana timpanica	
• Lieve/moderata	1
• Marcata	4

mento clinico del bambino con OMA durante le prime 48-72 ore, trattando esclusivamente i sintomi, senza intraprendere una terapia antibiotica immediata) nei bambini di età inferiore ai 2 anni con OMA monolaterale lieve in relazione ai risultati della metanalisi su dati individuali di Rovers del 2006<sup>2</sup>; due RCT di ottima qualità pubblicati successivamente<sup>3,4</sup> mostravano, tuttavia, come in questi di bambini il rischio di fallimento terapeutico fosse maggiore nel gruppo che aveva assunto il placebo rispetto alla terapia antibiotica. Alla luce di queste evidenze, il *panel* ha concluso per indicare la terapia antibiotica immediata anche nei bambini di età < 24 mesi con OMA monolaterale lieve. Per i bambini di età > 24 mesi, il *panel* ha discusso i risultati della revisione sistematica *Cochrane*<sup>5</sup> che mostrano la possibilità di eseguire con sicurezza ed efficacia la vigile attesa nella forma di OMA monolaterale grave. Tuttavia, è stato sottolineato come in alcuni casi di OMA particolarmente grave, potrebbe essere preferibile il trattamento antibiotico immediato; pertanto è stato deciso di ammettere l'esecuzione della vigile attesa come suggeriscono le evidenze scientifiche con raccomandazione positiva debole.

L'antibiotico di prima linea raccomandato è l'amoxicillina ad alte dosi divisa in 3 somministrazioni, e l'amoxicillina + acido clavulanico (80-90 mg/kg/die calcolata su

**TABELLA V.**

Sintesi strategia terapeutica OMA non complicata (cioè in assenza di otorrea, complicanze intracraniche o ricorrenza).

Lateralità	Bilaterale		Monolaterale	
	Grave	Lieve	Grave	Lieve
Età < 6 mesi	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)
Età 6-24 mesi	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva debole)
Età > 24 mesi	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Vigile attesa (raccomandazione positiva forte)	Vigile attesa (raccomandazione positiva debole)	Vigile attesa (raccomandazione positiva forte)

amoxicillina) in caso di OMA con sintomi gravi, otorrea, congiuntivite purulenta o in coloro che presentano fattori di rischio per patogeni resistenti: terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti, storia di OMAR (otite media acuta ricorrente) non responsiva ad amoxicillina, frequenza di comunità infantile, mancata vaccinazione antipneumococcica, provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di isolamento di batteri resistenti.

Nella Tabella V viene riportata la sintesi della strategia terapeutica per l'episodio di OMA.

Non si deve dimenticare infine che l'otalgia è parte integrante della definizione di OMA, e che pertanto la gestione terapeutica di OMA debba prevedere la valutazione e la cura del dolore. Il trattamento del dolore, specialmente durante le prime 24 ore, deve essere attuato indipendentemente dalla scelta di eseguire la terapia antibiotica o la vigile attesa, e si avvale di analgesici sistemici a dosaggio adeguato. Sono invece disponibili scarse evidenze scientifiche riguardanti l'uso di soluzioni antidolorifiche topiche o preparati a base di estratti naturali.

**PREVENZIONE**

Nelle nuove LG è disponibile un capitolo specifico per la prevenzione di OMA. Viene confermata l'importanza dell'eliminazione dei fattori di rischio (esposizione fumo passivo, inquinamento ambientale, uso del succhiotto, obesità, limitazione frequenza comunità

infantile) e la promozione di allattamento materno e misure igieniche (lavaggi nasali). L'utilizzo di terapie complementari, prebiotici, xilitolo, vitamina D non è raccomandato. L'importanza della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione di OMA viene ribadita non soltanto per la prevenzione del primo episodio di OMA ma anche per le ricorrenze. In casi selezionati di OMAR che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive, è possibile il posizionamento di tubi timpanostomici con raccomandazione positiva debole; la profilassi antibiotica non è invece raccomandata, considerando il numero limitato di eventi di OMA evitati sul lungo periodo, il rischio di eventi avversi e la possibilità di selezionare batteri resistenti.

**Bibliografia essenziale**

- Deniz Y, van Uum RT, de Hoog MLA, et al. *Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review*. Arch Dis Child 2018;103:597-602.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CI. *Antibiotics for acute otitis media: a metaanalysis with individual patient data*. Lancet 2006;368:1429-35.
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. *Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age*. N Engl J Med 2011;364:105-15.
- Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. *A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media*. N Engl J Med 2011;364:116-26.
- Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. *Antibiotics for acute otitis media in children*. Cochrane Database Syst Rev 2015;(6):CD000219.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

Mattia Doria<sup>1</sup>, Domenico Careddu<sup>1</sup>,  
Flavia Ceschin<sup>1</sup>, Maria Libranti<sup>1</sup>,  
Valentina Perelli<sup>2</sup>, Monica Pierattelli<sup>1</sup>,  
Elena Chiappini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pediatra di Famiglia, Federazione Italiana Medici Pediatri; <sup>2</sup> Psicologa-psicoterapeuta, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa; <sup>3</sup> SOD Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

# Comprendere il *discomfort* per il trattamento appropriato della febbre



## PREMESSA

Pur essendo disponibili linee guida nazionali e internazionali sulla gestione della febbre in età pediatrica e adolescenziale, persistono alcune pratiche inappropriate sia da parte dei genitori e di chi si occupa del bambino (*caregivers*) sia da parte degli operatori sanitari sia dei farmacisti. Lo sforzo di gestire la febbre con il preminente obbiettivo di riportare il bambino a una condizione di normotermia può condurre alla scelta di farmaci inappropriati per la gestione del sintomo, come i cortisonici, oppure alla combinazione od alternanza di trattamenti antipiretici non necessari. Da oltre 35 anni si è diffuso il concetto di *fever-phobia* per descrivere l'ansia nei confronti della febbre che in parte è causata dalla sovrabbondante e persistente diffusione, aumentata anche dall'utilizzo dei social media, di informazioni non basate su evidenze scientifiche. È sempre importante, quindi, che il Pediatra continui a fornire un'adeguata informazione ai genitori per valutare la comparsa di segni e sintomi di un'eventuale patologia severa sottostante e per indagare lo stato di malessere del bambino piuttosto che concentrarsi solo sul grado della temperatura.

Le linee guida, infatti, suggeriscono di trattare il paziente febbrile soltanto in caso di *discomfort* (malessere); tuttavia, non essendo presente in letteratura una definizione chiara e univoca di *discomfort*, l'approccio al paziente febbrile si è sempre concentrato principalmente sull'abbassamento della temperatura corporea.

Ecco perché un chiarimento delle dimensioni del disagio del bambino febbrile e degli strumenti utili a valutarlo aiuterebbe a rendere operativa la raccomandazione secondo la quale è opportuno che sia il malessere associato alla febbre a guidare la necessità di un trattamento con antipiretico<sup>1</sup>.

## OBBIETTIVO

Obiettivo di questo "expert opinion paper" è condividere una definizione di *discomfort* e un metodo per valutarlo, utile per migliorare la gestione nel bambino febbrile e per promuovere l'adesione alle linee guida da parte di sanitari e *caregivers*.

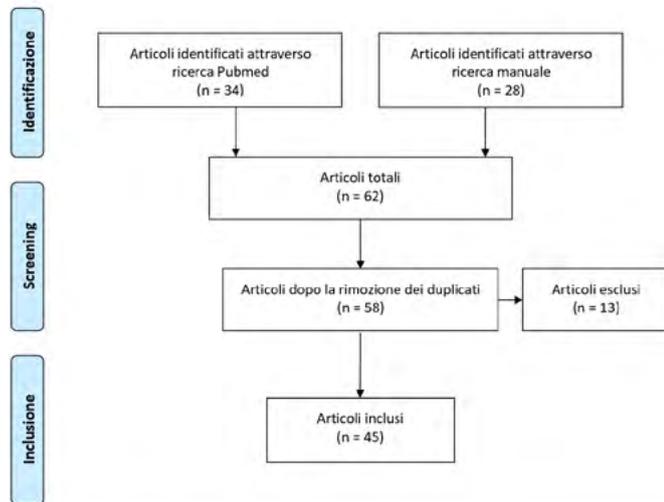
## METODI

Per affrontare la tematica in oggetto che ha come *target* principale l'Assistenza Primaria (*Primary Health Care*), è stata utilizzata la metodologia della *narrative literature review*. Dunque, per realizzare il seguente lavoro, è stata condotta una ricerca all'interno della principale banca dati di medicina e scienze affini, Pubmed, utilizzando la seguente stringa di ricerca:

*fever*[MeSH Terms] AND *children*[MeSH Terms] AND *discomfort*[Title/Abstract] AND ("2000/01/01"[PDat]: "2019/06/24"[PDat]) AND (*English*[lang] OR *Italian*[lang])

Parallelamente è stata effettuata anche una ricerca manuale.

Sono stati applicati filtri specifici alla ricerca: pubblica-

**Figura 1.****Albero della selezione delle evidenze scientifiche.**

zioni degli ultimi 19 anni, in lingua inglese o italiana, che comprendessero solo soggetti di età compresa tra i 3 mesi e i 18 anni. Si è deciso di escludere la popolazione 0-3 mesi poiché, in caso di febbre, in questa fascia di età è consigliabile uno stretto monitoraggio del paziente e l'eventuale valutazione in *setting* ospedaliero.

Vengono altresì esclusi gli articoli riguardanti comorbidità quali tumori, patologie cardiovascolari, immunodeficienza, interventi chirurgici e post-operatorio, patologie nefro-epatiche, febbre tifoide, tonsillectomia. I risultati della nostra ricerca hanno condotto a 45 articoli coerenti con i criteri di inclusione ed esclusione, le cui caratteristiche vengono specificate nell'**Allegato A**.

## DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La febbre è il sintomo più comune in Pediatria, rappresentando la principale causa di *triage* telefonico e la ragione di oltre il 30% di tutte le visite pediatriche<sup>2</sup>.

La febbre è definita come un incremento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti di normalità che, per le linee guida italiane e in accordo alla definizione pratica fornita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), equivale a una temperatura compresa tra 36,5 e 37,5°C misurata a livello ascellare<sup>3</sup>. Benché sia ben acquisito il concetto che l'aumento

della temperatura corporea rappresenti un meccanismo fisiologico e benefico per contrastare le infezioni, che ne sono la causa più frequente in età pediatrica, l'alterata percezione del "rischio" correlato alla febbre continua a persistere nell'opinione comune e coinvolge non solo genitori/*caregivers*, ma anche medici, farmacisti e operatori sanitari.

La preoccupazione per un aumento della temperatura nel bambino può essere comprensibile in funzione del fatto che essa potrebbe essere, anche solo potenzialmente, il segno di una patologia grave; l'ansia eccessiva in presenza di un rialzo termico, tuttavia, è ingiustificata e controproducente e rischia di determinare ulteriore stress nel bambino sottoposto a misurazioni ravvicinate della temperatura e di comportare un intervento terapeutico non necessario, inappropriato e talvolta rischioso per la salute (aumento degli effetti collaterali).

Sono numerosi gli studi che rivelano come il fenomeno della "fever-phobia" sia la reale guida ansiogena responsabile di comportamenti errati<sup>1</sup> e il principale ostacolo all'applicazione delle raccomandazioni delle linee guida<sup>3</sup>. La fobia della febbre è, peraltro, un problema comune a livello internazionale, indipendente dal tipo di organizzazione dei sistemi sanitari e dalla tipologia dell'assistenza erogata, ed è un argomento che tutti i Pediatri, in ogni parte del mondo, affrontano in maniera crescente nonostante le evidenze oramai disponibili sull'argomento. Seppure negli anni le conoscenze sulla gestione del bambino con febbre siano migliorate, i comportamenti continuano a conformarsi assai poco alle linee guida: molti genitori/*caregivers* continuano a utilizzare i tradizionali mezzi fisici e a somministrare farmaci antipiretici con indicazioni e posologia inappropriate<sup>2</sup>; d'altro canto, la mancanza di indicazioni universalmente condivise dalle comunità scientifiche, favorisce la diffusione, anche tra gli operatori sanitari, di pratiche discrepanti rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida<sup>2</sup>.

Per esempio, sebbene le linee guida italiane ne sconsiglino l'uso, in letteratura non vi è unanime accordo sull'utilizzo dei mezzi fisici per abbassare la febbre<sup>4</sup>. Spugnature con acqua o alcool, immersioni in acqua fredda, clisteri freddi o applicazione di borse di ghiac-

cio, non agendo sul set point ipotalamico, riducono solo temporaneamente e modestamente la temperatura ( $-0,2^{\circ}\text{C}$ ) a fronte di un rischio di effetti collaterali anche gravi (irritabilità, pianto, aumento paradossale della temperatura corporea, brividi scuotenti, ipoglicemia, coma o decesso per uso di alcool etilico o isopropilico) <sup>5</sup>; tali metodiche rappresentano tuttavia pratiche ancora molto diffuse, spesso finalizzate al contenimento dell'ansia del genitore o dell'operatore.

Per questo nasce l'esigenza universale di una comunicazione forte, univoca e coerente sulla gestione del bambino con febbre <sup>6-8</sup>; sono necessari programmi educativi puntuali focalizzati sull'importanza di considerare la febbre come meccanismo filogeneticamente adattativo e che aiutino a definire e identificare sintomi e segni di oggettiva pericolosità, distinguendoli da quelli meno significativi, spostando l'attenzione dall'entità del rialzo febbrile all'effettivo malessere del bambino. Una corretta informazione deve raggiungere chiunque si occupi di bambini, ovvero medici, operatori sanitari, farmacisti, insegnanti, genitori e *caregivers* in generale, passando dall'obiettivo ansiogeno di raggiungere la normotermia a quello di una gestione adeguata e razionale della condizione generale e del comfort del bambino.

Poiché è noto che i comportamenti e le credenze dei genitori possono essere notevolmente influenzati dall'atteggiamento dei Pediatri, diventano fondamentali gli interventi educativi finalizzati alla corretta gestione del bambino febbrile attuati precocemente nel *setting* di assistenza primaria <sup>9</sup>.

## IL DISCOMFORT NEL BAMBINO CON FEBBRE

Le linee guida sulla gestione della febbre (Canada, Francia, USA, UK, Italia, OMS) concordano sulla necessità e sull'importanza di valutare il livello di *discomfort* che deve essere considerato l'unico vero razionale della farmacoterapia sintomatica.

Non esiste, tuttavia, in letteratura una chiara descrizione di tale stato e l'esperienza clinica mette in luce che il grado di malessere negli stati di malattia, e in particolare quelli febbrili, può variare molto nella sua espressività e intensità, da livelli modesti di disagio a marcato senso di malessere. Un recente studio mostra

che le variazioni comportamentali nel bambino sono indipendenti dall'aumento del valore della temperatura corporea e che alcuni bambini continuano normalmente a giocare come sempre o manifestano solo una lieve stanchezza anche con temperature molto elevate, mentre altri mostrano esternazioni più importanti di disagio con rialzi termici più modesti <sup>10</sup>.

Gli studi presenti in letteratura non permettono di individuare una definizione univoca di *discomfort*, poiché i parametri presi in considerazione e gli ambiti in cui vengono studiati sono molto variabili; la maggior parte della produzione scientifica prende in considerazione aspetti "generici", come il nervosismo, il fastidio, il dolore, la paura, la noia, la stanchezza <sup>11</sup> o si riferisce a funzioni di base come il sonno, l'alimentazione e il livello di attività <sup>12</sup>. Altri Autori individuano anche elementi come la mancanza di iniziativa o di vivacità, la presenza di disturbi dell'umore, il lamento fino al pianto inconsolabile o la riduzione delle relazioni sociali e la perdita generale di interesse <sup>13-20</sup>.

Quasi tutti gli studi esaminati utilizzano informazioni raccolte dai genitori, mentre sono relativamente pochi i tentativi di costruzione di scale osservative per la valutazione oggettiva del *discomfort*, che invece viene incluso come parametro all'interno di lavori sulla valutazione del dolore nel bambino in condizioni cliniche complesse (malattie oncologiche, croniche, condizioni acute che richiedono ospedalizzazione o indagini procedurali invasive) <sup>11</sup>. In un solo lavoro <sup>10</sup> sono stati studiati i cambiamenti comportamentali nel bambino con febbre, cercando di individuare le componenti cliniche e la loro relazione con la febbre.

Inoltre, gli studi incentrati sulla febbre nel bambino si sono occupati del *discomfort* prevalentemente in relazione alle modalità di intervento e cura senza averne fornito una definizione univoca.

Certamente una valutazione quantitativa del malessere è più complessa rispetto alla rilevazione della temperatura corporea; la stima e definizione del malessere del bambino con febbre può non essere semplice, sia per la mancanza di riferimenti chiari e definiti, sia per il rischio di un'interpretazione eccessivamente soggettiva e poco affidabile su cui potrebbe inserirsi anche un'asimmetria informativa nel rapporto medico-paziente.

Gli studi in ambito della psicologia dello sviluppo possono offrire alcuni riferimenti per individuare e definire il livello di malessere espresso da un bambino in caso di stato febbrile. Condivisione generale è che i segnali aspecifici di distress più frequenti nel bambino riguardino:

- cambiamenti sul piano comportamentale;
- cambiamenti dell'umore;
- alterazioni del ritmo sonno-veglia, dell'alimentazione, del livello di attività, degli interessi, del gioco;
- comparsa di manifestazioni di irritabilità e agitazione, lamentele, pianto;
- ritiro o disfunzionalità nelle modalità di interazione sociale.

Ciò che davvero è rilevante per valutare situazioni di disagio è tuttavia un sostanziale cambiamento del funzionamento abituale del bambino, sia rispetto alle tappe di sviluppo tipico che in relazione alle caratteristiche individuali e temperamentali <sup>21</sup>.

Le modalità con cui un bambino manifesta il proprio disagio sono legate a diversi fattori che vanno tenuti in considerazione nella valutazione soggettiva: età, sesso, livello di sviluppo cognitivo, cultura di appartenenza, paura, credenze e rappresentazione della malattia, vissuti emotivi, personalità, componenti familiari, ambiente in cui vive e la reazione del contesto al suo *discomfort*. Esistono, inoltre, differenze individuali dovute alla diversa sensibilità e al diverso temperamento e, in presenza di una sintomatologia dolorosa associata a febbre, è d'obbligo considerare le variazioni dei vissuti emotivi, i processi mentali e le manifestazioni comportamentali messe in atto da ciascun individuo. Nei bambini più piccoli è più difficile individuare i sintomi del malessere, in quanto si osserva un'oggettiva difficoltà nel comunicare un disagio (perché in età preverbale o perché meno in grado di indicare le proprie sensazioni) ed è, quindi, necessario interpretare segnali più macroscopici e generali, per lo più di tipo comportamentale, quali ad esempio l'irritabilità, la riduzione dell'attività o iperattività, la riduzione dell'appetito, le alterazioni del ritmo sonno-veglia. Nel bambino in età scolare, nel quale è più semplice identificare alcuni elementi clinici, quali il dolore muscoloscheletrico diffuso o la cefalea che accompagnano spesso il rialzo febbrile,

non vanno sottovalutati vissuti emotivi o paure correlate alla malattia che possono interferire con la segnalazione dei sintomi (minimizzazione o esagerazione del disagio o del dolore, paura di essere medicalizzato). La famiglia ha poi un'influenza notevole sulla manifestazione e valutazione del disagio del bambino. Fattori rilevanti nella lettura del disagio del bambino possono essere legati a fattori socioculturali, ma possono intervenire nell'interpretazione del malessere anche la storia familiare e clinica, i bisogni e le paure dei genitori, aspetti emotivi, lo stile di *coping* familiare, la rappresentazione della malattia ed infine la qualità della relazione medico-paziente.

Partendo da queste considerazioni appare importante definire che cosa si intenda per *discomfort* del bambino febbrile in senso descrittivo e operativo e valutare se possa rappresentare un'entità misurabile attraverso uno strumento sintetico, pratico, con un linguaggio sufficientemente comunicativo che possa essere utilizzato dai Pediatri e compreso dai genitori e dai *caregivers*. In questo contesto occorre tener presente che va differenziata la ricerca dei segnali di *discomfort*, finalizzata alla gestione della febbre, da quella dei sintomi specifici che attengono, invece, al processo di riconoscimento della causa della febbre e determinano l'orientamento clinico e l'intervento terapeutico specifico, al fine di garantire un percorso clinico adeguato e una precoce identificazione di situazioni di emergenza. Cefalea e artromialgie, in quanto espressioni di dolore, seguiranno uno specifico percorso di gestione, indipendentemente dalla correlazione a uno stato febbrile. È altresì importante lo sviluppo di un approccio che eviti il rischio di medicalizzare eccessivamente il *discomfort*.

Tenendo conto dell'evidenza clinica e degli studi presenti in letteratura si possono isolare alcuni indicatori comportamentali rilevanti e tipici, valutabili in senso generale e facilmente identificabili nei termini di una variazione significativa delle normali abitudini del bambino, partendo dalle informazioni che si possono raccogliere dai *caregivers*.

Dunque, macroscopicamente appare utile considerare innanzitutto parametri quali la variazione del ritmo sonno-veglia, la variazione dell'appetito, dell'attività motoria, del tono dell'umore, delle abitudini quotidiane

TABELLA I.

Segnali di malessere del bambino febbrile.

Segnali di malessere	Variazioni del ritmo sonno-veglia	Fase di sonno ritardata
		Fase di sonno anticipata
		Risvegli notturni
	Variazioni dell'appetito	Mangia di meno
		Non assume liquidi
	Variazione dell'attività motoria	Irrequietezza
		Agitazione
		Debolezza
		Affaticamento
	Variazione del tono dell'umore	Irritabilità
		Rabbia
		Pianto
	Variazione nelle abitudini quotidiane	Non gioca
		Non mostra interessi
		Ricerca di conforto
		Non collaborativo
	Variazione dell'espressione del volto	Cambiamento sguardo
		Denti serrati
		Labbra arricciate
		Fronte corrugata
Pallore/cambiamento colorito		
Altri segnali	Tachipnea	
	Brividi	
	Dolenzie diffuse	

e altri segnali; ciascuna dimensione può comprendere diverse ulteriori valutazioni, che possono favorire la comunicazione con i *caregivers*.

A tal scopo, viene di seguito proposta una tabella (Tab. I) utile nella pratica clinica per il riconoscimento dei segnali di malessere.

Il miglioramento della capacità dei genitori e *caregivers* nel riconoscimento e nel monitoraggio dei segnali di malessere può permettere una migliore gestione della febbre raggiungendo il duplice obiettivo di salvaguardarne la sua natura benefica evitando trattamenti inappropriati o non necessari e di intervenire, quindi, solo in caso di malessere poco governabile dai sistemi di accudimento familiare.

## USO RAZIONALE DEGLI ANTIPIRETICI

Nonostante i pochi dati specifici di letteratura a riguardo del trattamento dello stato di *discomfort* del bambino con febbre<sup>22-24</sup>, il paracetamolo appare lo strumento farmacologico maggiormente indicato e raccomandato, sia in termini di sicurezza ed efficacia, sia in quanto in grado di ridurre il disagio del bambino, portando a un miglioramento sintomatico precoce in corso di malattia febbrile.

In uno studio randomizzato condotto in doppio cieco e controllato verso placebo è stata valutata la sua efficacia in 210 bambini (6 mesi-6 anni) con febbre associata a infezione non complicata delle vie aeree superiori. L'assunzione di 15 mg/kg di paracetamolo ha determinato un miglioramento del comfort del paziente ( $p < 0,001$ ). Dopo 6 ore dal trattamento sono migliorati lo stato di attività (60%), l'allerta (58%), l'umore (36%), l'appetito (20%) e l'assunzione di liquidi (22%) ( $p < 0,001$ )<sup>22</sup>.

Paracetamolo e ibuprofene sono attualmente gli unici farmaci raccomandati per il trattamento della febbre in età pediatrica. Paracetamolo è il principio attivo di riferimento per l'età pediatrica per la gestione del sintomo febbre, nonché l'unico indicato fin dalla nascita. Ibuprofene è indicato a partire dai 3 mesi d'età.

Numerosi studi confermano l'efficacia dei due antipiretici, se utilizzati alle dosi corrette<sup>2</sup>.

L'aggiornamento 2016 delle linee guida della Società Italiana di Pediatria per un'ottimale gestione della febbre in età pediatrica, raccomanda la somministrazione di paracetamolo alla dose di 15 mg/kg ogni 6 ore fino a un massimo di 60 mg/kg/die. Nel neonato e nel lattante fino a 3 mesi è appropriato un dosaggio prossimo ai 10 mg/kg/dose, fino a un massimo di 40 mg/kg/die. Le stesse linee guida raccomandano, qualora venga utilizzato ibuprofene, un dosaggio di 10 mg/kg/dose fino a 3 somministrazioni al giorno (dosaggio terapeutico 20-30 mg/kg/die).

In uno studio di confronto tra i due farmaci<sup>18</sup> alle dosi raccomandate dalle linee guida, ovvero ibuprofene alla dose di 10 mg/kg/dose e paracetamolo alla dose di 15 mg/kg/dose, è stata osservata equivalente efficacia e tollerabilità.

È da notare, tuttavia, che recentemente l'Agenzia

Francese per la Sicurezza dei Medicinali (*Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des Produits de Santé*) ha condotto un'indagine di farmacovigilanza in relazione all'aumento di segnalazioni di gravi complicanze infettive a seguito dell'assunzione di ibuprofene e ketoprofene usati per il trattamento della febbre o del dolore in età pediatrica. Per tale motivo, a fronte del rischio di complicanze infettive associate all'uso dei FANS, l'ANSM consiglia a *caregivers* e operatori sanitari di favorire l'uso di paracetamolo<sup>25</sup>. Peraltro, già nel 2010 il *working group* pediatrico AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) aveva raccomandato cautela sull'uso dei FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) nei bambini a causa del rischio di tossicità (trattamenti farmacologici, vomito, stato di disidratazione); è raccomandata cautela in casi di grave insufficienza epatica o renale o in soggetti con malnutrizione grave. La pratica dell'uso combinato o alternato di antipiretici è, inoltre, ancora oggetto di discussione e spesso abusata: le linee guida italiane sconsigliano l'utilizzo abbinato di paracetamolo e ibuprofene a causa della scarsità degli studi disponibili a riguardo, della mancanza di dati sulla sicurezza dell'uso in combinazione o alternato<sup>26</sup> e dello scarso vantaggio clinico potenzialmente ottenibile. Inoltre, l'indicazione all'uso combinato e alternato può aumentare la preoccupazione del genitore senza tradursi in un reale vantaggio per il bambino.

Il paracetamolo rimane, dunque, l'antipiretico di fiducia dei *caregivers* e dei pediatri italiani: i risultati di una *survey* condotta nel 2012 indica il paracetamolo come prima scelta per la gestione della febbre da parte dei pediatri italiani (98,3%), preferenzialmente per via orale<sup>27</sup>. Questo dato è stato confermato da un'indagine più recente, in cui l'82,3% dei *responders* (Pediatri di famiglia, ospedalieri e *caregivers*) ha ritenuto il paracetamolo orale come il farmaco di prima linea per la gestione della febbre, motivando la scelta con la migliore tollerabilità rispetto ad ibuprofene a parità di efficacia<sup>28</sup>.

## CONCLUSIONI

Le linee guida sulla gestione della febbre in età evolutiva suggeriscono di trattare il paziente febbrile soltanto in caso di *discomfort* (malessere). Tuttavia, non essendo

presente in letteratura una definizione chiara e univoca di *discomfort*, l'approccio prevalente al paziente febbrile è ancora orientato a perseguire principalmente l'obiettivo di abbassare la temperatura con la somministrazione dell'antipiretico oltre un determinato *cut-off*. Benché sia stato ben recepito il concetto che l'aumento della temperatura corporea rappresenta un meccanismo fisiologico e benefico per contrastare le infezioni, che ne sono la causa più frequente in età pediatrica, l'alterata percezione del "rischio" correlato alla febbre continua a persistere nell'opinione comune e coinvolge non solo genitori/*caregivers*, ma anche medici, farmacisti e operatori sanitari.

Gli studi presenti in letteratura non permettono di individuare una definizione univoca di *discomfort*, poiché i parametri presi in considerazione e gli ambiti in cui vengono studiati sono molto variabili.

Ciò che davvero è rilevante per valutare situazioni di disagio è tuttavia un sostanziale cambiamento del funzionamento abituale del bambino, sia rispetto alle tappe di sviluppo tipico, che in relazione alle caratteristiche individuali e temperamentali.

Tenendo conto dell'evidenza clinica e degli studi presenti in letteratura si possono isolare alcuni indicatori comportamentali rilevanti e tipici, valutabili in senso generale e facilmente identificabili nei termini di una variazione significativa delle normali abitudini del bambino, partendo dalle informazioni che si possono raccogliere dai *caregivers*.

Dunque, macroscopicamente appare utile considerare innanzitutto parametri quali la variazione del ritmo sonno-veglia, la variazione dell'appetito, dell'attività motoria, del tono dell'umore e delle abitudini quotidiane; ciascuna dimensione può comprendere diverse ulteriori valutazioni, che possono favorire la comunicazione con i *caregivers*.

È indispensabile un coinvolgimento operativo esteso (medici, farmacisti, operatori sanitari e *caregivers*) sull'obiettivo principale del trattamento della febbre del bambino, ovvero il sollievo dal malessere indotto dal rialzo febbrile e non l'abbassamento della temperatura corporea oltre un determinato *cut off*<sup>2</sup>.

Occorre sostenere i genitori e i *caregivers* nel ridurre la medicalizzazione dei sintomo/segno febbre ma al

tempo stesso nel non rischiare di medicalizzare i segni di malessere quando essi possano essere gestiti e contenuti da un adeguato stile di accudimento familiare evitando di investire nel farmaco quando non necessario.

## Bibliografia

- 1 Bertille N, Purssell E, Hjelm N, et al. *Symptomatic management of febrile illnesses in children: a systematic review and meta-analysis of parents' knowledge and behaviors and their evolution over time*. *Front Pediatr* 2018;6:279.
- 2 Chiappini E, Bortone B, Galli L, et al. *Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II*. *BMJ Open* 2017;7:e015404. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015404>.
- 3 Chiappini E. *La gestione della febbre in età pediatrica*. *Edit-Symposia Pediatria & Neonatologia* 2/2018.
- 4 Barberi S, Bona G, Capecchi E, et al. *La gestione di febbre e dolore in età pediatrica. Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra*. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2017;XII(Suppl):7-40. [www.sipps.it/pdf/editoriale/GestioneFebbreDolore.pdf](http://www.sipps.it/pdf/editoriale/GestioneFebbreDolore.pdf).
- 5 Meremikwu M, Oyo-Ita A. *Physical methods for treating fever in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004264.
- 6 Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al. *Risultati di un questionario distribuito a 644 genitori di bambini di età 0-6 anni di 12 scuole del comune di Lastra a Signa, marzo-giugno 2010*.
- 7 Choi AR, Kim JS. *Fever phobia: a survey of children's parents in a pediatric outpatient clinic*. *Child Health Nurs Res* 2014;20:113-22.
- 8 Spiers JA, Enarson MC, Ali S, et al. *Beliefs and expectations of canadian parents who bring febrile children for medical care*. *Pediatrics* 2012;130:e905. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2140>.
- 9 Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al. *Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children*. *BMC Pediatr* 2012;12:97. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-97>.
- 10 Corrad F, Copin C, Wollner A, et al. *Sickness behavior in febrile children is independent of the severity of fever. An observational, multicenter study*. *PLoS One* 2017;12:e0171670.
- 11 Staphorst M, Benninga M, Bisschoff M, et al. *The child's perspective on discomfort during medical research procedures: a descriptive study*. *BMJ Open* 2017;7:e016077.
- 12 Kanabar D. *A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever*. *Drugs* 2014;14:45-55.
- 13 Dantzer R, Kelley KW. *Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior*. *Brain Behav Immun* 2007;21:153-60.
- 14 Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, et al. *Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin*. *Lancet* 1991;337:591-4.
- 15 McIntyre J, Hull D. *Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever*. *Arch Dis Child* 1996;74:164-7.
- 16 Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, et al. *Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever*. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:367-71.
- 17 Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. *Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.
- 18 Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. *Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study*. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2205-11.
- 19 Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, et al. *Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children*. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:907-11.
- 20 Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. *Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial*. *BMJ* 2008;337:a130215.
- 21 Guarino A. *Psiconcologia dell'età evolutiva*. Ericson ed. 2006.
- 22 Gupta H, Shah D, Gupta P, et al. *Role of paracetamol in treatment of childhood Fever: a double-blind randomized placebo-controlled trial*. *Indian Pediatr* 2007;44:903-11.
- 23 Cranswick N, Coghlan D. *Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years*. *Am J Ther* 2000;7:135-41.
- 24 de Martino M, Chiarugi A. *Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management*. *Pain Ther* 2015;4:149-68. <https://doi.org/10.1007/s40122-015-0040-z>.
- 25 ANSM 2019 (Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des Produits de Santé). [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf).
- 26 Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, et al. *Prescribing controversies: an updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children*. *Front Pediatr* 2019;7:217. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00217>.
- 27 Chiappini E, D'Elia S, Mazzantini R, et al. *Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey*. *BMC Pediatr* 2013;13:210. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-210>.
- 28 Raffaelli G, Orenti A, Gambino M, et al. *Fever and pain management in childhood: healthcare providers' and parents' adherence to current recommendations*. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:pii:E499. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050499>.

## ALLEGATO A

## Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca Pubmed).

N.	Titolo	Autori	Rivista/anno di pubblicazione	Riferimenti	Incluso/escluso	Definizione di <i>discomfort</i> (inclusi)
1	Diagnostic accuracy of pediatric atypical appendicitis: Three case reports	Wang ZH, Ye J, Wang YS, et al.	Medicine (Baltimore) 2019	doi: 10.1097/MD.00000000000015006. PMID: 30921220	Escluso: appendicite	
2	Knowledge, attitudes and misconceptions of Italian healthcare professionals regarding fever management in children	Chiappini E, Cangelosi AM, Becherucci P, et al.	BMC Pediatr 2018	doi: 10.1186/s12887-018-1173-0. PMID: 29914424	Incluso	Pianto prolungato, irritabilità, attività ridotta, appetito ridotto, sonno disturbato
3	Principles, practices and knowledge of clinicians when assessing febrile children: a qualitative study in Kenya	Hoof AM, Ripp K, Ndenga B, et al.	Malar J 2017	doi: 10.1186/s12936-017-2021-7. PMID: 28931399	Escluso: malaria	
4	Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review	Narayan K, Cooper S, Morphet J, et al.	J Paediatr Child Health 2017	doi: 10.1111/jpc.13507. PMID: 28437025	Incluso	Qualsiasi dolore, irritabilità, pianto o stress osservati nei bambini
5	Sickness behavior in feverish children is independent of the severity of fever. An observational, multicenter study	Corrad F, Copin C, Wollner A, et al.	PLoS One 2017	doi: 10.1371/journal.pone.0171670. PMID: 28278190	Incluso	Tendenza a irritarsi, arrabbiarsi, lamentarsi, piangere, cambiare espressione facciale
6	A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in Children	Kanabar DJ.	Inflammopharmacology 2017	doi: 10.1007/s10787-016-0302-3. PMID: 28063133	Incluso	Tosse, raffreddore, mal d'orecchie, febbre
7	Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children	Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al.	J Pediatr 2017	doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.043. PMID: 27810155	Incluso	Febbre, reazioni locali, convulsioni febbrili
8	Healthcare professionals approach paediatric fever in significantly different ways and fever phobia is not just limited to parents	Martins M, Abecasis F	Acta Paediatr 2016	doi: 10.1111/apa.13406. PMID: 26998922	Incluso	Convulsioni, irritabilità, disidratazione
9	Cochrane in context: Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children	Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al.	Evid Based Child Health 2014	doi: 10.1002/ebch.1979. PMID: 25236310	Incluso	Febbre, sintomi associati a 24 e 48 ore, dolore
10	Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children	Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al.	Evid Based Child Health 2014	doi: 10.1002/ebch.1978. PMID: 25236309	Incluso	Dolore, sintomi associati alla febbre, stress, giorni lontani dall'asilo nido, attività ridotta, riduzione dell'appetito e sonno disturbato
11	A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever	Kanabar D.	Drugs R D 2014	doi: 10.1007/s40268-014-0052-x. PMID: 24916274	Incluso	Desiderio di mangiare o bere ridotto, sintomo e comportamento generale influenzato

(continua)

## Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca Pubmed) (segue).

N.	Titolo	Autori	Rivista/anno di pubblicazione	Riferimenti	Incluso/escluso	Definizione di <i>discomfort</i> (inclusi)
12	Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey	Chiappini E, D'Elcios S, Mazzantini R, et al.	BMC Pediatr 2013	doi: 10.1186/1471-2431-13-210. PMID: 24350822	Incluso	Malesere, irritabilità, pianto prolungato, segni di infezione
13	Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children	Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al.	Cochrane Database Syst Rev 2013	doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2. PMID: 24174375	Incluso	Ridotta attività, riduzione dell'appetito e sonno disturbato
14	Accuracy of tympanic and forehead thermometers in private paediatric practice	Teller J, Ragazzi M, Simonetti GD, Lava SA.	Acta Paediatr 2014	doi: 10.1111/apa.12464. PMID: 24127699	Escluso: <i>discomfort</i> inteso come piccolo disagio associato all'uso di termometri timpanici	
15	Clinical and laboratory features of viral hepatitis A in children	Blechová Z, Trojáněk M, Kynčl J, et al.	Wien KlinWochenschr 2013	doi: 10.1007/s00508-012-0316-9. PMID: 23358879	Escluso: epatite	
16	Pediatric urinary tract infection: does the evidence support aggressively pursuing the diagnosis?	Newman DH, Shreves AE, Runde DP	Ann Emerg Med 2013	doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.034. PMID: 23312370	Escluso: infezioni del tratto urinario	
17	Are temporal artery temperatures accurate enough to replace rectal temperature measurement in pediatric ED patients?	Reynolds M, Bonham L, Gueck M, et al.	J Emerg Nurs 2014	doi: 10.1016/j.jen.2012.07.007. PMID: 23142099	Escluso: <i>discomfort</i> inteso come disagio fisico e psicologico associato alla misurazione della temperatura rettale	
18	Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey	Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, et al.	Clin Ther 2012	doi: 10.1016/j.clinthera.2011.12.002. PMID: 22218087	Escluso: un questionario per descrivere la gestione dei bambini con la febbre; mancante la definizione di <i>discomfort</i>	
19	Performance of non-contact infrared thermometer for detecting febrile children in hospital and ambulatory settings	Chiappini E, Sollai S, Longhi R, et al.	J Clin Nurs 2011	doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03565.x. PMID: 21492277	Escluso: <i>discomfort</i> inteso come disagio associato al metodo di misurazione della temperatura	
20	Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines	Chiappini E, Principi N, Longhi R, et al.	Clin Ther 2009	doi: 10.1016/j.clinthera.2009.08.006. PMID: 19808142	Incluso	Pianto prolungato, irritabilità, riduzione dell'attività, riduzione dell'appetito e sonno disturbato
21	Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial	Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, et al.	Health Technol Assess 2009	doi: 10.3310/hta13270. PMID: 19454182	Incluso	Dolore, angoscia, pianto

(continua)

## Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca Pubmed) (segue).

N.	Titolo	Autori	Rivista/anno di pubblicazione	Riferimenti	Incluso/escluso	Definizione di <i>discomfort</i> (inclusi)
22	Comparative effectiveness of tepid sponging and antipyretic drug versus only antipyretic drug in the management of fever among children: a randomized controlled trial	Thomas S, Vijaykumar C, Naik R, et al.	Indian Pediatr 2009	PMID: 19242030	Incluso	Pianto, irrequietezza e irritabilità
23	Clinical and radiological features of generalized lymphangiomatosis	Wong CS, Chu TY.	Hong Kong Med J 2008	PMID: 18840914	Escluso: linfangiomatosi	
24	Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial	Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C, et al.	BMJ 2008	doi: 10.1136/bmj.a1490. PMID: 18782838	Incluso	Attività ridotta, appetito ridotto e sonno disturbato
25	Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial	Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al.	BMJ 2008	doi: 10.1136/bmj.a1302. PMID: 18765450	Incluso	Attività ridotta, appetito ridotto e sonno disturbato
26	Tepid sponging plus dipyrone versus dipyrone alone for reducing body temperature in febrile children	Alves JG, Almeida ND, Almeida CD.	Sao Paulo Med J 2008	PMID: 18553033	Incluso	Pianto, tremori, irritabilità
27	When the child has a fever	BMJ Group.	Drug Ther Bull 2008	doi: 10.1136/dtb.2008.03.0005. PMID: 18337462	Incluso	Mialgia o mal di testa
28	Hyper-reactive malarial splenomegaly: rare cause of pyrexia of unknown origin	Verma S, Aggarwal A.	Indian J Pediatr 2007	PMID: 17476089	Escluso: splenomegalia malarica	
29	'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers	Betz MG, Grunfeld AF.	Eur J Emerg Med 2006	PMID: 16679875	Incluso	Malessere, vomito
30	Childhood illnesses and the use of paracetamol (acetaminophen): a qualitative study of parents' management of common childhood illnesses	Lagerlöv P, Helseeth S, Holager T.	Fam Pract 2003	PMID: 14701898	Incluso	Dolore
31	Evidence on the use of paracetamol in febrile children	Russell FM, Shann F, Curtis N, et al.	Bull World Health Organ 2003	PMID: 12856055	Incluso	Condizioni dolorose
32	Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol	Oborilová A, Mayer J, Pospíšil Z, et al.	J Pain Symptom Manage 2002	PMID: 12551812	Escluso: pazienti oncologici	
33	Management of the child with fever	Robertson J.	Collegian 2002	PMID: 12054395	Escluso: comparazione dell'efficacia dell'uso combinato o singolo approccio di spugnature e paracetamolo	
34	Antipyretics in children	Chandra J, Bhatnagar SK	Indian J Pediatr 2002	PMID: 11876124	Escluso: raccomandazioni per il modo migliore per controllare la temperatura	

## Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca manuale).

N.	Titolo	Autori	Rivista, anno di pubblicazione	Riferimenti	Definizione di discomfort o motivo di inclusione
1	Fever phobia: a survey of children's parents in a pediatric outpatient clinic	Choi AR, Kim JS	Child Health Nurs Res 2014	doi: 10.1186/s12887-015-0475-8	Brividi, ipoglicemia, coma e morte
2	ANSM 2019 (Agence Nationale de Sécurité de Médicament et des Produits de Santé)	ANSM - Comité technique de pharmacovigilance	2019	<a href="https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf">https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf</a>	Segnalazioni di gravi complicanze infettive a seguito dell'assunzione di ibuprofene e ketoprofene usati per il trattamento della febbre o del dolore in età pediatrica
3	Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever	Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, et al.	Eur J Clin Pharmacol 1997	PMID: 9049576	Pianto, espressione facciale anormale, comportamento anormale del bambino
4	Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study	Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA	Curr Med Res Opin 2007	doi: 10.1185/030079907X223323	Comfort inteso come comportamento generale e grado di sollievo. Efficacia e tollerabilità equivalenti di ibuprofene (10 mg/kg) e paracetamolo (15 mg/kg) nei bambini con febbre
5	Symptomatic management of febrile illnesses in children: a systematic review and meta-analysis of parents' knowledge and behaviors and their evolution over time	Bertille N, Pursell E, Hjelm N, et al.	Front Pediatr 2018	doi: 10.3389/fped.2018.00279	<i>Fever-phobia</i>
6	La gestione di febbre e dolore in età pediatrica	Barberi S, Bona G, Capecchi E, et al.	Supplemento 2017;XIII(3)	<a href="https://www.sipps.it/pdf/editoriale/GestioneFebbreDolore.pdf">https://www.sipps.it/pdf/editoriale/GestioneFebbreDolore.pdf</a>	Gestione del bambino con febbre
7	Risultati di un questionario distribuito a 644 genitori di bambini di età 0-6 anni di 12 scuole del comune di Lastra a Signa	Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al.	2010		Gestione del bambino con febbre
8	Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children	Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al.	BMC Pediatr 2012	doi: 10.1186/1471-2431-12-97	Disidratazione e convulsioni
9	Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II	Chiappini E, Bortone B, Galli L, et al.	BMJ Open 2017	doi: 10.1136/bmjopen-2016-015404	Obiettivo principale del trattamento della febbre del bambino è il sollievo dal malessere indotto dal rialzo febbrile e non l'abbassamento della temperatura corporea

(continua)

## Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca manuale) (segue).

N.	Titolo	Autori	Rivista, anno di pubblicazione	Riferimenti	Definizione di discomfort o motivo di inclusione
10	La gestione della febbre in età pediatrica	Chiappini E	Edit-Symposia Pediatría & Neonatología 2/2018		Definizione della febbre come temperatura compresa tra 36,5 e 37,5°C misurata a livello ascellare
11	Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years	Cranswick N, Coghlan D	Am J Ther 2000	PMID: 11319581	Paracetamolo come trattamento di prima scelta per l'analgesia e l'antipireisi nei bambini
12	Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior	Dantzer R, Kelley KW	Brain Behav Immun 2007;21:153-60	doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.006	Perdita di appetito, sonnolenza, astinenza dalle normali attività sociali, febbre, dolori alle articolazioni e affaticamento
13	Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management	de Martino M, Chiarugi A	Pain Ther 2015;4:149-68	doi: 10.1007/s40122-015-0040-z. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26518691	Paracetamolo mostra un rischio inferiore di eventi avversi rispetto ai FANS ed è indicato per l'uso nei bambini di tutte le età
14	Psiconcologia dell'età evolutiva	Guarino A	Ericson ed. 2006	NA	Cambiamento del funzionamento abituale del bambino (tappe di sviluppo e caratteristiche individuali e temperamentali)
15	Role of paracetamol in treatment of childhood fever: a double-blind randomized placebo-controlled trial	Gupta H, Shah D, Gupta P, et al.	Indian Pediatr 2007	PMID: 18175843	Efficace effetto antipiretico di paracetamolo con rapido miglioramento dei sintomi nei bambini con malattia febbrile senza prolungamento della durata della febbre o eccessivi effetti avversi
16	Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin	Kramer MS, Naimark LE, Roberts-BraEuer R, et al	Lancet 1991	doi: 10.1016/0140-6736(91)91648-e	Prurito, ridotta attività, ridotta appetito
17	Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children	Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, et al	Clin Pediatr (Phila) 2008	doi: 10.1177/0009922808319967	Riduzione significativa della febbre con regime alternato di paracetamolo e ibuprofene
18	Physical methods for treating fever in children	Meremikwu M, Oyo-lta A	Cochrane Database Syst Rev 2003	PubMed PMID: 12804512	Riduzione della temperatura mediante mezzi fisici

(continua)

Analisi della ricerca bibliografica (Ricerca manuale) (*segue*).

N.	Titolo	Autori	Rivista, anno di pubblicazione	Riferimenti	Definizione di discomfort o motivo di inclusione
19	Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever	McIntyre J, Hull D	Arch Dis Child 1996	doi: 10.1136/adc.74.2.164	Efficacia e tollerabilità dell'ibuprofene paragonabile al paracetamolo nel trattamento della febbre nei bambini piccoli
20	Fever and pain management in childhood: health-care providers' and parents' adherence to current recommendations	Raffaelli G, Orenti A, Gambino M, et al.	Int J Environ Res Public Health 2016	doi: 10.3390/ijerph13050499. PMID: 27187436	Mal di gola associato a faringotonsillite
21	Antipyretic treatment in young children with fever	Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA	Arch Pediatr Adolesc Med 2006	doi: 10.1001/archpedi.160.2.197	Efficacia del regime di trattamento alternativo di paracetamolo e ibuprofene rispetto alla monoterapia nella riduzione della febbre nei neonati e nei bambini
22	Beliefs and expectations of Canadian parents who bring febrile children for medical care	Spiers JA, Enarson MC, Ali S, et al.	Pediatrics 2012	doi: 10.1542/peds.2011-2140	Diminuzione dell'interesse per le attività, l'energia, l'appetito, il bere e la minzione
23	The child's perspective on discomfort during medical research procedures: a descriptive study	Staphorst M, Benninga M, Bisschoff M, et al.	BMJ Open 2017	doi: 10.1136/bmjopen-2017-016077	Nervosismo, fastidio, dolore, paura, noia, stanchezza
24	Prescribing controversies: an updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children	Trippella G, Ciarcia M, de Martino M, Chiappini E	Front Pediatr 2019	doi: 10.3389/fped.2019.00217	L'efficacia della terapia combinata o alternata di paracetamolo e ibuprofene nel ridurre la temperatura corporea rispetto alla monoterapia non sembra essere clinicamente rilevante

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

Pier Luigi Tucci<sup>1</sup>,  
Paolo Becherucci<sup>1</sup>,  
Luciana Biancalani<sup>1</sup>,  
Elisabetta Cappelli<sup>1</sup>,  
Andrea Lucca<sup>1</sup>,  
Valdo Flori<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Animatore di formazione della Regione Toscana;

<sup>2</sup> Segretario regionale FIMP Toscana e coordinatore degli animatori pediatri della Regione Toscana

# I Pediatri di famiglia toscani e la privacy: cosa avevamo fatto?

Il 24 maggio 2016 è entrato in vigore il Regolamento europeo n. 679/2016 in materia di privacy, detto anche GDPR (*General Data Protection Regulation*). La ratio del nuovo Regolamento europeo è quella di garantire la migliore protezione dove esistono maggiori rischi, sia per il numero di dati personali trattati che per la vulnerabilità dei sistemi. I dati sanitari sono considerati molto "sensibili" e quindi da attenzionare particolarmente.

Il Regolamento impone l'adozione di un vero e proprio modello organizzativo per la tutela dei dati con l'introduzione del principio di responsabilità e trasparenza. In caso di problematiche si dovrà dimostrare di aver messo in atto tutte le misure utili e necessarie a minimizzare i rischi.

Gli studi medici, che in precedenza erano già soggetti agli adempimenti per la privacy, sono fortemente interessati dalla nuova normativa europea. Gli obblighi possono essere diversi a secondo della complessità organizzativa della struttura in cui si lavora, ma una rivalutazione delle proprie attività relativamente alla privacy (anche per gli aspetti informatici) si impone a tutti i professionisti.

La Regione Toscana, in accordo con la FIMP, ha inserito nella programmazione formativa dei Pediatri di famiglia (PdF) toscani per l'anno 2018-19 il corso **Gestione della Privacy nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia: un problema o un'opportunità?**

L'obiettivo del corso era di fornire informazioni relativamente agli adempimenti da mettere in atto per ridurre al minimo il rischio di dispersione dei dati sensibili e proporre spunti di riflessione per migliorare la propria

organizzazione in relazione alla privacy. Nel corso si sono affrontate le **novità introdotte dal nuovo regolamento europeo per la privacy relativamente agli studi medici, gli adempimenti a secondo della complessità della propria struttura, e la sicurezza relativamente agli aspetti informatici.**

All'inizio del corso è stato consegnato ai partecipanti una Check-List di autovalutazione, da compilare immediatamente e da conservare, al fine di una verifica personale di quale fosse il punto di partenza della attuale gestione degli adempimenti della privacy. Il corso si è svolto nei mesi da novembre 2018 a aprile 2019 e ha interessato la quasi totalità dei PdF toscani. Si è presupposto che i partecipanti avessero già messo in atto alcune misure, pur nella incertezza della normativa al momento vigente (mancavano infatti importanti chiarimenti applicativi da parte del Garante). Le risposte sono state ritirate al termine della giornata formativa.

Sappiamo quanto tutte le novità succedutesi in tema di privacy siano state vissute dai medici con una sorta di fastidio burocratico aggiuntivo, con una possibile sottovalutazione dei rischi connessi ad omissioni o superficialità nella gestione della privacy, specie nella nostra realtà nella quale i bambini, i loro genitori, le nuove e varie situazioni familiari, la presenza di altri soggetti (nonni, parenti, baby sitter ...) aumentano la complessità nella gestione della protezione dei dati personali.

## RISULTATI

Abbiamo valutato 322 questionari compilati in modo completo su 339 consegnati.

La prima domanda era riferita al **primo adempimento**

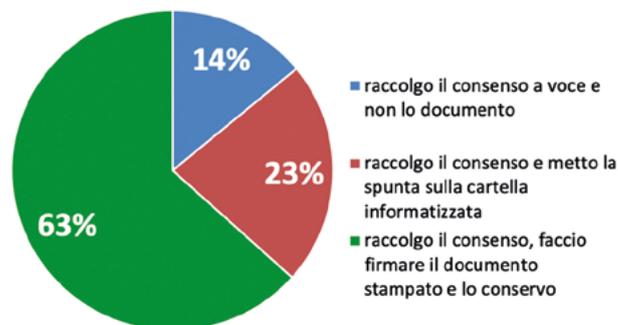
da attuare secondo il regolamento europeo: appendere in sala d'aspetto l'informativa sul trattamento dei dati personali. L'85% dei PdF aveva appeso l'informativa. La complessità dei dati da raccogliere consiglierebbe la predisposizione di una informativa standard, piuttosto che una estemporaneità compilativa: solo il 60% utilizza una versione già predisposta; di questi ultimi solo il 73% utilizza l'informativa standard predisposta dai comuni sistemi informatizzati di gestione dei pazienti.

L'informativa da appendere in sala d'aspetto deve essere dettagliata ed esaustiva e quindi deve essere costruita con attenzione. Alcuni software possono aiutare a compilarla, ma bisogna fare una preventiva **valutazione dei rischi**, attraverso un'analisi organizzativa della propria struttura professionale. È necessario altresì però fare attenzione a non essere eccessivamente dettagliati; ad esempio, se mettessimo il nome e cognome della segretaria nell'informativa e non scrivessimo più genericamente che i dati potranno essere trattati anche da personale amministrativo adeguatamente formato, al momento che cambiasse la persona i consensi fino ad allora raccolti non sarebbero più validi e quindi dovrebbero essere nuovamente presi!

Predisposta l'informativa prevista dal nuovo regolamento a chi va consegnata? Il fattore tempo ha condizionato le modalità comportamentali dei Pediatri toscani: il 37% lo consegna solo ai nuovi pazienti, il 63% a tutti via via che si presentano. Consegnata l'informativa in forma estesa, oppure una sintesi nella quale si richiama quella esaustiva appesa in sala d'aspetto, il successivo adempimento è l'acquisizione del **consenso** dai genitori o dai tutori del minore; tale adempimento è più complesso rispetto a quanto in precedenza richiesto, e già attuato in modo vario tra regione e regione anche con accordi con l'assessorato alla sanità. Rispetto alla procedura prevista dal regolamento (raccolgere il consenso, farlo firmare e conservarne traccia), attuata dal 63% del nostro campione, troviamo un 15% che si accontenta del solo consenso orale senza registrarlo, con quindi enormi rischi, mentre il 23% raccoglie il consenso sempre per via orale mettendo però la spunta sulla cartella informatizzata, soluzione anche questa che non rispetta il dettato regolamentare (Fig. 1).

Figura 1.

Modalità di raccolta del consenso.



Il regolamento specifica in modo molto dettagliato le caratteristiche dell'informativa, che deve avere forma **concisa, trasparente, intelligibile per l'interessato e facilmente accessibile**, utilizzando un **linguaggio chiaro e semplice**, e prevedendo per i minori informative idonee.

L'informativa deve essere data, **in linea di principio, per iscritto e preferibilmente in formato elettronico** (soprattutto nel contesto di servizi online: *si vedano art. 12, paragrafo 1, e considerando 58*), anche se **sono ammessi "altri mezzi"**, quindi può essere fornita anche oralmente, ma nel rispetto delle caratteristiche di cui sopra (art. 12, paragrafo 1). Quindi, qualsiasi sia la modalità con cui raccogliamo il consenso, dobbiamo essere in grado, in caso di contenziosi, di dimostrare di averlo correttamente fatto e la modalità orale è difficilmente dimostrabile (testimone? Registrazione audio?).

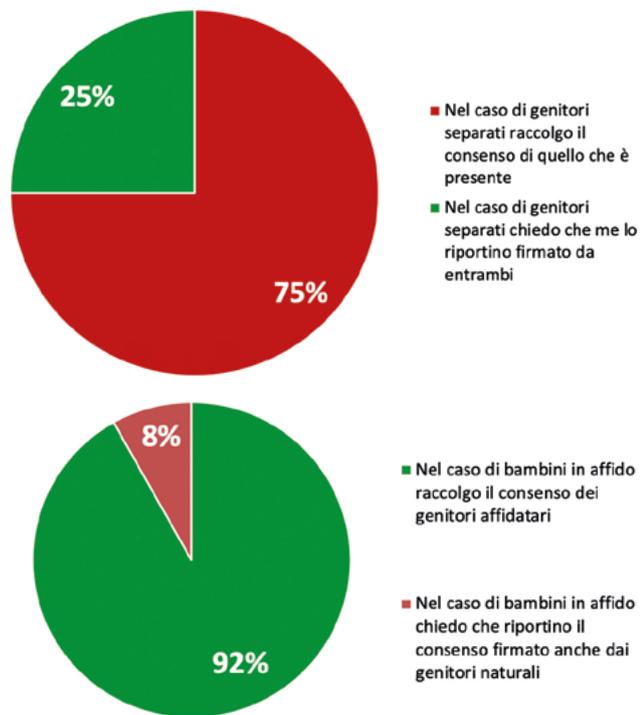
Sarebbe estremamente di aiuto se le Software House che forniscono i gestionali della cartella clinica li implementassero con una modalità di raccolta informatizzata con la possibilità di raccogliere le firme dei genitori tramite una tavoletta, come avviene ad esempio ormai correntemente in banca.

Ma in presenza di bambini i cui genitori sono separati, o che sono in affido, come si comportano i PdF?

Nel caso di genitori separati solo il 25% ritiene indispensabile che il consenso sia firmato da entrambi i genitori, e quindi invitando il genitore che ha accompagnato il bambino a raccogliere la firma dell'altro genitore, a riportare il modulo oppure l'altro genitore a venire in studio.

**Figura 2.**

Modalità di raccolta del consenso in situazioni particolari.



Nel caso di bambini in affido la quasi totalità reputa sufficiente il consenso dei genitori affidatari. La discussione se fosse obbligatorio far firmare in consenso ad *entrambi* i genitori è stata piuttosto vivace durante gli eventi formativi; il pediatra deve rilevare il consenso dai genitori o da chi ne esercita la responsabilità genitoriale; non c'è alcuna differenza se i genitori sono sposati, separati, divorziati o non coniugati ma riconosciuti legalmente. Il consenso di entrambi i genitori (che esercitano la responsabilità) è necessario solo per gli atti di straordinaria amministrazione che implicano modifiche nei diritti o nella sfera economica del soggetto minore. Per gli atti di ordinaria amministrazione è sufficiente il consenso di un solo genitore, in applicazione del principio generale che gli atti di ordinaria amministrazione possono essere compiuti disgiuntamente da ciascun genitore (art. 320 Codice Civile). In questi casi il consenso dell'altro è considerato implicito. Il consiglio dato dagli esperti al corso è stato di cercare di *raccogliere il consenso di entrambi (soprattutto in condizioni di possibili contenziosi)*, appunto ad esem-

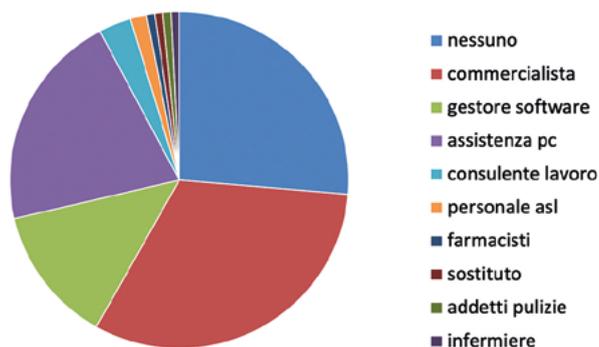
pio separazioni): far firmare il genitore presente, chiedere di far venire anche l'altro e di annotare in cartella di averlo chiesto. Nel principio della *"proporzionalità e sostenibilità delle misure"*, chiaramente definito anche dal GDPR, non è pensabile di andare a cercare il genitore che non ha firmato, così come di non assistere un bambino perché manca la firma di un genitore.

Per quanto riguarda gli **adempimenti a secondo della complessità della propria struttura**, nella Figura 3 sono riportate le risposte dei partecipanti rispetto al quesito di chi avesse accesso ai dati. I soggetti che possono venire in contatto per varie funzioni con i dati sensibili in nostro possesso sono numerosi, e non sempre si pone sufficiente attenzione a questa situazione. Un'accurata analisi di questi aspetti è prodromica alla predisposizione delle **lettere di nomina per i responsabili esterni (sostituti, Software House, commercialista, consulente paghe, tecnico computer ...)** e per gli incaricati interni (segretaria e infermiera, nel caso siano dipendenti del medico). Caso particolare è quando segretaria e infermiera sono forniti da un soggetto terzo (associazione professionale, cooperativa di servizi, misericordia o affini ...); in questo caso la lettera d'incarico deve essere fatta al fornitore del lavoratore e non al lavoratore stesso.

In caso di lavoro in gruppo, associazione o comunque con personale, solo il 36% dei partecipanti aveva fatto la lettera d'incarico a colleghi e personale e ben il 35% non aveva fatto alcuna lettera di incarico.

**Figura 3.**

Vari soggetti che possono avere accesso ai dati in uno studio pediatrico.



I **medici sostituti**, che sono a conoscenza e possono gestire i dati sensibili degli assistiti, sono visti nella maggior parte delle risposte come un alter ego del PdF che quindi automaticamente si fa carico della garanzia della tutela della privacy. Solo il 19% del campione ha predisposto una lettera di incarico per tutti i sostituti indipendentemente dalla frequenza e durata del loro utilizzo, il 24% solamente a quelli abituali e ben il 57% a nessuno dei sostituti. La lettera d'incarico va predisposta quindi per tutti i sostituti e, nel caso di una necessità improvvisa con il coinvolgimento di un nuovo sostituto, sarà utile avere nel cassetto una copia di tale lettera in bianco da far compilare e firmare "al volo". Un ulteriore gruppo di domande voleva chiedere informazioni sulle **Procedure attuate per ridurre il rischio di accessi non autorizzati ai dati sensibili dei propri assistiti**, relativamente ad alcuni aspetti organizzativi legati anche alla variabilità delle modalità lavorative (presenza o meno di personale di segreteria, lavorare in più studi medici, lavorare in studi di proprietà o presso poliambulatori privati, ...).

Come vengono chiamati in sala d'aspetto i pazienti per il loro accesso nello studio? La quasi totalità li chiama per nome e cognome (94%), mentre sarebbe opportuno chiamarli solo per nome, o usando sistemi che utilizzano numeri. Questo è particolarmente importante nel caso che la sala di aspetto sia a comune con altri medici, soprattutto di diverse specialità.

La conservazione della documentazione cartacea dei dati sanitari solo nella metà dei casi viene conservata in cassette/armadi chiusi a chiave, mentre in un terzo dei casi viene semplicemente risposta in un cassetto: è quindi troppo frequente lasciare documentazione sanitaria incustodita, ancora più grave se in sala d'attesa sul bancone della segretaria. Sarebbe utile utilizzare un distruggi-documenti per smaltire le copie di referti, esami, visite che il paziente lascia in visione. Si ricorda anche che, poiché il paziente ha diritto di riavere **gli originali** di radiografie, referti etc., conviene non farsele lasciare ma acquisire direttamente delle copie.

**La consegna di documenti sanitari (ad es. un certificato medico o una ricetta)** è un altro aspetto di alto rischio di modalità inappropriata di garanzia di tutela della privacy. La domanda del questionario chiedeva

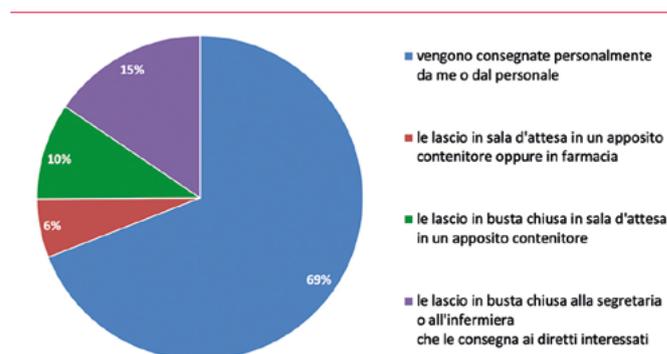
il comportamento attuato per le ricette, ma può essere allargata anche ad altri documenti da dare al proprio assistito. Anche perché la consegna di tali documenti è vincolata al soggetto che lo ritirerà, cioè se lui sia il diretto interessato o un delegato riconosciuto del diretto interessato. E se lo fa il personale di segreteria, il documento sanitario deve sempre essere chiuso in una busta (Fig. 4).

Anche le modalità di ricette o di buste chiuse contenenti i documenti sanitari a disposizione dei pazienti per il ritiro in uno scaffale della sala d'attesa dello studio non sono accettabili, anche perché così facendo non si sa chi è il soggetto che ritira la ricetta o la busta e potrebbe anche succedere che il paziente (magari anche in buona fede) ritiri una busta che non è la sua, o visualizzi ricette non sue.

La **Sicurezza relativa agli aspetti informatici** è molto enfatizzata nel GDPR, che presenta tecniche efficaci per garantire una reale protezione delle informazioni, soprattutto sensibili, quali **la pseudonimizzazione e la cifratura dei dati personali; la capacità di assicurare su base permanente la riservatezza, l'integrità e la disponibilità dei sistemi e dei servizi di trattamento; la capacità di ripristinare tempestivamente la disponibilità e l'accesso dei dati personali in caso di incidente fisico o tecnico; la messa in atto di una procedura per testare, verificare e valutare regolarmente l'efficacia delle misure tecniche e organizzative al fine di garantire la sicurezza del trattamento.**

L'uso obbligato per legge dell'informatizzazione della cartella clinica e dei sempre più numerosi campi

**Figura 4.**  
Modalità di consegna delle ricette.



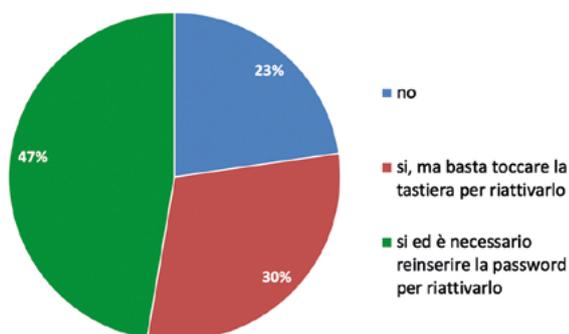
di utilizzo ha portato frequenti difficoltà nei colleghi, che ancora vedono come un peso più che un'opportunità questa evoluzione di sistema. Di conseguenza l'attenzione applicativa su come garantire la sicurezza informatica è stata uno degli obiettivi formativi del corso maggiormente sviluppati. E di quanto ce ne fosse bisogno si evince anche dalle risposte al questionario introduttivo su alcuni aspetti informatici.

Infatti, una buona parte dei colleghi (39%) usa il computer di lavoro anche per attività extra-lavorativa, non ha uno screen saver o non lo usa in modo corretto (Fig. 5), non ha una gestione corretta della password di accesso al proprio computer di lavoro. In particolare, il 60% degli intervistati ha una password unica per tutti coloro che accedono al computer e quindi ai dati. Lo screen saver dovrebbe essere impostato che si attivi dopo alcuni minuti di inutilizzo del computer e che sia necessaria la password per disattivarlo; in caso contrario, se ci si allontana dalla postazione di lavoro o si lascia il computer acceso andando via al termine del lavoro, un estraneo potrebbe facilmente accedere ai dati.

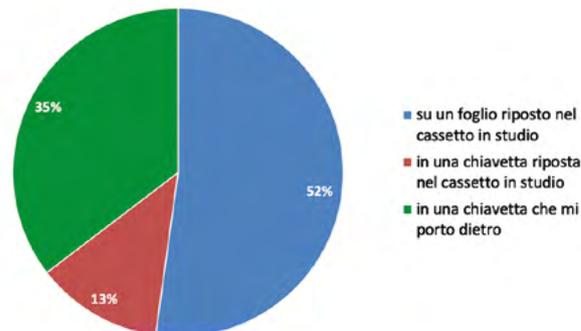
Nella Figura 6 sono riportate le modalità di conservazione delle password e del PIN legate alla propria professione.

Riguardo alla presenza di un antivirus sul computer di lavoro, i partecipanti ai corsi si sono divisi quasi equamente fra chi ne aveva uno gratuito e chi lo acquistava; la differenza è sostanzialmente che i secondi sono aggiornati più rapidamente. Ricordiamoci di non tenere attivi due antivirus contemporaneamente (spesso

**Figura 5.**  
Lo screen saver sul computer di lavoro.



**Figura 6.**  
Modalità di conservazione delle password di lavoro.



windows ne ha uno attivato di default) e scegliamone uno non troppo "invasivo" pena il rallentamento del computer. Il pericolo oggi è però rappresentato soprattutto dai ransomware, ovvero dei programmi, inglobati in mail fraudolente, che si installano nel computer e criptano i dati. Il tema della sicurezza informatica è stato ampiamente sviscerato al corso; nel Box 1 sono riassunti i suggerimenti per le precauzioni da adottare. Il Regolamento europeo prevede anche la predisposizione e la tenuta di un **registro dei trattamenti dati**, che deve contenere la descrizione delle misure tecniche e organizzative in atto per garantire la sicurezza dei dati personali e le categorie dei destinatari a cui i dati potranno essere comunicati. Solo il 37% del campione analizzato aveva predisposto il registro, elemento indispensabile per **essere in grado di dimostrare di aver programmato e fatto quello che era possibile fare per evitare problematiche di perdita o diffusione dei dati**. Una vivace discussione durante gli eventi ha stimolato il concetto del **Data Breach**. Il termine indica ogni "violazione dei dati" e nella pratica può significare ad esempio il furto, la perdita, l'alterazione, la manipolazione di dati cartacei o informatici. In questi casi il titolare dello studio deve **notificare il fatto all'Autorità Garante per la privacy entro 72 ore dal momento in cui ne è venuto a conoscenza**. Ma non basta notificare il fatto che si è subito una violazione: bisogna anche dire cosa si è fatto per contenere il danno. Siccome queste eventualità non sono purtroppo rare, è assolutamente indispensabile che il titolare dello studio progetti e rediga una "procedura di emergenza" con la quale fron-

## Box 1.

## Precauzioni per la privacy “informatica”

Dal sito del SIAF (Sistema Informatico dell’Ateneo Fiorentino) – modificata

### Precauzioni nell’utilizzo della posta elettronica

- evitare di aprire allegati che contengono un'estensione doppia o con estensione VBS, SHS, PIF, EXE, COM o BAT (a meno che non attesi e provenienti da mittente conosciuto e di fiducia)
- se si ricevono e-mail non richieste o con contenuti pubblicitari, evitare di seguire i collegamenti a indirizzi Web eventualmente presenti nel testo delle e-mail
- nel caso si riceva un messaggio di e-mail da una persona conosciuta, ma con un contenuto insolito, effettuare un controllo con il mittente prima di aprire l'eventuale allegato; infatti alcuni virus sono in grado di trasmettere messaggi con allegati che sembrano spediti da mittenti conosciuti
- evitare di cliccare su icone dall'apparenza innocua che ricordano applicazioni associate ad immagini o musica, mostrate dagli allegati di posta elettronica in quanto possono nascondere “worm”
- configurare il programma di posta elettronica in modo tale che non esegua automaticamente gli allegati.

### Gestione delle credenziali

#### Scelta della password

- la password deve essere composta da almeno otto caratteri, oppure, nel caso in cui lo strumento elettronico non lo permetta, da un numero di caratteri pari al massimo consentito;
- la password non deve contenere riferimenti aventi attinenza con la vita privata o professionale facilmente riconducibili all'utente (evitare ad es. nome, cognome, data di nascita, numero di telefono, codice fiscale, luogo di nascita, nome di parenti ecc.);
- le password non devono essere parole di senso comune presenti sul dizionario;
- la password non deve contenere una serie consecutiva di soli numeri o di sole lettere;
- la password, nel caso in cui lo strumento elettronico lo permetta, deve essere preferibilmente composta da una sequenza di lettere, numeri e caratteri speciali (es. di caratteri speciali: & @ ? % £ \$);
- la password non deve essere costituita da una sequenza ovvia sulla tastiera (es. qwerty, 123456);
- la password deve essere facile da ricordare per l'utente.

#### Cautele per la segretezza della password

- non comunicare ad altri le proprie credenziali di accesso e le password
- mantenere e custodire le proprie *password* con la dovuta riservatezza;
- evitare di scrivere le proprie *password* su foglietti di carta o agende, a meno che tali supporti cartacei non vengano custoditi in cassette o armadi chiusi a chiave;
- nel digitare sulla tastiera la password, prestare attenzione ad eventuali sguardi indiscreti
- evitare di “salvare” la password sul computer, come proposto dal sistema operativo
- modificare immediatamente la password nel caso sia stato necessario fornire le credenziali ai tecnici intervenuti per la manutenzione del computer o del software

#### Modifica della password

- modificare la password temporanea assegnata dall'amministratore, al primo utilizzo (primo log-on);
- cambiare immediatamente la password nel caso si sospetti abbia perso il requisito della segretezza;
- in caso di trattamento di dati sensibili (es. dati personali inerenti lo stato di salute) e giudiziari la password deve essere modificata almeno ogni tre mesi.

### Precauzioni nella gestione della postazione di lavoro informatica.

Se devo allontanarmi momentaneamente dal mio computer	Evitare di lasciare incustodito e accessibile lo strumento elettronico durante una sessione di lavoro che comporti trattamento di dati personali: bloccare manualmente il computer oppure <b>attivare il blocco automatico</b> dopo 5 minuti di inattività. Lo sblocco dello screen saver deve avvenire tramite le credenziali di accesso e non tramite la semplice pressione di un tasto.
Al termine della sessione di lavoro se sono connesso ad un server	Effettuare la procedura di disconnessione (“logoff”/“logout”/“esci”) e NON semplicemente bloccare il computer.
Al termine della sessione di lavoro sul mio computer	Effettuare la procedura di arresto del sistema ed attendere che sia terminata prima di lasciare lo studio.
Quando eseguo operazioni a video sulla cartella del paziente	Posizionare il video in modo che non possa essere visto da persone che non autorizzo.
Se, allo spegnimento del computer, sta scaricando degli aggiornamenti	Aspettare che li abbia completamente scaricati ed installati, in modo da essere certi dello spegnimento dello stesso.

teggiate simili evenienze. La segnalazione al Garante non deve essere vista come una "autodenuncia", bensì come una procedura per proteggersi da eventuali successive denunce che soggetti terzi potrebbero fare, qualora si verificasse veramente una violazione dei dati.

In conclusione, la Privacy è sicuramente un ulteriore aggravio burocratico nel nostro lavoro, ma può rappresentare anche uno stimolo ad una revisione di alcune modalità di lavoro. Nel Box 2 sono riassunte le principali incombenze per il Pdf.

## Box 2.

### Adempimenti dello studio pediatrico per la Privacy

- Redigere l'**informativa** sul trattamento dati ed affiggerla in sala d'attesa
- Acquisire il **consenso** dai genitori o tutori del minore
- Fare una **valutazione d'impatto** della protezione dei dati; non è obbligatorio costruire formalmente un D.P.I.A. (Data Protection Impact Assessment).
- Fare le **lettere di incarico** per il trattamento dati al personale di studio, se presente
- Fare le lettere di incarico per il trattamento dati ai sostituti
- Fare le lettere di incarico per il trattamento dati ai colleghi in caso di pediatria di gruppo o in associazione
- Fare le lettere di incarico per il trattamento dati per la società di software che fornisce il gestionale della cartella clinica, ma anche alle eventuali ditte a cui sia stato affidata l'assistenza informatica (e modificare eventuali contratti precedentemente firmati)
- Fare le lettere di incarico per il trattamento dati al commercialista o al consulente del lavoro (ad esempio che gestisce i rapporti con il personale)
- Definire **procedure** scritte per la riduzione del rischio (e condividerle con il personale di studio, se presente)
- Redigere e mantenere aggiornato il **Registro dei Trattamenti**
- Mettere in atto tutti gli accorgimenti relativi alla "**sicurezza informatica**" della propria postazione di lavoro e dei vari software
- Garantire regolari **salvataggi** dei dati
- **Notificare** al Garante l'eventuale avvenuta violazione dei dati trattati.

*L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.*

Antonio Moffa<sup>1</sup>, Rossana Giancaspro<sup>1</sup>,  
Valeria Fiore<sup>1</sup>, Andrea Costantino<sup>2</sup>,  
Valentina Grimaldi<sup>3</sup>, Vittorio Rinaldi<sup>2</sup>,  
Michele Cassano<sup>1</sup>, Manuele Casale<sup>2</sup>

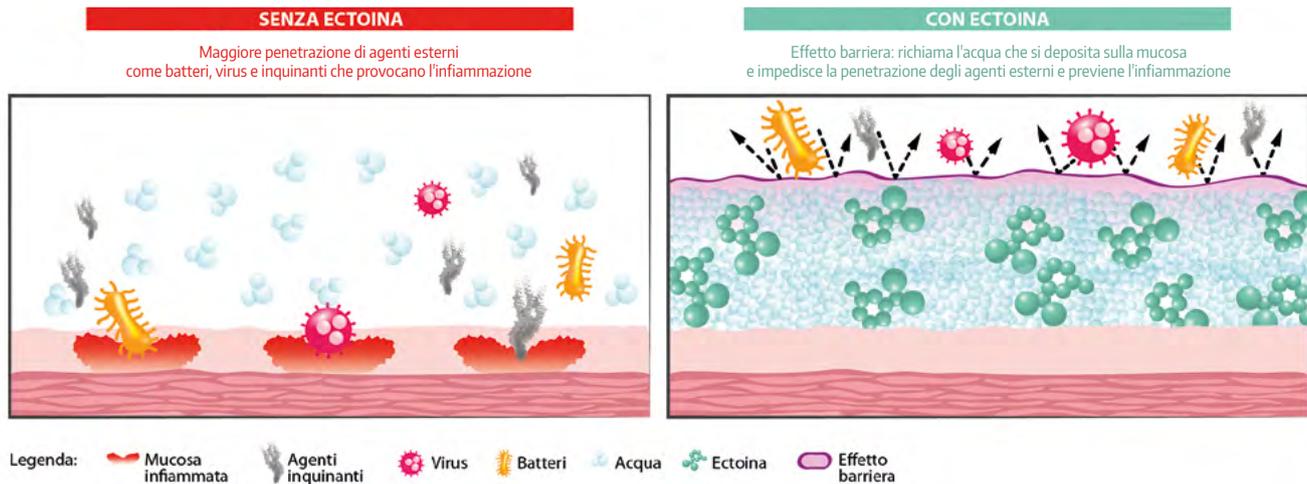
<sup>1</sup> Unità di Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Foggia; <sup>2</sup> Unità di Otorinolaringoiatria, UOS-Terapie Integrate in Otorinolaringoiatria, Università Campus Biomedico di Roma; <sup>3</sup> Pediatria di Famiglia, Asl RM2, Roma

# Gli effetti della somministrazione topica di ectoina a livello delle alte vie aeree

## INTRODUZIONE

La toilette delle cavità nasali rappresenta una pratica sempre più consigliata sia nella prevenzione sia nel trattamento delle patologie infiammatorie acute e croniche del distretto rino-sinusale, specialmente in ambito pediatrico. Purtroppo nei piccoli pazienti la toilette spontanea delle cavità nasali risulta difficoltosa perché spesso questi non sono in grado di soffiarsi adeguatamente il naso. L'abnorme accumulo di essudato, catarrale o mucopurulento, può favorire l'insorgenza di processi flogistici sia locoregionali, come otiti, rinosinusiti, sia a distanza, come laringiti, tracheo-bronchiti, polmoniti, sindrome rinobronchiale, con ripercussioni notevoli per la salute dei bambini e con costi esorbitanti per il sistema sanitario. I lavaggi nasali rivestono quindi un ruolo fondamentale. Questi, infatti, consentono di "pulire" le fosse nasali liberandole da muco, croste, detriti cellulari e da vari contaminanti dell'aria, come i comuni allergeni e patogeni. Le soluzioni saline comunemente impiegate possono essere sterili oppure contenere acqua di mare o proveniente da sorgenti termali, o possono essere arricchite di elementi naturali aggiuntivi sfruttandone il ruolo terapeutico aggiuntivo (antiallergico, antiossidante, antinfiammatorio). Tra queste molecole l'ectoina sta suscitando un notevole interesse clinico per la presenza di diversi studi che ne esaltano la sua efficacia per il trattamento delle comuni affezioni flogistiche delle alte vie aeree. L'ectoina (acido 2-metil-3,4,5,6-tetraidropirimidino-4-carbossilico) è una molecola organica a basso peso

molecolare prodotta da alcuni batteri alofili<sup>1,4</sup>. Nello specifico, si tratta di un amminoacido ciclico identificato per la prima volta nel batterio *Halorhodospira halochloris*. Quest'ultimo appartiene a un particolare gruppo di batteri chiamati "estremofili" che, grazie alla produzione di ectoina e di altre molecole, riescono a fronteggiare condizioni ambientali sfavorevoli, come le alte o le basse temperature, gli ambienti secchi o quelli a elevata salinità e l'esposizione a radiazioni ultraviolette<sup>5</sup>. A oggi i meccanismi d'azione dell'ectoina non sono ancora del tutto noti. Secondo molti studi l'ectoina lavora secondo due principali modelli: l'"idratazione preferenziale" e l'"esclusione preferenziale" (Fig. 1). Secondo il modello dell'"idratazione preferenziale", l'ectoina si comporta come una molecola osmoregolatrice, richiamando acqua e formando una vera e propria "capsula" idratante protettiva attorno alla cellula, in particolar modo a livello delle principali macromolecole biologiche della parete cellulare, come i lipidi e le proteine, promuovendone conformazioni termodinamicamente più stabili<sup>6</sup>. Il modello dell'"esclusione preferenziale" invece prevede che l'ectoina esplichi la sua azione prevalentemente a livello extracellulare, minimizzando la superficie esposta delle principali macromolecole biologiche, in particolare delle proteine, contribuendo di fatto alla loro stabilità e idratazione<sup>7,8</sup>. L'ectoina dunque risulta "esclusa" dall'interazione tra le molecole d'acqua e le strutture proteiche<sup>9</sup>. Questa molecola non agisce tuttavia solo come molecola osmoregolatrice, ma è anche in grado di pro-

**Figura 1.****Modello di azione dell'ectoina.**

teggere le singole componenti cellulari e l'intera cellula dall'attacco di agenti esterni, svolgendo un'importante azione antinfiammatoria. Infatti, studi in vitro condotti su tessuto polmonare di ratto hanno osservato come l'ectoina sia in grado di ridurre la risposta infiammatoria su base neutrofila indotta dall'esposizione di nano-particelle di carbonio che simulano un'esposizione occupazionale e/o ambientale al fumo di sigaretta o ai comuni inquinanti ambientali, con una riduzione dell'attivazione della protein chinasi mitogenica attivata (MAPK) e dell'espressione di IL-8<sup>10</sup>. L'effetto protettivo dell'ectoina non deriva dalla sua diretta interazione con le nano particelle di carbonio, ma dalla sua capacità di richiamare molecole d'acqua che, interponendosi tra le nano particelle e la mucosa delle vie aeree, impediscono l'ingresso delle particelle e bloccano il conseguente innesco della cascata infiammatoria. A sostegno di quanto detto, tale effetto si registra solo quando l'ectoina è somministrata prima dell'esposizione alle nano particelle, condizione fondamentale per consentire la formazione di quella "capsula" idratante a livello della mucosa. L'ectoina potrebbe quindi essere sfruttata nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o da asma bronchiale, condizioni cliniche molto frequenti specialmente nella popolazione anziana, caratterizzate da un quadro infiammatorio cronico con una spiccata componente neutrofila<sup>11</sup>. L'infiammazione cronica a livello del tessuto polmonare e bronchiale porta col

tempo alla distruzione e al rimodellamento dei tessuti, con conseguente sviluppo dell'enfisema e del quadro di BPCO. Questo processo è caratterizzato dal rilascio di citochine e chemochine infiammatorie che sostengono l'attivazione dei neutrofili, innescando un circolo vizioso con continuo reclutamento di nuovi neutrofili ed esacerbazione dello stress ossidativo. Tale infiammazione cronica promuove l'effetto antiapoptotico dei neutrofili con l'inevitabile persistere del danno cellulare. In un recente studio in vitro<sup>12</sup>, è stato osservato come l'ectoina sia in grado di contrastare tale effetto antiapoptotico "spegnendo" questa reazione neutrofila. Nello specifico, la cascata di segnalazione cellulare innescata dalle nano particelle coinvolge PI3-K e Akt<sup>13</sup>. Sembra che l'ectoina agendo a livello del bilayer lipidico, dove iniziano questi meccanismi, porti a una riduzione dei segnali di Akt, suggerendo che questa via accoppiata alla membrana sia il bersaglio d'azione dell'ectoina<sup>14</sup>.

Considerate dunque le sue spiccate proprietà osmoregolatrici e antinfiammatorie, l'ectoina è stata impiegata in diversi ambiti clinici, come la dermatologia, l'oculistica e, più recentemente, l'otorinolaringoiatria, con promettenti ed entusiasmanti risultati.

**USI CLINICI**

Attualmente l'ectoina è ampiamente utilizzata in dermatologia. Negli ultimi anni, infatti, sono state realizzate diverse formulazioni topiche a base di ectoina con inte-

ressanti effetti su alcune frequenti patologie dermatologiche, tra cui la dermatite atopica (DA) <sup>15-17</sup>. Quest'ultima è una comune patologia infiammatoria cronica cutanea, il cui sintomo predominante è il prurito, trattata con prodotti a base di corticosteroidi. Le emulsioni cosmetiche contenenti ectoina hanno la capacità di proteggere e migliorare la barriera cutanea promuovendo la realizzazione di un ambiente umido, con una riduzione significativa della severità clinica e della sintomatologia dei pazienti affetti da forme lievi a moderate di DA <sup>18</sup>. Inoltre, molti trial clinici hanno confermato la totale assenza di effetti collaterali di tale molecola, supportandone l'utilizzo per lunghi periodi di tempo come spesso richiesto nei pazienti affetti da DA. Un altro campo in cui sono stati utilizzati prodotti a base di ectoina è l'oculistica. In particolare questa molecola è stata impiegata come additivo nella terapia della *Dry Eye Syndrome* (sindrome dell'occhio secco). Infatti, l'utilizzo di prodotti topici a base di ectoina, applicati sulla superficie oculare, sembra essere in grado di garantire una maggiore fluidificazione del biofilm lacrimale, con conseguente riduzione della secchezza oculare, sintomo cardine di questa patologia <sup>19</sup>. Con l'intento di sfruttare le sue proprietà idratanti e antinfiammatorie, è stata sfruttata anche per il trattamento dei sintomi oculari della rino-congiuntivite allergica (RCA) mediante preparazione di gocce oculari <sup>20</sup>.

## ECTOINA E OTORINOLARINGOIATRIA: APPLICAZIONI E POSSIBILI SCENARI

Negli ultimi anni l'ectoina è stata utilizzata anche in ambito otorinolaringoiatrico, suscitando interesse e curiosità tra gli addetti ai lavori. Questa sostanza è stata proposta, infatti, per il trattamento topico delle più comuni affezioni flogistiche delle alte vie aeree, tra cui rinite sicca, la RCA e le faringo-laringiti acute.

La **rinite sicca** è una condizione clinica caratterizzata da sensazione di secchezza nasale, frequentemente associata a prurito e bruciore nasale e abbondante formazione di croste, eventualmente accompagnati dallo sviluppo di cacosmia e/o iposmia ed episodi di epistassi. Uno studio clinico condotto su 80 pazienti affetti da rinite sicca trattati con spray nasale a base di ectoina, ha evidenziato un'importante riduzione della sintomatologia ostruttiva respiratoria nasale, parallelamente a un miglio-

ramento del quadro clinico obiettivo e a una riduzione delle crostosità presenti a livello delle fosse nasali <sup>7</sup>.

Due recenti trial clinici <sup>9,21</sup> hanno evidenziato come l'ectoina sia in grado di migliorare i sintomi dei pazienti affetti da **faringiti e laringiti acute**, come ad esempio la faringodinia, la tosse, l'odinofagia e la raucedine. Questi trial hanno ottenuto risultati abbastanza sovrapponibili sebbene la modalità di somministrazione dell'ectoina fosse differente: in uno studio è stato utilizzato uno spray orale, nell'altro delle pastiglie con rilascio graduale della stessa molecola a livello mucosale. Sicuramente i risultati più interessanti dell'applicazione di prodotti a base di ectoina sono stati registrati per la **RCA**. In particolare, Uwe Sonnemann et al. <sup>22</sup> hanno confrontato gli effetti della somministrazione di uno spray nasale a base di ectoina con uno a base di beclometasone in 50 pazienti affetti da RA per 14 giorni. In particolare, 25 pazienti hanno utilizzato uno spray nasale a base di ectoina (concentrata al 2%, uno spruzzo per narice per tre volte al giorno), mentre 25 pazienti uno spray nasale a base di beclometasone (concentrato allo 0,05%, due spruzzi per narice per due volte al giorno). Durante il periodo di trattamento, i pazienti e i medici hanno valutato sia i singoli sintomi sia la sintomatologia respiratoria nasale globale (ostruzione respiratoria nasale, starnutazione, rinorrea e prurito nasale), l'efficacia, la tollerabilità di entrambi i trattamenti. I pazienti, inoltre, hanno completato il questionario sulla qualità di vita. Alla fine del trattamento, i medici hanno osservato una riduzione della sintomatologia respiratoria nasale globale in entrambi i gruppi di trattamento rispetto al valore basale, mentre i pazienti hanno osservato un miglioramento solo dopo trattamento con beclometasone. Gli autori non hanno confermato la non inferiorità del trattamento con ectoina rispetto al beclometasone. Dall'analisi dei singoli sintomi i pazienti hanno evidenziato una riduzione della rinorrea nel gruppo trattato con beclometasone rispetto al gruppo trattato con ectoina. Non sono state evidenziate differenze sulla qualità di vita da parte dei pazienti. Dall'analisi dei singoli sintomi dei medici è stata evidenziata una riduzione del prurito nasale nel gruppo trattato con beclometasone rispetto al gruppo trattato con ectoina. Infine, i pazienti e i medici hanno

valutato la tollerabilità dei prodotti simili da "bene" a "molto bene" senza differenze. Inoltre, l'efficacia valutata dai medici e dai pazienti è aumentata significativamente nel periodo di trattamento nel gruppo con belocmetasone rispetto al gruppo con ectoina.

Ancora, Nina Werkhäuser et al.<sup>20</sup> hanno valutato gli effetti della somministrazione topica di ectoina nei pazienti affetti da RCA in due studi. Nel primo studio, sono stati reclutati 48 pazienti, di cui 22 hanno ricevuto spray nasale e gocce oculari a base di ectoina (una goccia per occhio e uno spruzzo per narice per 4 volte al giorno) e 26 pazienti hanno ricevuto gocce oculari e spray nasale a base di azelastina (una goccia per occhio e uno spruzzo per narice per 2 volte al giorno) per un totale di 7 giorni. I pazienti e i medici hanno valutato i singoli sintomi e la sintomatologia respiratoria nasale globale (ostruzione nasale, starnutazione, rinorrea e prurito nasale) e quella oculare (congiuntivite, lacrimazione e prurito oculare), l'efficacia e la tollerabilità del trattamento. I medici e i pazienti hanno osservato una riduzione della sintomatologia respiratoria nasale e oculare globale rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento, raggiungendo una significatività statistica solo nella valutazione condotta dei medici. Inoltre, pazienti e medici hanno osservato un miglioramento dell'efficacia e della tollerabilità in entrambi i gruppi senza differenze significative. La compliance era buona in entrambi i gruppi senza registrare alcuna differenza. Nel secondo studio invece sono stati reclutati 50 pazienti: 25 pazienti hanno ricevuto spray nasale a base di ectoina (uno spruzzo per 5 volte al giorno), mentre 25 pazienti hanno ricevuto spray nasale a base di acido cromoglicico (uno spruzzo per 4 volte al giorno). Dopo 7 giorni, i pazienti sono passati all'altro gruppo di trattamento. I medici e i pazienti hanno valutato la sintomatologia respiratoria nasale e oculare, la tollerabilità e l'efficacia. La compliance invece è stata valutata solo dai medici. La sintomatologia respiratoria nasale valutata dai medici e dai pazienti era significativamente migliorata in entrambi i gruppi per tutti i 14 giorni di trattamento. La sintomatologia oculare valutata dai pazienti invece migliorava significativamente per tutti i 14 giorni solo nel gruppo trattato con ectoina, mentre nella valutazione dei medici migliorava per tutti

i 14 giorni. L'efficacia è stata valutata da "buona" a "soddisfacente" senza differenze significative. La tollerabilità valutata dai medici e dai pazienti era significativamente migliorata dopo i 7 giorni di trattamento con ectoina rispetto al trattamento con acido cromoglicico. La compliance è stata valutata molto buona dai medici senza differenze significative.

In nessuno di questi studi sopra citati non è stato riscontrato alcun effetto collaterale riconducibile all'utilizzo di ectoina e di conseguenza si è registrata un'ottima compliance e aderenza al trattamento.

Il device maggiormente utilizzato è lo spray nasale e orale, che consente una maggiore distribuzione del prodotto a livello locale, aumentando l'efficacia del trattamento.

## CONCLUSIONI

L'ectoina rappresenterebbe quindi una nuova e interessante molecola da utilizzare non solo per il trattamento topico delle comuni affezioni flogistiche della mucosa delle alte vie aeree, ma anche per la detersione e il lavaggio quotidiano delle fosse nasali. Essa esercita, infatti, un importante effetto protettivo di "barriera", richiamando acqua che, depositandosi sulla superficie cellulare, impedisce la penetrazione degli agenti esterni, come batteri, virus e inquinanti, prevenendo l'innescò della cascata infiammatoria. Richiamando molecole d'acqua, l'ectoina sostiene l'idratazione e il trofismo cellulare. Trattandosi di una sostanza naturale, scevra di effetti collaterali, si presta a essere utilizzata per lunghi periodi di tempo e, quindi, anche per l'igiene quotidiana delle fosse nasali, come fortemente richiesto in ambito pediatrico. Tale molecola potrebbe avere quindi un potenziale utilizzo in pediatria nella prevenzione delle infezioni delle alte vie aeree, favorendone un'adeguata detersione e idratazione delle fosse nasali.

È sempre bene chiarire come l'ectoina non può in alcun modo sostituire il trattamento a base di corticosteroidi di molte condizioni naso sinusali, ma potrebbe rappresentarne un valido ausilio al fine di ridurre l'utilizzo e evitare la comparsa di effetti collaterali, specialmente per quelle malattie croniche che necessitano di essere trattate per lunghi periodi di tempo. Infine, la sua spiccata azione idratante potrebbe essere utilizzata

per tutte quelle patologie caratterizzate da secchezza della mucosa orale, oculare e nasale, come la *Dry Eye Syndrome* e la rinite sicca, al fine di garantire un'adeguata idratazione dei tessuti.

Il medico (otorino e pediatra), dovrebbe "cucire" su misura la terapia del paziente, scegliendo di volta in volta non solo la molecola e la soluzione da erogare, ma anche il device nasale più idoneo. È doveroso ricordare come sebbene lo spray rappresenti il device nasale maggiormente utilizzato nella comune pratica clinica, in quanto comodo e facile da utilizzare, produce particelle di diametro medio di circa 50 µm, troppo grandi per raggiungere omogeneamente la mucosa del distretto rino-sinusale, raggiungendo prevalentemente le zone più anteriori e basse delle fosse nasali. Per poter arrivare alle porzioni più alte e posteriori delle cavità nasali, compreso il complesso osteomeatale, sito cruciale per il drenaggio sinusale, è necessaria una nebulizzazione con particelle di dimensioni tra i 10 e 20 micron, garantita solo dai nebulizzatori.

Ulteriori studi su più ampia scala saranno necessari per valutare gli effetti della somministrazione topica di questa sostanza a livello del distretto rino-sinusale, nella prevenzione e nella riduzione della sintomatologia dei più frequenti episodi flogistici delle alte vie aeree.

## Bibliografia

- Gelardi M, Mappa L, Fiorella ML, et al. *Gli strumenti*. *Pneumologia Pediatrica* 2003;3:8-14.
- Roberts MF. *Organic compatible solutes of halotolerant and halophilic microorganisms*. *Saline Systems* 2005;1:5.
- Galinski EA. *Compatible solutes of halophilic eubacteria: molecular principles, water-solute interaction, stress protection*. *Experientia* 1993;49:487-96.
- Galinski EA, Pfeiffer HP, Trüper HG. *1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus Ectothiorhodospira*. *Eur J Biochem* 1985;149:135-9.
- Lippert K, Galinski EA. *Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying*. *Appl Microbiol Biotechnol* 1992;37:61-5.
- Arakawa T, Timasheff SN. *The stabilization of proteins by osmolytes*. *Biophys J* 1985;47:411-4.
- Sonnemann U, Scherner O, Werkhäuser N. *Treatment of rhinitis sicca anterior with ectoine containing nasal spray*. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014:273219.
- Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G, et al. *The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes*. *BiophysChem* 2010;150:37-46.
- Dao VA, Overhagen S, Bilstein A, et al. *Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:775-83.
- Sydlik U, Gallitz I, Albrecht C, et al. *The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:29-35.
- Beeh KM, Beier J. *Handle with care: targeting neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma?* *Clin Exp Allergy* 2006;36:142-57.
- Sydlik U, Peuschel H, Paunel-Görgülü A, et al. *Recovery of neutrophil apoptosis by ectoine: a new strategy against lung inflammation*. *Eur Respir J* 2013;41:433-42.
- Klein JB, Rane MJ, Scherzer JA, et al. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor delays neutrophil constitutive apoptosis through phosphoinositide 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways*. *J Immunol* 2000;164:4286-91.
- Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G, et al. *The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes*. *Biophys Chem* 2010;150:37-46.
- Buenger J, Driller H. *Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging*. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:232-7.
- Graf R, Anzali S, Buenger J, et al. *The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant*. *Clin Dermatol* 2008;26:326-33.
- Bunger J. *Ectoin added protection and care for the skin*. *Eurocosmetics* 1999;3:22-4.
- Heinrich U, Garbe B, Tronnier H. *In vivo assessment of Ectoin: a randomized, vehicle-controlled clinical trial*. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20:211-8.
- Dwivedi M, Backers H, Harishchandra RK, et al. *Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layer and the effect of ectoine. Part A: natural meibomian lipid films*. *Biochim Biophys Acta* 2014;1838:2708-15.
- Werkhäuser N, Bilstein A, Sonnemann U. *Treatment of allergic rhinitis with ectoine containing nasal spray and eye drops in comparison with azelastine containing nasal spray and eye drops or with cromoglycic Acid containing nasal spray*. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014, 176597.
- Müller D, Lindemann T, Shah-Hosseini K, et al. *Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:2591-7.
- Sonnemann U, Möller M, Bilstein A. *Noninterventional open-label trial investigating the efficacy and safety of ectoine containing nasal spray in comparison with beclomethasone nasal spray in patients with allergic rhinitis*. *J Allergy (Cairo)* 2014;2014:297203.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

Lorenzo Morelli

Direttore DiSTAS - Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari,  
Facoltà di Scienze Agrarie, alimentari e ambientali,  
Università Cattolica del Sacro Cuore Piacenza-Cremona

# Probiotici: in vivo vs in vitro

## RIASSUNTO

Numerosi lavori scientifici riportano dati relativi alla validazione *in vitro* di microrganismi ad azione probiotica. Dal punto di vista microbiologico questi test necessitano di una validazione *in vivo*, altrimenti rimangono dei puri esercizi di laboratorio. A livello internazionale, i test *in vitro* sono accettati e utilizzati per determinare i meccanismi d'azione di batteri che abbiano già una forte caratterizzazione di efficacia nell'uomo.

Probiotico è un termine coniato negli anni '60, attraverso una strana mistura di latino ("pro": a favore) e greco ("biotico": della vita) per definire dapprima sostanze e poi microrganismi con azione di supporto alla crescita delle comunità microbiche ospitate in vari organi degli animali, compreso l'intestino umano<sup>1</sup>. Talvolta già l'etimologia della parola pone problemi, perché numerosi testi definiscono di derivazione "greca" *tout court* la parola, con la divertente conseguenza di attribuire al termine il significato di "prima della vita" (se anche "pro" fosse mutuato dal greco e non dal latino). La doppia "identità" della parola si riflette anche nella duplicità dell'interesse scientifico, che ha aspetti clinici ma anche microbiologici.

L'attenzione verso i probiotici si è concretizzata negli ultimi anni in un elevatissimo numero di pubblicazioni (circa 12.000 secondo PubMed) con una forte presenza di trial clinici (poco meno di 2.000) a loro volta esaminati da circa 4.000 *reviews* e meta-analisi; proprio questo alto numero di articoli "descrittivi" (il doppio dei trial clinici) suggerisce come questo argomento sia esaminato da molti autori, con diversi punti di vista e opinioni.

Sembra quindi d'interesse rivolgere una qualche attenzione agli alcuni aspetti microbiologici dei probiotici, visto che "gli ingredienti attivi" non solo altro che microrganismi.

## I MICRORGANISMI NELLE DEFINIZIONI DI PROBIOTICO

"Probiotico" si caratterizza quindi come parola antitetica ad "antibiotico", non solo etimologicamente ma

anche come concetto: il supporto allo stato di salute si ottiene aumentando la presenza microbica e non diminuendola; a tale scopo è fondamentale che i microrganismi utilizzati siano in grado di sopravvivere all'acidità presente durante il transito gastrico e all'azione tensio-attiva dei sali di bile presenti nell'intestino tenue, per poi riprodursi nel colon.

Un'analisi delle definizioni riportate in Tabella I evidenzia come il termine abbia assunto significati diversi, a partire dalla definizione originaria, che oggi si identificerebbe più con le sostanze ad azione prebiotica che con i microrganismi benefici, cambiando poi radicalmente e ponendo l'accento sui "microrganismi" (sempre vivi e vitali) e introducendo la necessità di una "adeguata quantità" che, per altro, non ha mai raggiunto un vero *consensus* da parte del mondo scientifico, mentre le autorità regolatorie, incluse quelle Italiane, citano la quantità di 1 miliardo/giorno come quella minima per poter definire un probiotico.

Oggi la definizione FAO/OMS può essere considerata abbastanza stabilizzata<sup>1</sup> e, soprattutto, accettata non solo dal mondo scientifico ma anche dagli organismi regolatori di molti stati, incluso quello Italiano, con alcuni punti fermi:

- i probiotici sono microrganismi vivi e vitali al momento dell'uso;
- la loro efficacia è legata al consumo di un'adeguata quantità;
- il loro uso deve portare un beneficio per la salute o il benessere.

In tutte le definizioni comparse nel corso degli anni si

**Tabella I.**

Le definizioni di "probiotico".

Definizione	Autori	Referenza
<b>Sostanze</b> che prolungano la fase logaritmica di crescita in altre specie microbiche	Lilly & Stillwell 1965	<i>Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms.</i> Science 1965;147:747-8
<b>Microrganismo vivente</b> che esercita un effetto positivo sulla salute dell'ospite con il risultato di rafforzare l'ecosistema intestinale	Fuller 1989	<i>Probiotics in man and animals.</i> J Appl Bacteriol 1989;66:365-78
<b>Organismi vivi che, consumati in quantità adeguata</b> , conferiscono un beneficio all'ospite	Guarner & Schaafsma 1998	<i>Probiotics.</i> Int J Food Microbiol 1998;39:237-8
<b>Organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata</b> , apportano un beneficio alla salute dell'ospite	FAO/OMS 2001	<a href="http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp">www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp</a>
<b>Microrganismi vivi e vitali</b> che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando <b>consumati in adeguate quantità</b> , come parte di un alimento o di un integratore	Ministero Salute 2005, 2013, 2018	<a href="http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf">www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf</a>

pone l'accento sulla necessità che i microrganismi siano vivi e vitali al momento del consumo (e quindi i microrganismi trattati a caldo, come i cosiddetti "tindalizzati", definizione per altro microbiologicamente non corretta, non corrispondono alla definizione di probiotico); questa necessità, a sua volta, ha spinto a sperimentare metodi *in vitro*, più o meno complessi, per valutare, prima dell'uso *in vivo*, la possibilità dei microrganismi in esame di sopravvivere alle condizioni acide durante il transito gastrico e all'azione tensioattiva dei sali di bile.

I metodi pubblicati allo scopo sono numerosi, inclusi alcuni molto sofisticati che comprendono una pluralità di contenitori posti in serie a simulare i vari tratti dell'intestino<sup>2</sup>.

**IL VALORE DEI TEST IN VITRO**

È bene chiarire il significato che il documento FAO/OMS attribuisce ai metodi *in vitro* per stabilire le potenzialità probiotiche di un microrganismo.

La sezione 6 del documento del 2001 (*Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*) riporta che: "adeguati studi *in vitro* dovrebbero stabilire i potenziali benefici per la salute dei probiotici prima di intraprendere trial *in vivo*".

Quindi i metodi *in vitro* sono da considerarsi solo come

preliminari ai trial *in vivo*, ma non possono sostituirli; avendo avuto l'onore di essere uno dei membri del *working group* che ha steso il documento FAO/OMS ricordo come la preoccupazione del gruppo fosse quella di non veder proliferare i trial nell'uomo senza una base preliminare di osservazioni.

Lo stesso documento riporta poi che: "studi randomizzati, in doppio cieco e con controllo a placebo, dovrebbero essere effettuati per determinare l'efficacia di un prodotto probiotico. Il gruppo di lavoro riconosce come ci sia la necessità di studi nell'uomo in cui un numero adeguato di soggetti sia arruolato per ottenere la significatività statistica.

Quindi l'efficacia di un probiotico deve essere stabilita mediante trial nell'uomo; l'argomento era così rilevante che un anno dopo lo stesso gruppo di lavoro ha pubblicato un secondo documento (*Guidelines for the evaluation of probiotics in food, 2002*) dove si dice: "si nota inoltre come i dati *in vitro* disponibili per alcuni specifici ceppi non siano sufficienti per definirli probiotici. I probiotici per uso nell'uomo richiedono la dimostrazione di efficacia mediante studi condotti nell'uomo".

Quindi un primo scopo dei test *in vitro* è quello di permettere una prima selezione di nuovi ceppi potenzialmente probiotici, le cui proprietà andranno però obbligatoriamente verificate *in vivo*.

**Tabella II.**

In vitro vs in vivo: alcuni esempi.

Referenza	Ceppo/prodotto analizzato in vitro	Risultato del test in vitro	Risultato in vivo con identificazione del ceppo	Referenza test in vivo
Jacobsen et al. 1999	<i>L. johnsonii</i> La1	Bassa resistenza all'acido	Identificazione del ceppo in 6/10 soggetti trattati con 10 <sup>9</sup> UFC	Giannotti et al. 2010
Dunne et al. 2001	<i>L. casei</i> F19	Non sopravvive dopo 30' in succo gastrico umano	Identificazione del ceppo in n. 6/30 volontari e aumento generalizzato della popolazione di lattobacilli nei volontari trattati	Sullivan et al. 2002
Bove et al. 2013	<i>L. plantarum</i> WCFS	Bassa sopravvivenza a pH 2	Positiva colonizzazione in diversi <i>clinical trials</i>	Review di van den Nieuwboer et al. 2016
Vecchione et al. 2018	Dicoflor	Riduzione significativa dopo 30' sia in condizioni acide che in succo intestinale simulato	Identificazione del ceppo colonizzante le mucose intestinali mediante PCR	Pagnini et al. 2018

Una seconda applicazione dei test *in vitro* è quella della determinazione dei meccanismi di azione dei probiotici, a volte difficili o impossibili da analizzare *in vivo*.

Classico è l'esempio della scoperta del meccanismo di adesione di *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (LGG). Brevettato <sup>3</sup> in base a diverse caratteristiche, tra cui quella di adesione alle cellule intestinali umane ottenute da ileostomia, la sua capacità di permanere vivo e vitale nell'intestino umano è dimostrata in oltre 100 *clinical trials* ma rimaneva da capire il meccanismo attraverso cui questo ceppo riusciva ad aderire agli epitelii intestinali.

La determinazione della sequenza nucleotidica del suo cromosoma ha consentito di individuare un complesso di geni che codificano per delle strutture di superficie (i pili) coinvolti in fenomeni d'adesione; si pensava che questi pili fossero caratteristiche dei batteri Gram negativi e non fossero presenti nei lattobacilli.

La creazione di mutanti del ceppo LGG <sup>4</sup> con il *knock out* dei geni per i pili ha portato alla perdita dell'adesione alle linee cellulari, costituendo così la prima dimostrazione disponibile al mondo del meccanismo di adesione dei batteri probiotici all'epitelio intestinale. Questi test, che utilizzano ceppi geneticamente modificati, possono evidentemente effettuarsi solo *in vitro*.

**I TEST IN VITRO**

Dopo aver inquadrato il significato dei test microbiologici *in vitro*, sembra opportuno delinearne alcune caratteristiche tecniche.

I primi test *in vitro*, condotti alla fine degli anni '80 del secolo scorso, sono serviti a discriminare la capacità di resistere a condizioni acide di lattobacilli isolati da yogurt o da intestino.

In un pionieristico ma per certi versi insuperato lavoro, Conway et al. <sup>5</sup> confrontarono due ceppi di fermenti lattici isolati da yogurt con due lattobacilli isolati da intestino. I risultati dei test *in vitro*, che comprendevano fra l'altro l'uso di succo gastrico aspirato da volontari, vennero poi confermati da uno studio *in vivo*, dove da volontari che avevano in precedenza ricevuto i batteri via sondino naso-gastrico venivano prelevati campioni del contenuto gastrico dopo 20, 40, 60, 90, 120 e 140 minuti.

A mia conoscenza questo è l'unico articolo che riporti un simile approccio, per altro molto invasivo, per la validazione di un test *in vitro*.

Ebbene i due ceppi di origine intestinale non solo dimostrarono di sopravvivere ai test *in vitro* ma furono anche ritrovati vivi nello stomaco dei volontari, almeno fino a 60 minuti dopo l'ingestione; nel 1987 entrambi questi ceppi erano classificati come *Lactobacillus acidophilus* ma oggi, alla luce della nuova tassono-

mia a base molecolare, sono identificati uno come *Lactobacillus gasseri* ADH e l'altro come *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

L'importanza dell'articolo del 1987 è data dall'aver validato *in vivo* quanto si andava proponendo come sistema *in vitro* e dal costituire uno dei pochi lavori scientifici in cui è stata effettuata questa validazione: la mancanza di questa validazione ha portato a proporre diversi metodi che si sono poi rilevati inconsistenti.

In un lavoro che riassumeva i risultati di un progetto europeo (EU FLAIR Project AGRF-CT91-0053) Charteris et al.<sup>6</sup> dimostravano la differenza fra quella da loro definita "resistenza intrinseca all'acidità", misurata in laboratorio mediante saggi *in vitro*, e la "resistenza al transito gastrico" dimostrata direttamente nell'uomo. In conclusione gli autori dimostravano come i saggi *in vivo* misurassero la resistenza *in vitro* a pH bassi, non sempre correlata alla resistenza al transito gastrico misurata *in vivo*.

Già nel 2000<sup>7</sup> facevo notare che ceppi risultati sensibili *in vitro* all'acido si erano poi dimostrati eccellenti colonizzatori dell'intestino umano.

L'anno seguente Jacobsen et al.<sup>8</sup>, esaminando 45 ceppi del genere *Lactobacillus*, dimostrarono come ceppi con una ben documentata capacità di sopravvivere e riprodursi nell'intestino umano non riuscissero a superare i test *in vitro* quando effettuati per 4 ore a pH 2,5. Questa incapacità veniva poi smentita da validazione *in vivo* riporta nello stesso articolo.

Questi e altri dati consentivano di osservare, già 19 anni fa<sup>7</sup>, in un lavoro di *review*, come, quando si paragonano i dati ottenuti *in vitro* con quelli *in vivo*, i lattobacilli del gruppo *casei* (*casei*, *paracasei*, *rhamnosus*) siano molto sensibili *in vitro* all'acido anche se queste sono le specie di lattobacilli che più vengono isolate dai campioni fecali umani, a dimostrazione dell'adattamento di queste specie all'ambiente intestinale.

In lavori più recenti Del Piano et al.<sup>9,10</sup> hanno dimostrato che il tasso di sopravvivenze di lattobacilli e bifidobatteri trattati con succo gastrico ricostruito in laboratorio era inferiore al 20% mentre gli stessi ceppi, trattati con succo gastrico aspirato dallo stomaco di volontari, era fra il 15 e il 45%, con andamento ceppo-specifico.

Per quanto riguarda i test di resistenza all'acidità si può quindi concludere che la mancanza di una validazione *in vivo* ne riduce grandemente il valore, che l'uso di acidi o anche di succo gastrico simulato e l'uso di pH inferiori a 2,5 porta a risultati non correlabili con il comportamento *in vivo*.

Un secondo parametro frequentemente controllato mediante test *in vitro* è quello della resistenza alla bile; uno dei primi lavori ad adottare questo tipo di saggio<sup>11</sup> dimostrò come la resistenza ai sali di bile fosse ceppo e non specie-specifica.

Da notare che la preparazione commerciale usata da questi autori era l'oxgall, a base di bile bovina; in effetti lo scopo degli autori era di selezionare dei batteri probiotici da utilizzare nei vitelli, ma l'uso di oxgall si è poi diffuso anche per saggiare ceppi probiotici da usare nell'uomo, in cui però la composizione dei sali biliari è molto diversa da quella dei bovini.

In alcuni lavori, comunque, è stata utilizzata la bile umana e i risultati confermano una migliore sopravvivenza rispetto all'uso di preparazioni commerciali<sup>11</sup>. Anche in questo caso si può concludere che i test *in vitro* devono essere utilizzati solo a fronte di una validazione *in vivo* e devono inoltre essere interpretati alla luce di tutte le conoscenze disponibili sui singoli probiotici analizzati.

## CONCLUSIONI

I test *in vitro* sono utili alle aziende che vogliono immettere sul mercato un nuovo ceppo probiotico per un primo screening che però, come abbiamo visto, potrebbe escludere ceppi in effetti capaci di colonizzare (Tab. II). Questo tipo di test è invece insostituibile per determinare i meccanismi di azione di vari ceppi probiotici.

Trarre conclusioni sulla capacità di sopravvivere alle condizioni gastrointestinali sulla base di analisi *in vitro* espone al rischio di errore; solo la validazione nell'uomo può fornire adeguate risposte.

## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con: Unione Europea, MIUR, Regione Lombardia, Regione Emilia Romagna, Fondazione Cariplo, Fondazione Invernizzi, Soremartec, Sanofi India, Coree Ltd Hong Kong, Prodotti Gianni srl, Bauli Spa, Lactalis.

## MESSAGGI CHIAVE

- I test in vitro di sopravvivenza alle condizioni acide e ai sali di bile hanno significato per uno screening iniziale, utile per le aziende produttrici ma di nessun significato clinico.
- I test in vitro di sopravvivenza alle condizioni acide e ai sali di bile devono comunque essere validati in vivo, pena la perdita di significatività.
- I test in vitro possono essere utili per capire i meccanismi d'azione dei probiotici, ma non per valutare la loro capacità di colonizzazione dell'intestino.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Hill C, Guarner F, Reid G, et al. *Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:506-14.
- <sup>2</sup> Venema K, van den Abbeele P. *Experimental models of the gut microbiome.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27:115-26.
- <sup>3</sup> Gorbach SL, Goldin BR. *L. acidophilus strains.* July 1991. US patent 5,032,399.
- <sup>4</sup> Segers ME, Lebeer S. *Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG - host interactions.* Microb Cell Fact 2014;13(Suppl 1):S7.
- <sup>5</sup> Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR. *Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells.* J Dairy Sci 1987;70:1-12.
- <sup>6</sup> Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, et al. *Development and application of an in vitro methodology to determine the transit tolerance of potentially probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium species in the upper human gastrointestinal tract.* J Appl Microbiol 1998;84:759-68.
- <sup>7</sup> Morelli L. *In vitro selection of probiotic lactobacilli: a critical appraisal.* Curr Issues Intest Microbiol 2000;1:59-67.
- <sup>8</sup> Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, et al. *Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans.* Appl Environ Microbiol 1999;65:4949-56.
- <sup>9</sup> Del Piano M, Ballarè M, Anderloni A, et al. *In vitro sensitivity of probiotics to human gastric juice.* Dig Liver Dis 2006;38:134.
- <sup>10</sup> Del Piano M, Carmagnola S, Ballarè M, et al. *Is microencapsulation the future of probiotic preparations? The increased efficacy of gastro-protected probiotics.* Gut Microbes 2011;2:120-3.
- <sup>11</sup> Del Piano M, Strozzi P, Barba M, et al. *In vitro sensitivity of probiotics to human pancreatic juice.* J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl 3):S170-3.

Articolo già pubblicato nella Rivista Società Italiana di Medicina Generale n. 3, vol. 26, 2019, pp. 43-46.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

Gianluca Ianiro, Antonio Gasbarrini

Area di Medicina Interna, Gastroenterologia ed Oncologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

# *Bacillus clausii* per il trattamento della diarrea acuta nei bambini: una revisione sistematica con metanalisi di trial randomizzati e controllati

## INTRODUZIONE

La diarrea acuta si riferisce all'evacuazione di 3 o più scariche/die di feci poco formate o liquide che dura da meno di 14 giorni. Sebbene sia una malattia prevenibile, la diarrea acuta rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità nei bambini di tutto il mondo, con il risultato di 525.000 decessi all'anno tra i bambini di età inferiore ai 5 anni. La maggior parte di queste mortalità si verificano nei Paesi in via di sviluppo. Altre conseguenze dirette della diarrea nei bambini includono lo scarso accrescimento, la malnutrizione, la compromissione dello sviluppo cognitivo. La diarrea acuta nei bambini è causata da una vasta gamma di agenti patogeni – compresi i patogeni virali, batterici e protozoari. Attualmente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda il trattamento della diarrea acuta pediatrica con reidratazione orale con sali (ORS) e alimentazione continua per la prevenzione e il trattamento della disidratazione, nonché l'integrazione di zinco per abbreviare la durata e la gravità della diarrea.

I probiotici sono microrganismi viventi che, se ingeriti in quantità adeguate, danno dei benefici per la salute umana. È stato suggerito che i probiotici modulino la risposta immunitaria, la produzione di agenti antimicrobici e la competizione nei siti di assorbimento e

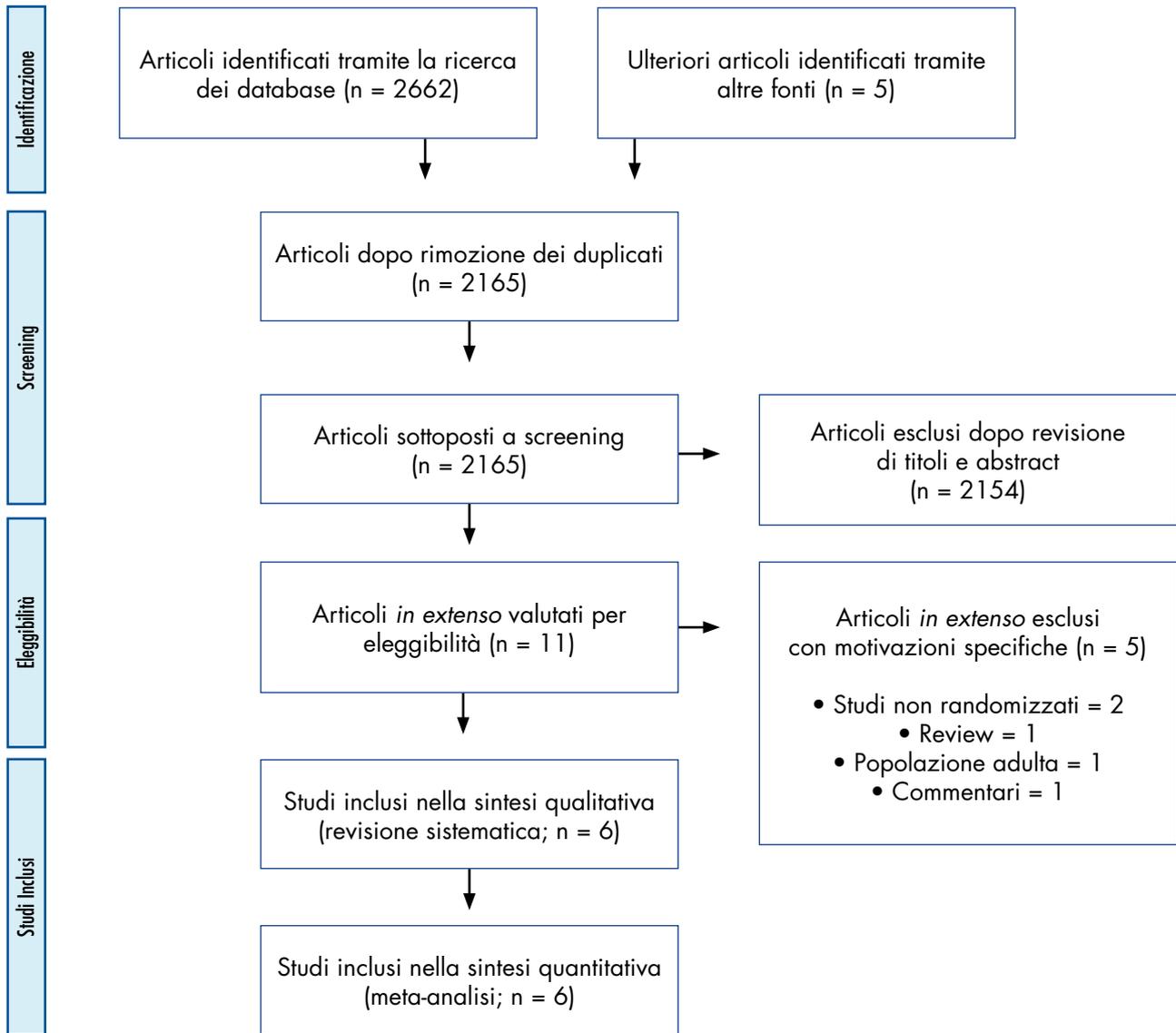
adesione dei nutrienti da parte degli agenti patogeni. *Bacillus clausii* è un batterio bacilliforme, non patogeno, sporigeno, aerobio, Gram-positivo, che è in grado di sopravvivere al transito attraverso l'ambiente acido dello stomaco e di colonizzare l'intestino anche in presenza di antibiotici.

Esistono studi clinici prospettici condotti su soggetti adulti che comprovano che *Bacillus clausii* è efficace e sicuro nel trattamento e nella prevenzione della diarrea acuta. Inoltre, l'*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) e l'*European Society of Pediatric Infectious Diseases* (ESPID) attualmente raccomandano l'uso di *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Saccharomyces boulardii* nella gestione dei bambini con acuta diarrea in aggiunta alla terapia reidratante, mentre manca una raccomandazione per *Bacillus clausii* a causa di dati limitati<sup>12</sup>. Lo scopo di questo studio è di effettuare una revisione sistematica di studi controllati randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di *Bacillus clausii* nel trattamento della diarrea acuta infantile.

Secondo le nostre conoscenze, nessuna revisione sistematica con meta-analisi che affronti l'efficacia di *Bacillus clausii* nella diarrea pediatrica acuta è stata pubblicata ad oggi.

Figura 1.

Diagramma di flusso PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) del processo di ricerca degli articoli da includere nella meta-analisi.



## METODI

### Criteri di inclusione degli studi nella meta-analisi

Abbiamo incluso:

- studi controllati randomizzati condotti su bambini di età < 18 anni con diarrea acuta (14 giorni);
- i pazienti nei gruppi sperimentali dovevano ricevere *Bacillus clausii* a qualsiasi dose e dei seguenti *strain*: O/C, SIN, N/R e T;
- i pazienti nei gruppi di controllo dovevano ricevere un placebo, uno standard adeguato di cura per la diarrea acuta al posto del probiotico o nessun trattamento;
- gli outcome primari dovevano essere: la durata della diarrea, la frequenza dell'alvo dopo l'intervento, e la durata del ricovero;
- gli outcome secondari dovevano essere: episodi di vomito, la qualità della vita, e gli eventi avversi.

## Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

I seguenti database elettronici sono stati sistematicamente cercati fino a ottobre 2017 per rilevare gli studi da includere: MEDLINE (via PubMed/OVID), EMBASE (via OVID), database centrale Cochrane (tramite CENTRAL), Google Scholar e ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>).

L'ultima ricerca in letteratura è stata condotta il 23 ottobre 2017.

## RISULTATI

La ricerca della letteratura ha recuperato 2.165 potenziali citazioni rilevanti. Dopo aver esaminato attentamente titoli e abstract, 2.154 citazioni sono state escluse. Per le restanti 11 citazioni, sono stati ottenuti e valutati gli articoli *in extenso* e 6 citazioni sono state incluse nel database finale.

Cinque articoli sono stati esclusi per i seguenti motivi: 2 studi erano non randomizzati, uno studio era condotto in una popolazione adulta, uno era un articolo di revisione e uno era un commento. La Figura 1 è una flow-chart riassuntiva del percorso fatto per arrivare ai 6 articoli finali e la Tabella 1 ne riassume le caratteristiche. Di questi, uno è stato eseguito in Italia, uno in Kenya, uno nelle Filippine, e 3 in India. Tre di essi sono stati pubblicati come articoli originali, uno come abstract di congresso, uno come tesi di laurea e uno come relazione di studio clinico. Due su 6 studi erano multicentrici. Tutti e 6 gli studi includevano come outcome la durata della diarrea, 4 includevano anche la frequenza delle feci e 3 anche la durata del ricovero ospedaliero.

Complessivamente, 1.298 pazienti sono stati arruolati nei 6 studi selezionati. Tra questi, 467 pazienti erano trattati con *Bacillus clausii*. Nello studio di Canani et al. (2007) i pazienti sono stati assegnati a 6 diversi gruppi: un gruppo di controllo (n = 92), un gruppo trattato con *Bacillus clausii* (n = 100), un gruppo trattato con *Lactobacillus casei* (n = 100), un gruppo trattato con *Saccharomyces boulardii* (n = 91), un gruppo trattato con *Lactobacillus delbrueckii var bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifido* (n = 97) e un gruppo trattato con *Enterococcus faecium* (n = 91). Tutti i gruppi, a eccezione del gruppo di controllo e del gruppo che riceveva *Bacillus clausii*, sono stati esclusi da questa meta-analisi.

Quindi, in totale, 919 pazienti sono stati inclusi nella meta-analisi (467 nel gruppo sperimentale e 452 nel gruppo di controllo). L'età dei pazienti variava da 3 mesi a 12 anni. Quattro studi hanno arruolato pazienti ricoverati, mentre due hanno arruolato pazienti ambulatoriali.

In tutti e 6 gli studi clinici, il gruppo di controllo è stato trattato con ORS.

Effettuando una meta-analisi dei 6 randomizzati, abbiamo riscontrato una riduzione significativa della durata della diarrea (media differenza = 9,12 h, p = 0,015). Il test di eterogeneità per la durata della diarrea ha mostrato una sostanziale eterogeneità tra i 6 studi (test Q di Cochrane, p = 0,02, I<sup>2</sup> = 63,4%). Quattro studi (697 partecipanti) hanno valutato la frequenza dell'alvo dopo l'intervento e la loro valutazione collettiva mediante meta-analisi ha mostrato che *Bacillus clausii* riduce in maniera non significativa la frequenza dell'alvo dopo l'intervento (differenza media = 0,19 evacuazioni, p = 0,14) rispetto al gruppo di controllo che ha ricevuto ORS con o senza integrazione di zinco. Infine, la durata del ricovero è stata valutata in 3 studi su 291 pazienti e lo studio meta-analitico ha dimostrato una riduzione significativa della durata del ricovero (media differenza = 0,85 giorni, p = 0,017) per quelli trattati con *Bacillus clausii* rispetto a ORS con o senza. Il test di eterogeneità per la durata della degenza ospedaliera ha mostrato una sostanziale eterogeneità tra i 3 studi (test Q di Cochrane, p = 0,03, I<sup>2</sup> = 71,3%).

## DISCUSSIONE

Abbiamo condotto una revisione sistematica e una meta-analisi di studi controllati randomizzati per stimare l'efficacia di *Bacillus clausii* nel trattamento della diarrea acuta nei bambini. I risultati di questo studio indicano che *Bacillus clausii* in combinazione con ORS potrebbe ridurre significativamente la durata di diarrea acuta infantile e la durata della degenza rispetto alla sola ORS.

A nostra conoscenza, questa è la prima revisione sistematica incentrata su studi controllati randomizzati di *Bacillus clausii* nella diarrea acuta dell'infanzia. In questa recensione la durata della diarrea è stata ridotta di una media di 9,12 ore nei pazienti sottoposti a terapia aggiuntiva con *Bacillus clausii* rispetto ai controlli (p = 0,015). Le differenze interindividuali fra i risulta-

**Tabella I.**  
**Caratteristiche degli studi inclusi**

Autori, anno pubblicazione (nazione)	Disegno di studio	Pazienti trattati (I/C)	M/F (in %)	Età	Intervento vs comparatore (dose e durata)	Misure di outcome	Follow-up	Risultati principali
Canani et al., 2007 (Italia)	Multicentrico, singolo-cieco, randomizzato e controllato	100/92	47/53	Mediana 18 mesi	1×10 <sup>9</sup> CFU di <i>B. clausii</i> bid per 5 gg + ORS per 3-6 h vs ORS per 3-6 h	Durata diarrea, caratteristiche dell'alvo (numero e consistenza evacuazioni), vomito, febbre, ricovero ospedaliero, sicurezza e tollerabilità	Gg 1-7 dopo il trattamento	Non differenze sostanziali fra i gruppi in termini di durata della diarrea o altri outcome. <i>B. clausii</i> è stato ben tollerato, senza eventi avversi riportati
Lahiri, 2008 (India)	Multicentrico, in aperto, randomizzato e controllato a gruppi paralleli, di fase III	132/132	54,5/45,5	Media 1,6 anni	2×10 <sup>9</sup> CFU di <i>B. clausii</i> bid + ORS + 20 mg/die di zinco, per 5 gg vs ORS + 20 mg/die di zinco, per 5 gg	Durata diarrea, caratteristiche dell'alvo (numero e consistenza evacuazioni), vomito, eventi avversi, e tollerabilità	Gg 6-10 dopo il trattamento	Durata media (SD) della diarrea inferiore nel gruppo sperimentale (48,6 (38,2) h), rispetto al gruppo di controllo (56,1 (40) h; p = 0,13). Differenza nel numero medio (SD) di evacuazioni statisticamente non significativo (p = 0,19)
Lahiri, Jadhav et al., 2015 (India)	In aperto, randomizzato e controllato	69/62	63,4/36,6	6 mesi-12 anni	2×10 <sup>9</sup> CFU di <i>B. clausii</i> bid + ORS + zinco, per 5 gg vs ORS + zinco per 5 gg	Durata diarrea, durata ospedalizzazione, frequenza dell'alvo, costi diretti e indiretti	Ore 6, 12, 24, 36, 48, 60, e 72 dopo il trattamento	Durata media della diarrea 22,64 ore e durata media della degenza in ospedale 2,78 gg nel gruppo <i>B. clausii</i> rispetto a 47,05 h e 4,30 gg, rispettivamente, nel gruppo di controllo (p < 0,01 per la durata della diarrea). Il trattamento con <i>B. clausii</i> ha ridotto i costi totali del trattamento di 472 rupie indiane rispetto al solo ORS
Lahiri, D'Souza et al., 2015 (India)	In aperto, randomizzato e controllato	80/80	52,5/47,5	Fino a 6 anni	2×10 <sup>9</sup> CFU di <i>B. clausii</i> bid + ORS + zinco, per 5 gg vs ORS + zinco per 5 gg	Durata diarrea, frequenza dell'alvo, % di bambini senza disidratazione, % bambini che beneficiavano dell'allattamento al seno	Ore 6, 12, 24, 36, 48, 60, e 72 dopo il trattamento	Durata media diarrea: 22.26 h e numero medio evacuazioni 1,15 nel gruppo <i>B. clausii</i> vs 34,16 h e 1,70, nel gruppo di controllo (p < 0,05)
Maugo, 2012 (Kenya)	Doppio cieco, randomizzato e controllato	51/51	51,1/48,9	Media: <i>B. clausii</i> 11,3 vs controlli 11,9 mesi	2×10 <sup>9</sup> CFU di <i>B. clausii</i> bid + ORS + zinco per 5 gg vs zinco + ORS + placebo per 5 gg	Durata diarrea, durata ospedalizzazione, riduzione degli eventi diarroici	Gg 1-7 dopo il trattamento	La durata media (SD) della diarrea nel gruppo <i>B. clausii</i> è stata minore (77,59 (34,10) h) rispetto al gruppo placebo (86,74 (40,16) h), con una differenza media tra i gruppi di 9,15 h (p = 0,248). Riduzione significativa del numero medio di evacuazioni nel g 3 (2,74 (1,81) movimenti nel gruppo <i>B. clausii</i> rispetto a 3,80 (2,70) movimenti nel gruppo placebo, differenza media = 1,05; p = 0,033) e g 4 (1,45 (1,13) movimenti nel gruppo <i>B. clausii</i> vs 2,35 (2,19) movimenti nel gruppo placebo, differenza media = 0,9; p = 0,018) nel gruppo <i>B. clausii</i> vs gruppo placebo
Urtula e Dacula, 2008 (Filippine)	Monocentrico randomizzato e controllato	35/35	NR	NR	2×10 <sup>9</sup> o 4×10 <sup>9</sup> CFU di <i>B. clausii</i> /die, in base all'età, + ORS, per 3 gg vs ORS per 3 gg	Durata diarrea, durata ospedalizzazione, frequenza dell'alvo	Dopo il 3° g di terapia	Durata media (SD) della diarrea significativamente più breve nel gruppo <i>B. clausii</i> (69,84 (16,84) h) rispetto al gruppo di controllo (83,76 (22,05) h) (p = 0,005), con differenza assoluta della durata della diarrea tra gruppi di 13,92 h. Anche la durata media della degenza ospedaliera è stata più breve nel gruppo <i>B. clausii</i> (59,0 h contro 76,8 h) (p = 0,063)

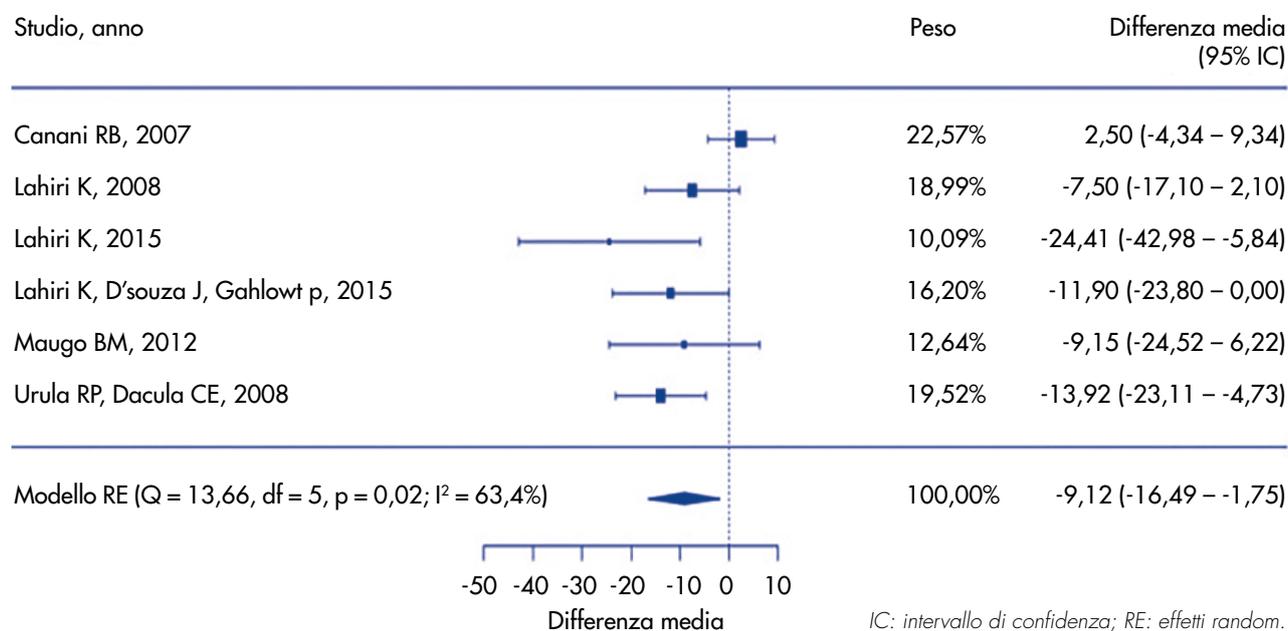
bid: 2 volte al giorno; *B. clausii*: *Bacillus clausii*; C: controllo; CFU: colony-forming-unit; ORS: reidratazione orale standard con sali; SD: Deviazione standard; g: giorno.

ti dei vari studi potrebbero essere dovute ai differenti dosaggi di *Bacillus clausii* nei diversi studi controllati randomizzati, e l'integrazione di zinco fornita o meno in alcuni protocolli di studio (Tab. I).

I nostri risultati hanno anche mostrato che la somministrazione di *Bacillus clausii* ha significativamente ridotto la durata del ricovero in ospedale per una media di 0,85 giorni rispetto ai controlli (p = 0,017). La ridu-

**Figura 2.**

Forest Plot che mostra l'effetto del *Bacillus clausii* sulla durata media della diarrea.



zione della degenza ospedaliera di *Bacillus clausii* è importante considerando che, nei paesi a basso reddito, i bambini con meno di 3 anni hanno in media 3 episodi di diarrea ogni anno. La diarrea infantile costituisce pertanto un notevole onere economico a livello mondiale. I risultati di questo studio rivestono particolare importanza, poiché tali riduzioni della durata della degenza ospedaliera e della durata di diarrea che sono stati ottenuti con *Bacillus clausii* nella nostra analisi possono offrire significativi benefici sociali ed economici nel trattamento della diarrea infantile acuta, in particolare nei paesi a basso e medio reddito.

Ulteriori studi potrebbero essere necessari per chiarire il rapporto costo-efficacia dell'uso di *Bacillus clausii* nel trattamento della diarrea acuta infantile.

L'effetto del *Bacillus clausii* sulla riduzione della frequenza dell'alvo rispetto alla sola ORS non ha raggiunto significatività statistica dopo aver unito i risultati di 4 studi clinici ( $p = 0,14$ ). Questo risultato potrebbe avere spiegazioni diverse. Innanzitutto, valutare un risultato così specifico, quale la frequenza dell'alvo, può essere difficile. Inoltre, questi 4 studi differivano per dimensioni del campione, disegno dello studio e protocolli di trattamento. Di conseguenza, potrebbero essere neces-

sari ampi studi per chiarire l'efficacia di *Bacillus clausii* sulla riduzione della frequenza dell'alvo della diarrea pediatrica acuta.

Infine, la nostra revisione sistematica ha fatto evincere che il trattamento con *Bacillus clausii* è ben tollerato e non ha gravi eventi avversi.

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare l'effetto del *Bacillus clausii* contro la diarrea acuta infantile. Urdaci et al. hanno scoperto che *Bacillus clausii* possiede attività antimicrobiche e immunomodulatorie. Inoltre, è stato scoperto che i ceppi di *Bacillus clausii* rilasciano in concomitanza della sporulazione delle sostanze antimicrobiche attive in particolare contro *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* e *Clostridium difficile*.

Questi risultati sono coerenti con gli effetti benefici ottenuti da *Bacillus clausii* nel nostro studio.

La nostra revisione presentava dei limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei nostri risultati, inclusi un non chiaro ottenimento del cieco in 5 studi, differenze nella definizione di diarrea e dei criteri di inclusione ed esclusione dei vari studi.

In sintesi, i nostri risultati indicano che *Bacillus clausii* potrebbe rappresentare un'efficace opzione terapeutica.

tica nella diarrea acuta infantile, con un buon profilo di sicurezza. Una limitazione di questa meta-analisi è rappresentata dall'eterogeneità che abbiamo riscontrato tra gli studi, che ci impedisce di disegnare in modo definitivo conclusioni, per cui sono necessari ulteriori studi ben progettati per confermare i nostri risultati.

### MESSAGGI CHIAVE

- Questa è la prima revisione sistematica con meta-analisi di studi randomizzati controllati su *Bacillus clausii* nella diarrea acuta in età pediatrica.
- In questa meta-analisi il trattamento con *Bacillus clausii* ha ridotto, rispetto alla terapia standard, la durata della diarrea di una media di 9,12 ore ( $p = 0,015$ ).
- Inoltre, la terapia con *Bacillus clausii* ha ridotto significativamente la durata del ricovero in ospedale di una media di 0,85 giorni rispetto al controllo ( $p = 0,017$ ).
- L'aggiunta del ceppo probiotico *Bacillus clausii* alla terapia di supporto standard può non solo essere utile nel migliorare le condizioni cliniche dei pazienti pediatrici con diarrea acuta, ma anche essere efficace nel far risparmiare risorse al sistema sanitario, in termini di riduzione dell'ospedalizzazione

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Burke RM, Rebolledo PA, Embrey SR, et al. *The burden of pediatric diarrhea: a cross-sectional study of incurred costs and perceptions of cost among Bolivian families*. BMC Public Health 2013;13:708.
- Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. *Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations*. BMJ. 2007;335:340.
- Cenci G, Trotta F, Caldini G. *Tolerance to challenges miming gastrointestinal transit by spores and vegetative cells of Bacillus clausii*. J Appl Microbiol. 2006;101:1208-15.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59:132-52.
- Lahiri K, D'Souza J, Gahlot P. *Beneficial role of probiotic in acute childhood diarrhea*. J Harmoniz Res Med Hlth Sci 2015;2:26-30.
- Lahiri K, Jadhav K, Gahlot P, et al. *Bacillus clausii as an adjuvant therapy in acute childhood diarrhoea*. IOSR:JMS 2015;14:74-6.
- Lahiri KR. *GMA-CO Clinical Study Report: ENTER\_L\_01486*. Sanofi-Aventis 2008.
- Maugo BM. *Effectiveness of Bacillus clausii in reducing duration of illness in acute diarrhoea in children 6-59 months of age admitted with severe dehydration*. Doctoral dissertation, University of Nairobi, Kenya, 2012.
- Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities*. J Clin Gastroenterol 2004;38(6 Suppl):S86-90.
- Urtula RP, Dacula CE. *Bacillus clausii an adjunct treatment for pediatric patients with acute non-bloody diarrhea: a randomized, controlled clinical trial [abstract]*. In: 3<sup>rd</sup> International Probiotic Conference, February 2008:14S.