

Antibiotici che scendono... La flora batterica intestinale è un importante regolatore della risposta immunitaria mucosale e si ritiene giochi un ruolo di primo piano nella patogenesi della malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI). La terapia antibiotica, specie se ripetuta frequentemente come capita in età pediatrica, può alterare la composizione della flora batterica intestinale e potrebbe costituire un fattore favorente l'insorgenza delle MICI. Ad alcune evidenze preliminari in questo senso (Hidebrand H, et al. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:961-6) si aggiunge oggi uno studio prospettico condotto in Danimarca, in cui sono stati seguiti nel tempo tutti i 577.627 nati tra il 1995 e il 2003 e per i quali erano disponibili tra le altre tutte le informazioni relative alle terapie antibiotiche ricevute e alle malattie diagnosticate (Hviid A, et al. *Gut* 2011;60:49-54). Una MICI è stata diagnosticata in 117 bambini. I bambini che avevano ricevuto almeno un ciclo di terapia antibiotica (con penicillina V o con penicilline ad ampio spettro ma non con altro tipo di antibiotici) sono risultati avere un rischio quasi doppio di sviluppare una MICI rispetto a quelli che non avevano mai ricevuto questa terapia. Questa associazione è peraltro risultata vera solo per la malattia di Crohn (rischio relativo di tre volte e mezzo), ma non per la rettocolite ulcerosa, ed è apparsa correlata temporalmente all'esposizione all'antibiotico (con un rischio relativo che sale a quattro volte e mezzo nei primi tre mesi dopo la terapia) e al numero di cicli di terapia antibiotica (con rischio relativo di quasi otto volte per i bambini che hanno ricevuto l'antibiotico almeno sette volte). Gli Autori concludono che l'esplosione epidemica delle MICI in età pediatrica potrebbe essere conseguenza, tra l'altro, anche dell'indiscriminato utilizzo degli antibiotici e raccomandano un uso più oculato di questa terapia.

Antibiotici che salgono... L'otite media acuta suppurativa rappresenta un problema di grande rilevanza sia in termini clinici (possibili le complicanze gravi come la mastoidite, la meningite e la trombosi del seno) sia soprattutto in termini

di ecologia batterica e di resistenza agli antibiotici (l'otite media acuta costituisce il motivo più frequente di utilizzo dell'antibiotico in età pediatrica). Negli ultimi anni si sono accumulate numerose evidenze che indicano come un approccio basato sulla vigile attesa permetta di risparmiare la terapia antibiotica in almeno due terzi dei casi senza rischi per il paziente (van Buchen FL, et al. *Lancet* 1981; 2:883-7; Marchetti F, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-84) e questo atteggiamento terapeutico è attualmente suggerito in molte linee guida internazionali (Bain J. *Guidelines* 66. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003; American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2004;113:1451-65; Forgie S, et al. *Paediatr Child Health* 2009;14:457-64; Marchisio P, et al. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1209-16). Due studi pubblicati sullo stesso numero del *N Engl J Med* con tanto di editoriale, uno americano e uno finlandese, riaffrontano ora il problema del trattamento antibiotico nell'otite media acuta, ponendo in premessa il dubbio che l'utilità della terapia antibiotica possa essere stata sottostimata in precedenti studi per un'imperfetta selezione dei casi (Hoberman A, et al. *N Engl J Med* 2011;364:105-15; Tahtinen P, et al. *N Engl J Med* 2011;364:116-26). Ipotizzando cioè (come sottolineato nell'editoriale che accompagna gli articoli - Klein JO, pag. 168-9) che negli studi che hanno documentato l'efficacia e la sicurezza dell'approccio basato sulla vigile attesa i casi reclutati non rispondessero strettamente ai criteri diagnostici di otite media suppurativa (chiara evidenza di suppurazione con protrusione del timpano, presenza di chiazze di intenso eritema o giallastre e/o di perforazione, febbre elevata e compromissione dello stato generale del bambino), ma fossero piuttosto rappresentativi del bambino con coinvolgimento timpanico nell'ambito di una virale. In entrambi gli studi sono stati reclutati solo bambini con otite media suppurativa diagnosticata secondo criteri stringenti (291 di età compresa tra sei mesi e due anni nello studio americano, 319 di età compresa tra sei mesi e tre an-

ni in quello finlandese), randomizzati a ricevere amoxi-clavulanico o placebo. Nel complesso i due studi mostrano un significativo vantaggio dell'uso della terapia antibiotica non tanto rispetto ai sintomi (otalgia) quanto piuttosto rispetto alla persistenza di segni otoscopici e generali di malattia e alla necessità di modificare il primo intervento nei dieci giorni successivi alla diagnosi (rispettivamente, nello studio americano e finlandese, il trattamento ha fallito nel 51% e nel 44,9% dei casi trattati con placebo e nel 16% e nel 18,6% dei casi trattati con antibiotico con un NNT calcolato nello studio finlandese di 3,8). In entrambi gli studi gli effetti collaterali (diarrea, in particolare) sono stati significativamente più frequenti (verificandosi nella metà dei casi) nei bambini che hanno ricevuto l'antibiotico. Bene. Non è che adesso cambieremo strategia, vero? In quelle otiti lì, quelle col timpano rosso e un po' di "raffreddore", continueremo a non dare l'antibiotico stando in vigile attesa. Ma, scoperta dell'acqua calda (!), in quelli con i segni di infezione batterica aggressiva (febbre molto alta, timpano bombé fortemente congesto o perforato) continueremo a dare l'antibiotico come abbiamo sempre fatto. E del resto, questa raccomandazione a utilizzare gli antibiotici nell'otite con grande discernimento è proprio quella che gli Autori di entrambi gli articoli rimarcano nelle conclusioni.

Antibiotici che rimangono... per os.

Circa un terzo dei casi di polmonite vengono ricoverati (Atkinson M, et al. *Thorax* 2007;62:1102-6) e una parte rilevante di questi riceve terapia antibiotica per via parenterale senza una chiara giustificazione. Una metanalisi pubblicata nella rubrica "Archimedes" degli *Archives of Disease in Childhood* (Wilder RA. 2011;96:103-4) (e che riconferma tra l'altro le conclusioni della metanalisi pubblicata nel 2006 dalla *Cochrane Library*) conferma che nella polmonite acquisita in comunità, in Europa così come nei Paesi in via di sviluppo, il trattamento antibiotico per via orale è altrettanto efficace di quello per via parenterale, avendo anche il vantaggio di ridurre i tempi dell'o-

spedalizzazione (evidenza di grado B). La somministrazione orale è quindi la modalità con cui trattare inizialmente tutti i casi, tranne quelli in partenza complicati, seguendo il paziente da vicino per controllare l'efficacia del trattamento stesso (evidenza di grado D). Tutto ciò che ci conferma quello che facciamo già ci fa piacere e ci semplifica la vita.

Come misurate la febbre ai vostri bambini? Secondo gli Autori (olandesi) di un articolo pubblicato sugli *Archives of Disease in Childhood* (Paes BF, et al. 2010;95:974-8), il golden standard di riferimento per la misurazione della temperatura corporea rimane la misurazione della temperatura rettale. Questa pratica è stata peraltro abbandonata in molti Paesi per i suoi chiari svantaggi (disagio dato al bambino, perdita di tempo, rischi di perforazione) e anche (almeno in Inghilterra), e in ragione delle raccomandazioni in questo senso date dalla NICE. Nello studio in questione viene dimostrata la sostanziale inaffidabilità dei termometri cutanei a raggi infrarossi (almeno dei due testati, che si chiamano *Beurer* e *Thermofocus*) e anche di quelli timpanici quando si utilizza come temperatura di riferimento quella rettale. Con differenze medie di registrazione di quasi un grado nel caso del termometro *Beurer* e di tre decimi di grado nel caso del termometro *Thermofocus* e di quello timpanico: a prescindere da età, sesso e colore della pelle dei bambini. Se tutto questo è rilevante nella pratica clinica decidetevi voi.

Infezioni, risposta ai vaccini e vermi: smentita di un'ipotesi affascinante. L'infestazione cronica da elminti ha un potente effetto immunoregolatore, inducendo una risposta T-helper 2 (quella caratterizzata dalle interleuchine 4, 5 e 10, che regolano la produzione di IgE ed eosinofili e ottimizzano la difesa verso parassiti e vermi) e inibendo invece la risposta T-helper 1 (quella caratterizzata dall'interferone gamma e da altre citochine utili nella difesa contro batteri, virus e micobatteri) (Maizels RM, et al. *J Exp Med* 2009;206:2059-66). La te-

rapia antielmintica nella mamma potrebbe quindi modulare favorevolmente la risposta immunologica del nascituro. Infatti, nonostante la terapia antielmintica prenatale (al-bendazole e praziquantel) sia risultata effettivamente efficace nel ridurre la prevalenza dell'infestazione da ascaridi e da schistosoma nelle madri (rispettivamente dal 20% e dal 50% al 5%), questa terapia non ha invece mostrato alcun effetto (né migliorativo né peggiorativo) nel modificare l'incidenza di infezioni (tubercolosi, polmonite, diarrea) né il rischio di trasmissione di HIV, né l'incidenza di malaria, né la risposta ai vaccini (tetano, TBC, morbillo) (Webb EL, et al. *Lancet* 2011;377:52-62) nei neonati seguiti per tutto il primo anno di vita. Perché riportiamo di tutto ciò, così tanto lontano da noi e così senza "lieto fine"? Leggete l'articolo e l'editoriale che l'accompagna (Yazdanbakhsh M, Luty A. *Lancet* 2011;377:6-7): si imparano tante cose e si rimane colpiti dalla grandiosità numerica e dal rigore di uno studio che è stato condotto in uno dei Paesi più poveri e devastati del mondo.

MICI da piccoli (un po') diverse dalle MICI da grandi. Un bello studio coordinato dai nostri amici padovani rimarca le differenze di presentazione clinica delle MICI a esordio pediatrico e di quelle a esordio in età adulta. Per quanto riguarda la malattia di Crohn viene data conferma che l'esordio della malattia del bambino è più insidioso rispetto a quello dell'adulto, con minor frequenza dei classici sintomi gastrointestinali come la diarrea, il sangue nelle feci, il dolore addominale, l'anoressia (presenti ognuno solo in circa un quinto dei casi a esordio pediatrico contro il 37-81% di quelli a esordio in età adulta) e una più elevata frequenza complessiva invece di manifestazioni extraintestinali, come l'artrite, l'af-tosi orale e l'eritema nodoso (21% vs 14%), e di malattia perianale (25% vs 12%). Per quanto riguarda la rettocolite ulcerosa quello che più caratterizza la malattia dei bambini è la maggior frequenza di esordio acuto rispetto a quello con sintomatologia lieve "insidiosa" (83% vs 55%). Il 40% dei casi a esor-

dio pediatrico presenta comunque un rallentamento della crescita. La malattia perianale e le manifestazioni extraintestinali rappresentano un problema significativamente più frequente nei casi a esordio pediatrico anche durante il follow-up. Per quanto non si tratti di vere e proprie novità, va rimarcato che i risultati di questo studio hanno grande autorevolezza in ragione della considerevole numerosità della casistica (312 MICI pediatriche e 179 MICI esordite in età adulta) e ci aiutano a tenere alta l'allerta sul problema delle MICI nella maniera più appropriata (Guariso G, et al. *JPGN* 2010;51:698-707).

Midazolam intranasale e sedazione procedurale: si può, si deve. Nella pratica clinica di ogni giorno, nelle corsie di ospedale come al pronto soccorso, la sedazione del bambino è spesso richiesta (e sarebbe comunque auspicabile) in una larga serie di procedure diagnostiche terapeutiche dolorose o che richiedono l'immobilità del bambino. Uno studio italiano su quarantasei bambini di età inferiore a 4 anni che dovevano essere sottoposti a una procedura (come una venopuntura per prelievo, a un'inserzione di agocannula, a ecocardiogramma, a TAC, ad audiometria o a estrazione dentale) ha dimostrato la praticabilità, la tollerabilità e l'efficacia del midazolam intranasale per ottenere la sedazione necessaria e sufficiente a eseguire la procedura stessa (Chiaretti A, et al. *Arch Dis Child* 2011;96:160-3). La novità sta nella modalità di erogazione del farmaco (utilizzo di un microspray diffusore connesso alla siringa) e nell'instillazione preliminare di lidocaina per ridurre il fastidio del bambino e la starnutazione. Il tempo necessario per ottenere l'effetto sedativo è di 6 minuti, quello in cui la sedazione scompare di mezz'ora. Il grado di soddisfazione dei bambini, dei familiari e dei medici e paramedici è concordemente elevato. Una soluzione che fa contenti tutti. Un intervento che facilita e rende più efficiente il lavoro del medico e che nel contempo rappresenta un segno di rispetto verso la paura e il dolore del bambino. Midazolam spray intranasale per la sedazione procedurale nel bambino.