

XXIV Congresso Nazionale SIPPS  
Caserta 12-15 settembre 2012

# GESTIONE DELLA GASTROENTERITE ACUTA IN ETA' PEDIATRICA

*Dr. Eugenia Bruzzese*

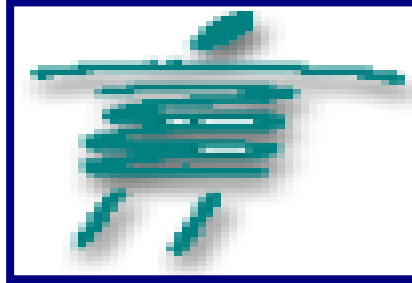


*Dipartimento di Pediatria  
Università degli studi di Napoli "Federico II"*

# AGENDA

- ◆ *Valutazione dello stato di idratazione*
- ◆ *Gestione ambulatoriale/domiciliare*
- ◆ *Indicazioni agli esami laboratoristici*
- ◆ *Indicazioni al ricovero*
- ◆ *Dieta*
- ◆ *Terapia reidratante e farmaci*

**ESPGHAN**



**ESPID**



- ▶ La severità della gastroenterite è legata all'eziologia più che alle età.
- ▶ La disidratazione è la principale caratteristica clinica della diarrea e riflette la severità di

▶ Ospedali

## KEY MESSAGES

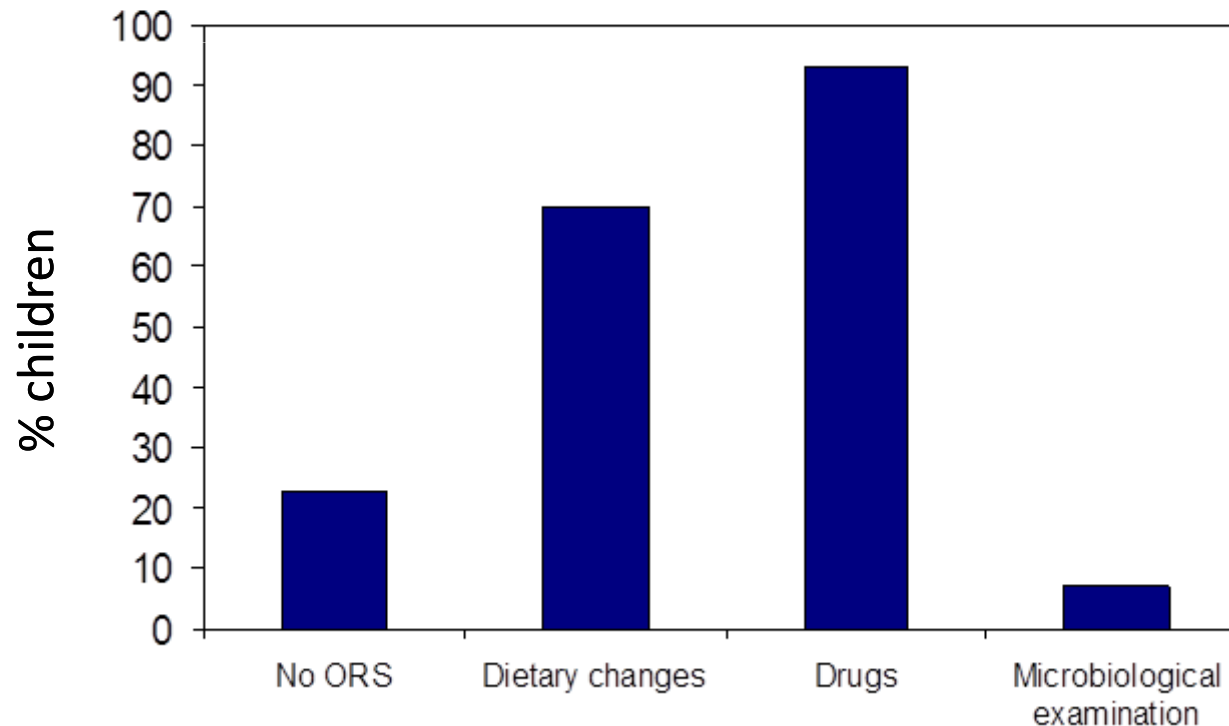
- ▶ Iniziare l
- ▶ Continuare l'allattamento come in precedenza. **NON** modificare la dieta del bambino.
- ▶ I farmaci generalmente non sono necessari. Alcuni probiotici possono ridurre la durata e l'intensità dei sintomi.
- ▶ Gli antibiotici sono raramente necessari e possono indurre stati di portatore in caso di infezione da *Salmonella*. Sono efficaci nelle infezioni da Shigella e nelle fasi precoci dell'infezione da *Campylobacter*.

## The Applicability and Efficacy of Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Outpatient Children: A Field-Randomized Trial on Primary Care Pediatricians

Fabio Albano, MD, PhD, Andrea Lo Vecchio, MD, and Alfredo Guarino, MD

**N= 692**

### **VIOLAZIONI ALLE LINEE GUIDA**

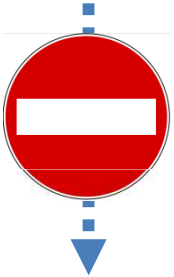


**CPGs**



**GUIDELINES  
PRODUCTION**

**Health care workers**



**FINAL TARGET**



## ***VIOLAZIONI ALLE LINEE GUIDA - PROBABILI DETERMINANTI -***

- ◆ ***Malattia considerata poco severa***
- ◆ ***Autogestione materna → tardivo consulto medico***
- ◆ ***Presenza di messaggi contraddittori***
- ◆ ***Pressione materna alla prescrizione***
- ◆ ***Disinformazione***
- ◆ ***Eccesso di prodotti “antidiarroici”***



# IDRATAZIONE



# DISIDRATAZIONE

LIEVE

MODERATA

SEVERA

< 3%

3 - 9%

> 9%



World Health  
Organization

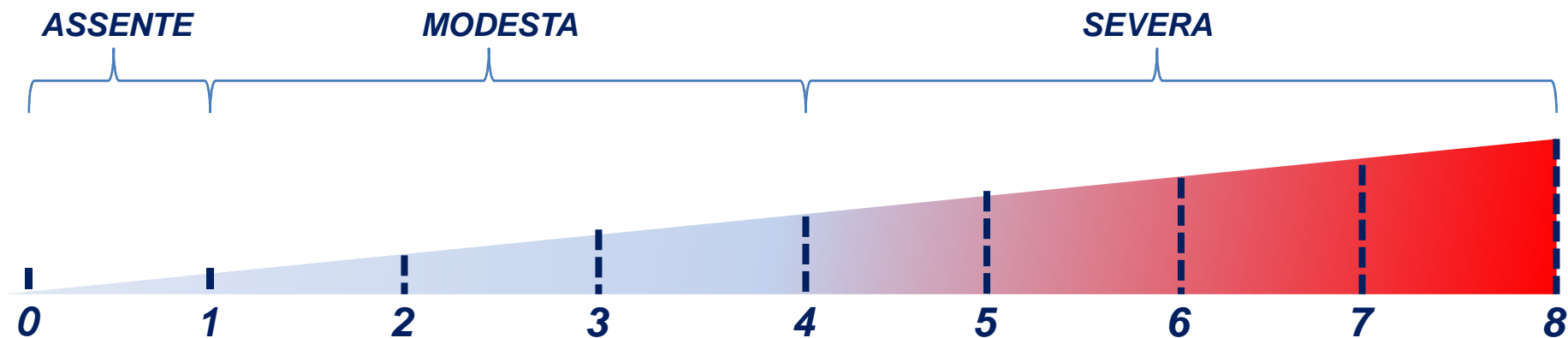
*The best measure of dehydration is the percentage loss of body weight (Vb, D)*

# CLINICAL DEHYDRATION SCALE FOR CHILDREN

Bailey 2010



Characteristics	0	1	2
General appearance	Normal	Thirsty, restless, or lethargic but irritable when touched*	Drowsy, limp, cold, or sweaty; comatose† or not
Eyes	Normal	Slightly sunken	Very sunken
Mucous membranes (tongue)	Moist	Sticky	Dry
Tears	Tears	Decreased	Absent



## CRITERI CLINICI DI DISIDRATAZIONE

Presence of clinical sign	LR+ to rule-in $\geq 5\%$ dehydration (95% CI) <sup>c</sup>
Prolonged capillary refill	4.1 (1.7 to 9.8)
Abnormal skin turgor	2.5 (1.5 to 4.2)
Absent tears	2.3 (0.9 to 5.8)
Abnormal respiratory pattern	2.0 (1.5 to 2.7)
Poor overall appearance	1.9 (0.97 to 3.8)

*(Steiner 2004 [1b])*



At least 2 of the 4 following signs:

- capillary refill time
- dry mucous membranes
- absence of tears
- abnormal overall appearance

6.1 (3.8 to 9.8)  
*(Gorelick 1997 [3a])*

## CRITERI CLINICI DI DISIDRATAZIONE

Absence of clinical sign	LR-	to rule-out $\geq 5\%$ dehydration (95% CI) <sup>c</sup>
Abnormally low urine output	0.27	(0.14 to 0.51)
Dry mucous membranes	0.41	(0.21 to 0.79)
Poor overall appearance	0.46	(0.34 to 0.61)
Sunken eyes	0.49	(0.38 to 0.63)
Absent tears	0.54	(0.26 to 1.13)
Prolonged capillary refill	0.57	(0.39 to 0.82)

*Se urina non è disidratato !!*

*(Steiner 2004 [1b])*

# VALUTAZIONE DELLA DISIDRATAZIONE

## ASSESSMENT OF SEVERITY OF DEHYDRATION

<u>None or Minimal</u>	<u>Moderate</u>	<u>Severe</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal capillary refill time</li> <li>• Skin pinch retracts immediately</li> <li>• Normal respiratory pattern</li> </ul> <p>Normal conscious state</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal drinking</li> <li>• Normal urine output</li> </ul> <p><i>These signs correspond to &lt;5% lost body weight</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Delayed capillary refill (3-4 seconds)</li> <li>• Skin pinch retracts slowly (1-2 seconds)</li> <li>• Increased respiratory rate<sup>1</sup></li> </ul> <p>Restless, irritable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drinks eagerly, increased thirst</li> <li>• Tachycardia<sup>1</sup></li> </ul> <p><i>These signs correspond to 5-10% lost body weight</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Very delayed capillary refill (&gt;4 seconds), mottled skin</li> <li>• Skin pinch retracts very slowly (&gt;2 seconds)</li> <li>• Deep, acidotic breathing</li> </ul> <p>Lethargic, unconscious</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unable to drink</li> <li>• No urine output for &gt;12 hours</li> <li>• Deeply sunken eyes</li> </ul> <p><i>These signs correspond to &gt;10% lost body weight</i></p>

## ***CHI E' A RISCHIO DI DISIDRATAZIONE ?***

- ◆ **Bambini < 1 anno (in particolare < 6 mesi)**
- ◆ **Lattanti nati LBW**
- ◆ **Più di 5 evacuazioni nelle precedenti 24 ore**
- ◆ **Più di 2 episodi di vomito precedenti nelle 24 ore**
- ◆ **Rifiuto reidratazione orale**
- ◆ **Interruzione dell' allattamento al seno in corso di sintomi**
- ◆ **Bambini con segni di malnutrizione**



## **TRIAGE TELEFONICO**

- Età**
- Patologie sottostanti**
- Tolleranza dell'SRO**
- Output fecale**
- Vomito**
- Output urinario**
- Stato neurologico**

## **INDICAZIONI PER VISITA MEDICA**

- ▶ < 2 mesi**
- ▶ es. diabete, IRC**
- ▶ Mancata assunzione**
- ▶ Elevato (>8 evacuazioni /die)**
- ▶ Persistente (no SRO)**
- ▶ Oligo/anuria?**
- ▶ Letargia**

# GESTIONE DOMICILIARE



# ***SOLUZIONI REIDRATANTI ORALI***

	<b>Standard WHO (1975)</b>	<b>Reduced- osmolarity WHO (2002)</b>	<b>Hypotonic- osmolarity ESPGHAN</b>
<b><i>Sodium (mmol/L)</i></b>	<b>90</b>	<b>75</b>	<b>60</b>
<b><i>Potassium (mmol/L)</i></b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b><i>Chloride (mmol/L)</i></b>	<b>80</b>	<b>65</b>	<b>60</b>
<b><i>Base (mmol/L)</i></b>	<b>30</b> (bicarbonate)	<b>10</b> (citrate)	<b>10</b> (citrate)
<b><i>Glucose (mmol/L)</i></b>	<b>111</b>	<b>75</b>	<b>74-111</b>
<b><i>Osmolarity (mOsm/L)</i></b>	<b>311</b>	<b>245</b>	<b>225-260</b>

<b>PRODOTTO</b>	<b>Na (mmol)</b>
<b>DICODRAL 30</b>	<b>30</b>
<b>DICODRAL 60</b>	<b>60</b>
<b>PREREID</b>	<b>50</b>
<b>IDRAVITA</b>	<b>60</b>
<b>REIDRAX</b>	<b>23</b>
<b>PEDIALYTE</b>	<b>30</b>
<b>REIDRAL</b>	<b>60</b>
<b>SODIORAL</b>	<b>60</b>
<b>AMIDRAL</b>	<b>60</b>
<b>ORALAMID</b>	<b>60</b>
<b>GES</b>	<b>60</b>
<b>ALHYDRATE</b>	<b>60</b>

<b>Hypotonic-osmolarity ESPGHAN</b>
<b>60</b>
<b>20</b>
<b>60</b>
<b>10 (citrate)</b>
<b>74-111</b>
<b>225-260</b>

Sodium (mmol/L)

Potassium (mmol/L)

Chloride (mmol/L)

Base (mmol/L)

Glucose (mmol/L)

Osmolarity (mOsm/L)

(ate)

# DISIDRATAZIONE

LIEVE

SRO

Age of Child	Try to drink at least:	How?	How much? How long?
4 years or younger	5 to 10 ml every 5 min, or 30 to 60 ml in 30 min, or 60 to 120 ml in 1 hour	Frequent small sips from a bottle, cup, spoon, or syringe	<ul style="list-style-type: none"><li>• Continue for at least 3 to 4 hours or longer to reach a total ORS intake of at least 240 ml for younger children and at least 480 ml for older children.</li><li>• If stools are still very frequent and watery, continue drinking commercial ORS.</li><li>• Otherwise, continue as desired with usual diet with or without additional commercial ORS.</li></ul>
5 years or older	10 to 20 ml every 5 min, or 60 to 120 ml in 30 min, or 120 to 240 ml in 1 hour	If no vomiting, less frequent larger sips are fine	

*Atherly - John 2002  
Spandofer 2005  
Craven 2009  
CCHMC Guidelines 2011*

## SOLUZIONI NON ADATTE PER LA REIDRATAZIONE

	CHO gm	Na <sup>+</sup> mEq/liter	K <sup>+</sup> mEq/liter	Osmolarity mOsmol/liter	CHO:Na ratio mmol/liter: mmol/liter
Coca-Cola†	112	1.6	N/A§	650	1944 :1
Apple juice‡	120	0.4	44	730	1278 :1
Chicken broth	0	250	8	500	0 :1
Gatorade (Original ), sports drink	59	20	3	330	62.5 :1
WHO-ORS**	• hypo-osmolar	15	60	224	1.4 :1



# DIETA



# RIALIMENTAZIONE PRECOCE IN PZ CON GEA

Gregorio et al. Cochrane Data rev 2011

**Nessuna differenza** per i seguenti outcomes:



- Necessità di reidratazione EV
- Presenza di Vomito
- Diarrea persistente
- Durata del ricovero
- Output fecale
- Aumento del peso in 24 ore
- Aumento del peso a fine episodio
- Iponatriemia
  
- Durata della diarrea  
(probabile vantaggio per l' early refeeding)



# ESAMI LABORATORISTICI





## **QUANDO CONSIDERARE LA COPROCOLTURA ?**

- ◆ *Bambini di età inferiore ai 3 mesi*
- ◆ *Pazienti in stato di shock tossico o sepsi*
- ◆ ***Diarrea acuta (>10/die), febbre, feci ematiche***
- ◆ *Pazienti con storia recente di viaggi all'estero*
- ◆ *In pazienti immunocompromessi*
- ◆ *In caso di epidemia di particolari patogeni*
- ◆ *Diarrea protratta ...*

*ESPGHAN Guideline - JPGN 2008*

*NICE GUIDELINES 2009*

*Cincinnati Children's Hospital Guideline - 2011*

## QUALI BATTERI DOBBIAMO TRATTARE ?

Pathogen	Frequency, %
Rotavirus	10–35
Norovirus	2–20
<i>Campylobacter</i>	4–13
Adenovirus	2–10
<i>Salmonella</i>	5–8
EPEC	1–4.5
<i>Yersinia</i>	0.4–3
<i>Giardia</i>	0.9–3
<i>Cryptosporidium</i>	0–3
EAggEC	0–2
<i>Shigella</i>	0.3–1.4
STEC	0–3
ETEC	0–0.5
<i>Entamoeba</i>	0–4
No agent detected	45–60

**ESAMI LAB.**

**DISIDRATAZIONE**

**INFEZIONE BATTERICA**

**EMOCROMO**

**PCR**

**BIOCHIMICA**

**EAB/ELETTROLITI**



# **QUANDO EFFETTUARE I PRELIEVI ?**

***Urea, Creatinina, Elettroliti, Bicarbonati***

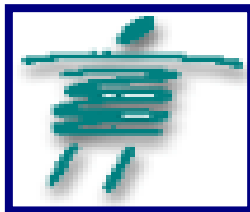
- ◆ ***Disidratazione severa con grave compromissione del circolo***
- ◆ ***Quando si richiede reidratazione EV***
- ◆ ***Rischio di ipernatriemia***
- ◆ ***Pazienti con comorbidità grave***
- ◆ ***Anuria >12 ore***

## INDICAZIONI AL RICOVERO



# QUANDO RICOVERARE ?

2008



ESPGHAN



ESPID

2012



- ◆ Shock
- ◆ Severe dehydration (>9% of body weight)
- ◆ Neurological abnormalities (lethargy, seizures etc.)
- ◆ Intractable or bilious vomiting
- ◆ ORS treatment failure
- ◆ Suspected surgical condition
- ◆ Caregivers cannot provide adequate care at home and or there are social or logistical concerns

- The child is severely dehydrated
- The child has intractable vomiting
- The child is unable to maintain hydration orally due to vomiting or diarrhea losses
- Caregivers cannot provide adequate care at home and/or there are social or logistical concerns

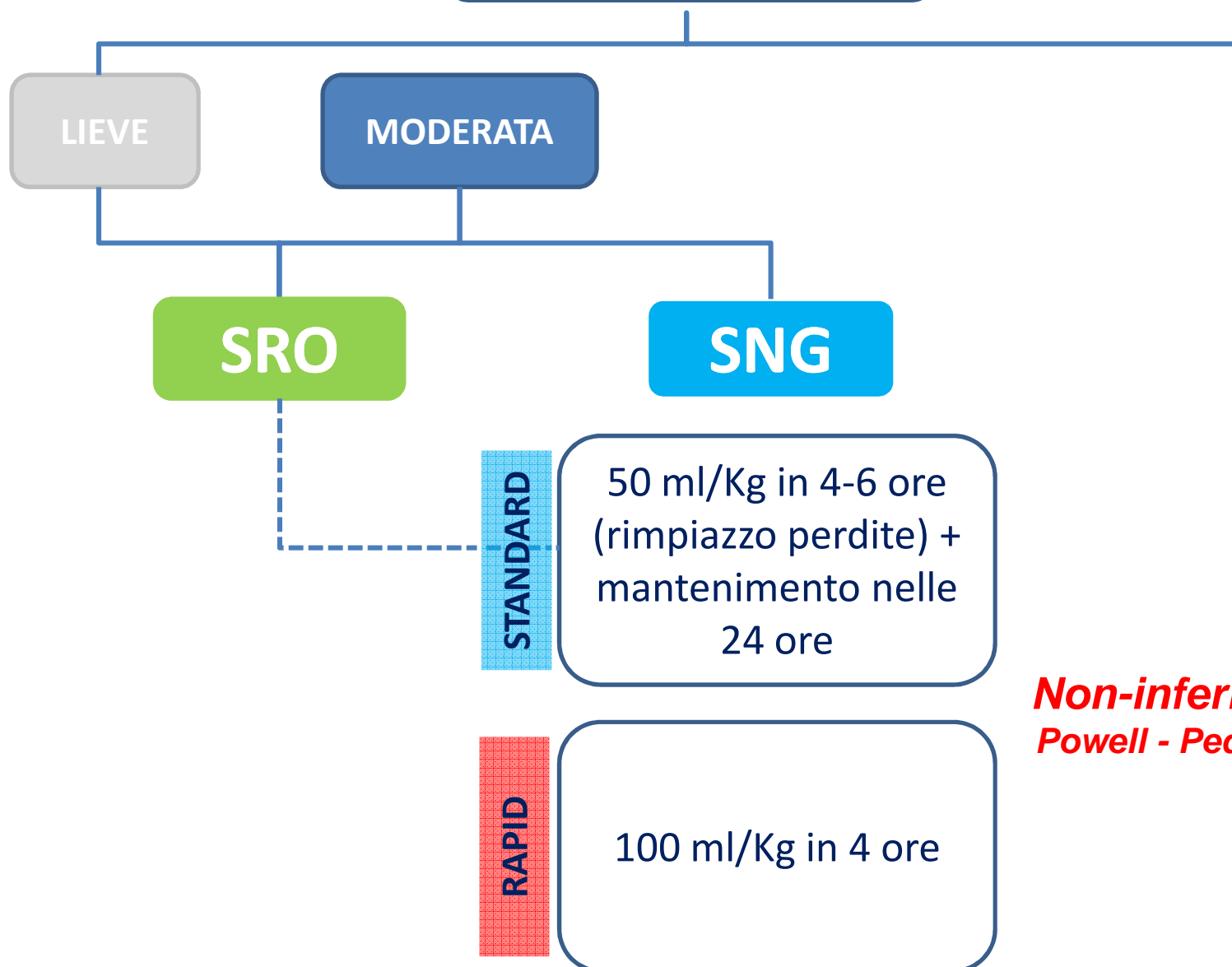
# QUANDO È DAVVERO NECESSARIO LA REIDRATAZIONE PER VIA PARENTERALE?

- Shock
- Vomito persistente della SRO sia per via orale che per sondino
- Pazienti con “RED FLAGS” che non mostrano miglioramento con SRO



- Letargia
- Irritabilità
- Tachicardia
- Tachipnea
- Mancanza di lacrime
- Peggioramento condizioni generali

# DISIDRATAZIONE



***Non-inferiority RCT  
Powell - Pediatrics 2011***

SRO

SNG

vs

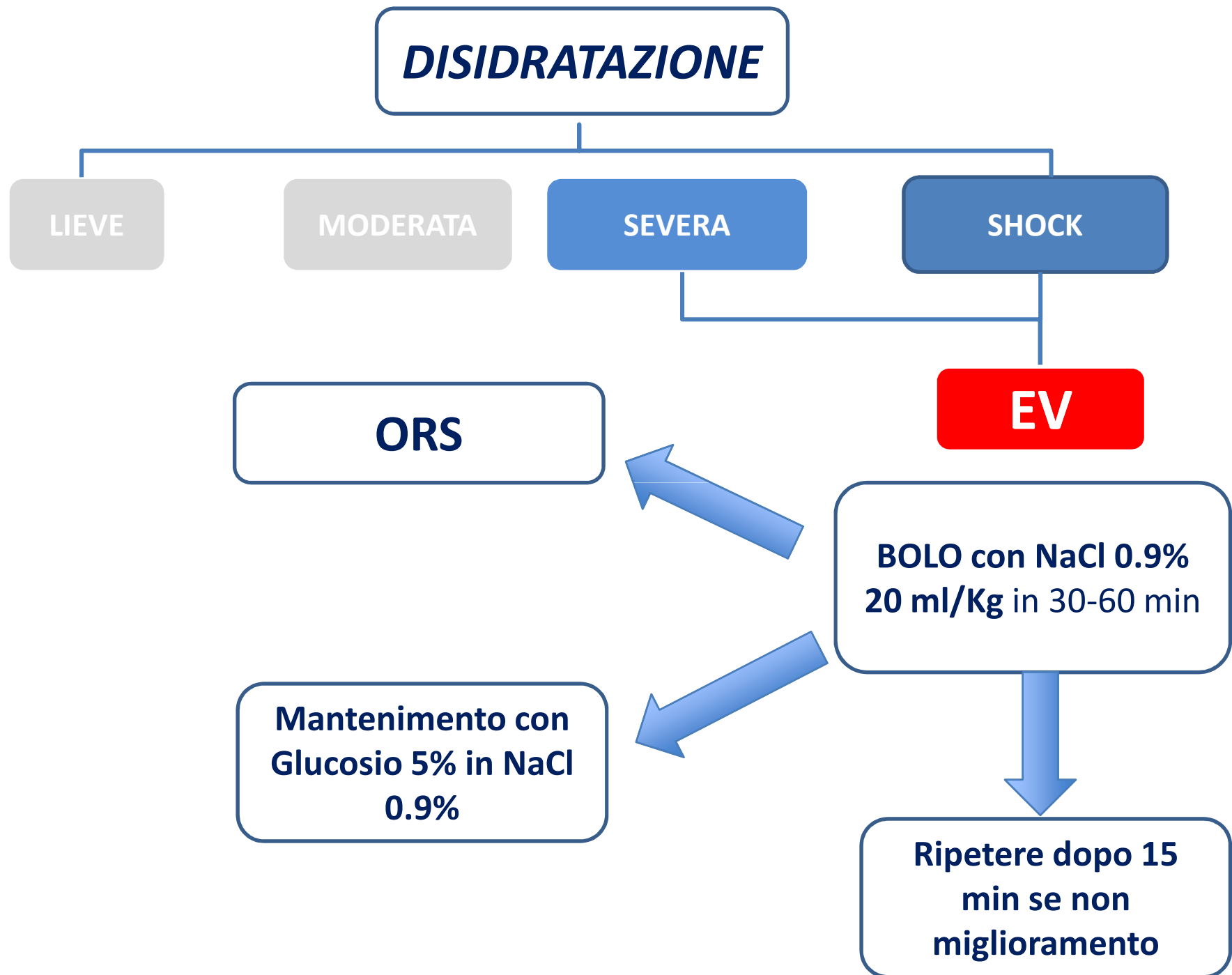
EV

IN PAZIENTI CON DISIDRATAZIONE MODERATO-SEVERA

- ◆ Minor tempo per iniziare la terapia
- ◆ Ridotto numero di ospedalizzazioni (se PS/OB)
- ◆ Migliore correzione dei bicarbonati
- ◆ Meno episodi di diarrea e vomito
- ◆ Maggiore acquisizione di peso alla dimissione

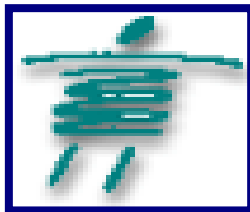
*CCHMC Guidelines 2011*  
*Guarino ESPGHAN Guidelines 2008*  
*Spandofer Pediatrics 2005*  
*Harris et al. Australian Guidelines 2005*

*Nager Pediatrics 2002*  
*CHOICE Study Pediatrics 2001*  
*Mackenzie BMJ 1991*  
*Sharifi et al. Arch Dis Child 1985*



# QUANDO RICOVERARE ?

2008



ESPGHAN



ESPID

2012

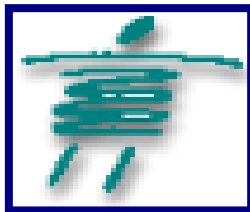


- ◆ Shock
- ◆ Severe dehydration (>9% of body weight)
- ◆ Neurological abnormalities (lethargy, seizures etc.)
- ◆ Intractable or bilious vomiting
- ◆ ORS treatment failure
- ◆ Suspected surgical condition
- ◆ **Caregivers cannot provide adequate care at home and or there are social or logistical concerns**

- The child is severely dehydrated
- The child has intractable vomiting
- The child is unable to maintain hydration orally due to vomiting or diarrhea losses
- **Caregivers cannot provide adequate care at home and/or there are social or logistical concerns**

# QUANDO RICOVERARE ?

2008



ESPGHAN



ESPID

2012



- ◆ Shock
- ◆ Severe dehydration (>9% of body weight)
- ◆ Neurological abnormalities (lethargy, seizures etc.)
- ◆ **Intractable or bilious vomiting**
- ◆ **ORS treatment failure**
- ◆ **Suspected surgical condition**
- ◆ Caregivers cannot provide adequate care at home and or there are social or logistical concerns

- The child is severely dehydrated
- The child has intractable vomiting
- The child is unable to maintain hydration orally due to vomiting or diarrhea losses
- Caregivers cannot provide adequate care at home and/or there are social or logistical concerns

## ANTIEMETICI IN CORSO DI GEA

### GUIDELINES

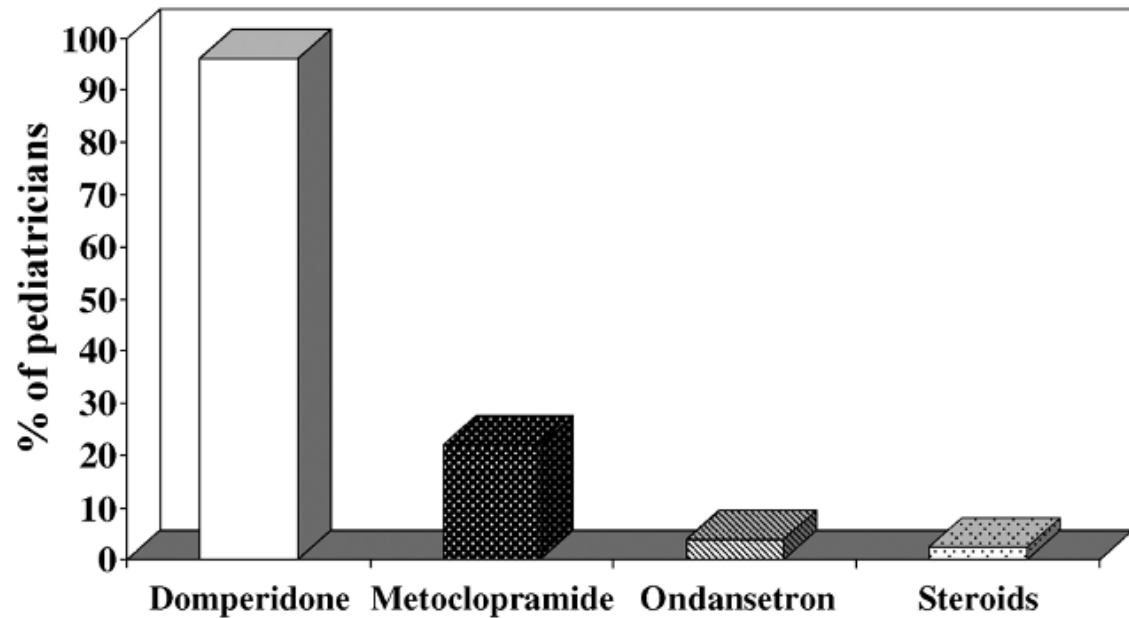
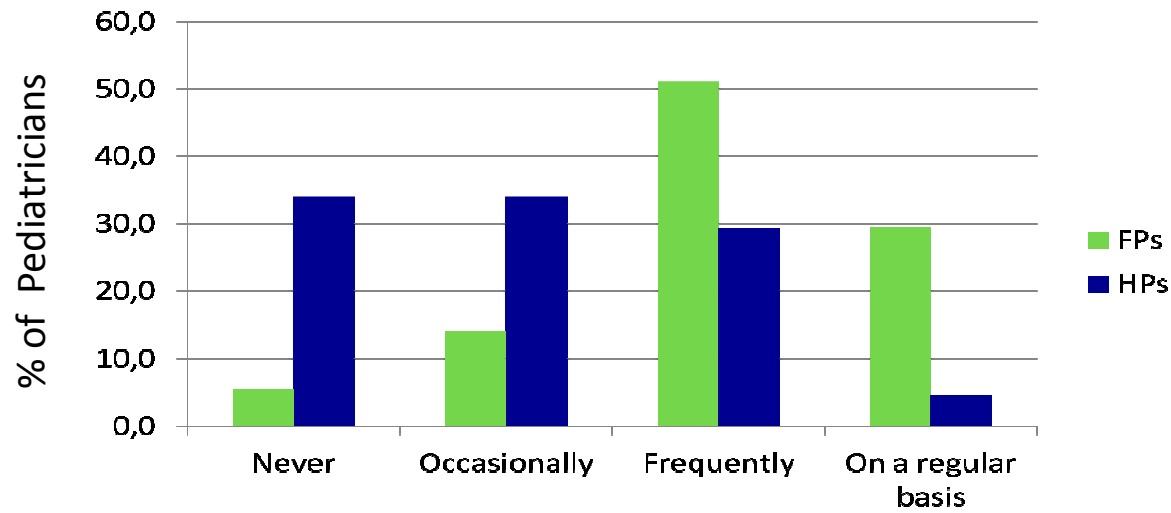
Author	Country	Year
<i>AAP</i>	<i>USA</i>	<i>1996</i>
<i>Armon et al</i>	<i>UK</i>	<i>2001</i>
<i>Sandhu et al</i>	<i>ESPGHAN</i>	<i>2001</i>
<i>Guarino et al</i>	<i>Italy</i>	<i>2001</i>
<i>CCHMC</i>	<i>USA</i>	<i>2001</i>
<i>Harris et al.</i>	<i>Australia</i>	<i>2005</i>
<i>Guarino et al.</i>	<i>ESPGHAN</i>	<i>2008</i>
<i>Harris et al.</i>	<i>Australia</i>	<i>2008</i>
<i>NICE</i>	<i>UK</i>	<i>2009</i>
<i>CCHMC</i>	<i>USA</i>	<i>2012</i>

**Non raccomandano l'uso di antiemetici  
in corso di gastroenterite acuta**



# ANTIEMETICI

## USO DEGLI ANTIEMETICI IN ITALIA



# USO DEGLI ANTIMETICI IN CORSO DI GEA

*Fedorowicz et al .Cochrane Data Rev 2011*

## ONDANSETRON

OUTCOME	EFFECT
OSPEDALIZZAZIONI IN PZ IN PS	RR 0.40
NECESSITA' DI REIDRATAZIONE IV IN PS (NNT 5)	RR 0.41
NECESSITA' DI REIDRATZIONE IV IN 72 ORE (NNT 6)	RR 0.52
INTERRUZIONE DEL VOMITO	RR 1.33

*Colletti J Emerg Med 2010*

### **EFFETTI COLLATERALI**

Aumento della diarrea  
nelle prime 24 ore.

### **DOSAGGI**

EV	0,15 – 0,3 mg/Kg
OS 6 mesi- anno	1,6 mg
1 – 3 anni	3,2 mg
4 – 12 anni	4 mg



**U.S. Food and Drug Administration**  
Protecting and Promoting *Your* Health

**Ondansetron** may increase the risk of developing prolongation of the QT interval of the electrocardiogram, which can lead to an abnormal and potentially fatal heart rhythm, including Torsade de Pointes.

Patients at particular risk for developing Torsade de Pointes include those with **underlying heart conditions**, such as congenital long QT syndrome, those who are **predisposed to low levels of potassium and magnesium in the blood**, and those taking other **medications that lead to QT prolongation**.

***FDA - Settembre 2011***

# TERAPIA



# IL FARMACO ANTIDIARROICO IDEALE

- ✓ **Riduce le perdite fecali**
- ✓ **Previene la disidratazione**
- ✓ **Ha un effetto antimicrobico che eradica il germe**
- ✓ **Va assunto per via orale in dose unica**
- ✓ **Non interferisce con le funzioni intestinali**
- ✓ **Non ha effetti collaterali**
- ✓ **E' disponibile liberamente**
- ✓ **Costa poco**

# Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review)

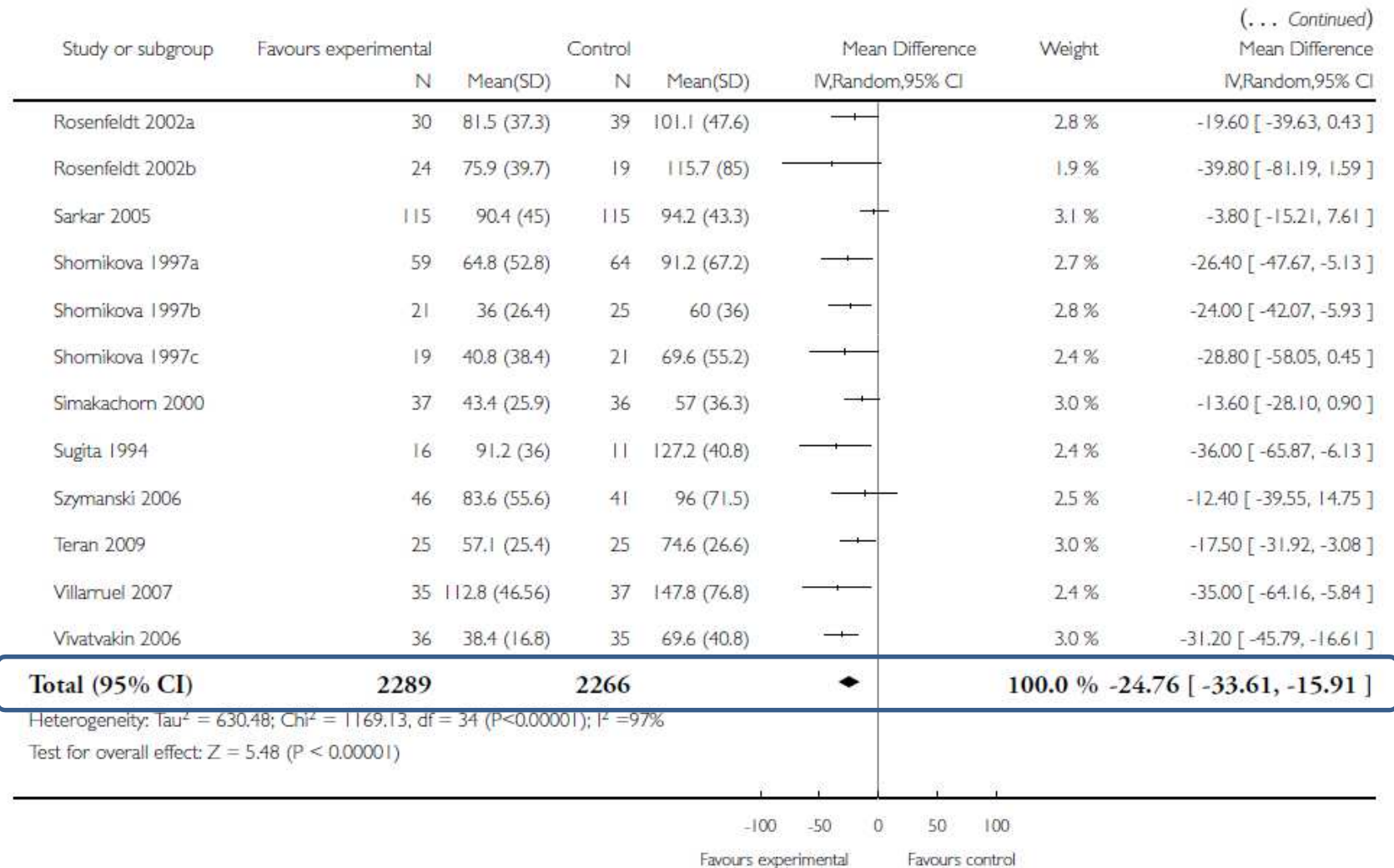
Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

# EFFETTO DI **TUTTI** PROBIOTICI SULLA DURATA DELLA DIARREA

*35 trials included*



## ***EFFICACIA IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO*** ***live vs killed***

	<b>LIVE</b>	<b>KILLED</b>
Numero di trials	43	3
Numero di pazienti/controlli	2008/1982	121/122
Durata della diarrea (ore)	-26.59	-10.39
IC 95%	-36.95 to -16.16	-30.75 to 9.97
Effetto complessivo ( <i>p</i> )	<b>&lt;0.00001</b>	NS



## AUTHORS' CONCLUSIONS

### Implications for practice

Probiotics administered in addition to rehydration therapy resulted in **clear reductions in the duration and severity of diarrhoea**, and were not associated with adverse effects. This review supports the use of probiotics in acute, infectious diarrhoea. How-

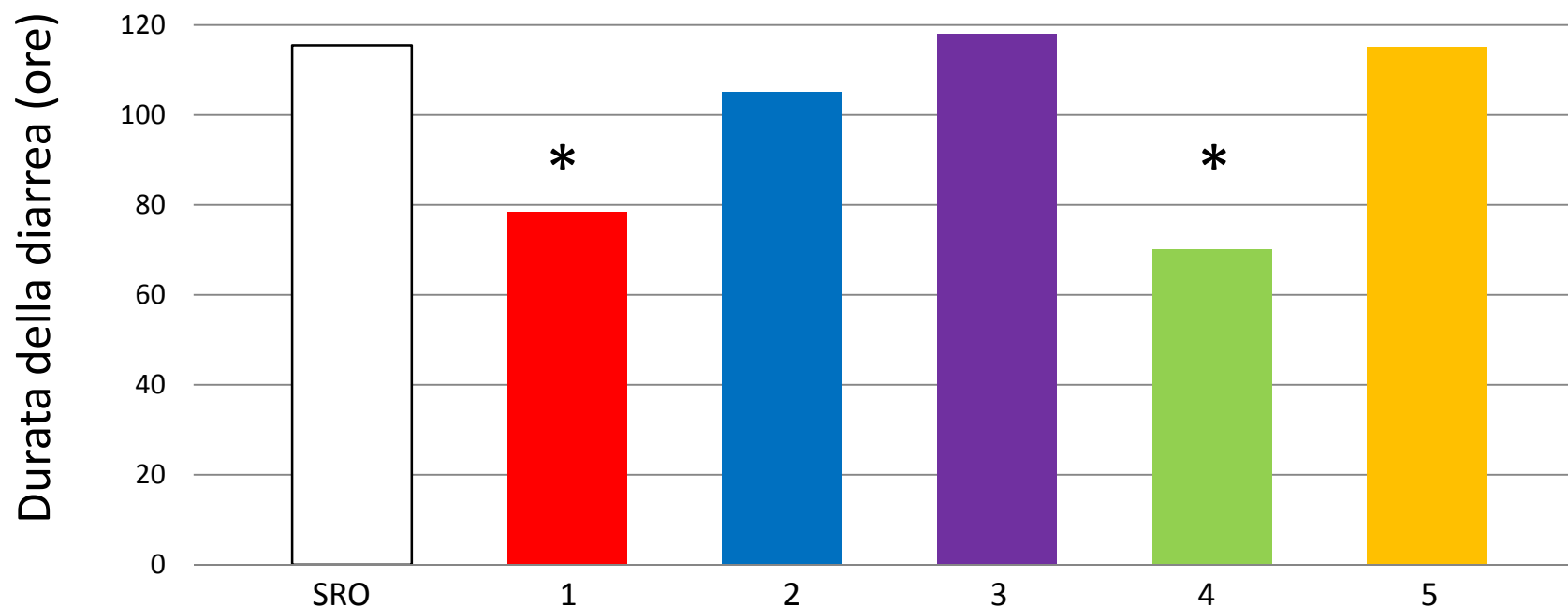
### *LIMITI della Cochrane Review:*

- Include trials in adulti e bambini
- Include trials con differenti dosi di probiotici
- Include differenti ceppi probiotici

63 RCTs included

25 usano *Lactobacillus rhamnosus* come intervento

## Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations

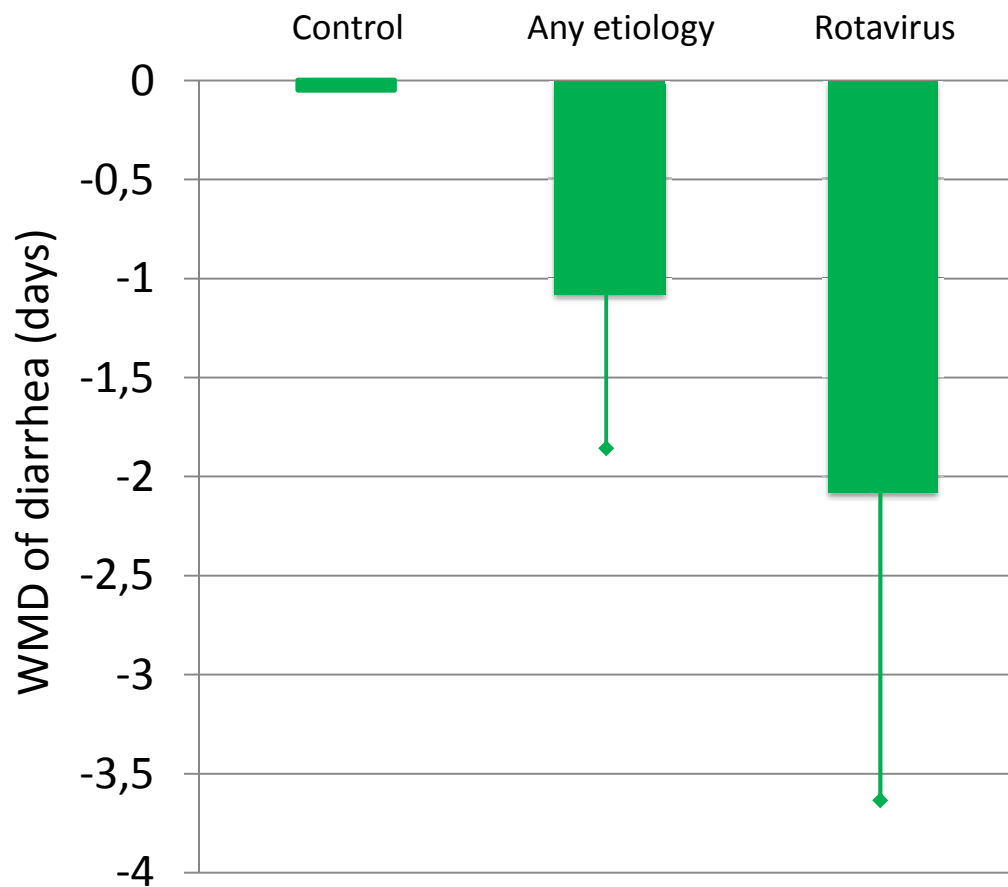


PRODOTTO	
DICOFLOR 60	1 - Lactobacillus casei subsp rhamnosus GG
CODEX	2 - Saccharomyces boulardi
ENTEROGERMINA	3 - Bacillus clausii
LACTOGERMINA	4 - L. delbrueckii var bulgaricus, L. acidophilus, Streptococcus thermophilus, B. bifidum
BIOFLORIN	5 - Enterococcus faecium Sf 68

□ Soluzione reidratante orale (SRO) esclusiva

## Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children

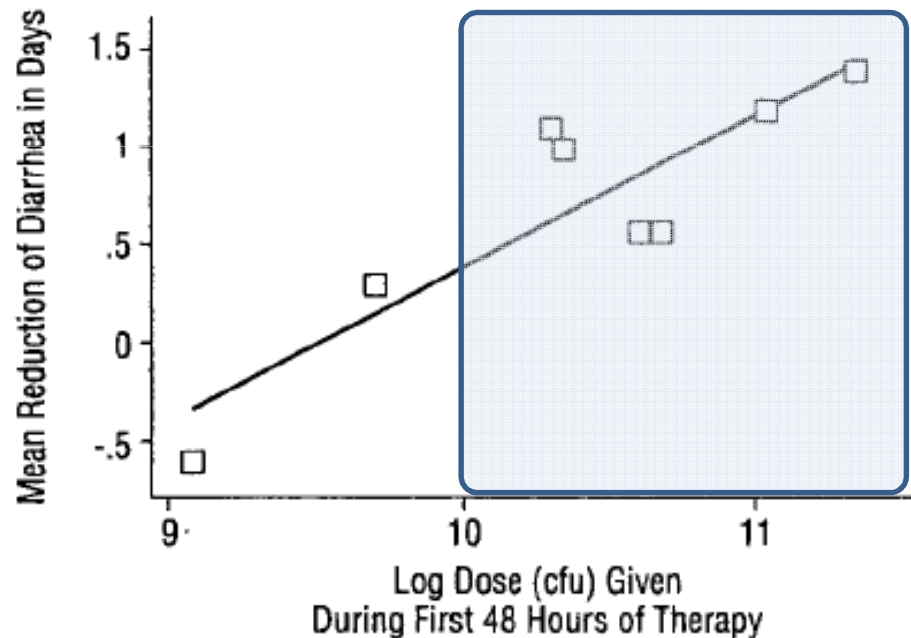
H. SZAJEWSKA, A. SKÓRKA, M. RUSZCZYŃSKI & D. GIERUSZCZAK-BIAŁEK



**Maggiore effetto sulla  
diarrea da Rotavirus**

# *Lactobacillus* Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis

Cornelius W. Van Niel, MD\*‡; Chris Feudtner, MD, PhD, MPH‡§; Michelle M. Garrison, MPH§; and  
Dimitri A. Christakis, MD, MPH‡§



*Relazione diretta tra la dose di  
*Lactobacillus rhamnosus* e la  
riduzione della durata della diarrea*

**DOSE SOGLIA DI 10 MILIARDI CFU**

## Prove di efficacia disponibili per...

**S. boulardii**

- Riduzione della durata della diarrea
- Riduzione della durata dell'ospedalizzazione
- Riduzione del numero di evacuazioni
- Riduzione della probabilità di diarrea al giorno 2-7 e >7
- Maggiore probabilità di guarigione al giorno 2 e 8
- Effetto sull'output non studiato

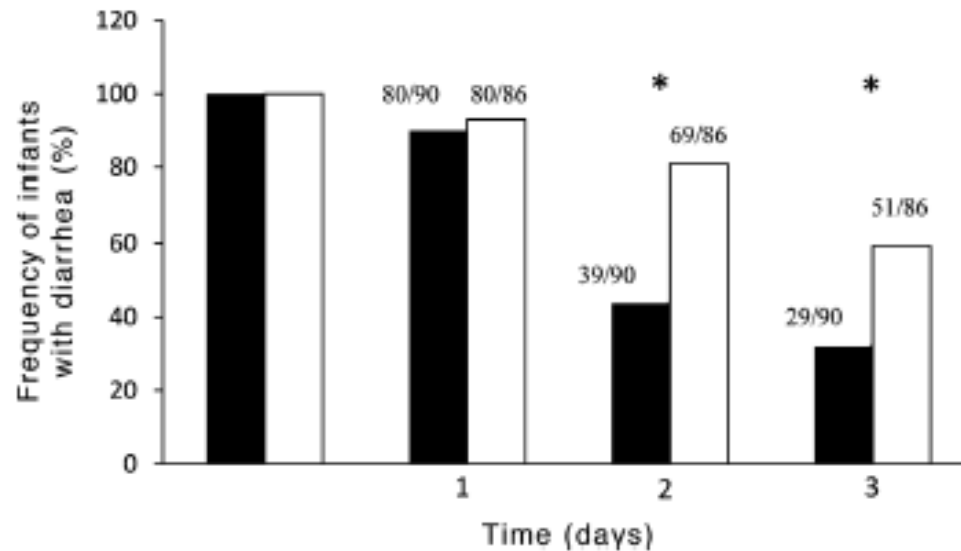
Szajewska H et al., Aliment Pharmacol Ther 2007

Level of evidence in recent evidence-based European guidelines **(II,B)** due to methodological limitation of trials included in the methanalysis

Guarino et al. JPGN 2008



Correa, JPGN 2011



Riaz, Indian J Pediatr 2012

Outcome variables	SB group Mean ± SD	Placebo group Mean ± SD	P	95% CI for difference
Total ORS consumed (ml)	3156.28±2109.92 [n=43]	4262.66±2169 [n=47]	0.016	[(-2004.4-(-208.3))]
No. of stools				
0-24 h	24.76±19.94 [n=43]	29.00±20.00 [n=47]	0.318	(-12.6-4.14)
25-48 h	10.96±8.04 [n=25]	16.21±17.39 [n=37]	0.164	(-12.71-2.2)
49-72 h	10.44±6.27 [n=9]	15.27±14.01 [n=22]	0.332	(-14.84-5.18)
Time of first semiformal stool (h)	39.48±23.09 [n=43]	54.13±28.21 [n=46]	0.009	[-25.5-(-3.79)]
Time of first rehydration (h)	5.94±3.16 [n=39]	8.70±7.12 [n=40]	0.030	[-5.22-(-0.27)]
Weight gain (g)	409.65±410.27 [n=42]	522.19±561.8 [n=46]	0.285	(-320.2-95.17)
Total IVF needed (ml)	919.00±466.25 [n=10]	1236.47±1013 [n=17]	0.362	(-1021.7-386.8)
Duration of post intervention diarrhea (h)	49.55±23.72 [n=43]	66.34±29.27 [n=47]	0.004	[-28.13-(-5.43)]

# Prove di efficacia disponibili per...

## L. reuteri

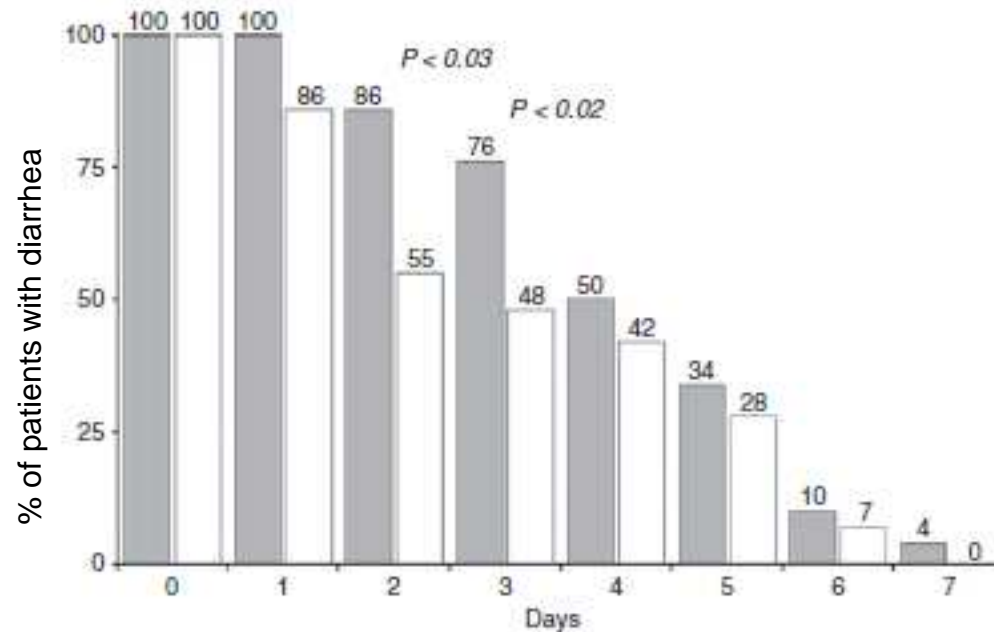
Szajewska, JPGN 2001

OUTCOME	EFFECT SIZE	CI 95%
Diarrea della durata 3 o + giorni	0.49	0.26, 0.94
Diarrea della durata di 4 o + giorni	0.29	0.06, 1.51
Durata media della diarrea (ore)	-25.33	-40.70, - 9.95
Frequenza media in 2° giornata	-1.5	-2.93, -0.07
Frequenza media in 3° giornata	-1.2	-2.60, 0.20


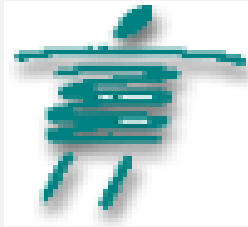

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012

### Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea - a double-blind study

R. Francavilla\*, E. Lionetti†, S. Castellaneta‡, F. Ciruzzi‡, F. Indrio\*, A. Masciale‡, C. Fontana‡, M. M. La Rosa‡, L. Cavallo\* & A. Francavilla§



## LINEE GUIDA PEDIATRICHE CHE RACCOMANDANO LGG

GUIDELINE	YEAR	COUNTRY	RECOMMENDED PROBIOTIC STRAIN	LEVEL OF RECOMMENDATION
<p><b>Harris et al.</b></p> 	2008	Australia	LGG	A
<p><b>Guarino et al. ESPGHAN</b></p> 	2008	Europe	LGG <i>S.boulardii</i>	1, A 2, B
<p><b>CCHMC</b></p> 	2012	USA	LGG	M [Metanalysis]

# IL FARMACO ANTIDIARROICO IDEALE

- ✓ Riduce le perdite fecali
- ✓ Riduce la durata della diarrea
- ✓ Previene la disidratazione
- ✓ Ha un effetto antimicrobico che eradica il germe
- ✓ Va assunto per via orale in dose unica
- ✓ Non interferisce con le funzioni intestinali
- ✓ Non ha effetti collaterali
- ✓ Costa poco

Dr Gary Huffnagle with Sarah Wernick

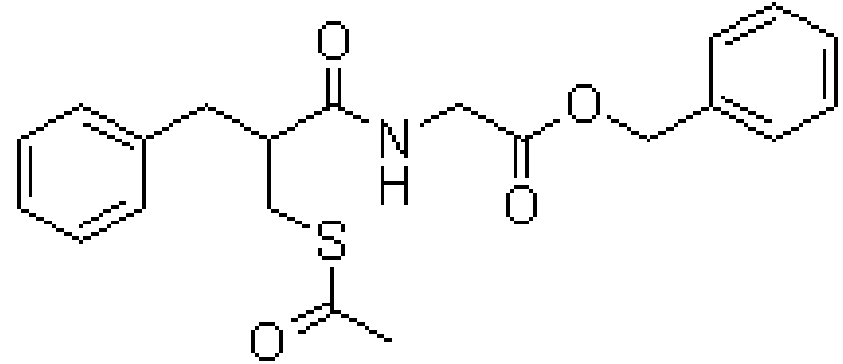
## The Probiotics REVOLUTION



Breakthrough discoveries to:

- Prevent allergies and asthma
- Fight IBS
- Enhance immune function
- Curb inflammation

# Racecadotril



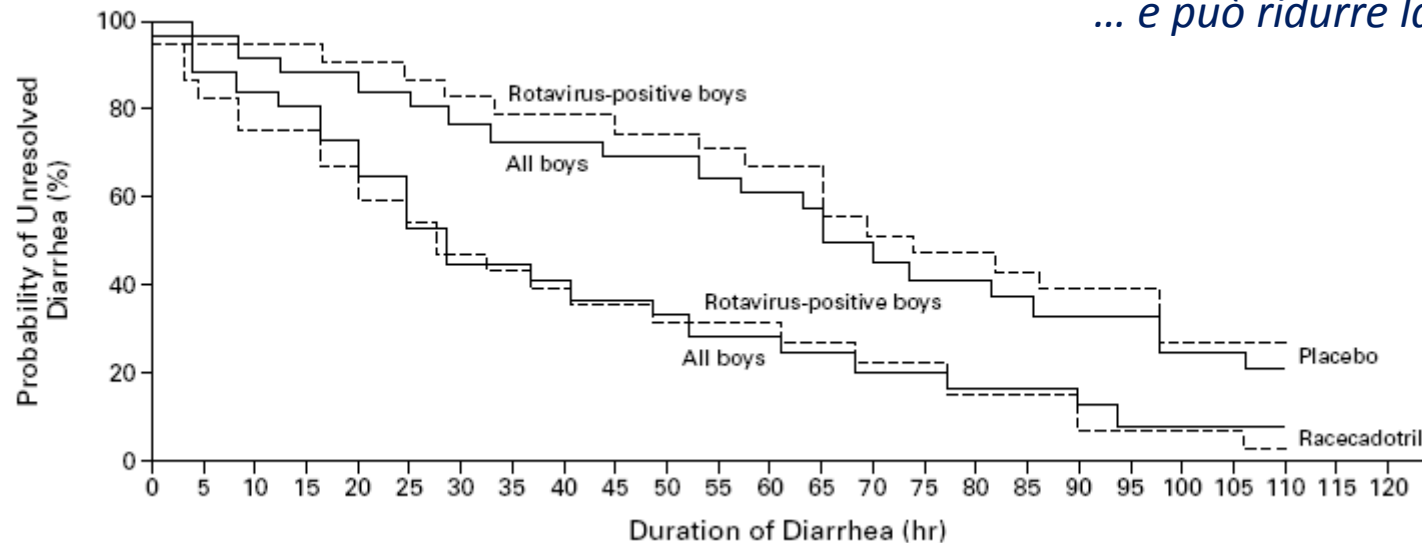
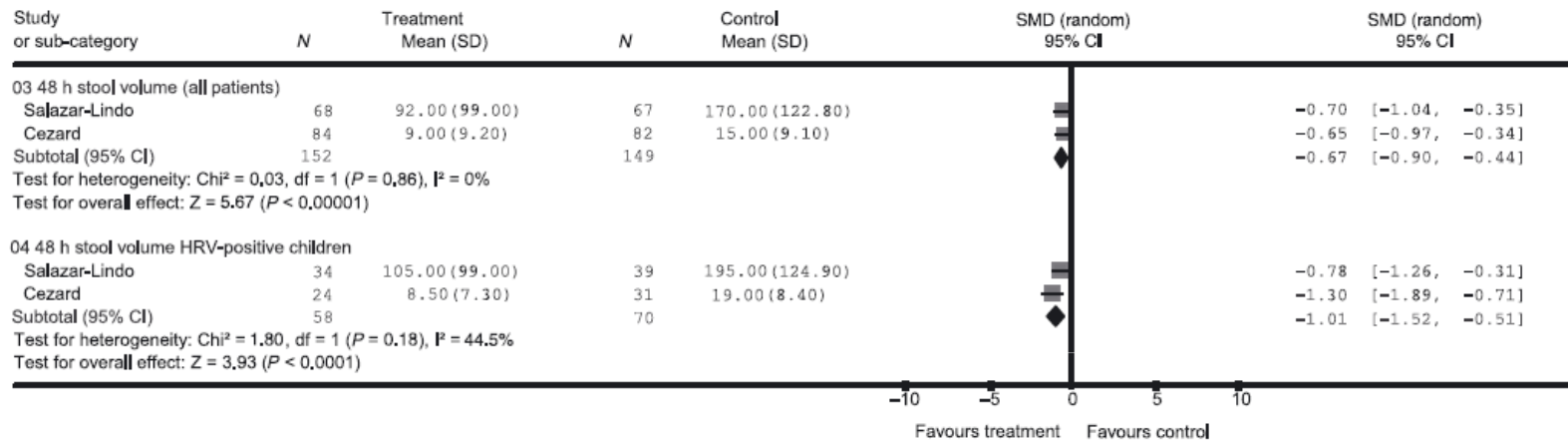
- *Acetorphan*
- Antisecretivo
- **Inibitore delle enkefalinasi**
- Agonista indiretto dei recettori  $\delta$  degli oppioidi
- Riduce la secrezione di liquidi dalla mucosa intestinale
- Aumento l'assorbimento

# Racecadotril

*Racecadotril riduce il volume fecale a 48h soprattutto nella diarrea da RV*

Szajewska H et al., Aliment Pharmacol Ther 2007

Outcome: 01 Stool volume



*... e può ridurre la durata della diarrea*

Salazar-Lindo NEJM 2000

- Riduzione del volume fecale
- Riduzione dell'assunzione di SRO
- Riduzione del n° di evacuazioni nelle prime 48h
- Nessun effetto su guarigione in 5° giornata
- Limiti :
  - **Pochi trials**
  - **Nessuna metanalisi**
  - **Solo su pz ospedalizzati**

**COSA È  
CAMBIATO?**

May be considered in the management of diarrhea

Level of evidence in recent evidence-based European guidelines **(II,B)**

# Racecadotril

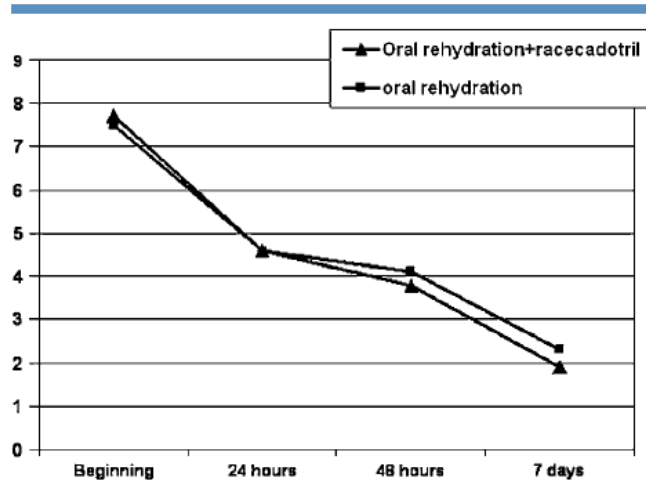


Figure 1. Evolution in number of bowel movements (ITT).

- 189 bambini (94 trattati)
- Outpatients
- No effetto significativo su numero e consistenza delle feci

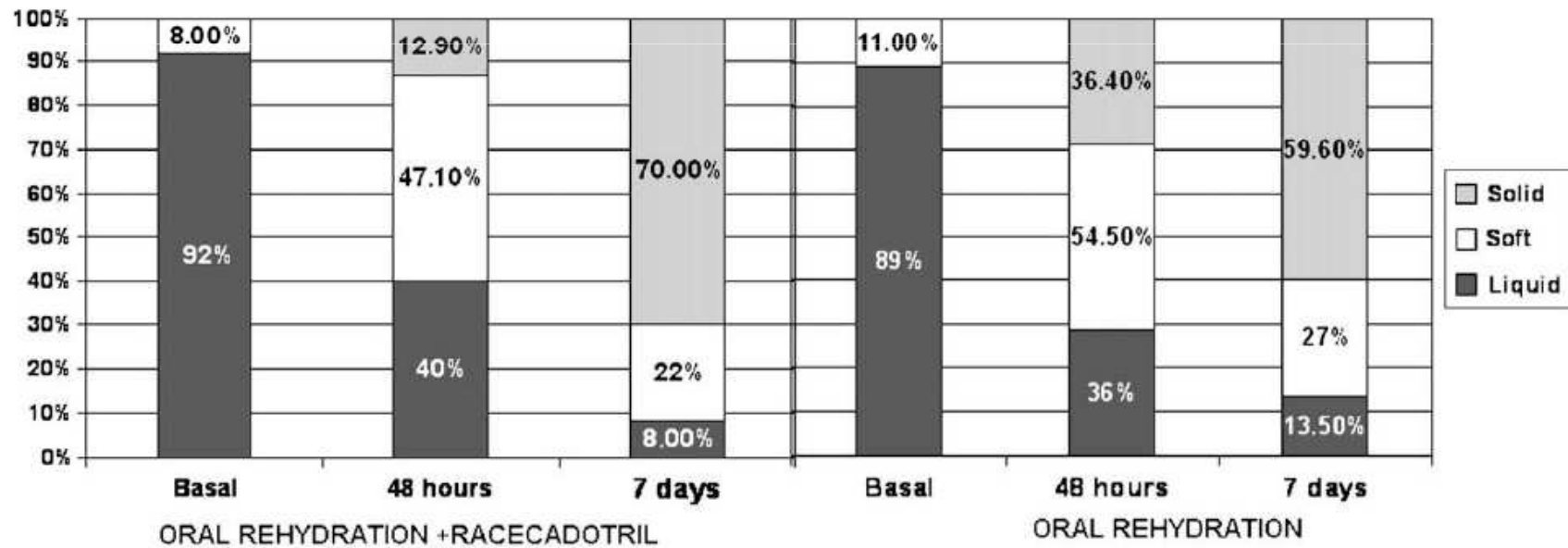


Figure 2. Evolution in bowel movement consistency.

*Santos et al. J Pediatr 2010*

# Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis

Philippe Lehert<sup>a,b,\*</sup>, Gérard Chéron<sup>c</sup>, Guillermo Alvarez Calatayud<sup>d</sup>, Jean-Pierre Cézard<sup>e</sup>, Pedro Gutierrez Castrellón<sup>f</sup>, José-Manuel Meléndez Garcia<sup>g</sup>, Mar Santos<sup>h</sup>, M.R. Savitha<sup>i</sup>

- 9 trials (5 outpatients / 4 inpatients)
- 1384 pazienti

**PROPORZIONE DI PZ CON DIARREA < 2 GIORNI**

## ***LIMITI***

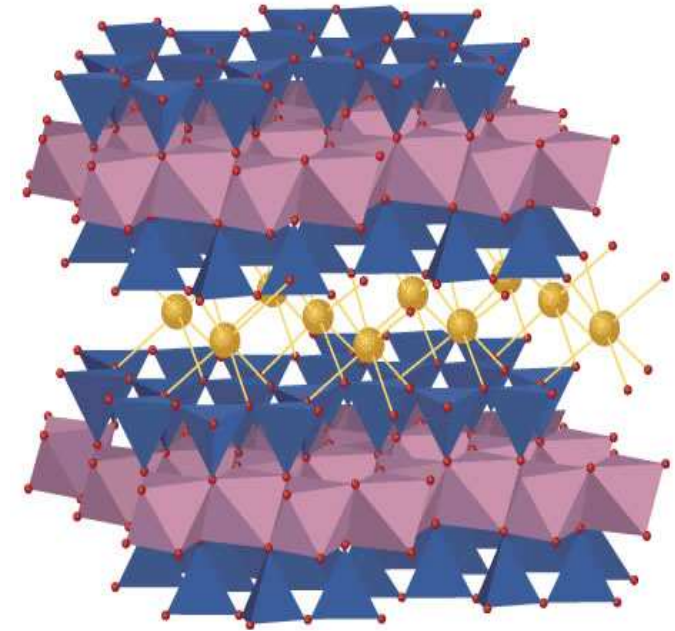
- No distinzione tra pz ospedalizzati e non
- Creazione di un outcome derivato dai singoli studi
- Inclusione di studi non pubblicati

# IL FARMACO ANTIDIARROICO IDEALE

- ✓ **Riduce le perdite fecali**
- ✓ **Riduce la durata della diarrea**
- ✓ **Previene la disidratazione**
- ✓ **Ha un effetto antimicrobico che eradica il germe**
- ✓ **Va assunto per via orale in dose unica**
- ✓ **Non interferisce con le funzioni intestinali**
- ✓ **Non ha effetti collaterali**
- ✓ **Costa poco**

## *SMECTITE*

- **Resina assorbente**
- **Silicato di Mg ed Al**
- **Lega tossine, Virus, Batteri**
- **Aumenta l'assorbimento**
- **Rigenera le proprietà di barriera intestinali**
- **Modifica il muco gastrico** (bloccando l'azione mucolitica mediata da batteri)

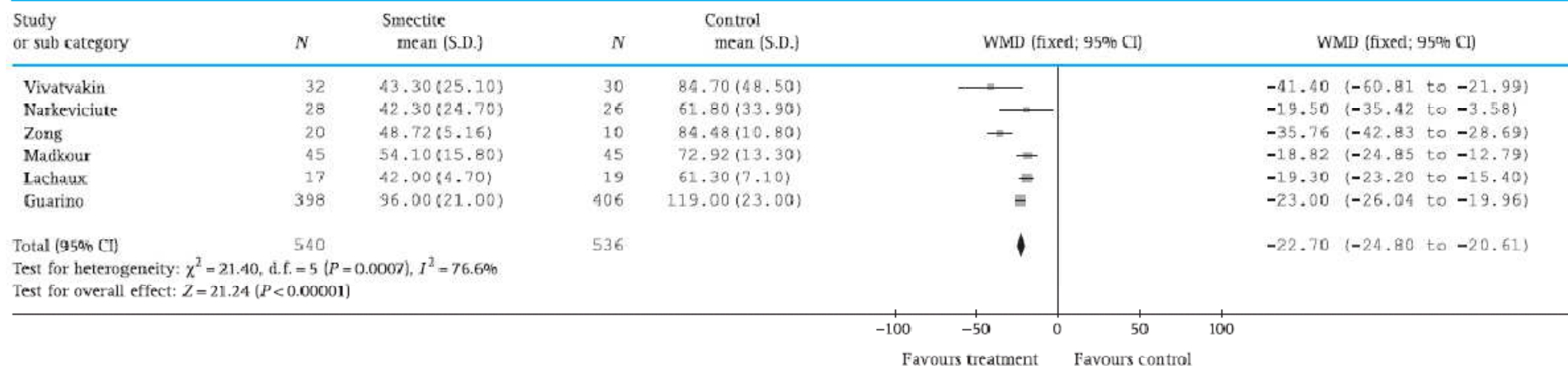


The molecular structure of smectite clays consists of 2 silicon-centered tetrahedral layers (blue) and one aluminum octahedral layer (purple) form crystalline sheets.

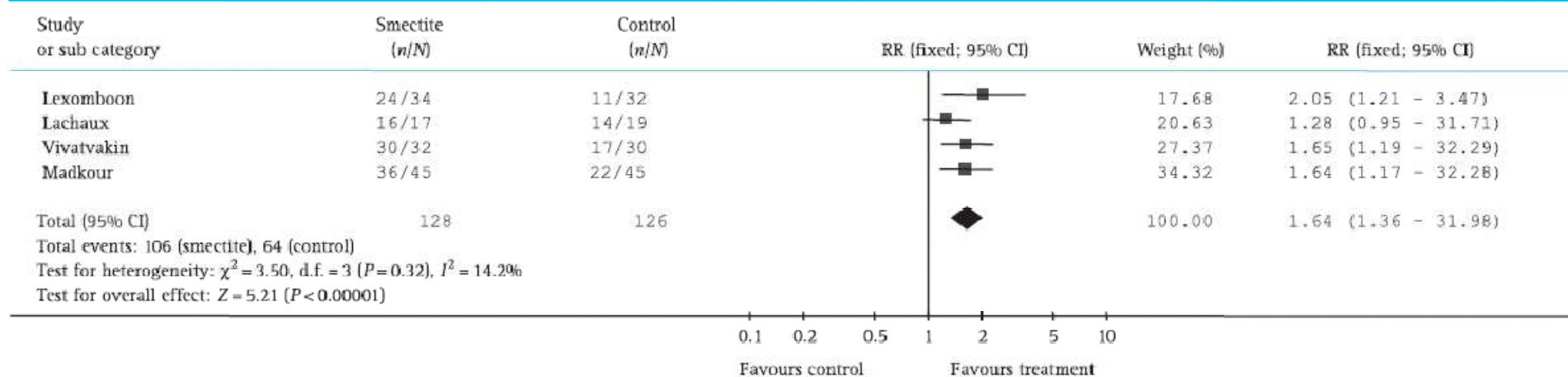
*Prove di efficacia disponibili per...*

**SMECTITE**

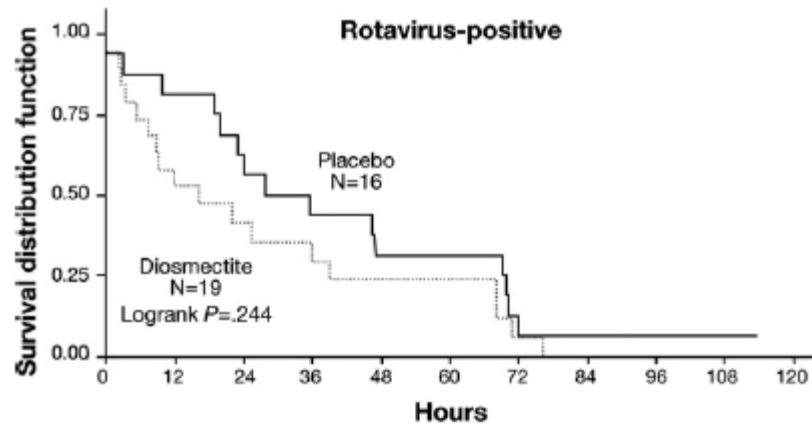
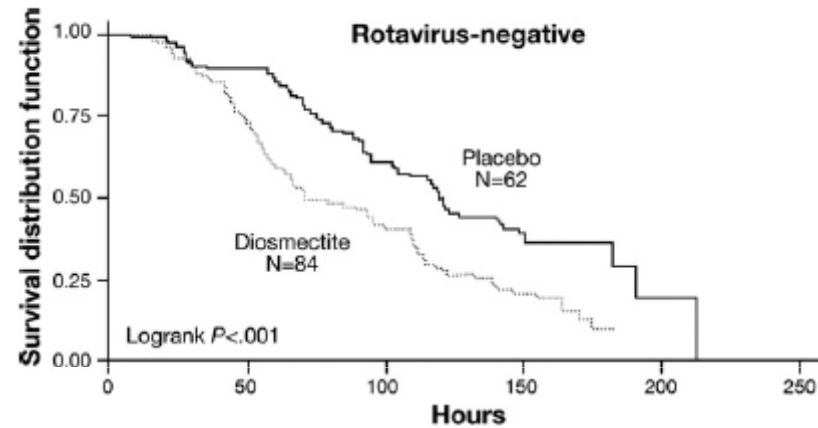
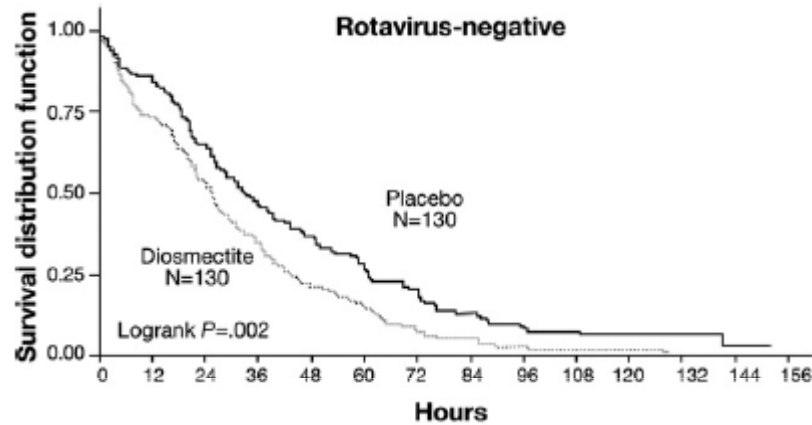
**Table 3. Smectite vs. control [mean duration of diarrhoea (h)]**



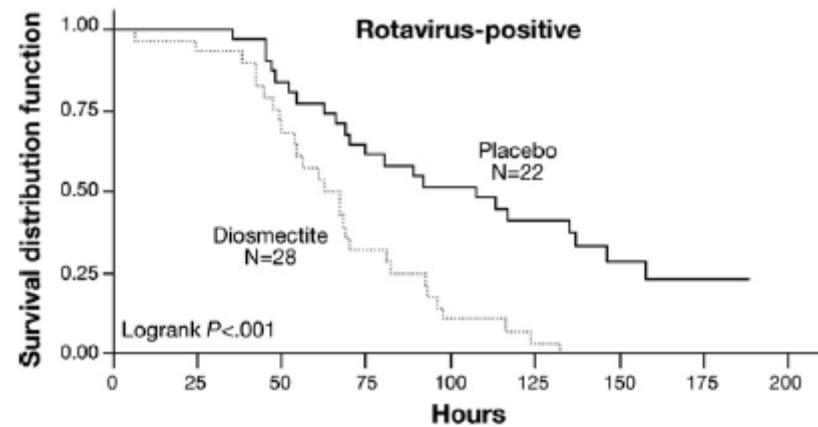
**Table 5. Smectite vs. control (cure rate on day 3 of intervention)**



# Nuove evidenze sulla durata della diarrea



Malaysia



Peru

# IL FARMACO ANTIDIARROICO IDEALE

- ✓ **Riduce le perdite fecali**
- ✓ **Riduce la durata della diarrea**
- ✓ **Previene la disidratazione**
- ✓ **Ha un effetto antimicrobico che eradica il germe**
- ✓ **Va assunto per via orale in dose unica**
- ✓ **Non interferisce con le funzioni intestinali**
- ✓ **Non ha effetti collaterali**
- ✓ **Costa poco**

# Trattamento empirico della diarrea acuta

## CARATTERISTICHE DELLA DIARREA

Sangue, muco e febbre alta  
(Dissenteria)  
*Shigella, Campylobacter, Salmonella*

Feci acquose  
(Secretiva)

Sangue, muco senza febbre  
*SLT E. coli, Salmonella*

## TRATTAMENTO ANTIBIOTICO

Trattare i bambini ospedalizzati e in comunità per ridurre la trasmissione

Non trattare

Non trattare

*Grassie*



## ANTIBIOTICO TERAPIA SPECIFICA

Microrganismo	Terapia	Indicazioni
<b>Campylobacter jejunii</b>	Eritromicina/Claritromicina	Pz ancora sintomatici all' arrivo della etiologia o pz in comunità (entro 3 gg)
<b>Cryptosporidium</b>	<b>Nitazoxanide</b> , Spiramicina, Paramomicina	Immunodepressi
<b>Giardia</b>	Metronidazolo, Tinidazolo, Nitazoxanide	Sempre
<b>Salmonella non-typhi</b>	Ceftriaxone, Cefotaxime, Metronidazolo, TMP-SMX	Solo pz a rischio e < 3mesi. Controindicata in b. sani asintomatici
<b>Shigella</b>	<b>Chinolonici</b> , Ceftriaxone, Cefixime, TMP o Ampicillina	Sempre
<b>Yersinia</b>	TMP-SMX, Metronidazolo	Diarrea grave o protratta
<b>C. difficile</b>	Vancomicina per os.	MICI ad alto rischio

# USO DEGLI ANTIMETICI IN CORSO DI GEA

*Al-Ansari et al. JPGN 2011*

	<b>METOCLOPRAMIDE</b>	<b>ONDANSETRON</b>
	<i>PLASIL</i>	<i>ZOFRAN</i>
<b>Risposta al trattamento (%)</b>	<b>72</b>	<b>81</b>
<b>Pz con &gt; 3 episodi dopo terapia (%)</b>	<b>10</b>	<b>4</b>
<b>Durata dell' ospedalizzazione</b>	<b>Invariata</b>	
<b>Effetto sulla diarrea</b>	<b>Invariati</b>	
<b>Effetti collaterali gravi</b> (distonia, crisi oculogire, acatisia)	<b>Fino 25%</b>	<b>-</b>
<b>GUIDELINES</b> (NICE 2009, CCHMC 2011)	<b>Not recommended</b>	<b>To be considered in selected cases</b>

- Riduzione della durata della diarrea
- Alta probabilità di guarigione in 3° e 5° giornata
- No riduzione del volume fecale
- Nessuna efficacia provata sulla frequenza evacuativa
- No effetti sul vomito
- Difficoltà dell'assunzione - fino al 23% (scarsa palatabilità)

May be considered in the management of diarrhea

Level of evidence in recent evidence-based European guidelines **(II,B)**

Guarino et al. JPGN 2008

# Racecadotril

1,5 mg/Kg 3 volte al giorno

PESO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO	FREQUENZA/die
< 9 Kg	1 bustina	10 mg	x 3/die
9-13 Kg	2 bustine	10 mg	x 3/die
13-27 Kg	1 bustina	30 mg	x 3/die
> 27 Kg	2 bustine	30 mg	x 3/die

# Nuove evidenze sull'output fecale...

**SMECTITE**

	Diosmectite		Placebo		P
	N	72-h stool output, g/kg	N	72-h stool output, g/kg	
Peru study	126	102.0 ± 65.5	132	118.8 ± 92.5	.032
Rotavirus +	26	146.9 ± 90.1	31	187.9 ± 122.1	.039
Rotavirus -	100	90.3 ± 52.0	101	97.6 ± 69.3	.488
Malaysia study	142	87.9 ± 81.2	144	90.7 ± 94.0	.007
Rotavirus +	18	91.8 ± 103.0	16	184.5 ± 192.4	.002
Rotavirus -	124	87.4 ± 78.0	128	79.0 ± 65.9	.434
<b>Pooled data</b>	<b>268</b>	<b>94.5 ± 74.4</b>	<b>276</b>	<b>104.1 ± 94.2</b>	<b>.002</b>
Rotavirus +	44	124.3 ± 98.3	47	186.8 ± 147.2	<.001
Rotavirus -	224	88.7 ± 67.5	229	87.2 ± 67.9	.878

*Dupont 2009*

## dosi



ETA'	FORMULAZIONE	FREQUENZA/die
< 1 anno	1 bustina (3 g)	1/die
1 -2 anni	1 bustina (3 g)	2/die
> 2 anni	1 bustina (3 g)	2-3/die
< 1 anno	1 bustina (3 g)	2/die
> 1 anno	2 bustine (3 g)	2/die

# ANTIEMETICI

## DOMPERIDONE

Postgrad Med J. 1979;55 Suppl 1:36-9.

**A double-blind comparison of domperidone and metoclopramide suppositories in the treatment of nausea and vomiting in children.**

Van Eygen M, Dhondt F, Heck E, Ameryckx L, Van Ravensteyn H.

Curr Ther Res Clin Exp 1978.

**Domperidone: an effective antiemetics agent in diverse pediatric conditions: multicenter trial.**

Dhondt F, Traen, Van Eygen M.

Asia Pac J Public Health. 2012 Jan 10

**Domperidone With ORT in the Treatment of Pediatric Acute Gastroenteritis in Japan: A Multicenter, Randomized Controlled Trial.**

Kita F et al.



- Non randomizzato
- Include più patologie pediatriche

- Non randomizzato
- Include più patologie pediatriche
- Non pubblicato in *PubMed*

- 56 bambini con GEA
- Non maggiore efficacia dell'SRO