

LA FEBBRE SENZA LOCALIZZAZIONE

INDAGINI DIAGNOSTICHE E USO DI ANTIBIOTICI NEL BAMBINO

Alfredo Guarino
Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

Menù

- Approccio al bambino con FSL :
 - Indagini
 - Terapia
 - Criteri di ricovero
- La gestione del lattante febbrile: possibili scenari clinici

Tra linea guida e intervento guidato dall'esperienza

DEFINIZIONE DI FSL

- Malattia acuta febbrile la cui eziologia non è identificabile sulla base della storia e dell'EO e la cui durata è inferiore a 8 giorni

Epidemiologia

- Incidenza di FSL 5 - 10% di bambini con febbre
- Incidenza di batteriemia 3 - 5% di bambini con FSL (~ 15 su 10000 bambini con febbre)

Criteri di ricovero del bambino con FSL

- Età < 1 mese
- Stato tossico
- Necessità di emocoltura
- Persistenza della febbre al follow up
- Necessità di altre indagini/procedure eseguibili solo in ospedale
- Scarsa affidabilità della famiglia

Yale University SCORE per il bambino con febbre

Criteri clinici	1 (normale)	2 (poco compromesso)	3 (molto compromesso)
Qualità del pianto	Vivace, di tonalità normale	Pianto lamentoso o con singhiozzi	Pianto debole o di tonalità alta
Reazione agli stimoli dolorosi	Piange per breve tempo, poi smette	Piange a intermittenza	Continua a piangere o reagisce violentemente
Stato di veglia	Normale stato di veglia. Se dorme, stimolato si sveglia prontamente	Chiude gli occhi. Si sveglia brevemente o solo se stimolato a lungo	Sonno profondo o insonnia
Colorito della cute	Roseo	Estremità pallide o cianotiche	Pallido o cianotico o mazzato o grigiastro
Idratazione	Cute e mucose normoidratate	Mucosa orale un po' asciutta	Cute e mucose aride. Occhi cerchiati
Reazione a sollecitazioni sociali	Sorride. Presta attenzione	Brevi sorrisi. Attenzione breve	Non sorride. Espressione ansiosa del volto. Inespressività. Non presta attenzione

Screening per IBG

GB <15000 >5000

<1500 neutrofili segmentati

(oppure neutrofili/segmentati <0.2)

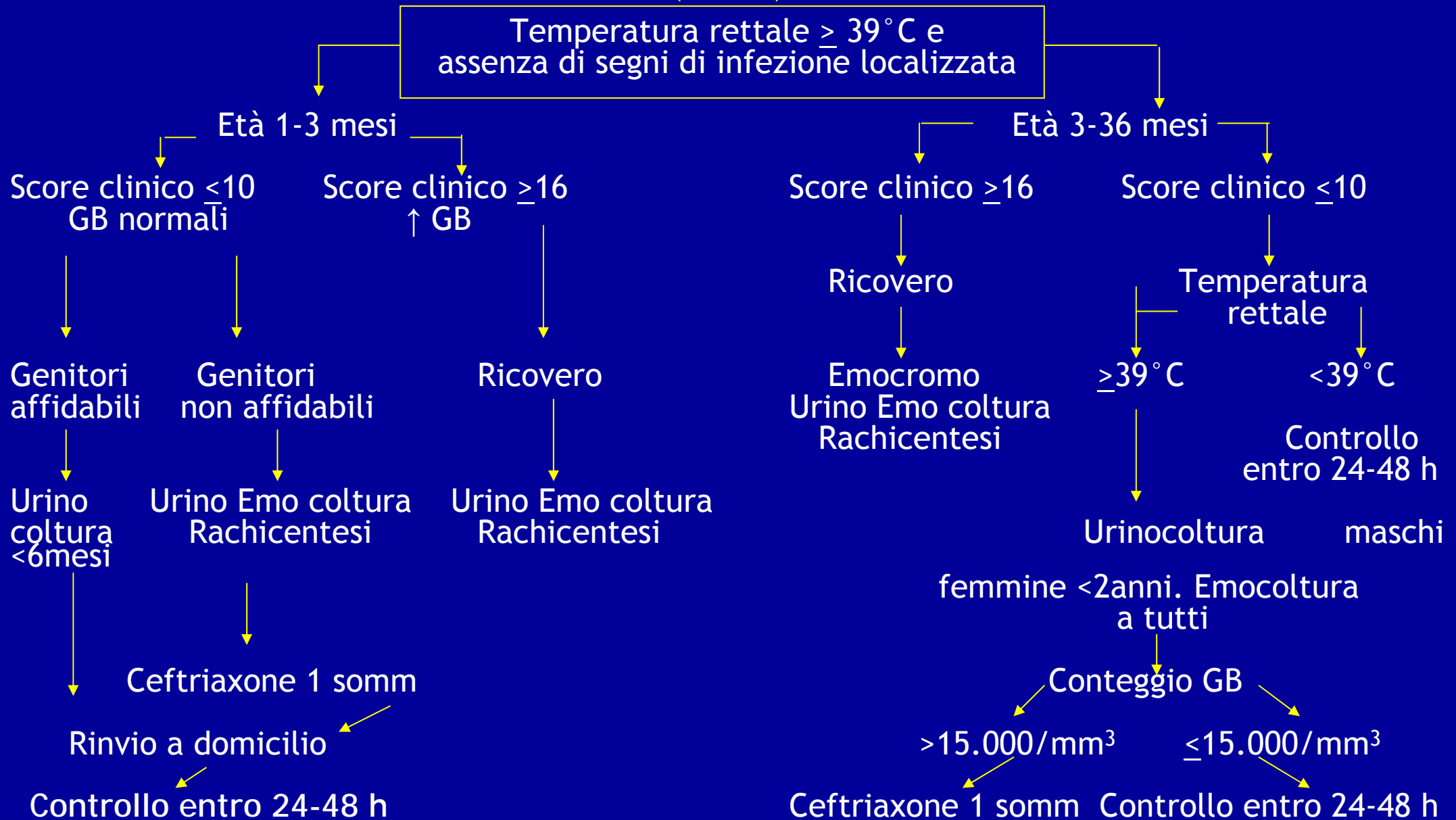
Es. urine: <10 GB, no batteri

Rx torace: negativo

Puntura lombare: <8 GB e negativo GRAM

Striscio muco fecale (se diarrea): no sangue/GB

Approccio al bambino con febbre senza segni di localizzazione (AAP)



Febbre senza localizzazione

- Indagini/Antibiotici

- Rischio di IBG



- Rischio iatrogeno

- Ricovero

Gestione ed esito della febbre nella prima infanzia

Pediatri del PROS (n° 573)

Maschi/femmine	51 / 49%
Età < 45 anni	54%
Setting lavorativo: di gruppo	67%
Individuale	8%
Università	6%
Altro	19%

Aderenza alle linee guida

Età/aspetto	Raccomandazioni	Aderenza alle linee guida
<31gg	Esami+antibiotici+ricovero	
31-90gg mediamente/gravemente malato	Esami+antibiotici+ricovero	
31-90gg / poco malato	Emocromo+esame urine	

Pazienti (n° 3066)

Età media 7 settimane

1 - 30 gg - 775 (25%)

31- 60 gg - 1220 (40%)

> 60 <90 - 1071 (35%)

TC >38°

Aspetto

Molto grave 50 (2%)

Mediamente grave 767 (25%)

Poco grave 2206 (73%)

Media 38,7 (0,50%)

< 38,5 - 1361 (44%)

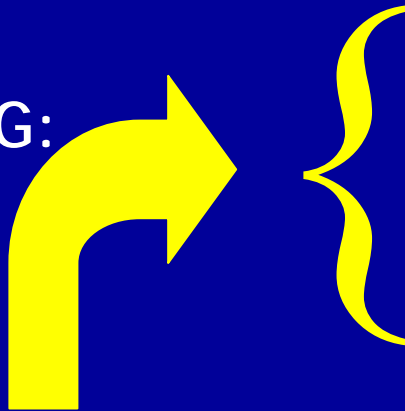
38,5 - 38,9 - 1049 (34%)

39,0 - 39,4 - 458 (5%)

≥ 39,5 - 198 (7%)

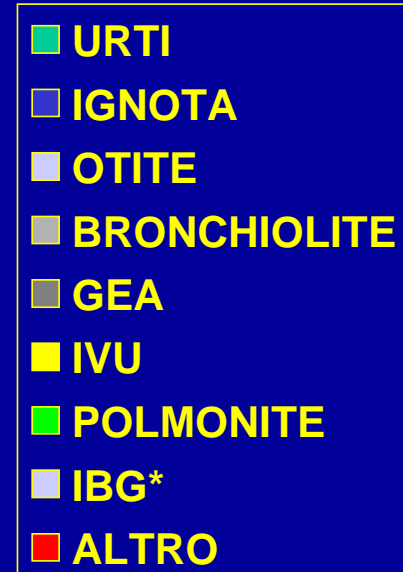
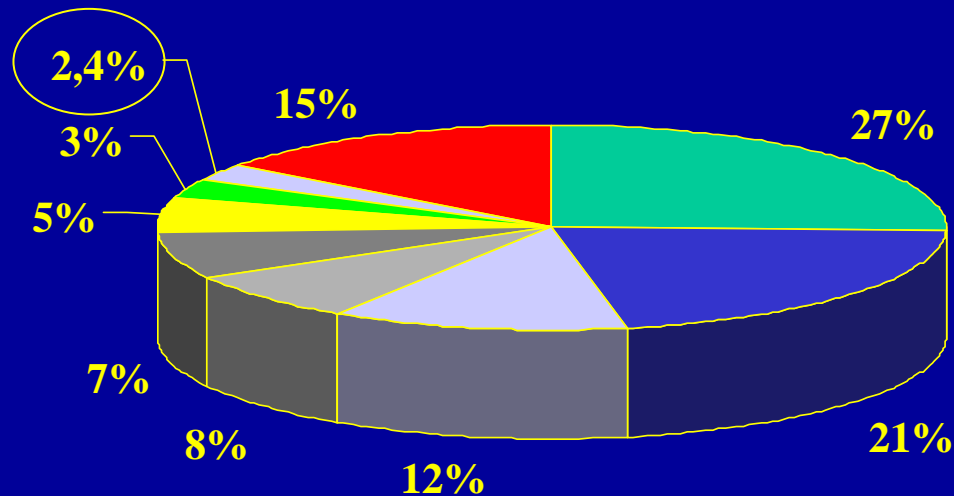
Diagnosi eziologica in lattanti < 3 mesi con febbre

*IBG:



Batteriemia 1.6%

- Meningite 0.5% (0.2% anche batteremie)
- Altre IBG 0.3%



Pantell at al. JAMA 2004

Pazienti con batteriemia/meningite in relazione all'età

Età	Totale pazienti	Casi di batteriemia	Casi di meningite	Totale (%) con batteriemia/meningite
0-1	775	23	9	32 (4.1)
>1-2	1220	18	5	23 (1.9)
>2-3	1071	8	0	8 (0.7)
Totale	3066	49	14*	63 (2.1)

* Di cui 5 con batteriemia

Pazienti con batteriemia/meningite in relazione alla temperatura corporea

Temperatura °C	Totale pazienti(%)	Casi di batteriemia/meningite (%)
<38,0	835 (27)	6 (0.7)
38,0-38,4	1141 (37)	18 (1.6)
38,5-38,9	604 (20)	27 (4.5)
≥39.0	304 (10)	10 (3.3)
Dati mancanti	182 (6)	2 (1.1)

Aderenza alle linee guida

Età/aspetto	Raccomandazioni	Aderenza alle linee guida
<31gg	Esami+antibiotici+ricovero	45,7
31-90gg mediamente/gravemente malato	Esami+antibiotici+ricovero	35,8
31-90gg / poco malato	Emocromo+esame urine	41,6

Motivi per l'effettuazione di indagini

ETA'	OR	p
< 31gg	2,86 (2,19-3,72)	<.001
Temperatura 38,5-38,9	1,40 (1,17-1,68)	<.001
Temperatura 39,0-39,4	1,60 (1,22-2,10)	.001
Temperatura \geq 39,5	1,81 (1,22-2,71)	.004
Aspetto moderatamente vs lievemente malato	1,92 (1,55-2,38)	<.001
Aspetto molto malato vs lievemente malato	2,63 (0,99-7,00)	.05
Origine conosciuta della febbre	0,63 (0,52-0,76)	<.001

Sensibilità e specificità dell'approccio clinico

Valutazione clinica	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Valutazione clinica (Yale)	58.1	68.1
Valutazione clinica+↑GB	83.9	54.0
Valutazione clinica+↑GB+esami urine	87.1	50.7
Linee guida	95.2	35.2
Comportamento dei pediatri*	97.1	35.5

*Trattati 61/63 b con batteriemia/meningite

Osservazioni

- Meningite: 4/1056 bambini $>25\text{gg}$, “poco malati” con $\text{TC} < 38,6$
- “Persi” solo 2 casi: 1 meningite, 1 batteriemia (poi trattati e guariti)
- “Risparmiate” molte indagini (p.l. fatta nel 30%), ospedalizzazioni, terapie
- **Solo il 4% dei pazienti sono stati visti per una volta dal medico durante la malattia**

63 casi di Batteriemia e Meningite
3066 bambini ≤ 3 mesi con TC $\geq 38^\circ$

Moderatamente o molto malato

Valutazione clinica

Sano

36 (4,4%) casi
817 bambini

27 (1,2%) casi
2249 bambini

SI

Età < 25gg?

No

13 (3,4%) casi
384 bambini

14 (0,8%) casi
1865 bambini

TC $\geq 38,6^\circ$?

SI

No

10 (1,2%) casi
809 bambini

4 (0,4%) casi
1056 bambini

Conclusioni

La gestione del bambino con FSL dipende dalla corretta applicazione della definizione

Il rischio di IBG e' basso

Fattori di rischio: eta' < 4 settimane, aspetto sofferente ,
pianto anormale, febbre >38,6 GB >15000

**LA GESTIONE "PER ESPERIENZA" PUO' ESSERE SUPERIORE
ALL'APPLICAZIONE DI LINEE GUIDA (SE E' POSSIBILE UN
FOLLOW UP STRETTO)**

Studies like that by Pantell demonstrate the benefit of collaborative research in office settings and the limits of extrapolating findings from studies in academic medical centers and Emergency Depts to office practices

Roberts et al JAMA, 2004

PROGETTO ARNO 2003: Prescrizioni ambulatoriali

- **63%** Prevalenza prescrizione (almeno 1 farmaco)
- **3.1** numero medio di prescrizioni/bambino
- **61%** dei bambini tra 12-13 anni prescrizione dal MMG
- **645** i principi attivi prescritti
- **57%** dei bambini ha ricevuto un antimicrobico generale
- **25%** dei bambini ha ricevuto un farmaco del sistema respiratorio

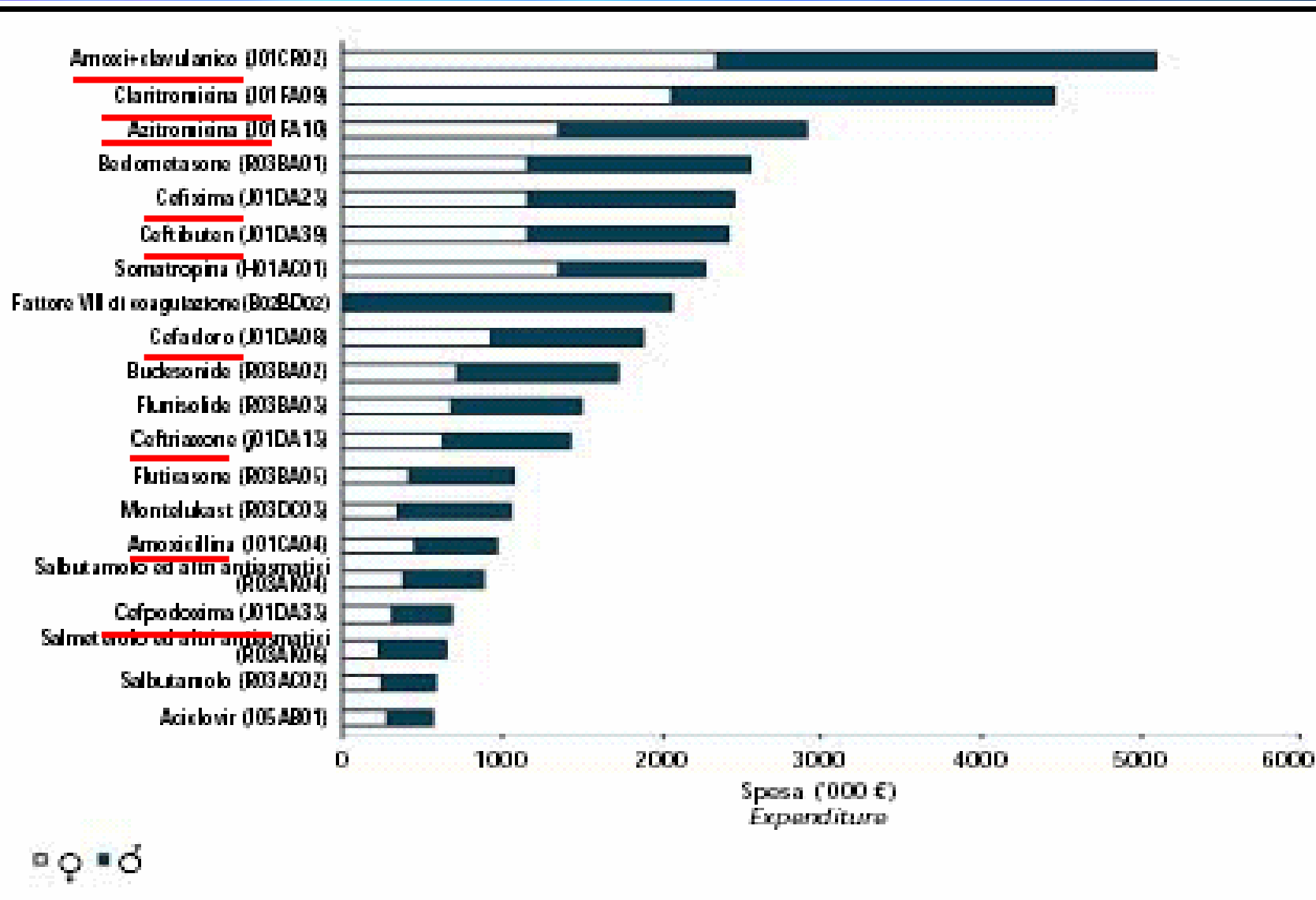
Gruppo Anatomico Principale (ATC) <i>Main Anatomic Group (ATC)</i>	Assistiti <i>Treated children</i>		Prevalenza* <i>Prevalence</i>	Pezzi <i>Boxes</i>			Pezzi/assistiti <i>Boxes/treated children</i>
	N.	%		%	N.	%	
Antimicrobici generali per uso sistemico (J)	557.072	89,8	56,7	1.883.240	63,8	63,8	3,4
Sistema respiratorio (R)	245.017	39,5	24,9	599.244	20,3	84,1	2,4
Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali (H)	94.050	15,2	9,6	173.757	5,9	90,0	1,8
Sistema nervoso centrale (N)	7.378	1,2	0,8	105.879	3,6	93,5	14,4
Apparato gastrointestinale e metabolismo (A)	32.396	5,2	3,3	69.286	2,3	95,9	2,1
Sangue ed organi emopoietici (B)	22.627	3,6	2,3	45.371	1,5	97,4	2,0
Sistema cardiovascolare (C)	6.479	1,0	0,7	25.587	0,9	98,3	3,9
Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti (P)	9.719	1,6	1,0	14.176	0,5	98,8	1,5
Sistema muscolo-scheletrico (M)	6.110	1,0	0,6	9.767	0,3	99,1	1,6
Organi di senso (S)	4.165	0,7	0,4	8.070	0,3	99,4	1,9
Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori (L)	863	0,1	0,1	7.072	0,2	99,6	8,2
Dermatologici (D)	3.581	0,6	0,4	6.135	0,2	99,8	1,7
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali (G)	2.400	0,4	0,2	4.896	0,1	100,0	2,0
Vari (V)	74	<0,05	<0,05	278	<0,05	100,0	3,8
Totale (total)	620.239	100,0	63,2	2.952.758	100,0	100,0	4,8

Principio attivo Drug	Assistiti Treated children		Prevalenza Prevalence	Pezzi Boxes			Pezzi/assistiti Boxes/treated children
	N.	%		N.	%	% cum	
<u>Amoxi+clavulanico (P01CR02)^A</u>	212.764	34,3	21,7	429.787	14,6	14,6	2,0
<u>Amoxicillina (P01CA04)</u>	141.696	22,8	14,4	265.588	9,0	23,6	1,9
Bedometasone (R03BA01)	140.016	22,6	14,3	195.329	6,6	30,2	1,4
<u>Cefadurolo (P01DA08)</u>	99.042	16,0	10,1	192.003	6,5	36,7	1,9
<u>Claritromicina (P01FA09)</u>	112.932	18,2	11,5	167.480	5,7	42,4	1,5
<u>Ceftriaxone (P01DA13)</u>	23.323	3,8	2,4	135.097	4,6	47,0	5,8
<u>Azitromicina (P01FA10)</u>	88.329	14,2	9,0	132.590	4,5	51,4	1,5
Betametazone (H02AB01)	84.188	13,6	8,6	132.085	4,5	55,9	1,6
<u>Cefixima (P01DA23)</u>	75.742	12,2	7,7	116.552	3,9	59,9	1,5
Salbutamolo (R03AC02)	80.773	13,0	8,2	116.156	3,9	63,8	1,4
<u>Ceftibuten (P01DA39)</u>	62.120	10,0	6,3	97.995	3,3	67,1	1,6
Salbutamolo+altri antiasmatici (R03AK04)	51.756	8,3	5,3	67.560	2,3	69,4	1,3
Fluticasone (R03BA05)	30.627	4,9	3,1	53.605	1,8	71,2	1,8
Budesonide (R03BA02)	35.539	5,7	3,6	52.754	1,8	73,0	1,5
Flunisolide (R03BA03)	40.778	6,6	4,2	52.188	1,8	74,8	1,3
Acido valproico (N03AG01)	2.896	0,5	0,3	43.465	1,5	76,3	15,0
<u>Cefpodoxima (J01DA33)</u>	25.569	4,1	2,6	42.396	1,4	77,7	1,7
<u>Ceftazidima (J01DA11)</u>	4.236	0,7	0,4	33.262	1,1	78,8	7,9
<u>Cefuroxima (J01DA06)</u>	15.579	2,5	1,6	29.635	1,0	79,8	1,9
Aciclovir (P05AB01)	21.516	3,5	2,2	26.681	0,9	80,7	1,2
Altri	n.a.	n.a.	n.a.	570.560	19,3	100,0	n.a.
Totale (totali)	*		63,2	2.952.758	100,0	100,0	4,8

*Tra i primi
20 principi
attivi più
prescritti,
figurano 11
antibiotici.*

- Nei bambini > 1 anno l'associazione Amoxi-clavulanico è il farmaco più prescritto, seguito dall'Amoxicillina.
- Nei bambini < 1 anno il principio attivo più prescritto è il Beclometasone, seguito da Amoxicillina e da Amoxi-clav.
- La maggioranza dei pz trattati è di **sesso maschile**.

Distribuzione dei primi 20 principi attivi in ordine di spesa



Tra i 20 principi attivi più costosi figurano **9 antibiotici** e **l'amoxi-clav è il farmaco per cui si è speso di più** (5,1 milioni di Euro, pari all'11% della spesa totale).

Infezioni respiratorie acute in pediatria: uno studio prospettico *

- 17 PLS (Veneto)
- Popolazione: bambini visitati in ambulatorio e a domicilio per IRAf (nov. '99 → mar. '00)
- n. bambini: 4135→4017 arruolati in studio prospettico
- 4.2% patologia di base (1.6% asma)

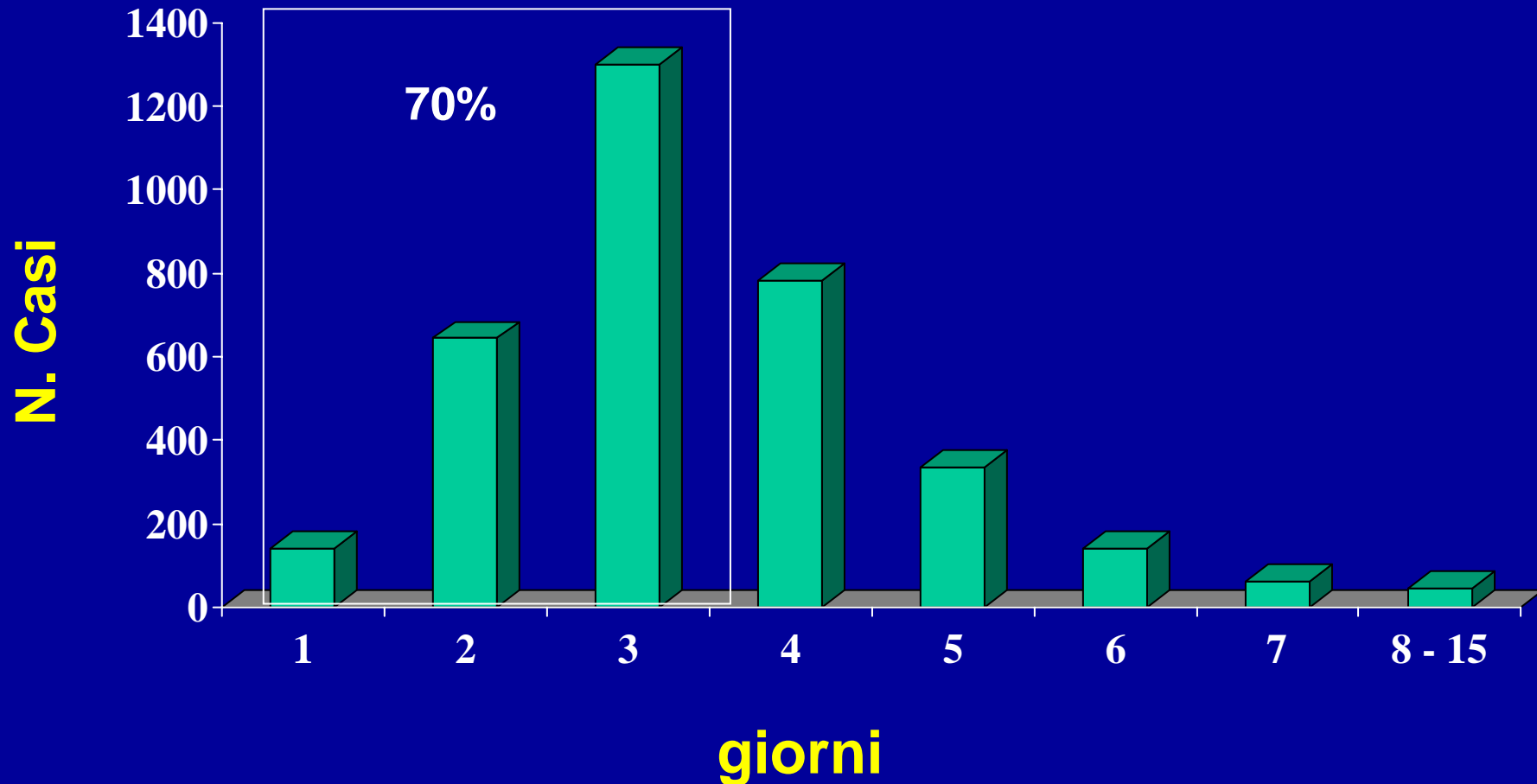
* Giaquinto C, Cantarutti L et al.

Antibiotici prescritti durante l'episodio di IRAf (n trattati:1053=32%)

Tipo antibiotico	Prima scelta	%
Penicilline ad ampio spettro	543	51,6
Penicilline sensibili a β -lattamasi	25	2,4
Penicilline resistenti a β -lattamasi	116	11,0
Macrolidi	129	12,3
Cefalosporine	234	22,2
Sulfamidici	6	0,5
Totale	1053	100

L'85,5% dei bambini hanno ricevuto la prescrizione al momento della diagnosi (arruolamento nello studio), mentre il 5,6% dei bambini dopo 3 giorni dall'inizio dell'IRAf.

Prescrizione della terapia antibiotica a partire dal 3° giorno (72 ore totali) dall'inizio della febbre



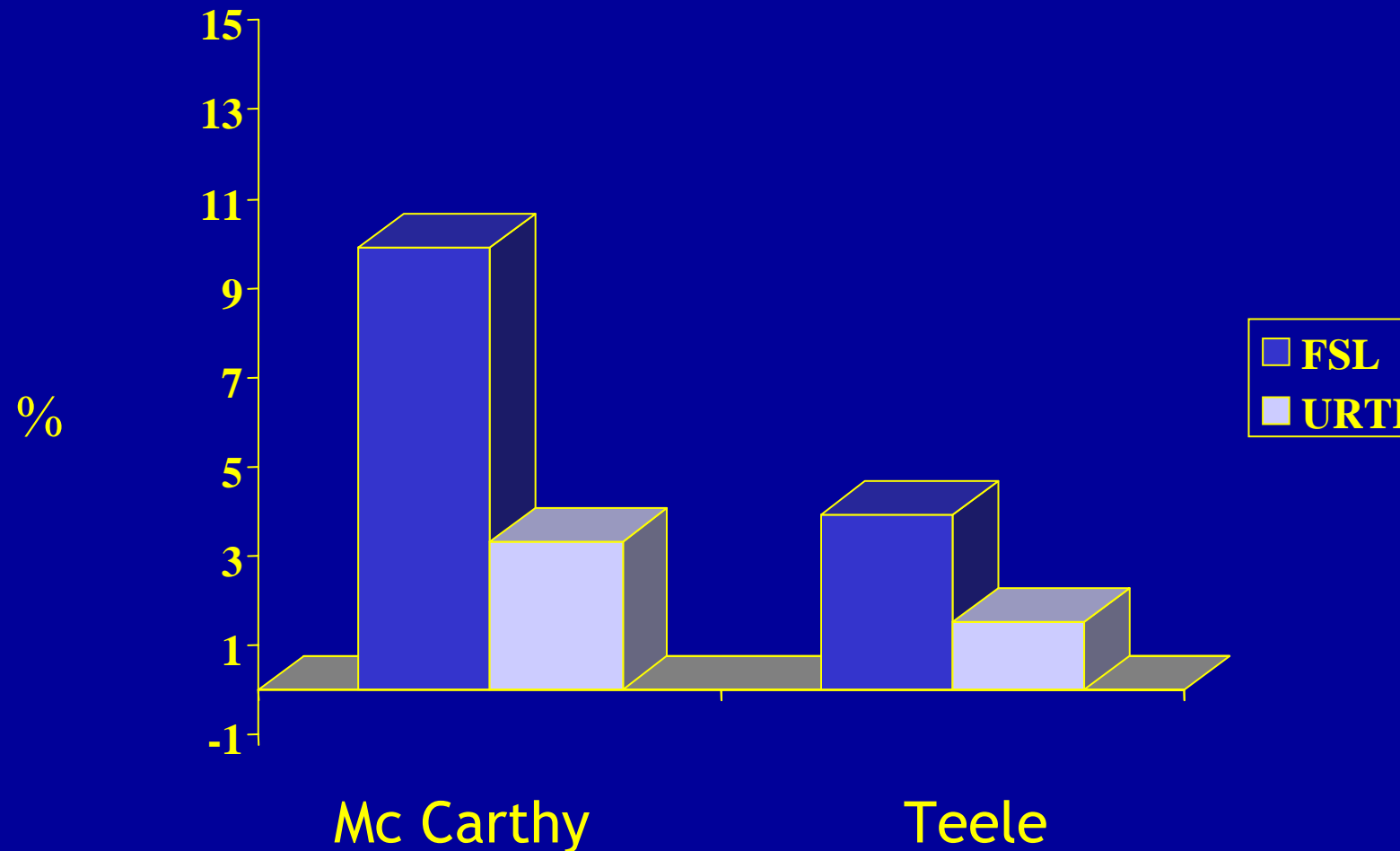
URTI: ATTESA vs ANTIBIOTICO-TERAPIA

- Una metanalisi di 7 trials mostra che la maggior parte dei sintomi ai giorni gg +1 e gg +7 non differiscono significativamente nel gruppo dei pazienti trattati immediatamente con antibiotico rispetto ai gruppi di pz in cui l'uso di antibiotico viene rinviato.
- I modesti benefici derivanti dall'uso immediato degli antibiotici devono essere valutati rispetto alle possibili reazioni avverse e agli effetti collaterali.

Ruolo del setting operativo del pediatra nella gestione della FSL

PLS	Ospedale
<ul style="list-style-type: none">- Procedure diagnostiche invasive- “Rischio” della non prescrizione- Treat without testing- Follow up intenso <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none">> Terapia antibiotica< Indagini< Costi> Resistenze	<ul style="list-style-type: none">- Non conoscenza del bambino- Disponibilità dei test- Adozione del test and treat- Facilità di monitoraggio <ul style="list-style-type: none">> Uso delle indagini< Antibiotici> Costi< Resistenze

Incidenza di batteriemia in bambini con FSL e con URTI



Should general practitioners perform diagnostic tests on patients before prescribing antibiotics?

BMJ 1999

A FAVORE → Kolmos

- ✓ risposta immediata
- ✓ possibilità di contrastare “pressione”
- ✓ > semplicità burocratica
- ✓ > efficienza agli occhi dei genitori



↓ prescrizione antibiotici

CONTRO → Little

- ✓ affidabilità non ottimale
- ✓ VPP < gold standard
- ✓ costi per verifica falsi +
- ✓ ↑ ricorso al medico



Non ↓ costi

Gestione del lattante febbrile: possibili scenari

- 1 Lattante di età < 1mese
- 2 Infezione da attribuire a virus in maniera ragionevolmente certa
- 3 Infezione batterica ma non IBG
- 4 Stato settico
- 5 IBG localizzata
- 6 IBG possibile ma senza seni di localizzazione

1. Lattante di età < 1mese

- Ricovero ospedaliero in ogni caso
- Secondo il Children's Hospital Medical Center of Cincinnati vanno ricoverati tutti i lattanti di età < 2 mesi

2. Infezioni da attribuire a virus in maniera ragionevolmente certa

Tipo di Infezione

- Bronchiolite
- Varicella con eruzione già presente
- Rinofaringite

Indicazione al ricovero

- In base al grado di compromissione respiratoria
- Se interessamento SNC
- Non richiede ricovero, ne' terapia antibiotica

Basso rischio di batteriemia in bambini con febbre da infezioni virali

Gruppo	n.	Emocoltura positiva: da contaminazione (%)	Emocoltura positiva: veri positivi (%)
Bronchiolite	411	4 (1,0)	1 (0,2)
Croup	249	4 (1,6)	0 (0)
Stomatite	123	2 (1,6)	0 (0)
Varicella	93	2 (2,2)	1 (1,1)
Totale	876	12 (1,4)	2 (0,2)

3. Infezione batterica ma non IBG

Otite media acuta



Gestione domiciliare in assenza di complicanze

4. Stato settico

Obbligatorio il ricovero immediato

5. IBG localizzata

Il ricovero è raccomandato in caso di:

- Sospetto di meningite a prescindere dalla eziologia
- Enteriti di sospetta origine batterica o comunque in base allo stato di idratazione del bambino
- Polmonite (secondo i criteri BTS)

Criteri di ricovero per bambino con polmonite

- Saturazione di Ossigeno $\leq 92\%$
- Cianosi
- Frequenza respiratoria $> 70/\text{minuto}$
- Difficoltà alla respirazione
- Respiro rumoroso
- Dispnea
- Apnea intermittente
- Rifiuto all'alimentazione
- Famiglia non affidabile

6. IBG possibile ma senza segni di localizzazione

- Sepsi / Batteriemia
- Infezioni delle vie urinarie

E' indicato il ricovero per l'esecuzione di rachicentesi ed emocoltura in tutti i lattanti di età < 3 mesi con febbre senza segni di localizzazione (AAP)

IBG possibile ma senza segni di localizzazione (eta' > 3mesi)

Eseguire almeno emocromo ed esame urine

Alto rischio di IBG

- GB >15000/ml
- GB <5000/ml
- Neutrofili immaturi >1500/ml

RICOVERO

Basso rischio di IBG

Gestione domiciliare

Nessun trattamento

Ceftriaxone o cefalosporina per os

Se esame urine patologico (catetere)

Presenza di esterasi leucocitaria,
nitriti e microscopia positiva
(almeno uno dei tre parametri)



RICOVERO

**Ulteriore
approfondimento diagnostico**

**Necessità di terapia
antibiotica per via ev**

- Circa 2/3 dei casi di IVU sono pielonefriti
- Una corretta diagnosi permette di identificare condizioni favorevoli all'infezione e di evitare terapie ed indagini inutili