

Lettere

Una precisazione sulla sicurezza dell'arginina e sul suo utilizzo

Con la presente, la Direzione Scientifica della Farmaceutici Damor, produttrice della specialità medicinale *Bioarginina*, dissente completamente, avendo validissime argomentazioni scientifiche in proposito, su quanto affermato sulla rivista *Medico e Bambino* riguardo ai possibili effetti collaterali dopo somministrazione della L-arginina (risposta alla domanda formulata dal dottor C. Sisto, pubblicata alla pagina 728, Volume 23, numero 11 del 31 dicembre 2004).

Dalla risposta in oggetto si evince inequivocabilmente una scarsa informazione sui validissimi ruoli terapeutici dell'aminoacido in questione che, Vi ricordiamo, essere l'unico precursore naturale dell'ossido nitrico. Forte di questa affermazione, è l'evidenza da Voi stessi riportata nell'articolo in oggetto, avendo relegato l'uso della L-arginina esclusivamente ai body builder.

Sull'allarmismo dovuto alla pancreatite necrotizzante che sembrerebbe indotta dalla L-arginina, possiamo affermare, e di questo ce ne è testimone il Ministero della Salute, che in 45 anni di commercializzazione del nostro prodotto (con oltre 15 milioni di confezioni vendute), non si è mai registrato nessun evento avverso di qualsivoglia natura.

È bene ricordare, come evidenziato dal dottor P. Hegyi sulla review pubblicata da *World J Gastr* 2004(10);2003-09, che solo nel ratto e per via intraperitoneale alla dose di 500 mg/100 g la L-arginina induce una pancreatite di tipo sperimentale, il che significherebbe somministrare a un bambino di 20 kg 100 g di arginina. E poiché in Italia la forma farmaceutica che contiene la più alta dose di L-arginina è la *Bioarginina* soluzione per infusione 20 g/500 ml (L-arginina cloridrato, pari a 16,6 g di L-arginina base), a quel bambino di 20 kg si dovrebbero somministrare ben 6 fialoni, ovvero 3 litri di soluzione per infusione; se invece volessimo erroneamente rapportarci a una somministrazione orale di *Bioarginina*, si dovrebbero somministrare contemporaneamente 60 flaconcini da 1,66 g di L-arginina.

...E non sarebbe nemmeno il caso di questionare sul buon senso della classe medica!

Ribadiamo inoltre che sulla *National Library of Medicine* è riportato un solo caso (Saka, et al. *Turk J Gastro* 2004; 15(1):56-8) di un paziente di 16 anni, ospedalizzato per dolore nel basso addome per "sospetta" pancreatite indotta da arginina.

Sulla questione poi del rilascio dell'ormone della crescita, siamo lieti di fornirVi anche la documentazione scientifica a riguardo. Da non trascurare inoltre il fatto

che nella scheda tecnica del prodotto (che, Vi ricordiamo, è un farmaco etico) e non un banale integratore, vi è l'indicazione terapeutica "iposomie" rilasciata dal Ministero della Salute; indicazione quest'ultima molto apprezzata dalla classe medica pediatrica italiana, la cui stima per il prodotto in questione è stata più volte manifestata.

Restando a disposizione per qualsiasi chiarimento, confidiamo in una smentita sul prossimo numero della Vostra rivista, su quanto da voi affermato onde evitare inutili allarmismi.

Farmaceutici Damor SpA

Pubblichiamo la lettera della Farmaceutici Damor, industria farmaceutica che produce la Bioarginina, nella quale viene criticata la risposta data nella rubrica Domande e Risposte sul numero di dicembre 2004. In particolare si critica l'eccessiva enfaticizzazione di un effetto secondario, "la pancreatite necrotizzante" (della quale le evidenze sono, come sottolineato nella lettera, estremamente limitate e mai veramente documentate sull'uomo). In effetti, la nostra risposta nella sua sinteticità finisce per essere malinterpretata e quindi erronea. È con piacere, quindi, che pubblichiamo la lettera in oggetto che permette di riprendere con maggiore larghezza e quindi chiarezza i contenuti della risposta.

Per quanto riguarda la possibilità che l'uso dell'arginina possa determinare una pancreatite, concordiamo con quanto affermato. Si tratta di una possibilità soltanto ipotizzata in un solo caso clinico pubblicato e della quale era forse più giusto sottacere o sottovalutare piuttosto che il contrario.

Che l'arginina agisca sul rilascio dell'ormone della crescita è cosa risaputa, tanto che il test con l'arginina endovena fa parte della diagnostica del difetto dell'ormone. Non è però altrettanto dimostrato che lo stesso effetto lo si ottenga con la somministrazione continuata della sola arginina per via orale. Non abbiamo trovato nella letteratura nessun lavoro controllato che testimoni di questo effetto, né, a nostro sapere, nessun servizio endocrinologico che utilizzi l'arginina a scopo terapeutico per le iposomie.

Sia i testi di farmacologia clinica che la "Guida all'uso dei farmaci per i bambini" del Ministero della Salute non riportano tra le indicazioni dell'arginina il trattamento delle iposomie. Il suo uso terapeutico è previsto nei casi di deficienza congenita di carbamilfosfato-sintetasi, di ornitina carbamiltransferasi, nella citrullinemia e nella aciduria organico-succinica. L'indicazione di "coadiuvante nel trattamento delle iposomie", con cui è registrato in Italia, non è pertanto scientificamente provata e come

tale richiederebbe, come per altri farmaci, un'attenta revisione da parte ministeriale. Al di là della vaghezza dei termini e di quanto riportato nel foglietto illustrativo, non esiste di fatto in letteratura alcun lavoro condotto con metodologia scientifica corretta che porti qualche evidenza a sostegno di questa indicazione, né crediamo a sostegno degli stati di affaticamento e di astenia, almeno in età pediatrica.

Federico Marchetti

Boostrix per DTP

Dopo aver letto le risposte relative alle vaccinazioni sul n° 1/2005 a pag. 59 della rivista, vorrei chiedere se può essere considerata corretta la somministrazione della 4° dose DTP, a distanza di 5 anni dalla 3° dose, con il Boostrix, contenente dosi ridotte degli antigeni, ma che sembrano sufficienti per ottenere una valida risposta immunitaria, riducendo nel contempo gli effetti collaterali.

Ilario Atisani, Pediatra
Locri (RC)

La Sua domanda è molto pertinente. E non posso darle, per ora, una risposta univoca, per cui le farò solo dei ragionamenti, basati sulla letteratura disponibile, sulla scorta dei quali lei potrà scegliere il comportamento da tenere.

Molti pediatri e alcune ASL, ma anche qualche Regione (Puglia), hanno ritenuto giusto usare per la 4° dose di DTPa il Boostrix invece del vaccino DTPa, usato per la vaccinazione primaria, spinte dalla frequenza degli effetti collaterali e dalla loro intensità in corrispondenza della 4° dose a 5-6 anni.

*Quindi, sembrerebbe ci fossero le motivazioni per usare il Boostrix alla 4° dose. Ma le dosi ridotte di antigeni sono sufficienti a conferire un'immunità che duri nel tempo? Nel Boostrix la quantità di anatossina difterica è un decimo di quella usata per la vaccinazione primaria, mentre l'anatossina tetanica è la metà e gli antigeni della pertosse (tre antigeni) sono un terzo, come quantità, di quelli usati per la vaccinazione nel primo anno. Il problema è: sono queste relativamente basse dosi sufficienti per conferire difese che durino fino alla dose di richiamo al 13°-14° anno? Sono stati pubblicati lavori e sono stati esposti poster ai congressi internazionali che riportano buoni livelli di anticorpi anche dopo 3 anni e mezzo. Uno di questi lavori (Cheuvar B, et al. *Vaccine* 2004;23:336-42), usando un modello matematico, conclude che dopo 10 anni non ci sono differenze statisticamente significative fra l'uso del vaccino dTPa (98,6%) e il vac-*

cino DTPa (99,6%) alla quarta dose; esistono differenze, invece, fra le concentrazioni medie geometriche degli anticorpi un mese dopo la 4° dose di vaccino dTpa e DTPa a 5-6 anni, ma, secondo gli Autori, queste differenze è difficile che abbiano una rilevanza clinica 10 anni dopo, quando viene fatta un'ulteriore dose di richiamo.

Tuttavia, è necessario riflettere: siamo proprio sicuri che tutti i soggetti che praticano la 4° dose a 5-6 anni verranno poi sottoposti a 13-14 anni a una dose di richiamo con Boostrix, necessaria per risolvere i livelli di immunità? Non è meglio conferire loro un'immunità più intensa e probabilmente più duratura? La quarta dose a 5-6 anni è l'ultima occasione per somministrare l'anatossina difterica a dose piena, poi, dopo il compimento dei 6 anni, essa non può più essere data. Ricordiamoci anche che il 30-40% dei soggetti in età superiore ai 30 anni non ha più anticorpi verso la tossina difterica, nonostante molti di questi abbiano eseguito nei primi anni di vita una dose in più di vaccino DT, come si faceva allora. Esiste poi una pubblicazione di Ciofi degli Atti e Salmaso nella quale vengono confrontati gli effetti collaterali a 5-6 anni, dopo DT a dose piena e dT (dose per adulti), con un decimo di anatossina difterica (Vaccine 2001): ebbene gli effetti collaterali non sono risultati molto diversi dopo l'una o l'altra somministrazione.

Cosa concludere? Al momento attuale, personalmente, preferisco ancora rimanere alle vecchie indicazioni: a 5-6 anni la quarta dose di DTPa. Tuttavia, quando avremo le prove della durata effettiva dell'immunogenicità per almeno 10 anni e quando le prove sul campo parleranno, potrà anche risultare che la somministrazione di dTpa alla quarta dose sia giustificata.

Errori per una decisione intempestiva potrebbero avere gravi conseguenze nel futuro. Stiamo con le antenne accese e ben erette, pronti ad accogliere le novità, quando siano sufficientemente documentate. È augurabile che la nuova Commissione nazionale vaccini s'impegni su questo argomento per offrire alla sanità pubblica e ai pediatri una risposta, ammesso che sia possibile, a questa sua domanda.

Giorgio Bartolozzi

Paracetamolo: FANSNONFANS

Nel numero di gennaio di *Medico e Bambino* è stato pubblicato un articolo dal titolo "Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale" (gennaio 2005, pag. 47-54), che mi è parso apprezzabile per i suoi contenuti pratici. Ho però notato che gli Autori hanno reiteratamente incluso il paracetamolo fra i FANS, commettendo un errore, fonte di possibile confusione, in quanto il paracetamolo è notoriamente farmaco analgesico e antipiretico, ma non antinfiammatorio.

La distinzione non è trascurabile perché questo farmaco deve la sua minore incidenza di effetti collaterali, almeno in parte, proprio dal fatto di non essere antinfiammatorio. Anche la citata "Dear Doctor Letter", inviata dal Ministero della Salute e dedicata all'uso improprio dei FANS "per le infezioni respiratorie acute nei bambini", recita: "In conclusione, non sono presenti a tutt'oggi evidenze che indichino una maggiore efficacia dei FANS rispetto al paracetamolo come terapia sintomatica nell'ambito delle infezioni acute delle vie

respiratorie superiori del bambino, a fronte di documentabili rischi di reazioni avverse".

In altre parole, il messaggio della lettera non è di "trattare meno febbre e dolore", ma trattare preferibilmente con paracetamolo anziché con i FANS.

Maurizio Branchi
UO di Pediatria, Ospedale di Sondrio

Ringraziamo il dottor Branchi per la sua precisazione. Il paracetamolo viene inserito convenzionalmente nella classe dei FANS (è un derivato dei para-aminofenolici), anche se la sua azione di inibizione delle prostaglandine avviene solo a livello centrale e non periferico. È quindi un farmaco che ha un effetto antipiretico e antidolorifico e non antinfiammatorio. Nell'articolo citato di revisione si discute del trattamento sintomatico della febbre e del dolore minore, sottolineando chiaramente che il paracetamolo, in un bilancio di rischi/benefici, è la molecola di primo impiego per queste specifiche situazioni.

Questa conclusione è ben argomentata nella "Dear Doctor Letter" e nella documentazione dei rischi potenziali dei FANS, entrambi riportati nell'articolo. Ci preme ancora una volta sottolineare che l'effetto farmacologico antinfiammatorio dei FANS non ha nessuna rilevanza clinica nel trattamento di situazioni quali le infezioni delle vie respiratorie (non abbreviano la durata dei sintomi, né prevengono le recidive). E pertanto il loro uso con un obiettivo "curativo" (molto diffuso nella pratica pediatrica) è del tutto improprio oltre che diseducativo nei confronti dei genitori.

Nulla di diverso, dunque, da quanto afferma il dott. Branchi. Il problema ancora

P

Lettere

una volta è quello di applicare nella pratica le conoscenze che derivano dagli studi clinici e dalle sorveglianze di post-marketing sul profilo di beneficio e rischio dei trattamenti. La cura sintomatica della febbre e del dolore potrebbe essere un esempio esemplificativo da adottare formalmente.

Federico Marchetti

Allattamento materno nella Neonatologia: pratiche correnti, raccolta dati, prospettive e progetti

L'uso del latte materno per i neonati ricoverati nelle Patologie Neonatali e nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) risponde ad alcuni degli obiettivi generali della nutrizione di questa categoria di bambini, per lo più prematuri¹. Si riduce il rischio delle infezioni neonatali^{2,3} e in particolare dell'enterocolite necrotizzante⁴, si riduce l'incidenza di retinopatia del pretermine, si promuove uno sviluppo psicomotorio e intellettuale quanto migliore possibile.

Visto che esiste una gerarchia biologica che riguarda l'alimentazione neonatale, che vede al vertice di una scala ideale il latte materno fresco, vale la pena promuovere l'uso di quest'ultimo, agendo a più livelli quali un'organizzazione della UTIN, tale da prevedere l'accesso ai genitori, un'attitudine dello staff che riconosca l'unicità del latte materno, il ricorso a tecniche e "tecnologie" specifiche⁵, come per esempio la spremitura efficiente del latte materno e il metodo canguro⁶.

La conoscenza del fenomeno allattamento materno nelle UTIN, che richiede la raccolta sistematica di dati epidemiologici concreti, può avere obiettivi diversi come l'avvio di una ricerca scientifica o la valutazione nel tempo dell'efficacia di un programma di promozione dell'allattamento materno.

Quando, tuttavia, si desidera fare delle valutazioni e dei confronti fra centri diversi⁷, si riscontra subito l'assenza di un linguaggio epidemiologico comune, dovuto soprattutto all'uso di differenti definizioni di allattamento materno. Questo impedisce di fatto un serio confronto anche per un altro fattore, che è costituito dall'eterogeneità delle casistiche assistite nei vari centri. Si tratta di una situazione riscontrabile non solo in Italia, ma anche a livello internazionale.

Emerge quindi la necessità di una raccolta dati che sia al contempo condivisibile, sostenibile, riproducibile e che implichi un'analisi per sottopopolazioni neonatali comparabili, senza farsi tentare dai dettagli di una registrazione esaustiva, rivolta in

particolare ai fattori influenzanti, peraltro in gran parte già noti.

Nell'autunno 2004 un gruppo di 21 neonatologi appartenenti a 12 UTIN italiane ha effettuato una revisione critica delle varie possibili definizioni di allattamento materno utilizzate e utilizzabili nelle UTIN.

In particolare, sono state considerate le definizioni proposte dall'OMS⁸, con differenti *recall period* (dalla nascita alla dimissione, ultime 24, ultime 48, ultime 72 ore) e le definizioni quantitative, che indicano la quota di latte materno assunta in percentuale sul totale o in termini assoluti corretti sul peso^{2,3,8}. Sono stati analizzati i pro e i contro di ogni definizione, e ciascun neonatologo ha infine espresso mediante un punteggio la propria scelta. La definizione preferita è stata quella dell'OMS con *recall period* di 72 ore.

Pur essendo nuova, in parte arbitraria, con un periodo di memoria dell'evento (72 ore) comunque limitato rispetto a un'ospedalizzazione prolungata, ha il pregio di fotografare una situazione alimentare relativamente stabilizzata (solo le ultime 72 ore appunto a confronto dell'intera ospedalizzazione)^{9,10}, risultando alla fine più rispondente alla reale situazione alimentare al momento della dimissione e in altri momenti della degenza.

Inoltre, il ricorso a un *recall period* di 72 ore sarebbe più agevole perché eviterebbe di considerare quanto accade nei primi giorni di vita, in cui il ricorso a supplementazioni con latte artificiale è quasi la norma in assenza di una banca del latte umano. I dati sull'alimentazione possono essere desunti da elementi anamnestici (madre) e da registri (infermieri o cartelle cliniche). Visto che la definizione dell'OMS ignora il tipo di formula (se normale o per pretermine) e il ricorso a fortificazioni, si è deciso di aggiungere tali voci alla scheda proposta per la raccolta dati.

La proposta sull'uso di questo sistema di raccolta dati sull'allattamento materno nelle UTIN è stata lanciata a un incontro, tenutosi a Roma all'Ospedale "Bambino Gesù" in data 2 dicembre 2004. Ci si è proposti di utilizzare una scheda comune a partire dal 1° giugno 2005 presso il maggior numero possibile di UTIN italiane.

I dati verranno elaborati localmente e trasmessi (sotto forma di scheda riassuntiva) con cadenza trimestrale a un centro unico per essere archiviati, elaborati e condivisi fra tutti i centri di raccolta. L'UTIN di Trieste ha dato la propria disponibilità per centralizzare i dati a partire dal 1° settembre 2005, relativamente al primo trimestre di raccolta (1 giugno - 31 agosto 2005).

È evidente che questo monitoraggio, implicando una migliore conoscenza del "fenomeno allattamento" nelle UTIN, po-

trà anche portare a una progettualità sull'applicazione di interventi atti a promuovere ancor più nelle UTIN italiane l'uso del latte materno.

Bibliografia

1. Davanzo R, et al. Promozione dell'allattamento al seno nel LBWI. *Pediatrics and Neonatology Review* 1999;5: 37-46.
2. Hylander MA, et al. Human milk feeding and infection in VLWBIs. *Pediatrics* 1998; 102(3):e38.
3. Furman L, et al. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of VLWBIs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:66-71.
4. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology* 2003;8:449-59.
5. Meier PP. Breastfeeding in the special care nursery. Prematures and infants with medical problems. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:425-42.
6. Department of Reproductive Health and Research, WHO. Kangaroo mother care. A practical guide. WHO 2003, Geneva.
7. Powers NG, et al. Site of care influences breastmilk feeding at NICU discharge. *J Perinatol* 2003;23(1):10-13.
8. Meier PP, et al. The Rush Mothers' Milk Club: breastfeeding interventions for mothers with VLWBIs. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:164-74.
9. WHO. Division of Diarrhoeal and Acute Respiratory Disease Control. Indicators for assessing breastfeeding practices. WHO 191, Geneva.
10. Cattaneo A, et al. Are data on the prevalence and duration of breastfeeding reliable? The case of Italy. *Acta Paediatr* 2000;89:88-93.

Riccardo Davanzo
a nome delle UTIN partecipanti*
Neonatologia, IRCCS "Burlo Garofolo"
Trieste

Per informazioni: davanzor@burlo.trieste.it

*C. Agostoni (Milano), M. Assumma (Roma)
D. Baronciani (Modena), E. Bertino (Torino)
P. Brovedani, S. Demarini (Trieste)
L. Chiandetti (Padova), C. Corchia (Roma)
B. Dalla Barba (Padova), P. Dalla Casa (Forlì)
I. Dall'Oglio (Roma), G. De Nisi (Trento)
C. Fabris (Torino), F. Ferrari (Modena)
G. La Gamba (Catanzaro)
S. Mastropasqua (Bari), B. Mordini (Modena)
F. Mosca (Milano), D. Pedrotti (Trento)
G. Rinaldi (Foggia), G. Salvatori (Roma)
R. Zanini (Lecco)

Febbricola persistente

La febbricola persistente nel bambino è qualche volta fonte di preoccupazione sia per i genitori che per il pediatra. Le condizioni patologiche sono tante. Una condizione non patogena, tutt'altro che rara, è la cosiddetta "febbre funzionale o neurogena".

A essa si fa cenno solo in specifiche

monografie. Un'instabilità termica nel bambino (come anche nell'adulto) è possibile per motivazioni neuropsichiche. Di regola, nei casi di febbre di natura indeterminata, per escludere una causa patologica, si effettuano un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio (soprattutto VES e PCR). Ma, per un immediato orientamento eziologico, si può ricorrere a una prova molto semplice: si può definire prova ipnotermometrica. Si consiglia alla mamma di controllare la temperatura subito dopo l'addormentamento del bambino.

Come io ho potuto osservare, la febbre di origine neuropsichica scompare con il sonno, ricompare con lo stato di veglia.

Antonio Marigiò
Pediatra, Manduria (TA)

Sono sostanzialmente d'accordo col dottor Marigiò. "Medico e Bambino" ha pubblicato (in un lontano passato) due ricerche un po' ruspanti, ma ai cui risultati personalmente ancora mi attengo fedelmente, sulla febricola non organica.

Si tratta di numeri di casistiche nemmeno così piccoli: 100 casi nella prima ricerca, pubblicata addirittura sul primo numero di "Medico e Bambino" (Pocecco M. La febbre persistente di origine indeterminata 1982;1:14) e 172 casi (raccolti in 4 anni nell'ultima ricerca (Pocecco M, Bohm P, Mendoza A, Panizon F. La febricola innocente: uno studio epidemiologico. Medico e Bambino 1999;18:513). Entrambe le casistiche confermano sia la benignità del movimento termico sia la non necessità di ricorrere a esami sofisticati (una VES, un emocromo, e nel caso specifico forse una Mantoux non si negano a nessuno) sia la possibilità (da utilizzare anche come "spiegazione" per i genitori) di una febbre "disfunzionale", ipotalamica, "da tensione", possibilità puramente teorica, non dimostrata, ma ragionevole e assolutamente utile da esplicitare nel tu-per-tu medico-paziente-famiglia.

Franco Panizon

Parole rubate

Il mezzo di cui la stampa si serve è la diffusione: ma la diffusione è soltanto la potenza della bugia, una potenza fisicamente sensibile come quella dei pugni. Vengono in mente le parole di Goethe: si è eliminato il diavolo e si sono ottenuti i diavoli.

Soren Kierkegaard (1909)