

La terapia del croup

FEDERICO MARCHETTI, PATRIZIA SALIERNO

Clinica Pediatrica, Istituto per l'Infanzia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Ricerca di una ottimizzazione e di una semplificazione della scelta terapeutica del croup.

Il termine di croup veniva attribuito in passato (e fino a tutta la prima metà del secolo scorso) alla laringite difterica pseudomembranosa (*croupir* = imputridire), mentre le forme di laringite virale erano denominate "pseudo-croup". Oggi, scomparsa, almeno da noi, la laringite difterica, verosimilmente in omaggio al carattere onomatopico del termine, viene chiamata croup una sindrome di stenosi laringea acuta con stridore inspiratorio, tirage, tosse abbaiante, disfonia, causata di regola da agenti virali^{1,2}. Un quadro solo in parte simile è dato dalla laringite epiglottica, malattia quasi scomparsa, dovuta in maniera pressoché esclusiva all'*Haemophilus influenzae* tipo b (HiB), e dalla laringotracheobronchite stafilococcica, altra malattia molto rara che comunque, grazie all'avvento della vaccinazione di massa contro HiB e all'impiego sistematico della terapia steroidea nel croup virale, è diventata la principale causa, nel bambino, di insufficienza respiratoria su base infettiva³. Un quadro simile a quello del croup può essere dato da qualsiasi ostacolo respiratorio in sede alta, extratoracica, laringea, sopralaringea o sottolaringea. Solo che si tratta di eventi molto rari e non identici alla laringite "benigna": la loro espressione clinica contiene sempre una peculiarità che deve far scattare l'allarme.

In pratica, sono tutte malattie "diverse" che quasi non entrano in dia-

THE TREATMENT OF CROUP

(*Medico e Bambino* 2007;26:242-248)

Key words

Croup, Treatment, Randomised controlled trials, Glucocorticoids, Adrenaline, Humidified air

Summary

Viral croup is the most common cause of upper airway obstruction in children from 6 months to 6 years of age. Parainfluenza virus accounts for the majority of cases. More than 80% of children have mild symptoms and in approximately 60% to 95% of children, the symptoms disappear within 2 and 5 days, respectively. Based on the results of systematic review, glucocorticoid treatment was associated with an improvement in the Westley score at 6 hours and at 12 hours. Fewer return visits and/or (re)admissions occurred in patients treated with glucocorticoids (relative risk 0.50; 0.36 to 0.70). The setting, severity of croup, route of administration (oral or nebulised) and dose, and study quality, did not influence the effectiveness of treatment. Nebulised adrenaline should be reserved for patients with moderate to severe croup. Simultaneous administration of glucocorticoid and adrenaline reduces the rate of intubation in patients with severe croup. Mist/humidified air provides no additional symptom improvement.

gnosi differenziale, se non accademicamente^{2,6}.

In questa sede prenderemo in considerazione la laringite acuta virale, nelle sue due varietà di laringite ipoglottica (in genere "one shot disease", malattia che colpisce una volta sola) e di laringospasmo (condizione che può essere ricorrente). A vero dire, anche questa distinzione è oggi, nella pratica corrente, meno chiara di quanto non fosse, a testimonianza dei pediatri più anziani e dei vecchi libri di testo, fino a tutti gli anni '60. Fino ad allora, più o meno, le due forme, una, la laringite ipoglottica (caratterizzata da un importante e persistente edema sottoglottico, della durata di alcuni giorni, spesso

severa), e l'altra, il laringospasmo (con edema sottolaringeo minimo o assente, della durata di alcune ore, ma spesso ricorrente), erano ben distinte una dall'altra. Adesso, per un fenomeno di patomorfosi che ha portato all'attenuazione di tutta la patologia infettiva, anche virale (a cominciare dalla bronchiolite), il croup dura poco in tutti i casi, raramente arriva al secondo, e ancora più raramente arriva al terzo giorno di malattia, ed è difficile (e quasi inutile) distinguere tra le due forme. Certamente rimane un laringospasmo "puro" (*spasmodic croup*, disturbo che richiede un terreno costituzionale), il croup che dura poche ore (o anche meno) e che tende a ripetersi "ogni volta

che il bambino ha il raffreddore”; certamente rimane una laringite ipoglottica (*laryngotracheitis*), quella in cui un po' di tirage e di stridore dura per due o tre giorni, ma nella maggior parte dei casi non si arriva in pratica a fare questa distinzione, perché il disturbo tende ad appiattirsi verso la manifestazione clinica più lieve, la laringite spastica.

La presente revisione ha l'obiettivo di definire, sulla base delle evidenze che si ricavano dagli studi clinici controllati (RCT), quale sia la gestione terapeutica migliore dei casi di laringite ipoglottica o croup propriamente detto, tenendo conto che questa non si differenzia sostanzialmente da quella della laringite spastica. Pertanto, nella presentazione dei risultati che hanno valutato l'efficacia della terapia, sarà utilizzato il termine di croup. Una breve premessa riguarderà l'epidemiologia, l'eziologia e le manifestazioni cliniche della patologia.

EPIDEMIOLOGIA

Il croup è una delle più comuni malattie respiratorie ed è la più comune causa di ostruzione delle alte vie respiratorie nei bambini dai 6 mesi ai 6 anni di età. La stima dell'incidenza annuale di casi nei bambini al di sotto dei 6 anni di età varia dall'1,5% al 6%⁷. In particolare, è responsabile di circa il 15% delle malattie respiratorie del bambino ed è molto più comune nell'età compresa tra 6 mesi e 3 anni, ma può verificarsi anche in bambini più piccoli e in quelli più grandi (sino all'adolescenza)⁸. Il picco di incidenza si verifica durante il secondo anno di vita. Il rapporto tra maschi e femmine è di 3:2. Meno del 3% dei bambini con croup sono ospedalizzati e di questi l'1-2% viene intubato⁹. Il croup ha una chiara stagionalità che riguarda il periodo autunnale e invernale, in relazione ai virus che sono responsabili della patologia.

EZIOLOGIA

I virus parainfluenzali di tipo 1 e 3 sono responsabili di più del 65% dei casi^{8,9}. Gli altri agenti virali sono il virus

respiratorio sinciziale, quello parainfluenzale di tipo 2, quello dell'influenza di tipo A, il metapneumovirus, i rhinovirus, e l'adenovirus. In linea di massima si può aggiungere che, mentre l'eziologia "specificata" (parainfluenza virus) è prevalente nella laringite ipoglottica (*laryngotracheitis*), l'eziologia aspecifica (prevalentemente rhinovirus) è la regola nelle forme di croup spastico ricorrente (*spasmodic croup*).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I virus sono causa di infiammazione e di edema del laringe, della trachea e dei bronchi (da qui la definizione di laringotracheobronchite), con produzione di muco e ostruzione delle vie respiratorie. L'insorgenza è di solito preceduta da sintomi di raffreddore, lieve tosse, a volte modesto rialzo della temperatura. La durata dei sintomi prodromici che anticipano il croup è di 12-48 ore⁸. L'insorgenza (nelle sue manifestazioni cliniche più eclatanti) è prevalentemente notturna e la diagnosi è facile in quanto si caratterizza da tosse abbaiente, disfonia (di solito modesta), rumore (cornage) e difficoltà (tirage) inspiratoria che peggiorano con il pianto e lo stato di agitazione. La porzione subglottica della trachea è nel bambino la parte più ristretta delle vie respiratorie, e la sua parziale chiusura determina il classico stridore inspiratorio. Poiché la parte subglottica della trachea è al di fuori della cavità pleurica, la pressione negativa determinata dall'inspirazione tende a peggiorare il grado di ostruzione (a sua volta peggiorato dal pianto).

Nel 60-95% dei bambini la durata complessiva dei sintomi si risolve in 1-2 giorni, raramente di più^{8,10}. I casi di laringospasmo "puro" (*spasmodic croup*) si risolvono in poche ore. I casi più severi di croup possono presentare, come sintomi associati a quelli classici che fanno fare la diagnosi, tachicardia, tachipnea, retrazioni sovraclavari, intercostali e sternali, uno stridore continuo e cianosi.

Sono stati proposti diversi sistemi classificativi per definire la gravità del croup. Quello più comunemente in uso

SCORE DI WESTLEY

Coscienza	Normale	0
	Disorientata	5
Cianosi	No	0
	Si + in agitazione	4
	Si + a riposo	5
Stridore	No	0
	Si, se agitato	1
	A riposo	2
Ingresso di aria	Normale	0
	Diminuito	1
	Molto diminuito	2
Retrazioni	No	0
	Modeste	1
	Moderate	2
	Severe	3

Nota. Lo score massimo nel punteggio di Westley è 17. I punteggi considerati per la classificazione del croup sono definiti convenzionalmente nel seguente modo: a) croup lieve, punteggio 1-2; b) croup moderato, punteggio 3-8; c) croup severo, punteggio >8.

Tabella I

è lo score di Westley¹¹ (Tabella I) che ci aiuta a definire quali sono i sintomi e i dati clinici obiettivi da valutare. Più dell'80% dei bambini con croup ha sintomi lievi⁸.

TRATTAMENTO

I trattamenti proposti per la gestione del croup sono quattro¹² (oltre a quelli di supporto; in primis, quando necessaria, l'ossigenoterapia): 1) inalazione di vapore acqueo; 2) corticosteroidi (CS) per via inalatoria a effetto locale; 3) CS per via generale (os o im); 4) adrenalina per via aerosolica.

1. L'inalazione di vapore acqueo

Una recente metanalisi della Cochrane¹³ ha identificato solo tre RCT con un reclutamento complessivo di 135 bambini con croup lieve-moderato. I risultati combinati degli RCT, condotti in Pronto Soccorso (PS), hanno mostrato una efficacia dell'umidificazione molto marginale sul "croup score", in un tempo stimato tra 20 e 60 minuti, con una differenza media standardizzata di -0,14 (IC 95%: -0,75-0,47). Nessuna differenza è stata dimostrata per

altre misure di outcome (ospedalizzazione, contatto a distanza dei servizi medici, numero di giorni di assenza dalla scuola). Una differenza quindi non significativa sia dal punto di vista sia statistico che clinico.

Un recente RCT in singolo cieco¹⁴ si è posto come obiettivo la valutazione dell'efficacia dell'umidificazione al 100% rispetto all'umidificazione al 40% e a quella dell'aria ambiente, nei casi di croup di grado moderato. Anche questo RCT è stato condotto in PS e ha reclutato un numero complessivo di 140 bambini di età compresa tra 3 mesi e 10 anni (media 25 mesi). Non sono state trovate differenze statisticamente significative nello score di Westley fra il valore basale (score medio di partenza = 3) e quello ottenuto dopo 30' e 60' in nessuno dei tre gruppi, né tali cambiamenti sono risultati statisticamente o clinicamente diversi fra i tre gruppi. Non sono state trovate inoltre differenze significative anche per quanto riguarda le modifiche della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca, della saturazione di ossigeno a 30' e 60', il numero di casi ospedalizzati. Nessun paziente durante il periodo dello studio ha avuto bisogno di corticosteroidi, adrenalina o di qualsiasi altro intervento aggiuntivo (al momento del reclutamento solo il 3% dei bambini aveva bisogno dell'intervento immediato con farmaci).

Indicazioni per la pratica

Gli studi sinora condotti in ambiente ospedaliero ci forniscono buone evidenze che l'umidificazione, anche quando somministrata con un apparecchio che garantisca la deposizione ottimale delle particelle a livello della laringe, non è efficace nel trattamento del croup¹⁵. Si tratta di bambini con un croup di grado sostanzialmente lieve, che non avevano nella stragrande maggioranza dei casi la necessità di utilizzare farmaci.

A nostro avviso, proprio questa popolazione di bambini rimanda a eventuali futuri studi da condurre in setting domiciliari (da parte dei pediatri di famiglia) e che possa prevedere l'utilizzo dell'umidificazione. Si tratta, in altre parole, di dimostrare se un tempo di

terapia domiciliare nei casi lievi di croup (in assenza di presidi farmacologici, cortisone per os o per via inalatoria), con inalazione di vapore acqueo ("camera umida") (con madre e bambino che si consolano a vicenda nello stanzino del bagno, con rubinetti di acqua calda corrente aperti, e con rapida saturazione dell'ambiente) o con l'uso di aerosol con soluzione fisiologica, possa avere un ruolo almeno consolante, quanto basta per una affezione benigna, e possa quanto meno aiutare a far passare la paura, il pianto e la conseguente accentuazione del tirage e risparmiare la corsa all'ospedale nei casi a evoluzione favorevole². Nei casi di croup che si presentano come impegnativi o lo diventano con il passare dei minuti l'umidificazione non ha alcuna funzione terapeutica.

2. I corticosteroidi

Rappresentano il cardine del trattamento del croup virale e del laringospasmo. Il primo RCT sull'efficacia dei CS nel croup è stato pubblicato nel 1964. Nel 1989 fu pubblicata una delle prime revisioni sistematiche in ambito pediatrico, che dimostrò l'efficacia del CS nel trattamento del croup¹⁶. Negli ultimi anni il numero di RCT pubblicati sull'uso dei CS nel trattamento del croup, prodotti sia in ambiente ospedaliero che domiciliare, è notevolmente aumentato, anche se molti di questi lavori sono di piccole dimensioni e rispondono a obiettivi già largamente documentati.

La revisione della Cochrane¹⁷, con dati aggiornati al 2003, ha identificato 31 RCT ritenuti come pertinenti rispetto ai criteri di inclusione, per un numero totale di 3726 bambini, reclutati sia in ambiente ospedaliero che domiciliare. Le misure di esito sono state valutate al momento del reclutamento a 6, 12 e 24 ore. I farmaci più sperimentati sono la budesonide per aerosol e il desametasone per via orale o intramuscolo.

I principali risultati possono essere così riassunti^{17,18}:

A. *Qualsiasi CS (inalatorio, orale, im) comparato con il placebo*

- Il trattamento con CS è associato a un miglioramento dello score di Westley a 6 ore con una differenza me-

dia di punteggio di -1.2 (IC 95%: -1.6 a -0.8) e a 12 ore -1.9 (IC 95%: -2.4 a -1.3); a 24 ore il miglioramento non risulta essere più statisticamente significativo (-1.3; IC 95%: 2,7 a 0.2).

- Un decremento del numero delle visite e/o del ritorno in ospedale si osserva nei pazienti trattati con CS (rischio relativo: 0.50; IC 95%: 0.36 a 0.70; NNT=17; IC 95%: 13 a 28) (*Figura 1*)
- Il tempo trascorso nel reparto di emergenza o in ospedale è a favore del trattamento (differenza media di 12 ore, IC 95%: 5 a 19 ore).
- Anche l'utilizzo dell'adrenalina (o di una terapia combinata) risulta essere diminuito nei pazienti che hanno utilizzato i CS (NNT=10; IC 95%: 5 a 100)

B. *Altre comparazioni*

- Due RCT hanno comparato il desametasone per os con la budesonide, non evidenziando sostanziali differenze tra i due trattamenti, sebbene uno studio dimostra un miglioramento del Westley score a 12 ore nei bambini trattati con desametasone.
- Due RCT che hanno comparato l'utilizzo orale vs im del desametasone non riportano nessuna differenza tra le due modalità di somministrazione; questo risultato è stato confermato da un recente RCT di piccole dimensioni¹⁹.
- Tre RCT che hanno comparato i CS inalatori con la nebulizzazione dell'adrenalina non evidenziano differenze negli outcome considerati.

Uno dei benefici più importanti attesi dal trattamento con CS è la riduzione dei (rari) casi che possono andare incontro alla intubazione o alla tracheostomia. Si sono verificati 8 casi di intubazione o tracheostomia nei 1089 bambini in cui è stata valutata questa misura di outcome: 3 casi si sono verificati nel gruppo trattato con CS e 5 in quelli trattati con placebo (questa differenza non risulta essere statisticamente significativa, ma è a favore del trattamento) (*Figura 1*)¹⁷.

A ulteriore conferma dei risultati riportati nella metanalisi, in un recente RCT²⁰ che ha reclutato 720 bambini

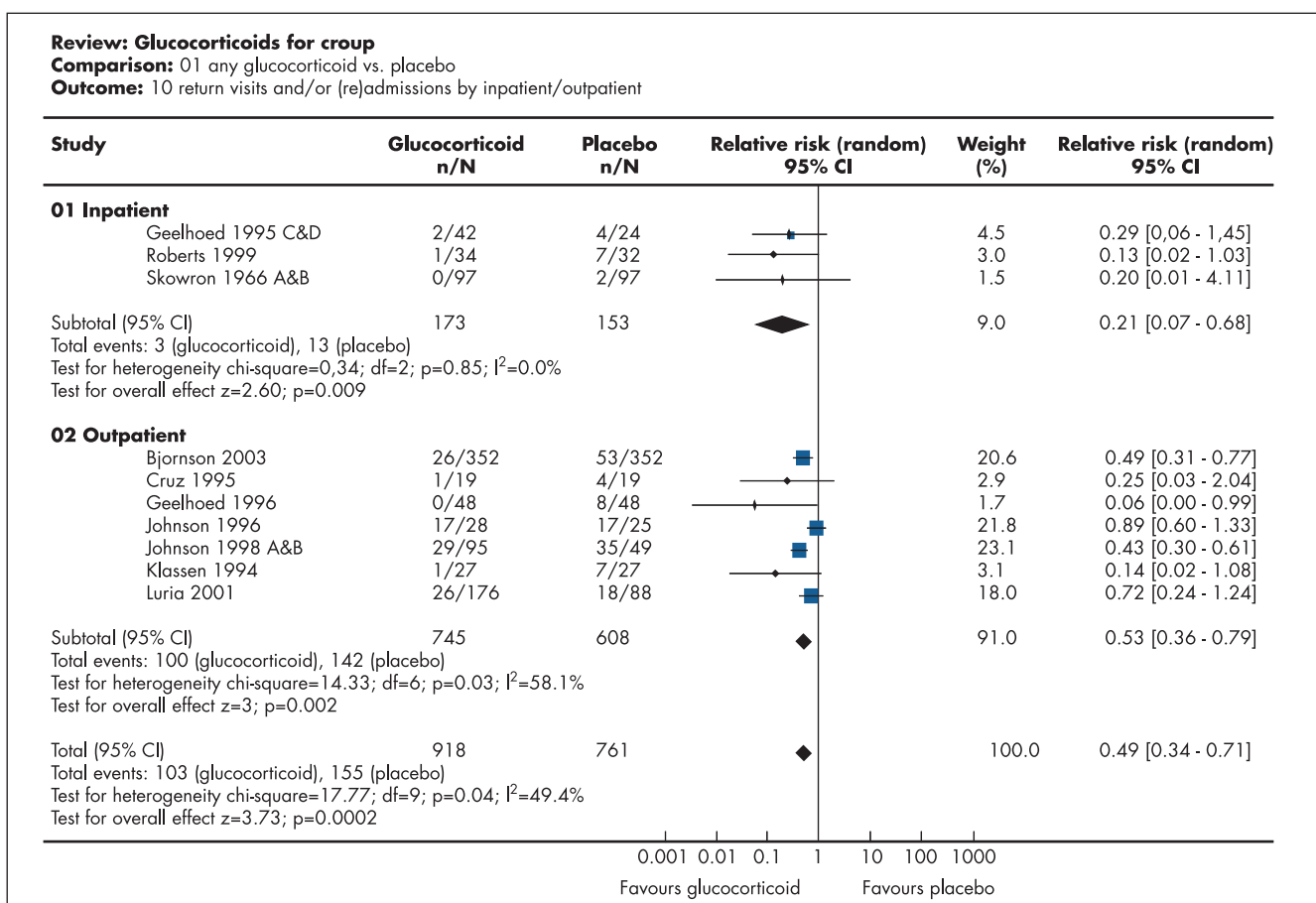


Figura 1. Numero delle visite e/o delle riammissioni in ospedale nei pazienti con croup visti in ospedale o a domicilio, trattati con corticosteroidi verso placebo (da voce bibliografica 17).

con croup di grado lieve, l'uso di alte dosi di desametasone in singola somministrazione (0,6 mg/kg) rispetto al placebo ha ridotto di circa il 50% (7% vs 15%) il ricorso ai servizi sanitari, ha determinato una più rapida risoluzione dei sintomi e il grado di stress dichiarato dai genitori.

Indicazioni per la pratica e problemi aperti

I CS rappresentano il cardine del trattamento dei casi di croup, indipendentemente dalla loro gravità^{12,18}. Tuttavia, a fronte dei numerosi RCT pubblicati, alcuni quesiti rimangono aperti riguardo al loro utilizzo nella pratica.

□ *Qual è la dose di CS da utilizzare per via sistemica?* La dose del desametasone utilizzata nei vari trial è molto variabile (da 0,6 mg a 0,3 a 0,15 mg/kg) e si discute molto su quale sia quella

più indicata^{12,18,21,22}. I risultati dell'unico RCT di piccole dimensioni, che ha comparato i dosaggi di desametasone indicati, non mostra alcuna differenza nelle misure di esito considerate fra i tre gruppi²³. Il recente RCT di Sparrow e Geelhoed²⁴, che ha utilizzato una dose di 0,15 mg/kg di desametasone (comparata con il prednisolone), evidenzia una efficacia nel miglioramento delle misure di outcome considerate nella quasi totalità dei pazienti. Lo stesso gruppo di ricercatori, in un precedente RCT in doppio cieco verso placebo, utilizzando in un setting ambulatoriale sempre una bassa dose di desametasone, era giunto a conclusioni simili²⁵.

L'indicazione di alcuni Autori^{12,18} di utilizzare in tutti i casi la dose di 0,6 mg/kg (massima di 12 mg) sembra essere pertanto più convenzionale che basata su chiare e clinicamente rile-

vanti evidenze di superiorità, rispetto a dosaggi più bassi, che andrebbero preferiti (almeno nei casi di croup di grado lieve-moderato) per il profilo di migliore sicurezza^{21,22}.

□ *Quale molecola di CS è preferibile per un uso per via sistemica?* Il desametasone è il CS più utilizzato negli studi clinici e rappresenta il trattamento di scelta nei casi di croup^{12,17,18,22}. Le altre molecole di CS sono state poco studiate. I risultati del citato RCT di Sparrow e Geelhoed²⁴ che ha comparato il desametasone (0,15 mg/kg) e il prednisolone (1 mg/kg) mostrano che le due molecole di CS sono equivalenti nel migliorare il croup score, nel ricorso all'adrenalina per aerosol, nel tempo trascorso in PS. Tuttavia, rispetto alla misura di esito principale considerata, i bambini trattati con desametasone ricorrono ai servizi sanitari meno frequentemente rispetto a

Farmacoriflessioni

quelli trattati con prednisolone (5/68, 7% vs 19/65, 29%, rispettivamente). Gli Autori attribuiscono ragionevolmente questo risultato alla maggiore durata di azione del desametasone.

In Italia al momento sono disponibili solo le formulazioni in compresse di desametasone (*Decadron* cpr 0,5 mg e 0,75 mg) e di prednisone (*Deltacortene* cpr 5 e 25 mg), e questo ne rende l'utilizzo difficile in età pediatrica, in modo particolare a domicilio. Il betametasonone (*Bentelan*, *Celestone*) non è stato studiato nel trattamento del croup, ma è molto difficile immaginare che serva meno del desametasone: il betametasonone e il desametasone hanno una uguale potenza steroidea e una simile durata di azione; la disponibilità di una formulazione solubile (e la larga esperienza nella pratica)²⁶ ne rende ragionevole l'utilizzo a un dosaggio simile a quello consigliato per il desametasone (0,15-0,2 mg/kg).

□ *CS per via inalatoria: quale molecola e in quale dose?* La budesonide in formulazione per aerosol è la molecola maggiormente studiata^{17,27} e il dosaggio consigliato è di 2 mg. Per il beclometasonone dipropionato, dotato di minore potenza, esperienze non controllate mostrano l'efficacia di una singola dose di 1600 µg (2 flaconcini), eventualmente ripetibile²⁶. I risultati preliminari di un RCT di piccole dimensioni riportano un'efficacia minore del fluticasone (utilizzato in formulazione spray) rispetto alla budesonide e al desametasone per os²⁸. Anche qui, non c'è motivo per ritenere che uno steroide non valga l'altro, a parità di dose-equivalente.

□ *CS per via sistemica o per via inalatoria?* Si discute molto se i CS debbano essere utilizzati per via sistemica (la via orale è ovviamente da preferire a quella intramuscolare, fatta eccezione in presenza di rifiuto del bambino o in presenza di vomito) o per via inalatoria^{18,29}. Non possediamo un confronto sufficientemente mirato e soddisfacente sui tempi d'azione tra la via inalatoria e quella orale^{12,29}, ma, stando anche alla corrente evidenza clinica e ai presupposti biologici, la via inalatoria dovrebbe essere più prontamente efficace: 30 minuti rispetto a 1 ora del CS

dato per via sistemica³⁰. Le due vie di somministrazione hanno la stessa efficacia nel migliorare lo score di gravità entro 6 ore e nel ridurre le ospedalizzazioni. L'utilizzo della via orale (rispetto a quella inalatoria) è più economica, ma può essere meno sicura per i possibili rari effetti collaterali che possono in teoria verificarsi se si utilizzano dosi molto elevate.

I CS per via sistemica hanno certamente il vantaggio di una durata di azione più prolungata rispetto al trattamento per aerosol^{17,18} (effetto sul "croup del giorno dopo"). La via inalatoria potrebbe richiedere somministrazioni ripetute fino a esaurimento del processo infettivo.

L'utilizzo combinato della budesonide per aerosol e del desametasone per via sistemica non sembra essere più efficace rispetto all'utilizzo del solo cortisonico orale o della sola budesonide, almeno nei casi di croup di grado lieve-moderato³².

3. L'adrenalina per aerosol

È stata usata, fin dagli anni Settanta, nella sua forma racemica e, poi, anche nella sua forma levogira. Funziona, ragionevolmente, per il suo effetto vasoconstrictore riducendo l'edema^{2,12}. In letteratura gli studi^{11,30,33-41} che hanno dimostrato l'efficacia dell'adrenalina nel croup sono datati, su un numero limitato di casi e con un disegno non sempre randomizzato e controllato (è in corso la metanalisi da parte della Cochrane).

L'effetto è pronto (10-30'), ma non duraturo. La dose può essere ripetuta. L'effetto è locale, ma bisogna considerare l'effetto sistemico, quindi la dose va, sia pure grossolanamente, proporzionata al peso, non superando un dosaggio pericoloso. Se si considera che circa 1/10 della dose inalata viene assorbita, e che la dose di 0,01 mg/kg (1/10 di fiala ogni 10 kg) è la dose "media" per via iniettiva, se ne deduce che con una fiala (1 ml = 1 mg) di una soluzione 1:1000 diluita in una quantità ragionevole (3-4 ml) di fisiologica è difficile sbagliare. In realtà le dosi raccomandate sono alquanto più alte e vanno da 0,1 sino a 0,5 ml/kg, per una dose massima di 5 ml (5 fiale).

MESSAGGI CHIAVE

- Il croup è la causa più comune di ostruzione delle alte vie respiratorie nei bambini tra i 6 mesi e i 6 anni di età.
- I virus parainfluenzali di tipo 1 e 3 sono responsabili di più del 65% dei casi.
- L'insorgenza è prevalentemente notturna ed è di solito preceduta da sintomi di raffreddore, lieve tosse e a volte modesto rialzo febbrile.
- La diagnosi è semplice grazie alle manifestazioni cliniche tipiche: tosse abbaiante, disfonia, rumore (cornage) e difficoltà (tirage) inspiratoria che peggiorano con il pianto e lo stato di agitazione.
- La sintomatologia si risolve in 1-2 giorni nel 60-95% dei casi e più dello 80% dei casi ha sintomi lievi.
- L'inalazione di vapore acqueo o l'aerosol con soluzione fisiologica non sono efficaci nel migliorare il "croup score".
- Il cardine del trattamento è rappresentato dalla terapia corticosteroidica (CS per via inalatoria o per via orale).
- Nei casi di croup lieve-moderato è sufficiente il CS per via inalatoria (budesonide 2 mg o beclometasonone 1600 µg) o per via orale (desametasone o betametasonone: 0,15-0,3 mg/kg).
- I CS per via sistemica o per via inalatoria hanno la stessa efficacia nel migliorare lo score di gravità entro 6 ore e nel ridurre le ospedalizzazioni.
- L'utilizzo del CS orale è più economico rispetto a quello inalatorio ma può avere maggiori (rari) effetti collaterali. Il CS per via sistemica ha il vantaggio di una durata di azione più prolungata.
- Nei casi di croup grave l'utilizzo dell'aerosol con adrenalina (di solito è sufficiente un dosaggio di 0,1 ml/kg, eventualmente ripetibile), associato al CS inalatorio e al CS per via sistemica, garantisce un successo terapeutico a basso costo.

L'uso dell'adrenalina andrebbe riservato ai casi di croup severo o a quelli che non hanno risposto in modo adeguato alla prima somministrazione di CS^{12,42}. L'associazione dell'adrenalina con il CS è sempre da preferire perché

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL CROUP

Farmaco	Gravità del croup	Dose	Commenti
Ossigeno	Severo (Sat O ₂ < 90%)	Flusso minimo di 4 l/min con mascherina	Somministrare contemporaneamente l'adrenalina per aerosol (eventualmente associato al CS inalatorio)
Cortisone per os	Lieve, moderato, severo	Desametasone 0,15-0,3 mg/kg Prednisone/prednisolone 1-2 mg/kg Betametasone 0,15-0,2 mg/kg	Inizio dell'azione entro 1 ora. Il trattamento può essere ripetuto dopo 12-24 ore La via intramuscolare è da riservare ai bambini che vomitano o non riescono ad assumere il farmaco per os (eventi entrambi rari)
Cortisone per aerosol	Lieve, moderato, severo	Budesonide 2 mg (4 ml) Beclometasone 1600 µg (2 flaconcini)	Inizio dell'azione entro 30 minuti. Il trattamento può essere ripetuto e continuato per 2 giorni (ogni 12 ore)
Adrenalina per aerosol: 1/1000	Moderato, severo	0,1-0,5 ml/kg per una dose massima di 5 ml	Insorgenza dell'azione in pochi minuti. È sempre opportuna l'associazione con lo steroide per aerosol e/o per os. È possibile ripetere la somministrazione, anche a breve distanza

Nota. Nei casi di croup lieve l'opportunità del trattamento con CS è stata valutata in una larga sperimentazione clinica²⁰: il trattamento riduce il ricorso ai servizi sanitari, determina una più rapida risoluzione dei sintomi e il grado di stress dichiarato dai genitori.

Tabella II

si evita l'effetto rebound alla seconda ora che può verificarsi nei casi in cui si utilizzi solo l'adrenalina^{2,12,26,42}.

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA: UN PROTOCOLLO CONDIVISO

La ricerca clinica prodotta sul trattamento del croup è numerosa, spesso ripetitiva nelle informazioni e a volte troppo "convenzionale" nei messaggi conclusivi che vengono riportati (ad esempio su un utilizzo di una dose alta di CS per os; sulla preferenza "sempre" del CS per os rispetto a quello per aerosol). Nella pratica clinica, sia ambulatoriale che di PS, le cose sono nella maggioranza dei casi semplici e facilmente protocollabili e senza sostanziali novità rispetto a 10 anni fa²⁶. In generale, nessuno dei trattamenti dimostrati come efficaci nel croup è costoso, né rischioso. La scelta andrà fatta in base a criteri di opportunità, ricordando che l'adrenalina ha l'effetto più pronto, lo steroide inalatorio ha un effetto più stabile, lo steroide per via generale ha un effetto più prolungato, e che i tre trattamenti non sono tra loro incompatibili (Tabella II).

Il trattamento domiciliare con umi-

dificazione dell'ambiente e tranquillizzazione (del piccolo e dei genitori) è, come abbiamo visto, tecnicamente inutile, o almeno non confermato dall'evidenza clinica. In pratica, però, consente (anche come innocente placebo) di superare la fase acuta di comprensibile emozione e di laringospasmo, di stare a vedere un attimo tenendo occupata la famiglia, e di risparmiare, nei casi lievi che sono la maggior parte, una corsa al PS. Aggiungere una singola dose di cortisone orale è una pratica dimostrata come efficace in RCT.

Nei casi di croup lieve (e moderato) che arrivano al PS è sufficiente l'uso del CS per via inalatoria o per via orale. Nei casi che arrivano in PS e che hanno uno score di gravità ("a vista d'occhio") rilevante, l'utilizzo dell'aerosol con adrenalina (da 0,1 a 0,5 mg/kg, ripetibile ed eventualmente associato al CS inalatorio) e del cortisonico per via sistemica (0,15-0,3 mg/kg di desametasone o betametasone) garantisce un successo terapeutico a basso costo.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti
e-mail: marchetti@burlo.trieste.it

Bibliografia

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Paediatrics, 17° ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.
- Panizon F. Il croup. Medico e Bambino 2001; 20(1):46-8.
- Amelia H, Thomas L, Richard S, et al. Changing Epidemiology of life-threatening upper airway infection: the re-emergence of bacterial tracheitis. Pediatrics 2006;118:1418-21.
- Rafei K, Lichenstein R. Airway infections disease emergencies. Pediatr Clin North Am 2006;5382:215-42.
- Lofitis L. Acute infectious: upper airway obstructions in children. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17:5-10.
- Majumdar S, Bateman NJ, Bull PD. Paediatric stridor. Arch Dis Child Ed Pract 2006;91:ep101-ep105.
- Denny FW, Murphy TF, Clyde WA, et al. Croup: an 11-year study in a pediatric practice. Pediatrics 1983;71:871-6.
- Leung AKC, Kellner JD, Johnson DW. Viral croup: a current perspective. J Pediatr Health Care 2004;18:297-301.
- Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. Pediatr Infect Dis J 2002;21(1):76-8.
- Johnson DW, Williamson J. Croup duration of symptoms and impact on family functioning. Pediatr Res 2001;49:83A.
- Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. Am J Dis Child 1978;132:484-87.
- Robert BW, Brian HR, Robin JA. Current pharmacological options in the treatment of croup. Expert Opin Pharmacother 2005;6:255-61.
- Moore M, Little P. Humidified air inhala-

Farmacoriflessioni

tion for treating croup. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD002870.

14. Scolnik D, Coates AL, Stephens D, Da Silva Z, Lavine E, Schuh S. Controlled delivery of high vs low humidity vs mist therapy for croup in emergency departments: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(11):1274-80.

15. Radzik D. L'umidificazione non è un trattamento efficace nella laringite acuta. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2007;10(1); http://www.medicoebambino.com/index.php?id=OAE0701_10.html

16. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence of randomised trials. *Pediatrics* 1989;83:683-93.

17. Russell K, Wiebe N, Saenz A, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1:CD001955.

18. Baumer HJ. Glucocorticoid treatment in croup. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006;91:ep58-ep60.

19. Amir L, Hubermann H, Halevi A, Mor M, Mimouni M, Waisman Y. Oral betamethasone versus intramuscular dexamethasone for the treatment of mild to moderate viral croup: a prospective, randomized trial. *Pediatr Emerg Care* 2006;22(8):541-4.

20. Bjornoson CL, Klassen TP, Williamson J, et al. Treatment of mild croup with a single dose of oral dexamethasone: a multicenter, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 2004;351:1306-13.

21. Marchetti F, Longo G, Ventura A. Dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004;351(26):2768-9.

22. British National Formulary. BNF for children. London: BMJ Publishing, 2005:158.

23. Geelhoed GC, Macdonald WB. Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15

mg/kg versus 0.3 mg/kg versus 0.6 mg/kg. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(6):362-8.

24. Sparrow A, Geelhoed G. Prednisolone versus dexamethasone in croup: a randomised equivalence trial. *Arch Dis Child* 2006;91:580-8.

25. Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WB. Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. *BMJ* 1996;313(7050):140-2.

26. Canciani M, Longo G. Novità nella terapia del croup. *Medico e Bambino* 1995;14(3):128-30.

27. Griffin S, Ellis S, Fitzgerald-Baroon A, Rose J, Egger M. Nebulised steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Gen Pract* 2000;50:135-41.

28. Roorda RJ, Walhof CM. Effects of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:114-7.

29. Marchetti F, Bua J, Lazzarini M. Oral or inhaled corticosteroids for the treatment of croup? *Arch Dis Child Ed Pract* 2007;92:ep13.

30. Fitzgerald DA, Mellis CM, Johnson M, et al. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996;97:722-25.

31. Roberts GW, Master VV, Staugas RE, et al. Repeated dose inhaled budesonide versus placebo in the treatment of croup. *J Paediatr Child Health* 1999;35:170-4.

32. Geelhoed GC. Budesonide offers no advantage when added to oral dexamethasone in the treatment of croup. *Pediatr Emerg Care* 2005;21(6):359-62.

33. Gardner HG, Powell KR, Roden VJ, et al. The evaluation of racemic epinephrine in

the treatment of infection croup. *Pediatrics* 1973; 52:52-5.

34. Taussig IM, Castro O, Beaudry PH, et al. Treatment of laryngotracheo-bronchiolitis (croup). *Am J Dis Child* 1978;132:484-7.

35. Fogel JM, Berg LJ, Gerber MA, et al. Racemic epinephrine in the treatment of croup: nebulization alone versus nebulization with intermittent positive pressure breathing. *J Pediatr* 1982;101:1028-31.

36. Kuusela AL, Vesikari T. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone and racemic epinephrine in the treatment of croup. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:99-104.

37. Kelley PB, Simon JE. Racemic epinephrine use in croup and disposition. *Am J Emerg Med* 1992;10:181-3.

38. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, et al. Prospective randomised double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics* 1992;89:302-6.

39. Martinez FA, Sanchez GE, Rica EI, et al. Randomized double-blind study of treatment of croup with adrenaline and/or dexamethasone in children. *Anales Espanoles de Pediatría* 1993;38:29-32.

40. Prendergast M, Jones JS, Hartman D. Racemic epinephrine in the treatment of laryngotracheitis: can we identify children for outpatient therapy? *Am J Emerg Med* 1994;12:613-6.

41. Ledwith CA, Shea LM, Mauro RD. Safety and efficacy of nebulized racemic epinephrine in conjunction with oral dexamethasone and mist in the outpatient treatment of croup. *Ann Emerg Med* 1995;25:331-7.

42. Fitzgerald DA, Kilham HA. Croup: assessment and evidence-based management. *MJA* 2003;179(7):372-7.

M&B La Notizia

AIFA: VIA LIBERA AL VACCINO PER L'HPV

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deciso la commercializzazione e le modalità di rimborso del vaccino per la prevenzione delle lesioni causate da papillomavirus umano (Hpv), tipi 6, 11, 16 e 18. Hpv 16 e 18 sono responsabili del 70% dei casi di cancro cervicale, che ancora oggi provoca ogni anno in Italia oltre 1000 morti all'anno. Il vaccino è stato classificato in classe H-RR, ovvero può essere somministrato gratuitamente dalle strutture pubbliche alla coorte di popolazione che maggiormente ne può beneficiare, ossia le ragazze dodicenni. La decisione dell'AIFA fa dell'Italia il primo Paese europeo ad adottare una strategia vaccinale pubblica contro il papillomavirus umano. Circa 280.000 dodicenni saranno chiamate a una vaccinazione con una dose iniziale e due richiami a distanza, rispettivamente, di due e sei mesi dalla prima dose. La spesa prevista a carico del Servizio Sanitario Nazionale è di circa 75 milioni di euro all'anno.

Sulle pagine elettroniche di *Medico e Bambino* (www.medicoebambino.com) è disponibile un editoriale sulla vaccinazione per il cancro della cervice, tratto dal *Bollettino d'informazione sui farmaci* 1/2007 (www.agenziafarmaco.it), per gentile concessione.