

il **m**edico **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

Congresso Sindacale FIMP 2017

**Pediatria di Famiglia
tra accordi e leggi**

**Sicurezza delle cure
e nuova responsabilità dei medici**

Immunodeficienza primitiva

XI Congresso Nazionale FIMP 2017

Tutela Ambientale

Patto ANTER e FIMP

FIMP contro il Glifosato

**Terapia aerosolica
e irrigazione nasale**

Melatonina



in questo numero

1
2017



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatr

1
2017

DIRETTORE ESECUTIVO
Giampietro Chiamenti

DIRETTORE RESPONSABILE
Valdo Flori

COMITATO DIRETTIVO
Giampietro Chiamenti
Paolo Biasci
Luigi Nigri
Adolfo Porto
Costantino Gobbi
Giovanni Semprini
Giovanni Cerimoniale
Domenico Careddu
Giuseppa di Mauro

COMITATO DI REDAZIONE
Mario Marranzini
Michele Fiore
Valdo Flori
Adima Lamborghini

CONTATTI
ilmedicopediatra@fimp.pro

© COPYRIGHT BY
Federazione Italiana
Medici Pediatr
Via Parigi 11
00161 Roma

EDIZIONE
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa
www.pacinimedicina.it

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

www.fimp.pro

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>.

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa)



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**



editoriale

- 1** Congresso Sindacale FIMP 2017
G. Chiamenti

- 3** La Pediatria di Famiglia tra accordi e leggi
P. Biasci

attualità

- 5** Sicurezza delle cure e nuova responsabilità dei medici
G. Chiamenti, R. Savastano, L. Basile

news

- 15** Tutela Ambientale
ANTER e FIMP rompono il silenzio sugli effetti
20 dell'inquinamento per la salute dei bambini
Iniziativa dei Cittadini Europei (ICE) contro il glifosato

attività professionale

- 22** Il sospetto di immunodeficienza primitiva
S. Ricci
28 XI Congresso Nazionale FIMP 2017

approfondimenti e notizie

- 29** Ruolo della terapia aerosolica e dell'irrigazione nasale nel trattamento delle patologie allergiche respiratorie in età pediatrica
D.G. Peroni
37 La melatonina. Evoluzione delle applicazioni in ambito neonatologico e pediatrico
P. Curatolo



Giampietro Chiamenti
Presidente Nazionale FIMP

Congresso Sindacale FIMP 2017



Questo numero esce in prossimità del Congresso Sindacale Nazionale FIMP di Sorrento che quest'anno assume particolare rilevanza perché offre la possibilità di un ampio confronto su temi fondamentali per la pratica professionale del Pediatra di Famiglia, alla luce delle molteplici e importanti novità legislative maturate nel 2016 e già arricchite nel 2017.

L'approvazione della legge sui nuovi LEA, il Piano Nazionale Vaccini, la Legge sulla responsabilità professionale, la Legge sull'accoglienza dei minori stranieri, i contenuti della legge annuale di stabilità, le ripercussioni dell'esito referendario sul SSN, alcune decisioni Regionali sull'integrazione del sistema accreditato in Sanità pubblica e non ultimo, per le importanti ripercussioni sull'ACN, il Decreto Madia sul pubblico impiego insieme ad altre disposizioni legislative, stanno modificando il panorama lavorativo italiano, in particolare nel nostro settore.

Proprio il Decreto Madia previsto dalla legge di stabilità 2017 che vincola risorse economiche per il pubblico impiego ma anche per il comparto convenzionato, imprimono una notevole accelerazione alla ripresa delle trattative per il rinnovo della ACN, tanto più se troveranno certezza le voci (sempre più accreditate) di un rinnovo della legislatura in autunno.

Sul tavolo della SISAC, l'organismo delegato dalla Conferenza Stato-Regioni alla trattativa per il rinnovo della ACN con le parti sindacali, si sono aperte nuove prospettive rispetto all'ultima bozza che ci era stata presentata e, per quanto nulla sia scontato in questa estenuante trattativa, oggi più di ieri si può intravedere la possibilità di chiudere entro l'anno.

In questa ottica Vi invito a leggere con attenzione l'interessante ed esaustiva analisi che il vice Presidente FIMP Paolo Biasci espone sulla legge più comunemente nota come Legge Brunetta da cui derivano diversificate interpretazioni sul tavolo delle trattative nel codificare il rapporto lavorativo fra il Pediatra di Famiglia e la Pubblica Amministrazione.

In lettura abbinata col mio editoriale del numero 4/2016 de **Il Medico Pediatra** ("La Sanità di cui l'infanzia e l'adolescenza hanno bisogno"), vi può dare una idea molto precisa della linea FIMP nel rinnovo della ACN! Anche il ruolo del Pediatra di Famiglia nel settore delle vaccinazioni, tema quanto mai attuale e con notevoli sviluppi sia organizzativi che di contenuti, è molto dibattuto e impone una profonda revisione di ruolo da parte nostra che sarà oggetto di approfondimenti e confronti nei prossimi mesi. Così come l'introduzione dell'obbligo di copertura vaccinale per accedere alle scuole di infanzia introdotto da alcune Regioni a fronte del preoccupante calo dei tassi di copertura che come prima conseguenza stanno facendo riemergere il morbillo anche nel nostro Paese.

Nel complesso possiamo dire che la FIMP sottolinea e ribadisce il proprio impegno a tutela del bambino e dell'adolescente in diversi settori, che spaziano dall'ambiente alla violenza, dall'accoglienza dei bambini stranieri agli stili di vita e molto altro e si compiace per aver ottenuto per questo l'importante riconoscimento, sancito da un Decreto Ministeriale, di invitato permanente nell'**Osservatorio Nazionale per l'infanzia e l'adolescenza**, particolarmente mirato alla tutela dei diritti in età pediatrica.

fimp Federazione Italiana Medici *Pediatr* **Congresso Nazionale Sindacale Fimp** **SORRENTO, 22-25 APRILE 2017**

SABATO 22 APRILE 2017

14,30 – 15,00

APERTURA del CONGRESSO e SALUTI delle AUTORITÀ

15,00 – 16,00

Previdenza, tutela del professionista, aliquote contributive.
Come garantirsi il futuro pensionistico, quanto ci costerà e come evolve il sistema

Alberto Olivetti

16,00 – 18,30

Tavola Rotonda: IL MODELLO PER UNA PEDIATRIA DI FAMIGLIA POSSIBILE E AUSPICABILE
La sanità di cui l'infanzia e l'adolescenza avrebbero bisogno

CONDUCE:

Giampietro Chiamenti, *Presidente Nazionale FIMP*

PARTECIPANO:

Silvestro Scotti, *Presidente dell'Ordine dei Medici di Napoli e Segretario Nazionale FIMMG*

Antonio Magi, *Segretario Generale del Sumai-Assoprof*

Alberto Villani, *Presidente Nazionale SIP*

Ranieri Guerra, *D.G. Prevenzione Sanitaria Ministero della Salute*

Massimo Garavaglia, *Presidente Comitato di Settore Sanità*

Tonino Aceti, *Coordinatore Nazionale del Tribunale per i Diritti del Malato – Cittadinanzattiva (TDM)*

Antonio Maritati, *Vice Coordinatore SISAC*

Paolo Biasci, *Vice Presidente Nazionale FIMP*

"22 Aprile Giornata Mondiale dell'Ambiente"

18,30 - 19,30 Tavola Rotonda

ANTER incontra FIMP:

confronto su progetti comuni

e coinvolgimento di Istituzioni e Cittadini

DOMENICA 23 APRILE 2017

9,00 – 10,00

Insediamiento Ufficio di Presidenza e tavolo verifica poteri

10,00 – 13,00

Relazione del Segretario all'Organizzazione, **Domenico Careddu**

Relazione del Tesoriere, **Costantino Gobbi**

Relazione dell'Amministratore Delegato Puerimed, **Giuseppe Giancola**

Relazione del Presidente Nazionale FIMP, **Giampietro Chiamenti**

13,00 – 14,00 PAUSA PRANZO

14,00 – 17,00 DISCUSSIONE SINDACALE

17,00 – 17,30 VOTAZIONE DELLE RELAZIONI

17,30 – 18,00 PRESENTAZIONE DELLE MOZIONI

LUNEDÌ 24 APRILE 2017

9,00 – 9,30

Lettura Magistrale: Il nuovo codice etico della FNOMCeO:

Roberta Chersevani, *Presidente Nazionale FNOMCeO*

9,30 – 10,00

Lettura Magistrale: Universalismo, LEA e Professione Medica
Prospettive del Sistema Sanitario Nazionale Italiano

Emilia De Biasi, *Presidente della 12ª Commissione Senato - Igiene e Sanità*

10,00 – 12,30

Tavola Rotonda: Responsabilità professionale – linee guida e raccomandazioni – assicurazione e rivalsa. *Cosa prevede la nuova legge, quali garanzie e quali incognite - conduce Renato Savastano*
Amedeo Bianco, Anna Aprile, Pasquale Macri, Luciano Basile

12,30 – 13,30

Mutualità integrativa, Cooperative, Spazi libero professionali
Quali spazi ci potranno essere per un'attività integrata nel contesto del nostro rapporto fiduciario in regime di convenzione con gli assistiti
Introduce: **Luigi Nigri**, *Vice Presidente Nazionale FIMP*

Giuseppe Milanese, *Presidente Nazionale Federazione Sanità Confcooperative*

POMERIGGIO A DISPOSIZIONE

MARTEDÌ 25 APRILE 2017

9,00 – 10,30

Valutazione su linee di indirizzo modifiche statutarie - Discussione

10,30 – 11,00 Presentazione Progetti Scientifici e Attività delle Aree Tematiche, **Giuseppe Di Mauro**

11,00 – 12,00 Approvazione delle mozioni e mozione conclusiva
Sintesi di quanto emerso nella discussione sindacale e nei simposi, **Giampietro Chiamenti**

Paolo Biasci

Vice Presidente Nazionale FIMP

La Pediatria di Famiglia tra accordi e leggi

Da tempo ormai la Pediatria di Famiglia è alle soglie di un nuovo Accordo Collettivo Nazionale. Trattative che iniziano e dopo pochi mesi si bloccano, poi sembra che sia la volta buona ma tutto va in stand by di nuovo. Le cause sono varie e a volte inspiegabili, ma di certo questo rinnovo contrattuale presenta la difficoltà di dover essere conforme, se non addirittura in qualche caso corrispondente, a leggi dello Stato che si sono succedute negli ultimi anni.

In effetti dall'epoca dell'ultimo rinnovo contrattuale a oggi molto è successo sul piano legislativo che ci interessa da vicino, che condiziona fortemente lo sviluppo di un nuovo modello assistenziale, che crea difficoltà interpretative, che in alcuni casi non è facile capire fino a che punto debba influire in un contesto come quello della medicina convenzionata che per sua natura si posiziona, spesso a seconda della convenienza delle parti, ora più vicino al rapporto di dipendenza, ora alla libera professione.

Conosciamo ormai molto bene la **Legge Balduzzi** (8 novembre 2012 n. 189), che ha convertito in legge, con modificazioni il Decreto Balduzzi (13 settembre 2012 n. 158) nato dall'esigenza di rendere coerente la 502 ai contenuti che erano stati anticipati nell'ACN 2009 riguardo soprattutto alla nuova organizzazione territoriale delle cure primarie. Ancora oggi, a distanza di anni, le difficoltà ad applicare questo nuovo ordinamento, ma soprattutto ad attuarlo attraverso una interpretazione della parte pubblica che sposterebbe il rapporto di lavoro convenzionato su un binario confluyente in quello della dipendenza ma senza le relative tutele per la categoria, hanno di fatto creato un impasse al tavolo della contrattazione che solo un intervento politico potrà risolvere. Le difficoltà si rilevano in modo particolare per la Pediatria di Famiglia, che ha schemi assistenziali e professionali molto diversi da quelli della Medicina Generale, che rischia di veder modificare in peggio un sistema consolidato negli anni, in accordo con le Regioni, che ha trovato massimo gradimento nelle famiglie e alto livello di offerta assistenziale. **Molto delle possibilità di un rinnovo a breve termine dell'Accordo Nazionale scorrerà sul crinale del riconoscimento della parte pubblica delle specificità, del ruolo e delle esigenze della Pediatria di Famiglia, pur in un contesto di coerenza ai dettati legislativi.**

Le leggi che incidono sul rapporto di lavoro convenzionale e che possono condizionare a vario livello gli Accordi Collettivi Nazionali sono anche altre. Innanzitutto il testo unico del pubblico impiego, cioè la **Legge 165 del 2001**, che disciplina uffici e rapporti di lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche, quindi anche del Servizio Sanitario Nazionale. Pur appartenendo ad altro contesto, i rapporti di lavoro a convenzione e il relativo procedimento di contrattazione collettiva devono tener conto di quanto previsto dagli **articoli 40, 41, 42, 46, 47, 48 e 49, come sottolineato in particolare dalla 289 del 2002 nell'ambito di istituzione della SISAC** in qualità di delegazione di parte pubblica per la definizione degli Accordi riguardanti il personale a rapporto convenzionale.

La Legge 165 ha subito nel 2009 una revisione importante, e per certi aspetti innovativa, con il **DL 150, cosiddetta Legge Brunetta**. I riflessi principali che questa riforma determina sono legati alla affermazione della **cultura della valutazione riferita soprattutto alla contrattazione collettiva integrativa**, tenuta ad assicurare livelli di efficienza incentivando impegno e qualità della performance, quindi con accentuazione della selettività nell'attribuzione degli incentivi economici, sia individuali che organizzativi, destinando a essi una quota prevalente del trattamento accessorio collettivo.

La contrattazione integrativa viene finalizzata dalla legge al conseguimento di obiettivi e risultati, finanziata in modo diseguale in relazione al raggiungimento delle performance programmate e può svolgersi sulle materie, con i vincoli e i limiti stabiliti dai contratti collettivi nazionali. Il comma 3bis dell'articolo 40 afferma la derivazione della contrattazione integrativa dalla contrattazione nazionale che, a tal fine, stabilisce limiti, vincoli, materie, soggetti, procedimento e risorse economiche. La norma sancisce un collegamento più stretto, inderogabile, tra contratto nazionale e contratto integrativo, ribadito dal successivo comma 3quiquies. Ne deriva che **non possono essere sottoscritti in sede decentrata accordi integrativi in contrasto con vincoli e limiti determinati dagli AACNN o che disciplinano materie non espressamente da essi delegate**, pena la nullità. Nell'applicazione al nostro Accordo questo dovrebbe comportare una maggiore pianificazione degli obiettivi di salute da sviluppare a livello di contrattazione decentrata tenendo conto della pertinenza con il contesto in cui opera il Pediatra di Famiglia, prevedendo altresì il controllo e la misurazione dei risultati, assicurando la rendicontazione e la trasparenza.

Sempre in riferimento ai contratti integrativi, incidono in modo significativo anche le norme relative alla **relazione tecnico-amministrativa** che deve corredare i contratti integrativi sottoscritti dalle Amministrazioni Pubbliche, e quelle relative al **sistema dei controlli**.

Su questo secondo punto non si parla più di "compatibilità della spesa" ma di "controlli in materia di contrattazione integrativa", che nell'articolo 40bis è

disciplinata con puntualità, anche con l'individuazione degli organi deputati al controllo. A questi spetta il compito di effettuare la **verifica della compatibilità dei costi della contrattazione integrativa con i vincoli di bilancio, nonché di verificare la legittimità relativamente al rispetto delle competenze del contratto integrativo in riferimento alle materie espressamente devolute e di valutare l'effettiva finalizzazione della contrattazione integrativa al rispetto dei criteri di perseguimento e valutazione degli obiettivi**.

Il panorama legislativo nel quale si andrà quindi al rinnovo dell'Accordo Collettivo Nazionale, e successivamente degli **Accordi Integrativi Regionali che come appare chiaro dovranno essere abilmente programmati nel loro sviluppo creando a livello nazionale prospettive di più facile svolgimento**, appare abbastanza complesso e molti sono i parametri legislativi e i passaggi a cui dovremo prestare attenzione, anche ai fini di futura tutela della categoria che un sindacato deve sempre tenere in massima considerazione.

Ma le novità sono sempre dietro l'angolo ed ecco arrivare la **Riforma Madia** che va a modificare il testo unico del pubblico impiego, già modificato dalla Riforma Brunetta. Per valutarne i reali effetti e l'impatto che avrà sui rinnovi contrattuali probabilmente dovremo aspettare ancora un po', ma al momento sembra andarsi a disegnare un nuovo equilibrio nei rapporti tra Legge e Contratto: se la 150/2009 individuava la legge come strumento quasi esclusivo di regolazione dei rapporti di lavoro, **la Riforma Madia sembra lasciare al contratto la possibilità di intervento e di deroga**. Quindi una rivalutazione delle fasi di contrattazione e di concertazione. Forse si profila uno spiraglio attraverso il quale incuneare la trattativa per il rinnovo dell'ACN e risolvere alcuni nodi che finora ne hanno impedito lo svolgimento, pur nella difficoltà di interpretare le norme legislative in modo funzionale alle esigenze del sistema delle cure primarie e di capirne i limiti di applicabilità al rapporto di lavoro convenzionale e alla Pediatria di Famiglia in particolare.

Giampietro Chiamenti,
Renato Savastano,
Luciano Basile

Sicurezza delle cure e nuova responsabilità dei medici

Il provvedimento legislativo ormai atteso da anni è legge: dopo un iter parlamentare durato più di tre anni il ddl sulla responsabilità professionale del medico è stato definitivamente approvato.

Una legge, quella proposta da Federico Gelli, responsabile sanità del Partito Democratico, e seguita al Senato dall'On. Amedeo Bianco che, oltre ad affermare il principio della sicurezza delle cure (art. 1), introduce nuove norme sulla responsabilità penale (art. 6) e civile (art. 7) degli esercenti la professione sanitaria, cambia il modello di gestione del rischio clinico (art. 3), cambia le norme per l'esercizio dell'azione risarcitoria da parte dei cittadini (art. 8), disciplina l'azione di rivalsa da parte della struttura sanitaria e/o dell'impresa assicuratrice (art. 9), cambia la disciplina sulla nomina dei CTU (art. 15), dando avvio a un cambiamento culturale generale in un contesto tanto delicato quanto confuso quale quello della responsabilità civile e penale del medico.

Con la nuova legge, anche il pediatra di famiglia dovrebbe poter svolgere con più serenità la propria professione secondo scienza e coscienza; la legge, abbandonando l'ormai consolidato principio del "contatto sociale" da cui scaturiva l'obbligazione contrattuale del medico, modifica la natura del rapporto convenzionale tra pediatra di famiglia e assistito, che come per il dipendente di struttura sociosanitaria diventa di natura extracontrattuale: di conseguenza scomparire l'inversione dell'onere della prova, sarà cioè il danneggiato a

dover dimostrare la colpa del medico e si ridurrà la prescrizione del fatto da 10 a 5 anni.

Ora che la legge è vigente si dovrà, per renderla effettiva, dar corso al processo di elaborazione dei decreti attuativi; bisognerà ripensare a nuovi modelli assicurativi per la responsabilità professionale dal momento che i contratti in essere non appaiono più adeguati, così come si dovrà affrontare una nuova sfida sul tema del risk management, rimasto finora quasi estraneo alle cure primarie.



LEGGE 8 marzo 2017, n. 24

DISPOSIZIONI IN MATERIA DI SICUREZZA DELLE CURE E DELLA PERSONA ASSISTITA, NONCHÉ IN MATERIA DI RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE DEGLI ESERCENTI LE PROFESSIONI SANITARIE

Gazzetta Ufficiale n. 64 del 17 marzo 2017

Art. 1. Sicurezza delle cure in sanità

1. La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività.
2. La sicurezza delle cure si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative.
3. Alle attività di prevenzione del rischio messe in atto dalle strutture sanitarie e sociosanitarie, pubbliche e private, è tenuto a concorrere tutto il personale, compresi i liberi professionisti che vi operano in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale.

Art. 2. Attribuzione della funzione di garante per il diritto alla salute al Difensore civico regionale o provinciale e istituzione dei Centri regionali per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente

1. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano possono affidare all'ufficio del Difensore civico la funzione di garante per il diritto alla salute e disciplinarne la struttura organizzativa e il supporto tecnico.
2. Il Difensore civico, nella sua funzione di garante per il diritto alla salute, può essere adito gratuitamente da ciascun soggetto destinatario di prestazioni sanitarie, direttamente o mediante un proprio delegato, per la segnalazione di disfunzioni del sistema dell'assistenza sanitaria e sociosanitaria.
3. Il Difensore civico acquisisce, anche digitalmente, gli atti relativi alla segnalazione pervenuta e, qualora abbia verificato la fondatezza della segnalazione, interviene a tutela del diritto leso con i poteri e le modalità stabiliti dalla legislazione regionale.
4. In ogni regione è istituito, con le risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica, il Centro per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente, che raccoglie dalle strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private i dati regionali sui rischi ed eventi avversi e sul contenzioso e li trasmette annualmente, mediante procedura telematica unificata a livello nazionale, all'Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità, di cui all'articolo 3.
5. All'articolo 1, comma 539, della legge 28 dicembre 2015, n. 208, è aggiunta, in fine, la seguente lettera: «d-bis) predisposizione di una relazione annuale consuntiva sugli eventi avversi verificatisi all'interno della struttura, sulle cause che hanno prodotto l'evento avverso e sulle conseguenti iniziative messe in atto. Detta relazione è pubblicata nel sito internet della struttura sanitaria».

Art. 3. Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità

1. Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, è istituito, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS), l'Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità, di seguito denominato «Osservatorio».

2. L'Osservatorio acquisisce dai Centri per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente, di cui all'articolo 2, i dati regionali relativi ai rischi ed eventi avversi nonché alle cause, all'entità, alla frequenza e all'onere finanziario del contenzioso e, anche mediante la predisposizione, con l'ausilio delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie di cui all'articolo 5, di linee di indirizzo, individua idonee misure per la prevenzione e la gestione del rischio sanitario e il monitoraggio delle buone pratiche per la sicurezza delle cure nonché per la formazione e l'aggiornamento del personale esercente le professioni sanitarie.
3. Il Ministro della salute trasmette annualmente alle Camere una relazione sull'attività svolta dall'Osservatorio.
4. L'Osservatorio, nell'esercizio delle sue funzioni, si avvale anche del Sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità (SIMES), istituito con decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 11 dicembre 2009, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 8 del 12 gennaio 2010.

Art. 4. Trasparenza dei dati

1. Le prestazioni sanitarie erogate dalle strutture pubbliche e private sono soggette all'obbligo di trasparenza, nel rispetto del codice in materia di protezione dei dati personali, di cui al decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196.
2. La direzione sanitaria della struttura pubblica o privata, entro sette giorni dalla presentazione della richiesta da parte degli interessati aventi diritto, in conformità alla disciplina sull'accesso ai documenti amministrativi e a quanto previsto dal codice in materia di protezione dei dati personali, di cui al decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196, fornisce la documentazione sanitaria disponibile relativa al paziente, preferibilmente in formato elettronico; le eventuali integrazioni sono fornite, in ogni caso, entro il termine massimo di trenta giorni dalla presentazione della suddetta richiesta. Entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, le strutture sanitarie pubbliche e private adeguano i regolamenti interni adottati in attuazione della legge 7 agosto 1990, n. 241, alle disposizioni del presente comma.
3. Le strutture sanitarie pubbliche e private rendono disponibili, mediante pubblicazione nel proprio sito internet, i dati relativi a tutti i risarcimenti erogati nell'ultimo quinquennio, verificati nell'ambito dell'esercizio della funzione di monitoraggio, prevenzione e gestione del rischio sanitario (risk management) di cui all'articolo 1, comma 539, della legge 28 dicembre 2015, n. 208, come modificato dagli articoli 2 e 16 della presente legge.
4. All'articolo 37 del regolamento di polizia mortuaria, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285, dopo il comma 2 è inserito il seguente: «2-bis.- I familiari o gli altri aventi titolo del deceduto possono concordare con il direttore sanitario o sociosanitario l'esecuzione del riscontro diagnostico, sia nel caso di decesso ospedaliero che in altro luogo, e possono disporre la presenza di un medico di loro fiducia».

Art. 5. Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida

1. Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali.
2. Nel regolamentare l'iscrizione in apposito elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche di cui al comma 1, il decreto del Ministro della salute stabilisce:
 - a. i requisiti minimi di rappresentatività sul territorio nazionale;
 - b. la costituzione mediante atto pubblico e le garanzie da prevedere nello statuto in riferimento al libero acces-

- so dei professionisti aventi titolo e alla loro partecipazione alle decisioni, all'autonomia e all'indipendenza, all'assenza di scopo di lucro, alla pubblicazione nel sito istituzionale dei bilanci preventivi, dei consuntivi e degli incarichi retribuiti, alla dichiarazione e regolazione dei conflitti di interesse e all'individuazione di sistemi di verifica e controllo della qualità della produzione tecnico-scientifica;
- c. le procedure di iscrizione all'elenco nonché le verifiche sul mantenimento dei requisiti e le modalità di sospensione o cancellazione dallo stesso.
3. Le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse elaborati dai soggetti di cui al comma 1 sono integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG), il quale è disciplinato nei compiti e nelle funzioni con decreto del Ministro della salute, da emanare, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, con la procedura di cui all'articolo 1, comma 28, secondo periodo, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, e successive modificazioni, entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge. L'Istituto superiore di sanità pubblica nel proprio sito internet le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse indicati dal SNLG, previa verifica della conformità della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonché della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni.
4. Le attività di cui al comma 3 sono svolte nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali già disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Art. 6. Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria

1. Dopo l'articolo 590-quinquies del codice penale è inserito il seguente: «ART. 590-sexies. – (Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario). – Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma. Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto».
2. All'articolo 3 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, il comma 1 è abrogato.

Art. 7. Responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria

1. La struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile, delle loro condotte dolose o colpose.
2. La disposizione di cui al comma 1 si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero nell'ambito di attività di sperimentazione e di ricerca clinica ovvero in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale nonché attraverso la telemedicina.
3. L'esercente la professione sanitaria di cui ai commi 1 e 2 risponde del proprio operato ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell'esercente la professione sanitaria ai sensi dell'articolo 5 della presente legge e dell'articolo 590-sexies del codice penale, introdotto dall'articolo 6 della presente legge.
4. Il danno conseguente all'attività della struttura sanitaria o sociosanitaria, pubblica o privata, e dell'esercente la professione sanitaria è risarcito sulla base delle tabelle di cui agli articoli 138 e 139 del codice delle

assicurazioni private, di cui al decreto legislativo 7 settembre 2005, 209, integrate, ove necessario, con la procedura di cui al comma 1 del predetto articolo 138 e sulla base dei criteri di cui ai citati articoli, per tener conto delle fattispecie da esse non previste, afferenti alle attività di cui al presente articolo.

5. Le disposizioni del presente articolo costituiscono norme imperative ai sensi del codice civile.

Art. 8. Tentativo obbligatorio di conciliazione

1. Chi intende esercitare un'azione innanzi al giudice civile relativa a una controversia di risarcimento del danno derivante da responsabilità sanitaria è tenuto preliminarmente a proporre ricorso ai sensi dell'articolo 696-bis del codice di procedura civile dinanzi al giudice competente.
2. La presentazione del ricorso di cui al comma 1 costituisce condizione di procedibilità della domanda di risarcimento. È fatta salva la possibilità di esperire in alternativa il procedimento di mediazione ai sensi dell'articolo 5, comma 1-bis, del decreto legislativo 4 marzo 2010, n. 28. In tali casi non trova invece applicazione l'articolo 3 del decreto-legge 12 settembre 2014, n. 132, convertito, con modificazioni, dalla legge 10 novembre 2014, n. 162. L'improcedibilità deve essere eccepita dal convenuto, a pena di decadenza, o rilevata d'ufficio dal giudice, non oltre la prima udienza. Il giudice, ove rilevi che il procedimento di cui all'articolo 696-bis del codice di procedura civile non è stato espletato ovvero che è iniziato ma non si è concluso, assegna alle parti il termine di quindici giorni per la presentazione dinanzi a sé dell'istanza di consulenza tecnica in via preventiva ovvero di completamento del procedimento.
3. Ove la conciliazione non riesca o il procedimento non si concluda entro il termine perentorio di sei mesi dal deposito del ricorso, la domanda diviene procedibile e gli effetti della domanda sono salvi se, entro novanta giorni dal deposito della relazione o dalla scadenza del termine perentorio, è depositato, presso il giudice che ha trattato il procedimento di cui al comma 1, il ricorso di cui all'articolo 702-bis del codice di procedura civile. In tal caso il giudice fissa l'udienza di comparizione delle parti; si applicano gli articoli 702-bis e seguenti del codice di procedura civile.
4. La partecipazione al procedimento di consulenza tecnica preventiva di cui al presente articolo, effettuato secondo il disposto dell'articolo 15 della presente legge, è obbligatoria per tutte le parti, comprese le imprese di assicurazione di cui all'articolo 10, che hanno l'obbligo di formulare l'offerta di risarcimento del danno ovvero comunicare i motivi per cui ritengono di non formularla. In caso di sentenza a favore del danneggiato, quando l'impresa di assicurazione non ha formulato l'offerta di risarcimento nell'ambito del procedimento di consulenza tecnica preventiva di cui ai commi precedenti, il giudice trasmette copia della sentenza all'Istituto per la vigilanza sulle assicurazioni (IVASS) per gli adempimenti di propria competenza. In caso di mancata partecipazione, il giudice, con il provvedimento che definisce il giudizio, condanna le parti che non hanno partecipato al pagamento delle spese di consulenza e di lite, indipendentemente dall'esito del giudizio, oltre che a una pena pecuniaria, determinata equitativamente, in favore della parte che è comparsa alla conciliazione.

Art. 9. Azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa

1. L'azione di rivalsa nei confronti dell'esercente la professione sanitaria può essere esercitata solo in caso di dolo o colpa grave.
2. Se l'esercente la professione sanitaria non è stato parte del giudizio o della procedura stragiudiziale di risarcimento del danno, l'azione di rivalsa nei suoi confronti può essere esercitata soltanto successivamente al risarcimento avvenuto sulla base di titolo giudiziale o stragiudiziale ed è esercitata, a pena di decadenza, entro un anno dall'avvenuto pagamento.
3. La decisione pronunciata nel giudizio promosso contro la struttura sanitaria o sociosanitaria o contro l'impresa di assicurazione non fa stato nel giudizio di rivalsa se l'esercente la professione sanitaria non è stato parte del giudizio.

4. In nessun caso la transazione è opponibile all'esercente la professione sanitaria nel giudizio di rivalsa.
5. In caso di accoglimento della domanda di risarcimento proposta dal danneggiato nei confronti della struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica, ai sensi dei commi 1 e 2 dell'articolo 7, o dell'esercente la professione sanitaria, ai sensi del comma 3 del medesimo articolo 7, l'azione di responsabilità amministrativa, per dolo o colpa grave, nei confronti dell'esercente la professione sanitaria è esercitata dal pubblico ministero presso la Corte dei conti. Ai fini della quantificazione del danno, fermo restando quanto previsto dall'articolo 1, comma 1-bis, della legge 14 gennaio 1994, n. 20, e dall'articolo 52, secondo comma, del testo unico di cui al regio decreto 12 luglio 1934, n. 1214, si tiene conto delle situazioni di fatto di particolare difficoltà, anche di natura organizzativa, della struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica, in cui l'esercente la professione sanitaria ha operato. L'importo della condanna per la responsabilità amministrativa e della surrogazione di cui all'articolo 1916, primo comma, del codice civile, per singolo evento, in caso di colpa grave, non può superare una somma pari al valore maggiore della retribuzione lorda o del corrispettivo convenzionale conseguiti nell'anno di inizio della condotta causa dell'evento o nell'anno immediatamente precedente o successivo, moltiplicato per il triplo. Per i tre anni successivi al passaggio in giudicato della decisione di accoglimento della domanda di risarcimento proposta dal danneggiato, l'esercente la professione sanitaria, nell'ambito delle strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche, non può essere preposto a incarichi professionali superiori rispetto a quelli ricoperti e il giudicato costituisce oggetto di specifica valutazione da parte dei commissari nei pubblici concorsi per incarichi superiori.
6. In caso di accoglimento della domanda proposta dal danneggiato nei confronti della struttura sanitaria o sociosanitaria privata o nei confronti dell'impresa di assicurazione titolare di polizza con la medesima struttura, la misura della rivalsa e quella della surrogazione richiesta dall'impresa di assicurazione, ai sensi dell'articolo 1916, primo comma, del codice civile, per singolo evento, in caso di colpa grave, non possono superare una somma pari al valore maggiore del reddito professionale, ivi compresa la retribuzione lorda, conseguito nell'anno di inizio della condotta causa dell'evento o nell'anno immediatamente precedente o successivo, moltiplicato per il triplo. Il limite alla misura della rivalsa, di cui al periodo precedente, non si applica nei confronti degli esercenti la professione sanitaria di cui all'articolo 10, comma 2.
7. Nel giudizio di rivalsa e in quello di responsabilità amministrativa il giudice può desumere argomenti di prova dalle prove assunte nel giudizio instaurato dal danneggiato nei confronti della struttura sanitaria o sociosanitaria o dell'impresa di assicurazione se l'esercente la professione sanitaria ne è stato parte.

Art. 10. Obbligo di assicurazione

1. Le strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private devono essere provviste di copertura assicurativa o di altre analoghe misure per la responsabilità civile verso terzi e per la responsabilità civile verso prestatori d'opera, ai sensi dell'articolo 27, comma 1-bis, del decreto-legge 24 giugno 2014, n. 90, convertito con modificazioni, dalla legge 11 agosto 2014, n. 114, anche per danni cagionati dal personale a qualunque titolo operante presso le strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche e private, compresi coloro che svolgono attività di formazione, aggiornamento nonché di sperimentazione e di ricerca clinica. La disposizione del primo periodo si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale nonché attraverso la telemedicina. Le strutture di cui al primo periodo stipulano, altresì, polizze assicurative o adottano altre analoghe misure per la copertura della responsabilità civile verso terzi degli esercenti le professioni sanitarie anche ai sensi e per gli effetti delle disposizioni di cui al comma 3 dell'articolo 7, fermo restando quanto previsto dall'articolo 9. Le disposizioni di cui al periodo precedente non si applicano in relazione agli esercenti la professione sanitaria di cui al comma 2.
2. Per l'esercente la professione sanitaria che svolga la propria attività al di fuori di una delle strutture di cui al comma 1 del presente articolo o che presti la sua opera all'interno della stessa in regime libero-professionale ovvero che

- si avvalga della stessa nell'adempimento della propria obbligazione contrattuale assunta con il paziente ai sensi dell'articolo 7, comma 3, resta fermo l'obbligo di cui all'articolo 3, comma 5, lettera e), del decreto-legge 13 agosto 2011, n. 138, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 settembre 2011, n. 148, all'articolo 5 del regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 7 agosto 2012, n. 137, e all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189.
3. Al fine di garantire efficacia alle azioni di cui all'articolo 9 e all'articolo 12, comma 3, ciascun esercente la professione sanitaria operante a qualunque titolo in strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche o private provvede alla stipula, con oneri a proprio carico, di un'adeguata polizza di assicurazione per colpa grave.
 4. Le strutture di cui al comma 1 rendono nota, mediante pubblicazione nel proprio sito internet, la denominazione dell'impresa che presta la copertura assicurativa della responsabilità civile verso i terzi e verso i prestatori d'opera di cui al comma 1, indicando per esteso i contratti, le clausole assicurative ovvero le altre analoghe misure che determinano la copertura assicurativa.
 5. Con decreto da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, il Ministro dello sviluppo economico, di concerto con il Ministro della salute, definisce i criteri e le modalità per lo svolgimento delle funzioni di vigilanza e controllo esercitate dall'IVASS sulle imprese di assicurazione che intendano stipulare polizze con le strutture di cui al comma 1 e con gli esercenti la professione sanitaria.
 6. Con decreto del Ministro dello sviluppo economico, da emanare entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, di concerto con il Ministro della salute e con il Ministro dell'economia e delle finanze, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentiti l'IVASS, l'Associazione nazionale fra le imprese assicuratrici (ANIA), le Associazioni nazionali rappresentative delle strutture private che erogano prestazioni sanitarie e sociosanitarie, la Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri, le Federazioni nazionali degli ordini e dei collegi delle professioni sanitarie e le organizzazioni sindacali maggiormente rappresentative delle categorie professionali interessate, nonché le associazioni di tutela dei cittadini e dei pazienti, sono determinati i requisiti minimi delle polizze assicurative per le strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche o private e per gli esercenti le professioni sanitarie, prevedendo l'individuazione di classi di rischio a cui far corrispondere massimali differenziali. Il medesimo decreto stabilisce i requisiti minimi di garanzia e le condizioni generali di operatività delle altre analoghe misure, anche di assunzione diretta del rischio, richiamate dal comma 1; disciplina altresì le regole per il trasferimento del rischio nel caso di subentro contrattuale di un'impresa di assicurazione nonché la previsione nel bilancio delle strutture di un fondo rischi e di un fondo costituito dalla messa a riserva per competenza dei risarcimenti relativi ai sinistri denunciati. A tali fondi si applicano le disposizioni di cui all'articolo 1, commi 5 e 5-bis, del decreto-legge 18 gennaio 1993, n. 9, convertito, con modificazioni, dalla legge 18 marzo 1993, n. 67.
 7. Con decreto del Ministro dello sviluppo economico da emanare, di concerto con il Ministro della salute e sentito l'IVASS, entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono individuati i dati relativi alle polizze di assicurazione stipulate ai sensi dei commi 1 e 2, e alle altre analoghe misure adottate ai sensi dei commi 1 e 6 e sono stabiliti, altresì, le modalità e i termini per la comunicazione di tali dati da parte delle strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private e degli esercenti le professioni sanitarie all'Osservatorio. Il medesimo decreto stabilisce le modalità e i termini per l'accesso a tali dati.

Art. 11. Estensione della garanzia assicurativa

1. La garanzia assicurativa deve prevedere una operatività temporale anche per gli eventi accaduti nei dieci anni antecedenti la conclusione del contratto assicurativo, purché denunciati all'impresa di assicurazione durante la vigenza temporale della polizza. In caso di cessazione definitiva dell'attività professionale per qualsiasi causa deve essere previsto un periodo di ultrattività della copertura per le richieste di risarcimento presentate per la

prima volta entro i dieci anni successivi e riferite a fatti generatori della responsabilità verificatisi nel periodo di efficacia della polizza, incluso il periodo di retroattività della copertura. L'ultrattività è estesa agli eredi e non è assoggettabile alla clausola di disdetta.

Art. 12. Azione diretta del soggetto danneggiato

1. Fatte salve le disposizioni dell'articolo 8, il soggetto danneggiato ha diritto di agire direttamente, entro i limiti delle somme per le quali è stato stipulato il contratto di assicurazione, nei confronti dell'impresa di assicurazione che presta la copertura assicurativa alle strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche o private di cui al comma 1 dell'articolo 10 e all'esercente la professione sanitaria di cui al comma 2 del medesimo articolo 10.
2. Non sono opponibili al danneggiato, per l'intero massimale di polizza, eccezioni derivanti dal contratto diverse da quelle stabilite dal decreto di cui all'articolo 10, comma 6, che definisce i requisiti minimi delle polizze assicurative per le strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private e per gli esercenti le professioni sanitarie di cui all'articolo 10, comma 2.
3. L'impresa di assicurazione ha diritto di rivalsa verso l'assicurato nel rispetto dei requisiti minimi, non derogabili contrattualmente, stabiliti dal decreto di cui all'articolo 10, comma 6.
4. Nel giudizio promosso contro l'impresa di assicurazione della struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata a norma del comma 1 è litisconsorte necessario la struttura medesima; nel giudizio promosso contro l'impresa di assicurazione dell'esercente la professione sanitaria a norma del comma 1 è litisconsorte necessario l'esercente la professione sanitaria. L'impresa di assicurazione, l'esercente la professione sanitaria e il danneggiato hanno diritto di accesso alla documentazione della struttura relativa ai fatti dedotti in ogni fase della trattazione del sinistro.
5. L'azione diretta del danneggiato nei confronti dell'impresa di assicurazione è soggetta al termine di prescrizione pari a quello dell'azione verso la struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata o l'esercente la professione sanitaria.
6. Le disposizioni del presente articolo si applicano a decorrere dalla data di entrata in vigore del decreto di cui al comma 6 dell'articolo 10 con il quale sono determinati i requisiti minimi delle polizze assicurative per le strutture sanitarie e sociosanitarie e per gli esercenti le professioni sanitarie.

Art. 13. Obbligo di comunicazione all'esercente la professione sanitaria del giudizio basato sulla sua responsabilità

1. Le strutture sanitarie e sociosanitarie di cui all'articolo 7, comma 1, e le imprese di assicurazione che prestano la copertura assicurativa nei confronti dei soggetti di cui all'articolo 10, commi 1 e 2, comunicano all'esercente la professione sanitaria l'instaurazione del giudizio promosso nei loro confronti dal danneggiato, entro dieci giorni dalla ricezione della notifica dell'atto introduttivo, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento contenente copia dell'atto introduttivo del giudizio. Le strutture sanitarie e sociosanitarie e le imprese di assicurazione entro dieci giorni comunicano all'esercente la professione sanitaria, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento, l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato, con invito a prendervi parte. L'omissione, la tardività o l'incompletezza delle comunicazioni di cui al presente comma preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa di cui all'articolo 9.

Art. 14. Fondo di garanzia per i danni derivanti da responsabilità sanitaria

1. È istituito, nello stato di previsione del Ministero della salute, il Fondo di garanzia per i danni derivanti da responsabilità sanitaria. Il Fondo di garanzia è alimentato dal versamento di un contributo annuale dovuto dalle

- imprese autorizzate all'esercizio delle assicurazioni per la responsabilità civile per i danni causati da responsabilità sanitaria. A tal fine il predetto contributo è versato all'entrata del bilancio dello Stato per essere riassegnato al Fondo di garanzia. Il Ministero della salute con apposita convenzione affida alla Concessionaria servizi assicurativi pubblici (CONSAP) Spa la gestione delle risorse del Fondo di garanzia
2. Con regolamento adottato con decreto del Ministro della salute, da emanare entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, di concerto con il Ministro dello sviluppo economico e con il Ministro dell'economia e delle finanze, sentite la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e le rappresentanze delle imprese di assicurazione, sono definiti:
 - a. la misura del contributo dovuto dalle imprese autorizzate all'esercizio delle assicurazioni per la responsabilità civile per i danni causati da responsabilità sanitaria;
 - b. le modalità di versamento del contributo di cui alla lettera a);
 - c. i principi cui dovrà uniformarsi la convenzione tra il Ministero della salute e la CONSAP Spa;
 - d. le modalità di intervento, il funzionamento e il regresso del Fondo di garanzia nei confronti del responsabile del sinistro.
 3. Il Fondo di garanzia di cui al comma 1 concorre al risarcimento del danno nei limiti delle effettive disponibilità finanziarie.
 4. La misura del contributo di cui al comma 2, lettera a), è aggiornata annualmente con apposito decreto del Ministro della salute, da adottare di concerto con il Ministro dello sviluppo economico e con il Ministro dell'economia e delle finanze, in relazione alle effettive esigenze della gestione del Fondo di garanzia.
 5. Ai fini della rideterminazione del contributo di cui al comma 2, lettera a), la CONSAP Spa trasmette ogni anno al Ministero della salute e al Ministero dello sviluppo economico un rendiconto della gestione del Fondo di garanzia di cui al comma 1, riferito all'anno precedente, secondo le disposizioni stabilite dal regolamento di cui al comma 2.
 6. Gli oneri per l'istruttoria e la gestione delle richieste di risarcimento sono posti a carico del Fondo di garanzia di cui al comma 1.
 7. Il Fondo di garanzia di cui al comma 1 risarcisce i danni cagionati da responsabilità sanitaria nei seguenti casi:
 - a. qualora il danno sia di importo eccedente rispetto ai massimali previsti dai contratti di assicurazione stipulati dalla struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata ovvero dall'esercente la professione sanitaria ai sensi del decreto di cui all'articolo 10, comma 6;
 - b. qualora la struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata ovvero l'esercente la professione sanitaria risultino assicurati presso un'impresa che al momento del sinistro si trovi in stato di insolvenza o di liquidazione coatta amministrativa o vi venga posta successivamente;
 - c. qualora la struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata ovvero l'esercente la professione sanitaria siano sprovvisti di copertura assicurativa per recesso unilaterale dell'impresa assicuratrice ovvero per la sopravvenuta inesistenza o cancellazione dall'albo dell'impresa assicuratrice stessa.
 8. Il decreto di cui all'articolo 10, comma 6, prevede che il massimale minimo sia rideterminato in relazione all'andamento del Fondo per le ipotesi di cui alla lettera a) del comma 7 del presente articolo.
 9. Le disposizioni di cui al presente articolo si applicano ai sinistri denunciati per la prima volta dopo la data di entrata in vigore della presente legge.
 10. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

Art. 15. Nomina dei consulenti tecnici d'ufficio e dei periti nei giudizi di responsabilità sanitaria

1. Nei procedimenti civili e nei procedimenti penali aventi a oggetto la responsabilità sanitaria, l'autorità giudiziaria affida l'espletamento della consulenza tecnica e della perizia a un medico specializzato in medicina legale

- e a uno o più specialisti nella disciplina che abbiano specifica e pratica conoscenza di quanto oggetto del procedimento, avendo cura che i soggetti da nominare, scelti tra gli iscritti negli albi di cui ai commi 2 e 3, non siano in posizione di conflitto di interessi nello specifico procedimento o in altri connessi e che i consulenti tecnici d'ufficio da nominare nell'ambito del procedimento di cui all'articolo 8, comma 1, siano in possesso di adeguate e comprovate competenze nell'ambito della conciliazione acquisite anche mediante specifici percorsi formativi.
2. Negli albi dei consulenti di cui all'articolo 13 delle disposizioni per l'attuazione del codice di procedura civile e disposizioni transitorie, di cui al regio decreto 18 dicembre 1941, n. 1368, e dei periti di cui all'articolo 67 delle norme di attuazione, di coordinamento e transitorie del codice di procedura penale, di cui al decreto legislativo 28 luglio 1989, n. 271, devono essere indicate e documentate le specializzazioni degli iscritti esperti in medicina. In sede di revisione degli albi è indicata, relativamente a ciascuno degli esperti di cui al periodo precedente, l'esperienza professionale maturata, con particolare riferimento al numero e alla tipologia degli incarichi conferiti e di quelli revocati.
 3. Gli albi dei consulenti di cui all'articolo 13 delle disposizioni per l'attuazione del codice di procedura civile e disposizioni transitorie, di cui al regio decreto 18 dicembre 1941, n. 1368, e gli albi dei periti di cui all'articolo 67 delle norme di attuazione, di coordinamento e transitorie del codice di procedura penale, di cui al decreto legislativo 28 luglio 1989, n. 271, devono essere aggiornati con cadenza almeno quinquennale, al fine di garantire, oltre a quella medico-legale, un'idonea e adeguata rappresentanza di esperti delle discipline specialistiche riferite a tutte le professioni sanitarie, tra i quali scegliere per la nomina tenendo conto della disciplina interessata nel procedimento.
 4. Nei casi di cui al comma 1, l'incarico è conferito al collegio e, nella determinazione del compenso globale, non si applica l'aumento del 40 per cento per ciascuno degli altri componenti del collegio previsto dall'articolo 53 del testo unico delle disposizioni legislative e regolamentari in materia di spese di giustizia, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 30 maggio 2002, n. 115.

Art. 16. Modifiche alla legge 28 dicembre 2015, n. 208, in materia di responsabilità professionale del personale sanitario

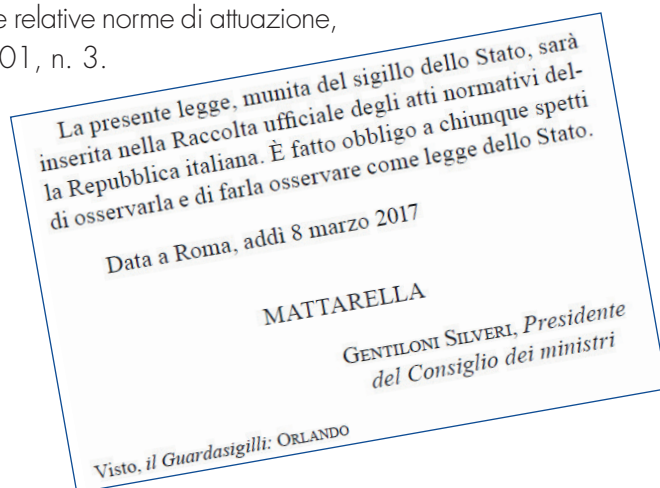
1. All'articolo 1, comma 539, lettera a), della legge 28 dicembre 2015, n. 208, il secondo periodo è sostituito dal seguente: «I verbali e gli atti conseguenti all'attività di gestione del rischio clinico non possono essere acquisiti o utilizzati nell'ambito di procedimenti giudiziari».
2. All'articolo 1, comma 540, della legge 28 dicembre 2015, n. 208, le parole da: «ovvero» fino alla fine del comma sono sostituite dalle seguenti: «in medicina legale ovvero da personale dipendente con adeguata formazione e comprovata esperienza almeno triennale nel settore».

Art. 17. Clausola di salvaguardia

1. Le disposizioni della presente legge sono applicabili nelle regioni a statuto speciale e nelle province autonome di Trento e di Bolzano compatibilmente con i rispettivi statuti e le relative norme di attuazione, anche con riferimento alla legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3.

Art. 18. Clausola di invarianza finanziaria

1. Le amministrazioni interessate provvedono all'attuazione delle disposizioni di cui alla presente legge nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.



Tutela Ambientale

ANTER e FIMP rompono il silenzio sugli effetti dell'inquinamento per la salute dei bambini

La FIMP conscia della figura cardine del Pediatra di famiglia nello sviluppo psicofisico del bambino e dell'adolescente, ha deciso di porre tra le priorità formative e divulgative l'Ambiente con le sue conseguenze-interferenze sulla crescita. Ha creato, pertanto, il progetto Ambiente, che si prefigge di preparare i pediatri su tale problematica, divulgare le notizie, educare le famiglie alla prevenzione dei rischi che l'ambiente comporta, di sollecitare le istituzioni a iniziative atte a difendere la salute dei bambini dai rischi ambientali.

In tale ottica siamo ben felici di ospitare nel nostro giornale l'articolo di ANTER, un'associazione che conta circa 250.000 iscritti, che ha la finalità di combattere l'inquinamento e promuovere l'uso delle energie rinnovabili e con la quale la FIMP ha siglato un protocollo di intesa atto a portare avanti le problematiche ambientali che ci accomunano.

ANTER, NO-PROFIT PER LE RINNOVABILI

ANTER, Associazione Nazionale Tutela Energie Rinnovabili, è la prima associazione no-profit italiana, nata nel 2009 con l'obiettivo di promuovere la cultura della tutela ambientale e diffondere la conoscenza e lo sviluppo delle energie pulite prodotte da fonti rinnovabili. Creata dal Presidente Antonio Rainone e da Leonardo Masi, Presidente Onorario, ANTER conta oggi oltre 230.000 associati su tutto il territorio nazionale e agisce per tutelare e promuovere le condizioni di sviluppo della green economy, sia a livello istituzionale, sia attraverso il coinvolgimento dei cittadini, grazie a campagne di informazione e sensibilizzazione a favore delle energie rinnovabili. Tra gli "endorsement" di rilievo all'associazione amiamo ricordare quello di Papa Francesco, che il 29 maggio

Negli ultimi trent'anni abbiamo letteralmente cambiato la composizione dell'aria che respiriamo e di tutto quello che è attorno a noi. È cambiato tutto, quindi le problematiche di oggi sono strettamente connesse con la nostra epoca. E quando a esserne afflitti sono i bambini, diventa insopportabilmente lampante l'insoddisfazione e la perversione della vita umana, che si arreca da sola le sue malattie. Gli uomini che cambiano l'ambiente cambiano se stessi e questo è un circolo vizioso che abbiamo imparato a nostre spese, soltanto negli ultimi anni.

Sappiamo che i cambiamenti che apportiamo all'ambiente inquinano, che se inquiniamo ci ammaliamo. Sappiamo cause, effetti e conseguenze delle nostre malattie, eppure saperlo non basta per capire che i cambiamenti non fanno sconti e che, in verità, a cambiare siamo proprio noi.

Maria Grazia Sapia
Referente Nazionale FIMP Ambiente

2016 ha rivolto un saluto ad ANTER durante l'Angelus, regalando una grande emozione a tutti gli associati.

IL FOCUS PRINCIPALE DI ANTER: I BAMBINI

Tra le attività cardine dell'Associazione, "Il Sole in Classe", progetto di educazione ambientale rivolto alle scuole di tutta Italia che finora ha raggiunto oltre 800 istituti e 70.000 alunni, si è guadagnato il riconoscimento del Presidente Emerito della Repubblica Giorgio Napolitano. Il format prevede un percorso formativo basato sul gioco e sulla semplicità dei contenuti, per trasmettere alle giovani generazioni l'importanza di un atteggiamento quotidiano rispettoso dell'ambiente: attraverso un approccio ludico-didattico che fa uso di cartoni animati e filmati multimediali, Il Sole in Classe insegna i vantaggi dell'utilizzo dell'energia pulita pro-



**SALVIAMO
IL RESPIRO
DELLA TERRA**

ANTER

ANTER e FIMP
rompono il silenzio
sulle conseguenze
DELL'INQUINAMENTO
sulla salute dei bambini
esposti a Smog e Polveri Sottili
NEI PRIMI 1000 GIORNI
di vita.

fimp Federazione Italiana Medici *Pediatr*

ANTER

dotta da fonti alternative e offre agli studenti spunti affinché possano contribuire, con comportamenti quotidiani, a diffondere uno stile di vita eco-sostenibile.

Le lezioni de Il Sole in Classe, completamente gratuite per le scuole, sono svolte dai delegati ANTER, volontari formati ad hoc dagli Ambasciatori, sotto la guida del Coordinatore Nazionale Alessandro Giovannini: queste persone straordinarie rappresentano la forza e l'orgoglio dell'Associazione, e si dedicano con passione e impegno instancabile a diffondere il messaggio di cambiamento e di speranza sul territorio e negli istituti scolastici del nostro paese.

Il progetto formativo così strutturato coinvolge alunni e insegnanti in attività didattiche di approfondimento,

come laboratori artistici, produzione di plastici, opere grafiche e componimenti in rima.

Gli elaborati prodotti dagli studenti hanno la possibilità di partecipare alla selezione per conquistare i premi degli ANTER Green Awards, grande evento annuale a tema rinnovabili e ambiente, organizzato da ANTER con l'intervento di ospiti dal mondo scientifico, istituzionale, dello sport e dello spettacolo. Ciascuna scuola vincitrice nelle categorie Disegno, Poesia ed Evento Mediativo si aggiudica un anno di fornitura 100% rinnovabile e gratuita della quota energia, grazie alla generosità del main sponsor NWG Energia, Società Benefit che per statuto aziendale si impegna a offrire ai suoi clienti energia elet-



800
SCUOLE COINVOLTE

70.000
ALUNNI PARTECIPANTI

19
REGIONI RAGGIUNTE

trica sempre e solo rinnovabile, caratteristica che le ha permesso di diventare la prima e unica azienda italiana del settore con certificazione B Corporation. L'Edizione 2017 ha visto concorrere ben 500 progetti, che si sono sfidati a colpi di rap, pastelli, rime e video: le scuole finaliste sono state premiate sul palco degli ANTER Green Awards il 5 marzo scorso, al Palazzo dei Congressi di Riccione, davanti a oltre 1300 associati in arrivo da tutta Italia per scoprire gli elaborati vincitori. Tra gli ospiti che hanno partecipato alla giornata la campionessa olimpica di tuffi Tania



**Alle scuole vincitrici una
fornitura 100% green e
gratuita della quota energia**





Cagnotto, il campione di rugby Andrea Lo Cicero, l'ex-pugile Patrizio Oliva e il cane poliziotto Rex.

CAMBIARE ABITUDINI PER PRESERVARE LA SALUTE DEI PIÙ PICCOLI

Il consumo di energia prodotta da fonti altamente inquinanti è purtroppo pratica ancora diffusa e prevalente, spesso a causa di scarsa consapevolezza da parte della popolazione: un recente sondaggio di ANTER ha rilevato come **l'80% degli italiani abbia una conoscenza solo parziale delle fonti rinnovabili**, mentre il 12% addirittura fatica a distinguerle, sebbene il 96% degli intervistati giudichi positivamente l'utilizzo di energia "green". Almeno quest'ultimo dato riaccende la speranza che presto i cittadini, se correttamente informati, potrebbero scegliere di usare ben volentieri fonti energetiche rinnovabili.

IL PATTO CON FIMP E LA NASCITA DI UN NUOVO COMITATO SCIENTIFICO

Per questo motivo ANTER e FIMP hanno voluto stringere un accordo per un percorso condiviso, fatto di interventi concreti sul territorio che favoriscano formazione e informazione, forti della consapevolezza che non sia più possibile prescindere da azioni volte alla protezione della salute delle nuove generazioni, a partire dalla prevenzione primaria dei rischi e delle malattie attribuibili a fattori ambientali.

Il primo risultato concreto, frutto di questo accordo firmato proprio in occasione degli ANTER Green

Awards 2017, **è la costituzione di un comitato scientifico** composto dai medici pediatri Maria Grazia Sapia, Responsabile FIMP Ambiente, Stefania Russo, Delegata ANTER.



Giampietro Chiamenti, Presidente FIMP, e Antonio Rainone, Presidente ANTER, sottoscrivono l'accordo d'intesa che darà vita al Comitato Scientifico

I PEDIATRI PROTAGONISTI: UN MANIFESTO CHE SCUOTE LE COSCIENZE

Il manifesto che FIMP e ANTER propongono insieme ha l'obiettivo di informare in maniera mirata i genitori e far prendere loro consapevolezza del problema delle polveri sottili, affinché agiscano modificando i loro comportamenti e le loro scelte in materia energetica e ambientale.

I più piccoli sono infatti le prime vittime di comportamenti ambientali scorretti, poiché risultano dieci volte più esposti all'inquinamento rispetto agli adulti, soprattutto durante i loro primi mille giorni di vita, nel corso dei quali possono instaurarsi patologie dovute allo smog e destinate a diventare croniche.

Il cambio di abitudini eviterebbe l'impatto che smog e polveri sottili hanno sulle malattie respiratorie dei bambini, soprattutto di quelli che vivono in città.

Il pediatra, scegliendo di esporre nel suo studio il manifesto - allegato a questa rivista - potrà così accendere i riflettori su un pericolo fin ora passato in secondo piano, che mette a repentaglio il futuro dei giovanissimi in modo allarmante: l'inquinamento, "killer silenzioso" che merita di essere smascherato e messo in fuga, diffondendo una nuova consapevolezza tra gli adulti.

SALVIAMO IL RESPIRO DELLA TERRA: EDIZIONE SPECIALE AL G7 AMBIENTE

Il prossimo obiettivo di ANTER e FIMP sarà quello di riportare al centro di tutte le politiche pubbliche quelle strategie di tutela ambientale e sanitaria fondamentali per combattere l'inquinamento e proteggere la salute dei bambini. Il 2030 è indicato da studiosi di tutto il mondo come punto di non ritorno della terra per i danni causati dall'uomo all'ecosistema, e si avvicina inesorabilmente ogni giorno di più. Ed è con questa urgenza che ANTER organizza SalviAmo il Respiro della Terra, manifestazione nata per sensibilizzare i cittadini sui cambiamenti climatici, che alla prima edizione nel 2016 ha riempito oltre 1000 piazze italiane.

In occasione del 43° Congresso Nazionale di FIMP, in programma a Sorrento sabato 22 aprile, ANTER si confronterà con i pediatri che interverranno in merito alle strategie di coinvolgimento delle istituzioni in vista dell'evento SalviAmo il Respiro della Terra 2017 organizzato in concomitanza al G7 Ambiente di Bologna, nel quale ANTER si farà portavoce delle richieste raccolte dai sindaci di tutta Italia.



Il Comitato Scientifico ANTER

Al convegno di FIMP, infatti, ANTER presenterà un progetto che mira a coinvolgere le istituzioni sul tema dell'inquinamento ambientale: durante le prossime settimane gli Ambasciatori ANTER, forti della loro presenza capillare e autorevole sul territorio, raccoglieranno idee e richieste "green" di sindaci e figure delle istituzioni locali, affinché i Rappresentanti di ANTER possano portarle all'attenzione dei partecipanti del G7 Ambiente, che si svolgerà dal 10 all'11 giugno. L'obiettivo è stimolare la presa di coscienza del fatto che, se non faremo nulla per invertire la rotta, nel 2030, data drammaticamente vicina, saremo costretti a proteggerci dalle polveri sottili respirando in una maschera.

www.anteritalia.org

www.salviamoilrespirodellaterra.org

seguici sulle nostre pagine social



associazioneANTERItalia
SalviAmo il Respiro della Terra



@ANTER_Italia



AssociazioneANTERItalia

Iniziativa dei Cittadini Europei (ICE) contro il glifosato

La FIMP aderisce all'Iniziativa dei Cittadini Europei (ICE): Vietare il glifosato e proteggere le persone e l'ambiente dai pesticidi tossici.

È stata aperta una raccolta di firme con cui *"Si invita la Commissione europea a proporre agli Stati membri l'introduzione di un divieto di utilizzare glifosato, a riformare la procedura di approvazione dei pesticidi e a fissare obiettivi di riduzione obbligatori al livello dell'UE per quanto riguarda l'uso dei pesticidi"* ¹.

Gli obiettivi principali dell'ICE sono quelli di:

- vietare gli erbicidi a base di glifosato, una sostanza messa in relazione con il cancro negli esseri umani e con il degrado degli ecosistemi;
- garantire che la valutazione scientifica dei pesticidi per l'approvazione regolamentare dell'UE si basi unicamente su studi pubblicati, che siano commissionati dalle autorità pubbliche competenti anziché l'industria dei pesticidi;
- fissare obiettivi di riduzione obbligatori per l'uso dei pesticidi al livello dell'UE, in vista di un futuro senza pesticidi.

Il glifosato è un composto fosfonato organico brevettato come erbicida. Si utilizza ampiamente sia su colture arboree ed erbacee sia in aree non destinate all'agricoltura. Di recente l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ², sulla base dei risultati di un'analisi di tutta la documentazione scientifica *evidence based* disponibile su cinque insetticidi ed erbicidi organofosfati, ha classificato il glifosato nel gruppo 2° A che comprende le sostanze "cancerogene probabili" per l'uomo.

In contrasto con quanto definito dall'IARC, un gruppo dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ³ incaricato di una revisione paritetica della letteratura sul glifosato ha concluso: *"...che è improbabile che il glifosato sia genotossico (cioè che danneggi il DNA) o che rappresenti una minaccia di cancro per l'uomo..."*

In merito alle valutazioni più rassicuranti presentate dall'EFSA, lo IARC ha sottolineato di aver preso in considerazione solo studi di dominio pubblico, anche di fonte industriale, sottoposti a peer review mentre ha escluso studi non di dominio pubblico, riguardanti sperimentazioni su animali, che non erano stati sottoposti a una revisione scientifica indipendente.

Le conclusioni dell'EFSA, inoltre, sono state criticate in un articolo ⁴ che riporta una meticolosa analisi, svolta da un gruppo di scienziati indipendenti, sul modo in cui i due diversi enti hanno valutato la letteratura scientifica. EFSA avrebbe valutato i dati in maniera poco trasparente, utilizzando studi condotti dai produttori stessi e ignorando evidenze sulla genotossicità del glifosato provenienti da studi umani o sperimentali.

L'Italia ha vietato l'uso del glifosato in luoghi pubblici come "parchi, giardini, campi sportivi e zone ricreative, aree gioco per bambini, cortili e aree verdi interne a complessi scolastici e strutture sanitarie". In agricoltura è proibito solo nel periodo che precede il raccolto e la trebbiatura. La Commissione Europea invece ha autorizzato l'uso del glifosato sino alla fine del 2017, da anni si è in attesa di un suo pronunciamento definitivo di divieto d'uso.

Invitiamo tutti gli iscritti FIMP ad aderire all'Iniziativa dei Cittadini Europei registrandosi e firmando sul sito: <https://stopglyphosate.org/>.

○ sostenere l'iniziativa:

<http://ec.europa.eu/citizens-initiative/public/initiatives/ongoing/details/2017/000002?lg=>.

Bibliografia

¹ Registro ufficiale Diritto di iniziativa dei Cittadini Europei.

<http://ec.europa.eu/citizens-initiative/public/initiatives/ongoing/details/2017/000002?lg=it>.

² IARC Monographs Volume 112: *Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides*. <https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>.

³ Glifosato: l'EFSA ne aggiorna il profilo tossicologico. <https://www.efsa.europa.eu/it/press/news/151112>.

⁴ Portier CJ et al. *Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA)*. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:741-5. <http://jech.bmj.com/content/early/2016/03/03/jech-2015-207005.full>.



Il sospetto di immunodeficienza primitiva

Silvia Ricci

Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale Pediatrico Universitario A. Meyer, Centro Jeffrey Modell per Immunodeficienze, Firenze

Le immunodeficienze primitive (IDP), sono malattie rare la cui frequenza complessiva è stimata circa di 1/5000 nella popolazione generale. Tale dato sarà destinato a numerose e continue variazioni nel prossimo futuro, dato che negli ultimi anni, grazie all'utilizzo di nuove metodiche di analisi genetica (*Next Generation Sequencing*), vengono descritti ogni anno decine di nuovi deficit immunologici. Si conoscono attualmente più di 230 geni responsabili di varie forme di IDP¹. Tale rivoluzione "culturale" nella diagnostica delle IDP ha condotto alla scoperta di alcune forme dallo spettro clinico molto eterogeneo, spesso differenti dalle forme classiche conosciute fino ad ora. Tuttavia, queste forme "non convenzionali" sono attualmente molto più rare delle forme classiche. Il pediatra di famiglia, insieme all'auspicabile implementazione dello screening neonatale per le IDP, gioca sicuramente un ruolo chiave nella possibilità di formulare una diagnosi precoce, quantomeno di tutte le forme classiche, che sono le più comuni. Data l'evoluzione naturale spesso drammatica delle IDP, la diagnosi precoce è essenziale: permettendo una presa in carico corretta di questi pazienti, se ne riduce morbilità e mortalità. Questo articolo si pone come obiettivo quello di ricordare i principali segnali di allarme per IDP, e le prime indagini da eseguire in caso di sospetto.

QUANDO BISOGNA SOSPETTARE UN'IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA?

È sicuramente un compito difficile ad oggi stilare una lista di campanelli d'allarme esaustiva. Tuttavia, se un soggetto presenta due o più dei "10 Warning

Signs of Primary Immunodeficiency" stilati nel 1993 dalla Jeffrey Modell Foundation (Fig. 1)² il sospetto di una forma di IDP diventa concreto. Tali criteri, dunque, risultano ancora attuali almeno per quanto riguarda tutte le forme classiche che rappresentano la maggioranza dei casi. Una scrupolosa raccolta della storia clinica del bambino e della sua famiglia riesce a orientare il sospetto in modo corretto³.

ANAMNESI FAMILIARE E FISIOLOGICA

Il pediatra di famiglia indagherà se nella storia familiare del bambino ci sono soggetti che hanno presentato immunodeficienza, autoimmunità, o casi di morte prematura. I casi di morte idiopatica dell'infanzia possono essere causati da infezioni dal decorso talmente fulminante che possono far sospettare un deficit del sistema immunitario misconosciuto. Come per ogni condizione clinica ereditaria, inoltre dovrà essere posta la massima attenzione nel valutare l'eventuale grado di consanguineità tra i genitori del paziente. Durante la raccolta dell'anamnesi fisiologica sarà importante soffermarsi sulla crescita staturo-ponderale del paziente. Infatti, come ogni malattia cronica, anche le immunodeficienze possono essere associate ad un ritardo di crescita staturo-ponderale. Tuttavia, sono stati scoperti nel corso degli ultimi anni, anche deficit immunitari che si caratterizzano per un esordio tardivo, e un fenotipo *mild*, non associati a crescita scadente. Anche le caratteristiche dell'alvo sono informative del corretto funzionamento del sistema immunitario che è così largamente espresso a livello delle mucose gastrointestinali. Un'immunodeficienza può dare il primo segno di sé con un quadro di diarrea

Figura 1.

10 campanelli di allarme delle IDP ⁷.

10 CAMPANELLI DI ALLARME

delle Immunodeficienze Primitive

Le Immunodeficienze Primitive (IDP) sono responsabili di infezioni ricorrenti o insolitamente difficili da trattare in bambini e adulti.
1 persona su 500 è affetta da una delle Immunodeficienze Primitive attualmente conosciute.
Se tu o qualcuno che conosci presenta almeno due dei seguenti Campanelli di Allarme, parlane con il tuo medico per escludere un'Immunodeficienza Primitiva.

- 1** Quattro o più otiti in un anno
- 2** Due o più gravi sinusiti in un anno
- 3** Più di due mesi di terapia antibiotica con scarso effetto
- 4** Più di due polmoniti in un anno
- 5** Scarso accrescimento staturoponderale
- 6** Ascessi ricorrenti della cute e di organi interni
- 7** Mugugno persistente o altre candidosi dopo l'età di un anno
- 8** Necessità di terapia antibiotica e.v. per ottenere la guarigione
- 9** Due o più infezioni agli organi interni
- 10** Storia familiare di Immunodeficienze primitive

Servizio presentato da:

Questa informativa è realizzata dalla Medical Advisory Board Jeffrey Modell Foundation. La consultazione con gli esperti di immunodeficienza primaria è fortemente consigliata. © 2013 Jeffrey Modell Foundation

cronica persistente, intrattabile, con o senza malassorbimento, a volte ad eziologia infettiva, altre volte autoimmune o autoinfiammatoria ⁴.

INFEZIONI FREQUENTI, DURATURE E GRAVI

Nel contesto dell'anamnesi prossima e remota dobbiamo raccogliere attentamente le informazioni disponibili sul tipo di infezioni che il bambino ha presentato. Infatti, è noto che le IDP classiche sono caratterizzate da una maggiore suscettibilità nei confronti delle infezioni che, rispetto a un paziente immunocompetente, saranno più frequenti, più durature e più gravi. Ogni bambino, per fisiologica immaturità del sistema immunitario, in un anno può presentare infezioni ricorrenti. Un bambino immunodeficiente presenterà infezioni ricorrenti che potranno essere caratterizzate da un esordio precoce, precedente all'inserimento in comunità, da infezioni frequenti anche in estate o dal fatto che spesso la ricorrenza delle infezioni si trasforma in persistenza o cronicità. Particolare attenzione, bisogna rivolgere alle infezioni durature che tardano a rispondere al trattamento antibiotico per via orale, che richiedono l'ospedalizzazione per ricevere una terapia antimicrobica per via endovenosa, magari prolungata, o che necessitano di interventi medici di supporto (come per esempio un ricovero presso una terapia intensiva). Lo studio dell'eziologia dell'infezione può darci molte informazioni sulla natura dell'immunodeficienza sottostante. Nel caso di un difetto dell'immunità umorale solitamente il bambino inizia a presentare infezioni batteriche a partire dal 6°-8° mese di vita, ovvero quando si riducono gli anticorpi materni passati per via trans-placentare durante la gravidanza. Nel caso di immunodeficienza primitiva severa, invece, il difetto riguarda sia il compartimento cellulare che quello umorale e pertanto le infezioni saranno più precoci e saranno causate da infezioni batteriche, virali e fungine ⁵. Ma anche un germe insolito, un germe commensale, che è innocuo per la maggior parte della popolazione generale, può rappresentare una grave minaccia per il bambino con immunodeficienza severa. Nel caso anche di una sola infezione da parte di un germe opportunisto come lo *Pneumocystis jirovecii*, bisogna

sempre sospettare un'immunodeficienza. Da qualche anno, inoltre, conosciamo anche deficit immunitari che riguardano meccanismi molto specifici alla base dell'immunità innata e che sono caratterizzati da una suscettibilità selettiva nei confronti di una classe di patogeni molto ristretta ⁶. Pertanto, anche i bambini che hanno presentato infezioni causate sempre dallo stesso microrganismo (per esempio da micobatteri non tubercolari, o da piogeni, o infezioni micotiche) o anche una sola infezione ma invasiva (ovvero quando il germe invade una sede sterile come per esempio liquor cefalorachidiano, sangue, liquido pleurico) devono essere sottoposti ad uno screening immunologico presso un centro specialistico. Anche le infezioni muco-cutanee recidivanti, estese o profonde (ascessi), o la presenza disseminata di verruche e molluschi devono far sospettare un'IDP. In alcuni casi, come per esempio nella sindrome da iper-IgE, oltre alle infezioni cutanee, possono associarsi altri segni dermatologici come un eczema diffuso, o una dermatite cronica estesa in sedi atipiche ⁷.

NON SOLO INFEZIONI ...

Accanto alle infezioni, soprattutto per quanto riguarda le forme di IDP non convenzionali, le manifestazioni autoimmuni e/o autoinfiammatorie sono sempre da associare ad una perdita del normale funzionamento del sistema immunitario. Sappiamo che immunodeficienza e autoimmunità spesso possono trovarsi paradossalmente associate. In molte IDP, soprattutto nelle forme che sono state descritte negli ultimi anni, infatti, è evidente un certo grado di "immunodisregolazione" che comporta la perdita dei fisiologici meccanismi di tolleranza verso il *self* e un incremento incontrollato di citochine flogistiche che promuovono l'attivazione non fisiologica di cloni cellulari autoreattivi. Le manifestazioni cliniche autoimmunitarie/autoinfiammatorie più frequentemente associate alle IDP sono citopenie autoimmuni, artriti idiopatiche, celiachia, malattia infiammatoria cronica intestinale, tiroidopatia autoimmune, forme cutanee come psoriasi o vitiligine. Inoltre, talvolta, un meccanismo di "immunodisregolazione", e di alterazione di quelli che sono i fisiologici meccanismi di controllo del sistema immunitario (cel-

lule citotossiche), o alterati meccanismi di morte cellulare programmata possono portare allo sviluppo di forme di replicazione cellulare incontrollata. Anche i pazienti pediatrici che presentano alcune forme tumorali dovrebbero essere sottoposti ad accertamenti in senso immunologico perché il rischio complessivo di sviluppare tumori in pazienti con immunodeficienza è molto maggiore rispetto alla popolazione generale ³. I tumori che più frequentemente possono associarsi ad una IDP sono i linfomi Hodgkin e non Hodgkin, le leucemie, le forme linfoproliferative, carcinomi gastrointestinali, tumori della tiroide e del timo.

ESAMI EMATICI DI PRIMO LIVELLO PER PEDIATRI NON-IMMUNOLOGI

Abbiamo valutato quando può e deve insorgere il sospetto di IDP. Nei casi sospetti, il curante innanzitutto, potrà cercare di documentare nel migliore dei modi i singoli episodi infettivi. Le informazioni che derivano dal tipo di infezione, sono infatti molto utili per indirizzare la diagnosi verso un certo tipo di immunodeficienza.

Durante un episodio infettivo, è raccomandato, nel tentativo di definirne l'origine, eseguire tutte le appropriate indagini colturali, e molecolari (con PCR, *polymerase chain reaction*). Nel caso si volesse approfondire un sospetto clinico di IDP, gli esami ematici da prescrivere in prima battuta sono esami semplici, di routine. Questi esami sono l'emocromo con formula leucocitaria, il dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgG, IgA, IgM and IgE) e se disponibile, la risposta anticorpale ai vaccini anti-tetano, difterite e pneumococco ³. L'emocromo permette di valutare la distribuzione della formula leucocitaria, ma anche di valutare la presenza di anemia o piastrinopenia, elementi che possono essere rappresentare una spia di IDP. Una linfopenia, che deve essere definita in base all'età del paziente (Tab. I) ⁸, può orientare verso un deficit dell'immunità cellulare più o meno severo. Con l'emocromo è possibile inoltre documentare anche la presenza di neutropenia. Nel caso di una neutropenia severa (< 500 cell/mcl) questa può essere responsabile di infezioni anche disseminate. La valu-

TABELLA I.

Valori normali di leucociti e linfociti in base all'età (espressi in migliaia/mcl. IC 95%) ⁸.

Età	Leucociti		Linfociti	
	Media	Range	Media	Range
Nascita	18,1	9,0-30,0	5,5	2,0-11,0
12 ore	22,8	13-38	5,5	2,0-11,0
24 ore	18,9	9,4-34	5,8	2,0-11,5
1 settimana	12,2	5-21	5,0	2,0-17,0
2 settimane	11,4	5-20	5,5	2,0-17
1 mese	10,8	5-19,5	6,0	2,5-16,5
6 mesi	11,9	6-17,5	7,3	4,0-13,5
1 anno	11,4	6-17,5	7,0	4,0-10,5
2 anni	10,6	6-17	6,3	3,0-9,5
4 anni	9,1	5,5-15,5	4,5	2,0-8,0
6 anni	8,5	5-14,5	3,5	1,5-7,0
8 anni	8,3	4,5-13,5	3,3	1,5-6,8
10 anni	8,1	4,5-13,5	3,1	1,5-6,5
16 anni	7,8	4,5-13	2,8	1,2-5,2
21 anni	7,4	4,5-11	2,5	1,0-4,8

tazione del dosaggio sierico di IgG, IgA e IgM, sempre in base ai valori di riferimento per età (Tab. II)⁹, permette di capire molto di più sul difetto immunitario che stiamo indagando. In particolare può essere utile per documentare un deficit immunitario umorale o un deficit dei linfociti B, produttori di anticorpi come per esempio un deficit selettivo di IgA, o un'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, oppure una più severa forma di agammaglobulinemia. In quest'ultimo caso nei primi mesi di vita è possibile documentare un livello indosabile di IgA e IgM con IgG presenti. Infatti bisogna ricordare che il dosaggio delle IgG nel neonato e nel lattante fino a circa sei mesi di vita, sono per gran parte di natura materna. Per quanto riguarda le sottoclassi IgG (IgG1, 2, 3, 4) generalmente non sarà indicato eseguire un loro dosaggio prima dei 3-4 anni di vita, dato che precedentemente tale valore può essere basso ma legato soltanto all'imaturità fisiologica del sistema immunitario. Nel caso di una sospetta sindrome da iper IgE (infezioni cutanee, eczema, dermatite, infezioni polmonari complicate) il dosaggio delle IgE sarà dirimente. Una risposta anticorpale non protettiva (dopo il completamento del ciclo primario di vaccinazione, o dopo almeno due mesi dal richiamo) può essere suggestiva per deficit umorali ma, dato il ruolo fondamentale che le cellule T hanno nell'attivare le cellule B, anche di forme combinate⁵. Inoltre, un esame standard delle urine, il

dosaggio delle proteine totali e dell'albumina sierica sono esami importanti da eseguire per escludere una causa secondaria di ipogammaglobulinemia. Infine, nel caso si sospetti una manifestazione autoimmunitaria organo o non organo specifica potranno essere eseguiti gli esami ematici di pertinenza.

Questi esami, tuttavia, possono anche risultare nella norma, ma nel caso in cui il sospetto clinico di immunodeficienza resti forte, il pediatra di famiglia potrà richiedere un'appropriata valutazione immunologica. Esistono infatti una serie di esami di secondo livello più specifici e sensibili che studiano la distribuzione delle differenti popolazioni di linfociti, la loro funzionalità (test di proliferazione in vitro) e la funzionalità dei granulociti (mediante test che valutano il *burst* ossidativo), lo studio del complemento e le analisi genetiche. Tali indagini diagnostiche per la loro specificità, per la difficoltà di esecuzione e di interpretazione rimangono esami da far eseguire in centri immunologici specializzati.

CONCLUSIONI

Le IDP sono un gruppo eterogeneo di malattie, i cui sintomi e segni di esordio possono essere rappresentati da infezioni atipiche, forme autoimmunitarie/autoinfiammatorie e tumorali. I pediatri di famiglia sono i primi medici che si occupano di questi bambini. Nel caso in cui ci sia il sospetto clinico di un'immunodeficienza

TABELLA II.

Normali valori di immunoglobuline sieriche in base all'età (media $\pm$ 2DS)⁹.

Età	IgG	IgA	IgM
Cordone ombelicale	1112 (862-1434)	Non dosabili	9 (5-14)
1-3 mesi	468 (231-495)	24 (8-74)	74 (26-210)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)
13-24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)
2-3 anni	889 (462-1710)	68 (27-173)	126 (62-257)
4-5 anni	1117 (528-1959)	98 (37-257)	119 (49-292)
6-8 anni	1164 (633-1016)	113 (41-315)	121 (56-261)
9-11 anni	1164 (707-1919)	127 (60-270)	129 (61-276)
12-16 anni	1105 (604-1909)	136 (61-301)	132 (59-297)

cienza pochi esami ematochimici di base (emocromo con formula leucocitaria, dosaggio delle immunoglobuline sieriche e risposta anticorpale ai vaccini) possono veramente aiutare il percorso diagnostico. Dopodiché lo specialista immunologo pediatra dovrà essere coinvolto per la migliore gestione diagnostico-terapeutica di questi bambini. La ricerca scientifica per quanto riguarda la diagnosi, la caratterizzazione clinica nel tempo e la terapia delle IDP è in continua espansione e permetterà di ottimizzarne, nel futuro prossimo, la diagnosi e l'andamento clinico. Nel frattempo, solo grazie al precoce ed appropriato sospetto, formulato nell'ambulatorio del pediatra di famiglia, sarà possibile giungere con tempi rapidi ad una giusta diagnosi e quindi ad una migliore prognosi per i pazienti con immunodeficienza primitiva.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. *Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015*. J Clin Immunol 2015;35:696-726.
- ² <http://www.aip-it.org/le-immunodeficienze-primitive/10-campanelli/>.
- ³ Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. *Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice*. J Clin Immunol 2014;34:10-22.
- ⁴ Agarwal S, Mayer L. *Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency*. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1050-63.
- ⁵ Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, et al. *Primary Immune deficiencies – principles of care*. Front Immunol 2014;5:627.
- ⁶ Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, et al. *Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases*. Curr Opin Immunol 2014;20:39-48.
- ⁷ Relan M1, Lehman HK. *Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies*. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:480.
- ⁸ AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica). *Immunodeficienza severa combinata (SCID/CID). Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia*. Responsabile Claudio Pignata, Emilia Cirillo, Maggio 2016.
- ⁹ AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica). *Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia. Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia*. Responsabile Viviana Moschese, Aprile 2004.

XI CONGRESSO NAZIONALE FIMP 2017

28//30 settembre 2017
ROMA

Ergife Palace Hotel & Conference Center

Insieme ai
Bambini,
insieme **Noi**



www.congressonazionalefimp2017.it

Accompagnare i genitori nella crescita dei bambini è la mission fondamentale del pediatra di famiglia: significa costruire insieme (tutti: genitori, pediatri e istituzioni) un percorso di stretta collaborazione in un rapporto di reciproca condivisione degli obiettivi di salute.

In continuità con i mille giorni di vita (e più), è questo rapporto di fiducia che, nel prosieguo dello sviluppo, si alimenta e si rafforza tra difficoltà, opportunità e il raggiungimento dei traguardi che si susseguono fino alla fase cruciale dell'adolescenza. Quanto seminato durante il cammino risulta fondamentale nell'affrontare il momento della transizione assistenziale al medico di medicina generale e permette la strutturazione oggi di una tutela della continuità delle cure destinata a creare le premesse dell'adulto sano di domani.

I temi scelti quest'anno proseguono sul binario della condivisione di strumenti, conoscenze e percorsi assistenziali dell'attività quotidiana della pediatria di famiglia specificità dei compiti e del contesto professionale che rappresentano il cuore italiana declinati secondo la che la caratterizzano.

Il riconoscimento delle nostre priorità ci ha dato conferma della consapevolezza di poter collaborare con gli altri attori della pediatria, ospedaliera e universitaria, con il risultato di rafforzare percorsi virtuosi di collaborazione per una sempre maggiore e migliore integrazione delle specifiche risorse e competenze di ciascuno.

Diego G. Peroni

Direttore UO di Pediatria, Azienda Ospedaliera
Universitaria Pisana, Università di Pisa

Ruolo della terapia aerosolica e dell'irrigazione nasale nel trattamento delle patologie allergiche respiratorie in età pediatrica

LE MALATTIE ALLERGICHE RESPIRATORIE IN ETÀ PEDIATRICA: LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

La rinite allergica (RA) e l'asma, le principali patologie allergiche respiratorie, rappresentano anche le più frequenti malattie croniche non trasmissibili che caratterizzano l'età pediatrica.

In Europa, la RA colpisce una parte rilevante della popolazione generale con una prevalenza che sembra essere in aumento. In età pediatrica lo studio internazionale sull'asma e le allergie nell'infanzia (ISAAC) fase III ha rilevato che la media globale dei sintomi di rinocongiuntivite nella fascia di età di 13-14 anni era del 14,6% e in quella di 6-7 anni dell'8,5%. I sintomi più comuni sono rappresentati da starnuti, prurito, congestione nasale e/o rinorrea. Molti pazienti presentano sintomi di gravità almeno moderata; nonostante la frequenza e gravità dei sintomi, la RA è spesso sottovalutata da parte del paziente stesso; meno della metà (45%) richiede una consulenza medica o un trattamento. Ciò determina spesso un sottotrattamento e quindi uno scarso controllo dei sintomi. Oltre ai sintomi classici, la RA influisce sulla qualità del sonno, aumentando il rischio di apnee e desaturazioni notturne e spesso porta ad astenia diurna e sonnolenza. La RA è associata a maggiore assenteismo scolastico e distrazione durante le ore di lezione. Numerose comorbidità come sinusite, asma, congiuntivite, eczema, disfunzione della tuba di Eustachio e otite media possono poi essere associate a RA nell'infanzia.

La RA può essere stagionale (quando si verifica durante specifici periodi dell'anno, ad esempio in primavera) o perenne (quando si verifica tutto l'anno senza stagionalità). Gli allergeni che più comunemente causano rinite

allergica stagionale includono pollini di graminacee, di alberi e le spore di muffe. Tra gli allergeni perenni ricordiamo gli acari della polvere e le forfore animali. Il campionamento aerobiologico del contenuto di pollini nell'atmosfera ha reso possibile l'identificazione di una serie di aeroallergeni, cosiddetti outdoor, che variano per importanza e intensità a seconda delle diverse regioni italiane e delle stagioni dell'anno. Tra questi alcuni allergeni sono più caratteristici ad esempio della stagione invernale tardiva (da dicembre a fine marzo), caratterizzata dalla presenza dei pollini di alberi quali Cupressaceae (cipresso), Coriaceae (betulla, faggio, nocciolo), Acaciae (mimosa). Altri come le graminacee, la parietaria e l'olivo sono più presenti nel pieno della stagione primaverile (aprile-giugno); altri nella stagione estiva-autunnale (agosto-ottobre), segnata dal secondo, meno pronunciato, picco di graminacee, e dalla presenza di parietaria, artemisia e ambrosia. Tutto questo varia naturalmente in maniera considerevole a seconda della regione italiana in cui vive il paziente, dove il clima e l'ambiente determinano anche le stagioni polliniche come ci viene indicato dalla aerobiologia.

Passando all'asma si stima che colpisca il 5-12% della popolazione generale in Europa. Di nuovo lo studio ISAAC in fase III, che ha raccolto dati provenienti da numerosi centri europei, ha dimostrato che la prevalenza dell'asma tra i bambini europei varia dal 5% dell'Albania fino al 20% della Gran Bretagna e Irlanda. La prevalenza di diagnosi medica di asma in Italia è valutata attorno all'8%. Diversi studi condotti sia in Europa che negli Stati Uniti indicano tuttavia che circa un terzo dei bambini in età scolare con asma non riceve una diagnosi appropriata. Il costo totale diretto dell'asma

(farmaci, visite programmate, interventi educazionali) per la società è molto alto; dobbiamo però considerare che tale patologia in età pediatrica comporta anche un elevato costo in termini di parametri indiretti come assenteismo scolastico e/o lavorativo dei genitori, ricorso a visite mediche non previste o accesso al pronto soccorso, ricoveri ospedalieri.

Un'ampia evidenza indica un legame stretto tra RA e asma in termini di prevalenza e di severità dei sintomi. Studi epidemiologici hanno chiaramente dimostrato che queste condizioni spesso coesistono nello stesso paziente. Si ritiene che almeno il 60% dei pazienti con asma soffra anche di rinocongiuntivite, mentre il 20-30% dei pazienti con rinite presenti anche sintomi asmatici (rispetto a meno del 2% in individui senza RA). Questa combinazione di sintomi delle alte e basse vie respiratorie peggiora l'impatto complessivo dei sintomi sul paziente, determinando spesso un peggior controllo di asma o rinite nel soggetto che presenta una comorbidità. La presenza contemporanea di sintomi di RA e asma influenza spesso negativamente la qualità di vita correlata alla salute (*health-related quality of life*, HRQL) dei pazienti.

TRATTAMENTO DELLA RINITE ALLERGICA E DELL'ASMA IN ETÀ PEDIATRICA: RUOLO DELLA TERAPIA INALATORIA

Il trattamento di prima linea della RA si basa sull'uso di corticosteroidi topici, che possono essere associati a una terapia con antistaminici orali e/o intranasali, riservando gli steroidi sistemici solo ai casi più gravi. Visto il ruolo della sensibilizzazione allergica è raccomandata l'educazione del paziente a evitare l'esposizione agli allergeni (profilassi ambientale), oltre a una immunoterapia allergene-specifica nei casi selezionati. Nell'asma la strategia terapeutica dettata dalle linee guida comprende la somministrazione, a seconda dei livelli di severità e di controllo della patologia di base, di steroidi inalatori (ICS), da soli a dosi basse o moderate, o in combinazione con β_2 agonisti a breve o lunga durata d'azione e/o antagonisti dei recettori dei leucotrieni.

Nelle patologie allergiche respiratorie in età pediatrica la somministrazione di farmaci e sostanze per via inalatoria ha quindi un ruolo centrale. I principali vantaggi

clinici della somministrazione diretta dei farmaci a livello delle vie aeree sono la loro sicurezza ed efficacia. In effetti, la terapia inalatoria consente di trattare direttamente l'organo bersaglio, evitando la somministrazione sistemica con i possibili effetti collaterali associati all'assorbimento gastrico e/o a effetti sulla funzionalità epato-renale e metabolica. In particolare, la somministrazione di farmaci per via inalatoria consente di ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco a livello delle vie aeree, attraverso le quali esso viene rapidamente assorbito. L'efficacia terapeutica della via inalatoria può essere per questo ottenuta con l'impiego di basse dosi di farmaco che permettono di raggiungere elevate concentrazioni locali, mantenendo bassi livelli sistemici e determinando, di conseguenza, una minor incidenza di effetti collaterali. I principali vantaggi sono costituiti dalla difficoltà a stabilire la dose reale di farmaco che si deposita nelle vie aeree (in genere non superiore al 10% della dose somministrata) e dalla necessità di determinare e attuare un'appropriata tecnica di somministrazione. Quest'ultimo aspetto può essere particolarmente problematico naturalmente in età pediatrica.

Per quanto riguarda le caratteristiche dei dispositivi utilizzati per la somministrazione della terapia inalatoria, attualmente sono disponibili 3 classi di dispositivi che presentano diverse caratteristiche (riassunte in Tabella I):

- sistemi che erogano dosi prestabilite di farmaco attraverso un gas propellente: spray predosati o *pressurized Metered Dose Inhaler* (pMDI);
- sistemi che erogano dosi prestabilite di farmaco come polvere secca: erogatori a polvere secca o *Dry Powder Inhaler* (DPI);
- sistemi che nebulizzano il farmaco mediante aerosol: nebulizzatori.

Diverse review hanno dimostrato che questi tre tipi di dispositivi utilizzati per somministrare per via inalatoria i farmaci hanno un'efficacia simile, quando vengono utilizzati correttamente. Tuttavia, la pratica clinica ha dimostrato che alcuni pazienti (soprattutto i bambini di età inferiore a 5 anni e gli anziani) non sono in grado di utilizzare correttamente i primi due tipi di dispositivo (pMDI direttamente e i DPI). Infatti gli spray predosati

TABELLA I.

Caratteristiche dei principali tipi di erogatori

Tipo	Vantaggi	Svantaggi
Nebulizzatore	- Non richiede coordinazione - Efficace a volume corrente - Adatto a tutte le età - Adatto a situazioni d'emergenza - Possibile supplemento d'ossigeno - Possibile associazione farmacologica	- Ingombro - Lentezza tempi di erogazione - Rumorosità - Possibile degrado del farmaco (ultrasuoni) - Imprecisione della dose assunta - Costi
Spray predosati (pMDI)	- Portatili e poco ingombranti - Dose e diametro delle particelle indipendente dalle manovre di inalazione - Adatto a situazioni d'emergenza - Tempi rapidi d'assunzione - Utilizzabile per farmaci diversi	- Difficoltà di coordinazione tra erogazione e inalazione - Richiede l'utilizzo di camera d'espansione - Non controllo delle dosi rimanenti - Necessario gas propellente - Maggiore deposizione oro-faringea
Erogatori a polvere secca (DPI)	- Leggeri e trasportabili - Attivati con l'inspirio - Minor coordinamento richiesto al paziente - Tempo di assunzione rapido - Utilizzabile per farmaci diversi	- Richiede un flusso inspiratorio moderato-elevato - Non adatto <6 anni - Non adatto ad emergenze - Effetti dell'umidità sul farmaco - Maggiore deposizione oro-faringea

utilizzati direttamente, a causa dell'alta velocità delle molecole nebulizzate, determinano dei problemi di coordinazione che riducono sensibilmente la quota di farmaco utile. Per questo le linee guida stabiliscono la necessità di utilizzare con i pMDI le cosiddette camere da espansione o distanziatori che garantiscono un uso efficace degli stessi anche in età pediatrica e infantile. I prodotti che erogano polveri secche (DPI) richiedono invece un flusso inspiratorio deciso e costante che ne limita l'utilizzo ai soggetti che presentano una buona coordinazione respiratoria, e non certo ai bambini più piccoli e ai meno capaci di coordinare in maniera efficace le fasi respiratorie.

Una valida alternativa per questi pazienti è rappresentata dai nebulizzatori ad aerosol. In effetti, per le problematiche legate al pianto, alla variabilità dei parametri respiratori e all'incapacità di coordinare gli atti respiratori, in età pediatrica sono spesso impiegati da sempre i nebulizzatori, che debbono però presentare delle caratteristiche di efficacia particolari, che saranno trattate in seguito.

Il nebulizzatore può essere definito come un dispositivo in grado di convertire un liquido (in soluzione o sospensione, costituita da una miscela composta dal farmaco

diluito in soluzione fisiologica o acqua) in un aerosol di goccioline adatto all'inalazione da parte del paziente. I nebulizzatori, permettendo di inalare il farmaco respirando a volume corrente, variano il loro output (cioè la quantità di farmaco aerosolizzato nell'unità di tempo e le caratteristiche granulometriche delle particelle) considerevolmente fra un apparecchio e l'altro. Questo può rappresentare un vantaggio terapeutico per determinate patologie delle vie respiratorie, permettendo ai farmaci somministrati di raggiungere preferenzialmente distretti diversi dell'albero respiratorio.

LA TERAPIA AEROSOLICA IN ETÀ PEDIATRICA

A questo punto dobbiamo considerare quali sono i fattori più importanti che regolano la deposizione di particelle aerosolizzate nelle vie aeree. Essi comprendono: la formulazione farmacologica, le caratteristiche fisiche delle vie aeree del paziente e le caratteristiche del dispositivo di erogazione (Tab. II).

Per quanto riguarda **la formulazione del farmaco**, un'importante proprietà della nebulizzazione è rappresentata dalle dimensioni e forma, dalla velocità e densità delle particelle erogate. Queste sono direttamente influenzate sia dal sistema di erogazione che

TABELLA II.

Fattori che influenzano la deposizione dell'aerosol nelle vie aeree.

Caratteristiche dell'aerosol	Fattori anatomici e clinici	Fattori fisiologici
Dimensioni	Morfologia delle vie aeree	Volume corrente
Densità	Patologie in corso	Capacità funzionale residua
Igroscopicità	Età, etnia, sesso	Frequenza respiratoria

dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, come ad esempio la sua solubilità in acqua. In effetti l'idrosolubilità del farmaco è determinante per ottenere una buona erogazione di particelle inalabili, in quanto se l'erogazione risulta omogeneamente distribuita, meglio solubile nel secreto bronchiale, il farmaco inalato sarà più facilmente assorbibile. Alcuni ICS, come ad esempio beclometasone dipropionato, fluticasone propionato e budesonide, essendo molecole tendenzialmente lipofile, hanno una minor solubilità con i diluenti più comunemente usati (soluzioni saline), rispetto ad altre molecole quali flunisolide. Tali caratteristiche influenzano le dimensioni finali delle particelle generate. In base alla dimensione delle particelle i farmaci inalatori si depositano in differenti aree del tratto respiratorio: minore è la grandezza delle particelle aerosolizzate, maggiore è la loro capacità di penetrazione nell'albero bronchiale (Fig. 1). Le particelle di dimensioni 1-5 μm hanno più probabilità di raggiungere le vie aeree periferiche e gli alveoli; le particelle di dimensioni 5-10 μm si depositano nelle vie aeree di grosso calibro, mentre le particelle di dimensioni superiori ai 9-10 μm si depositano prevalentemente nell'orofaringe. La dimensione delle particelle di aerosol è generalmente indicata come valore mediano del diametro aerodinamico di massa (MMAD), che risulta essere un elemento determinante tra le caratteristiche di un nebulizzatore. Da questo punto di vista, ad esempio, i farmaci β_2 -stimolanti e anticolinergici devono necessariamente arrivare sulla superficie dei piccoli bronchi e dei bronchioli per interagire con i recettori capaci di mediarne l'effetto broncodilatatore. La quota di farmaco che si distribuisce sui grossi bronchi o a livello degli alveoli non ha effetti farmacologici apprezzabili. Pertanto, è evidente perché la dimensione delle particelle emesse dall'eroga-

tore rappresenti un elemento critico: un diametro medio ottimale per poter raggiungere l'albero bronchiale dovrebbe essere compreso tra 1 e 5 μm . L'infiammazione delle vie aeree è in genere localizzata in tutto l'albero respiratorio, ma è più rappresentata ed estesa nelle vie aeree periferiche rispetto a quelle centrali; quindi la distribuzione delle particelle con dimensione da 1 μm a 5 μm è più opportuna per i farmaci antinfiammatori inalatori come ICS. Aerosol con MMAD superiori a 10 μm sono invece indicati per il trattamento delle patologie delle vie aeree superiori (Fig. 1).

Come si è detto, la deposizione nelle vie aeree di una sostanza inalata dipende anche da **fattori anatomici e fisiologici del paziente** ed è correlata al tipo di flusso inspiratorio applicato. Ad esempio, a parità di volume

Figura 1.
Deposizione delle particelle di diametro diverso nelle sezioni dell'albero respiratorio (da Stahlhafen, Am Ind Hvg Assoc J, 1980).

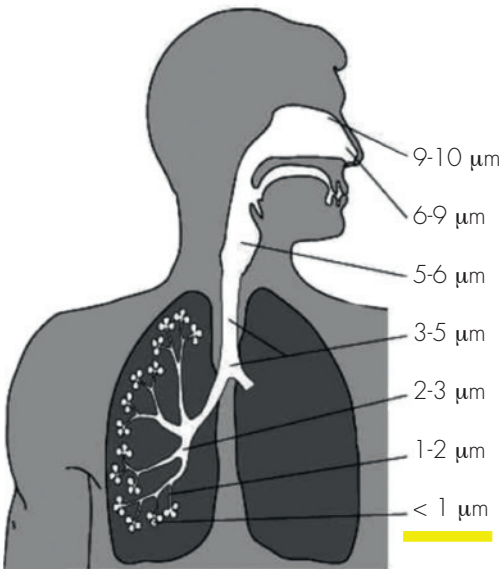


TABELLA III.**Fattori che riducono la deposizione di un aerosol nei bambini o nei neonati.**

Lingua larga in proporzione alle vie aeree
Respirazione preferenziale dal naso
Diametro delle vie aeree ristretto, specie nel lattante
Minor arborizzazione delle vie aeree e alveoli in fase di sviluppo
Frequenza respiratoria più elevata
Volume di flusso ridotto
Difficoltà a coordinare l'inspirazione e incapacità a trattenere il respiro
Aumento della frequenza respiratoria e del flusso inspiratorio durante il pianto e lo stress respiratorio

corrente, un aumento della frequenza respiratoria determina un maggiore accumulo di particelle a livello dell'orofaringe e una minore deposizione distale del farmaco, come accade durante il pianto. La massima deposizione distale si ottiene con una frequenza respiratoria attorno ai 12-14 atti/minuto.

Per quanto riguarda le caratteristiche anatomiche delle vie respiratorie, nei primi cinque anni di vita le vie aeree sono notevolmente ridotte di diametro, soprattutto quelle più periferiche: ciò comporta un aumento

delle resistenze. Gli alveoli, invece, aumentano progressivamente di numero dalla nascita in poi. Questo dato va tenuto presente, in quanto è evidente che una variazione dei volumi polmonari in funzione dell'età condiziona la deposizione delle particelle nel bambino. Questa variazione insieme ad altri fattori che influenzano la deposizione delle particelle aerosolizzate in età pediatrica sono riassunti in Tabella III.

Le **caratteristiche del dispositivo di erogazione** sono poi rilevanti per una buona efficacia dell'intervento terapeutico. Esistono in commercio diversi tipi di nebulizzatori, che vengono distinti in base al processo fisico che innesca la formazione dell'aerosol: nebulizzatori a pistone (o a compressore), nebulizzatori a ultrasuoni e nebulizzatori a mesh (Tab. IV).

I nebulizzatori a pistone rappresentano circa il 90% dei nebulizzatori in uso; essi generano l'aerosol mediante un getto di aria compressa (oppure ossigeno) prodotto da un compressore azionato da energia elettrica. L'aerosol così prodotto si divide in piccole particelle che colpiscono la superficie interna della camera del nebulizzatore; le particelle più piccole arrivano al paziente, mentre quelle più grandi sono trattenute nella camera per essere ri-aerosolizzate.

TABELLA IV.**Confronto tra diversi tipi di nebulizzatore (da Dolovich, et al., 2011 ¹¹).**

	A compressore	A ultrasuoni	Mesh
Caratteristiche			
Fonte energetica	Aria compressa o elettricità	Elettricità	Batterie o elettricità
Portabilità	Ristretta	Ristretta	Portatile
Durata trattamento	Lunga	Intermedia	Breve
Uscita delle particelle	Lenta	Veloce	Veloce
Volume residuo	0,8-2,0 ml	Variabile ma bassa	0,2 ml
Variabili ambientali			
Variabilità nella performance	Alta	Intermedia	Bassa
Caratteristiche per la formulazione farmacologica			
Temperatura	Diminuisce	Aumenta	Variazione minima
Concentrazione	Aumenta	Può variare	Variazione minima
Sospensioni	Bassa efficienza	Scarsa efficienza	Efficienza variabile
Denaturazione	Possibile	Probabile	Possibile
Costo	Basso	Alto	Alto

Nei nebulizzatori a ultrasuoni, la frequenza degli ultrasuoni generati da un trasduttore piezoelettrico converte la corrente elettrica in vibrazioni ad alta frequenza; le vibrazioni prodotte attraverso il liquido sono in grado di vincere le forze di coesione delle molecole del farmaco, determinandone la nebulizzazione. In generale, i nebulizzatori a ultrasuoni hanno rendimenti elevati rispetto ai nebulizzatori pneumatici, ma a scapito di MMAD maggiori.

I nebulizzatori mesh, che hanno un tipo di funzionamento simile a quello dei dispositivi a ultrasuoni, attraverso un attuatore piezoelettrico forzano il farmaco in soluzione a passare attraverso le molteplici aperture di una membrana microforata ("mesh") al fine di generare un aerosol, le cui particelle hanno dimensioni determinate dalla sezione dei microfori stessi. I nebulizzatori mesh consentono di ottenere una deposizione polmonare più elevata rispetto ai nebulizzatori a ultrasuoni, volumi residui trascurabili e una maggiore velocità di nebulizzazione rispetto ai nebulizzatori convenzionali; inoltre sono in grado di nebulizzare sia farmaci in soluzione che in sospensione.

Va tenuto presente che alcuni nebulizzatori sono dotati di una tecnologia che li mette in grado di variare le dimensioni medie delle particelle aerosolizzate e quindi di indirizzare il trattamento farmacologico alle alte, medie o basse vie respiratorie.

EFFICACIA DELL'AEROSOLTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE ALLERGICHE IN ETÀ PEDIATRICA

L'aerosolterapia è una delle tecniche inalatorie utilizzate in età pediatrica e ha indicazioni in una serie di patologie delle alte e delle basse vie respiratorie (Tabella V). Per quanto riguarda le patologie delle alte vie respiratorie, i sistemi con interfaccia a forcelle o doccia nasale combinati con un aspiratore nasale a effetto Venturi, in grado di aspirare in pochi secondi le secrezioni mucose, garantendo una buona toilette nasale anche nei pazienti non collaboranti, risultano particolarmente efficaci. I farmaci utilizzati nella RA sono rappresentati essenzialmente dai corticosteroidi che generalmente vengono inalati come spray nasali ad attuazione manuale. La nebulizzazione può essere utile nella RA in caso di comorbidità come rinosinusite. Nell'asma il vantaggio della nebulizzazione è che oltre ai corticosteroidi, possono essere somministrati per aerosol contemporaneamente i β_2 -agonisti (es. salbutamolo), che rappresentano i farmaci di prima scelta nell'attacco acuto, e gli anticolinergici (es. ipratropio bromuro), che hanno un'azione broncodilatatrice minore rispetto a quella ottenuta con i β_2 -agonisti, ma più duratura e sinergica a essi.

IL LAVAGGIO E LA DOCCIA NASALE NELLA RINITE ALLERGICA

Come si è detto, la gestione della RA comprende l'educazione del paziente a evitare l'esposizione agli al-

TABELLA V.

Indicazioni all'aerosolterapia nelle patologie delle alte e basse vie respiratorie.

Patologia	Sede interessata	Diametro richiesto delle particelle in aerosol	Via di somministrazione
Rinite	Fosse nasali	20 μ m	Forcelle nasali o doccia nasale
Sinusite	Seni paranasali	20 μ m	Forcelle nasali o doccia nasale
Croup	Laringe	8-20 μ m	M/B
Bronchiolite	Bronchioli	1-5 μ m	M/B
Asma	Bronchioli	1-5 μ m	M/B
Fibrosi cistica	Bronchioli	1-5 μ m	M/B
Infezioni delle alte vie respiratorie	Trachea-bronchi	5-8	MB

M=mascherina; B=boccaglio

lergeni stagionali e perenni, l'utilizzo costante di una farmacoterapia appropriata e l'eventuale indicazione per un'immunoterapia allergene-specifica. La somministrazione di ICS nasali rappresenta il trattamento farmacologico standard. Approcci terapeutici di natura non farmacologica utilizzati in sinergia possono avere una notevole rilevanza sui sintomi del paziente. L'irrigazione nasale con soluzioni saline è raccomandata da diversi consensus nazionali e internazionali, rappresentando un efficace trattamento coadiuvante in numerose patologie naso-sinusali.

Il lavaggio nasale con irrigazioni o doccia è in grado di rimuovere meccanicamente muco, croste, detriti cellulari e vari contaminanti dell'aria (agenti patogeni, allergeni, particelle sospese nell'aria, corpuscolato ecc.). Migliora la clearance mucociliare e riduce il tempo di contatto sulla mucosa respiratoria degli elementi contenuti nel muco. Inoltre riduce le concentrazioni locali di mediatori pro-infiammatori e umidifica la mucosa nasale, in particolare nel post-operatorio e in molte patologie sinusali croniche. Per quanto riguarda la compliance, diversi studi condotti in età pediatrica hanno dimostrato che la maggior parte dei bambini, indipendentemente dall'età, ha ben tollerato l'irrigazione nasale di soluzione salina.

L'efficacia del lavaggio nasale nel trattamento della RA è stata dimostrata in una recente meta-analisi. L'irrigazione con soluzione salina isotonica negli adulti e nei bambini ha migliorato la sintomatologia nasale in media nel 35% dei casi e la clearance mucociliare al test della saccarina di oltre il 30%; la qualità della vita era migliorata in quasi il 30% dei casi, un valore paragonabile a quello raggiunto con la terapia farmacologica. È logico quindi aspettarsi un effetto sinergico se il lavaggio nasale nel paziente con RA, quotidianamente, precede il trattamento steroideo topico. Per questo nelle linee guida sul trattamento della rinite allergica, la British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) raccomanda di effettuare una doccia nasale prima dell'applicazione di uno spray nasale ai corticosteroidi nella RA.

L'eterogeneità dei prodotti presenti sul mercato rende spesso difficile farsi un'idea chiara sulle diverse soluzioni e i mezzi di somministrazione. Cerchiamo di chiarire

alcuni punti: la composizione della soluzione di irrigazione rappresenta un punto importante: i pazienti con patologia perenne o cronicizzata spesso riportano un maggiore miglioramento funzionale dall'uso temporaneo di soluzioni ipertoniche (ad esempio al 3%) o da soluzioni termali. La composizione ionica, la presenza di acido ialuronico e il pH infatti sono in grado di influenzare la clearance mucociliare e il trofismo epiteliale. La soluzione ipertonica richiama acqua dalla mucosa al lume nasale, contribuendo a ridurre l'edema della mucosa stessa. Questo è particolarmente valido in caso di rino-sinusite e/o presenza di secrezioni dense. La fase successiva prevede l'uso delle soluzioni isotoniche, che permettono di essere meno aggressive ma parimenti efficaci nella rimozione delle secrezioni e nella riduzione dell'edema della mucosa.

È possibile considerare l'uso di una doccia nasale in combinazione con un apparecchio per aerosol, dove la spinta determinata dalla pressione dell'aerosol permette di effettuare le irrigazioni nasali con soluzioni saline, acqua termale o soluzioni di farmaci. È però evidente dalla letteratura che una doccia nasale di per sé, caratterizzata da maggior volume e bassa pressione, ottimizza la distribuzione e la capacità pulente della soluzione di irrigazione nelle cavità nasali, permettendo di raggiungere i seni paranasali. Quindi la doccia e le irrigazioni nasali possono fornire un metodo più efficace rispetto agli spray per diffondere in maniera uniforme agenti topici alle sezioni posteriori e superiori della cavità nasale.

In conclusione, la terapia aerosolica e l'irrigazione nasale rappresentano una componente importante del bagaglio terapeutico delle patologie allergiche respiratorie in età pediatrica. La somministrazione di farmaci per via aerosolica consente di ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco a livello delle vie aeree, aumentando l'efficienza terapeutica e riducendo l'incidenza di effetti collaterali sistemici. L'irrigazione nasale con soluzioni saline rappresenta un importante trattamento coadiuvante in numerose patologie naso-sinusali ed è risultata efficace anche nella terapia della RA, migliorando la sintomatologia clinica e la qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

- ¹ Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. *ARIA 2016: care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle*. Clin Transl Allergy 2016;30;6:47.
- ² Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. *Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy 2013;68:1102-16.
- ³ Mastroianni C, Posa D, Cipriani F, et al. *Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new*. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:795-803.
- ⁴ Pratter MR. *Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006;129(Suppl 1):63S-71S.
- ⁵ Rotiroli G, Roberts G, Scadding GK. *Rhinitis in children: common clinical presentations and differential diagnoses*. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:103-10.
- ⁶ Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. *Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006;129(Suppl 1):1S-23S.
- ⁷ Shaaban P, Zureik M, Soussan D, et al. *Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study*. Lancet 2008;372:1049.
- ⁸ D'Amato G, Vitale C, De Martino A, et al. *Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution*. Multidiscip Respir Med 2015;10:39.
- ⁹ Melani AS. *Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal*. Respir Care 2012;57:1161-74.
- ¹⁰ Ari A, Hess D, Myers TR, et al. *Guida ai dispositivi per l'aeroterapia per i terapeuti respiratori*. American Association for Respiratory Care, 2° edizione, 2009 (traduzione italiana).
- ¹¹ Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. Lancet 2011;377:1032-45.
- ¹² NICE *Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma*. Disponibile a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta10>
- ¹³ Buddiga P, Kaliner MA. *Use of metered dose inhalers, spacers, and nebulizers*. Medscape 2015. Disponibile a: <http://emedicine.medscape.com/article/1413366-overview>
- ¹⁴ Nelson HS. *Inhalation devices, delivery systems, and patient technique*. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;117:606-12.
- ¹⁵ Myers TR. *The science guiding selection of an aerosol delivery device*. Respir Care 2013;58:1963-73.
- ¹⁶ Ari A. *Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy*. Expert Rev Respir Med 2011;5:561-72.
- ¹⁷ Società Italiana per gli Aerosol in Medicina (SIAM). *Linee guida in aerosolterapia*. Giornale Italiano delle Malattie del Torace, 1999. Disponibile a: https://www.researchgate.net/publication/280385125_Linee_Guida_Italiane_in_Aerosolterapia
- ¹⁸ Licari A, Caimmi S, Leoni MC, et al. *La terapia inalatoria mirata*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2014;28:32-7.
- ¹⁹ Kantar A, Cutrera R, Baraldi E, et al.: *Gruppo di Lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata. Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriata somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica*. Pneumologia Pediatrica 2012;45:27-56.
- ²⁰ Bastier PL, Lehot A, et al. *Nasal irrigation: from empiricism to evidence-based medicine. A review*. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2015;132:281-5.
- ²¹ Scadding G, Durham SR, Mirakian R, et al. *BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis*. Clin Exp Allergy 2008;38:260-75.
- ²² Scadding G, Durham SR, Mirakian R, et al. *BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy 2008;31:19.

Paolo Curatolo

UOC Neuropsichiatria Infantile,
Dipartimento di Neuroscienze,
Policlinico Tor Vergata, Roma

La melatonina

Evoluzione delle applicazioni in ambito neonatologico e pediatrico

La melatonina (*N*-acetil-5-metossitriptamina) è una sostanza naturale e nell'uomo è secreta principalmente a livello cerebrale dalla ghiandola pineale (epifisi).

Sin dalla sua identificazione e dal suo isolamento dalla ghiandola pineale bovina, sono stati condotti numerosi studi per valutare la possibile utilità terapeutica di questa sostanza in diversi campi della medicina, compresa la pediatria.

La melatonina non solo interviene nella regolazione del ritmo sonno-veglia, in quanto pacemaker del ritmo circadiano legato all'alternanza luce/buio, ma ha anche proprietà cronobiotiche, cioè funziona come un orologio biologico per l'organismo umano, influenzando svariati processi di natura neuroendocrina e immunologica. La ghiandola pineale è situata a livello cerebrale sotto il corpo calloso e contiene cellule pigmentate (simili a quelle della retina) che reagiscono all'alternanza luce/buio percepita attraverso l'occhio. In base a quest'alternanza, la produzione di melatonina segue un ritmo circadiano, con un minimo durante le ore diurne e un picco durante le ore notturne, fra le 2 e le 4 di notte, ed è per questo motivo che è anche chiamata "ormone del buio" o "ormone del sonno". Pertanto, non è sorprendente che la maggior parte delle applicazioni cliniche della melatonina in pediatria si siano focalizzate sui disturbi del sonno di diversa origine e in particolare legati al sovvertimento del ritmo circadiano.

LA MELATONINA IN PEDIATRIA

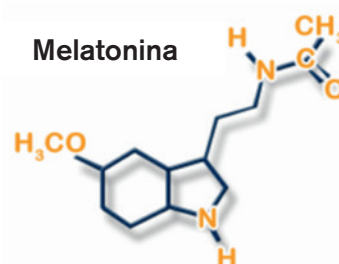
In pediatria la melatonina (Fig. 1) si è dimostrata efficace non solo nel trattamento dell'insonnia, in particolare nella sindrome della fase del sonno ritardata, ma anche nei bambini con deficit di attenzione-iperattività,

disturbi dello spettro autistico e, in generale, in tutti i disturbi del sonno associati a patologie mentali, neurologiche o ad altri disturbi medici. Le proprietà sedative della melatonina sono state utilizzate in situazioni diagnostiche che richiedono sedazione o come premedicazione in bambini sottoposti a procedure anestesologiche. Nei neonati, in particolare in quelli pretermine, la melatonina è stata utilizzata per ridurre lo stress ossidativo associato a sepsi, asfissia, distress respiratorio o stress chirurgico. Inoltre, la somministrazione attraverso l'allattamento materno o artificiale di melatonina, suoi analoghi o precursori, sembra migliorare il sonno notturno dei lattanti. È molto importante evidenziare che non sono stati segnalati effetti collaterali importanti in bambini trattati con tale sostanza.

In considerazione dei risultati ottenuti con l'utilizzo della melatonina è stata organizzata una Consensus Conference italiana a Firenze (28 novembre 2016) sull'evoluzione delle applicazioni della melatonina in ambito neonatologico e pediatrico. L'incontro ha voluto approfondire il ruolo della melatonina nei disturbi del sonno secondari ad autismo, ADHD e disabilità neurocognitive e nello stress ossidativo del prematuro. Di si-

Figura 1.

Struttura chimica della molecola della melatonina.



gnificativo interesse clinico è poi l'esperienza dell'uso di melatonina in età pediatrica nell'esecuzione di manovre diagnostiche, come la registrazione di risposte evocate uditive, l'EEG e la risonanza magnetica, evitando la sedazione. È stato infine riportato il punto di vista e l'esperienza del Pediatra di Famiglia sulle problematiche del sonno e il relativo approccio terapeutico.

LA MELATONINA NEL NEONATO, NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

La melatonina, come sopra ricordato, esplica un ruolo fondamentale nella regolazione del sonno. Le alterazioni dei livelli di melatonina determinano disturbi del ritmo circadiano, invece la somministrazione di ormone esogeno migliora i ritmi sonno-veglia e diminuisce il tempo di addormentamento ¹.

La melatonina esercita una vasta gamma di effetti:

- influenza il metabolismo basale, lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'apoptosi;
- previene l'invecchiamento precoce e la carcinogenesi;
- influenza le funzioni cognitive, riducendo i processi neurodegenerativi e migliora i deficit della memoria di lavoro ippocampo-dipendente;
- ha proprietà analgesiche riducendo il dolore associato a endometriosi, disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare, sindrome dell'intestino irritabile, fibromialgia, emicrania, dolore neonatale e dolore postoperatorio;
- interviene nello sviluppo del feto tramite un effetto diretto sulla placenta nello sviluppo di neuroni e glia.

L'analisi della letteratura recente sulla melatonina evidenzia un'enorme mole di lavori su bambini con disabilità neuroevolutive (autismo, ADHD ecc.), ma anche in altre situazioni come epilessia, emicrania e dolore. Gli studi su bambini in età scolare e adolescenti riguardano principalmente l'insonnia da difficoltà cronica all'addormentamento e la sindrome della fase del sonno ritardato (DSPS).

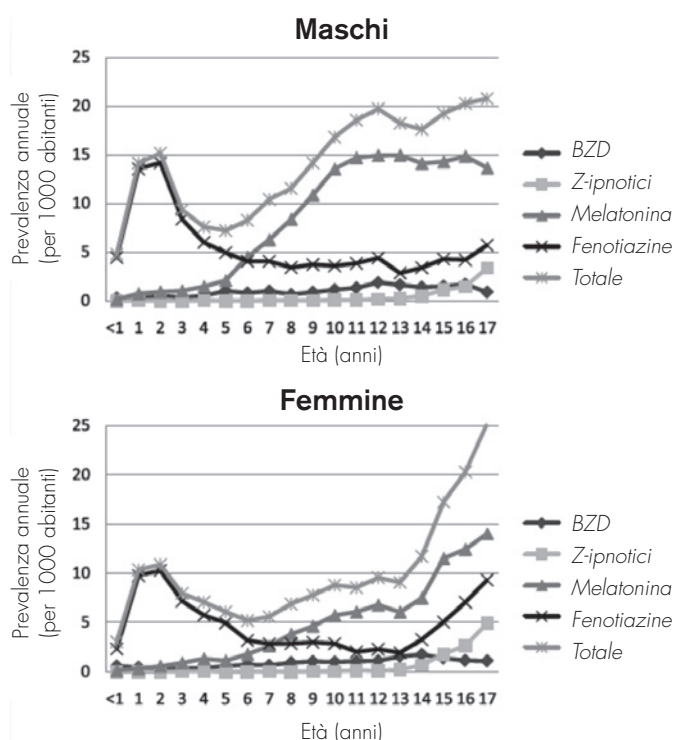
Un recente studio australiano mostra che il 56% dei pediatri prescrive melatonina principalmente ai bambini con disabilità dello sviluppo neurologico (NDD), tuttavia oltre la metà dei pediatri (54,5%) la prescrive per i bambini con uno sviluppo normale ².

Questi dati sono particolarmente rilevanti se messi a confronto con un altro interessante studio condotto in Norvegia, che dimostra come l'uso di induttori del sonno in età compresa tra 0 e 17 anni sia aumentato nel periodo 2004-2011 da 8,9 a 12,3 per 1000, soprattutto grazie al raddoppio dell'utilizzo di melatonina. Ancora più interessante è che il consumo di ipnotici è salito a 15 per 1000 nei bambini di 1-2 anni di età. Infine, gli autori riportano che la melatonina, durante l'anno solare considerato, è stata dispensata in maggiore quantità rispetto a tutte le altre molecole che inducono il sonno ³, come mostrato nei grafici riportati in Figura 2.

Il dosaggio varia in base all'età: nei lattanti la dose è compresa tra 0,5 e 5 mg, con una media di $2,1 \pm 1,0$ mg; nei bambini varia tra 1 e 10 mg, con una media di $3,5 \pm 1,5$ mg, mentre negli adolescenti si ricorre a dosaggi tra 2 e 12 mg, con una media di $5,3 \pm 2,4$ mg. La dose iniziale più comune è 3 mg ed

Figura 2.

Prevalenza annuale dei trattamenti prescritti per i disturbi del sonno nella fascia di età 0-17, divisa per genere.



è utilizzata nel 30% dei lattanti, nel 51% dei bambini e nel 44% degli adolescenti. Le maggiori evidenze di efficacia della melatonina riguardano le difficoltà di addormentamento nei soggetti con insonnia e nella DSPS, sindrome nella quale la melatonina si è mostrata più efficace quando somministrata 3-5 ore prima del crepuscolo e quindi della sua normale produzione fisiologica. Dagli studi, non sono state evidenziate differenze significative, in termini di vantaggi apportati, tra le formulazioni a rilascio prolungato e quelle classiche a rilascio immediato.

Un dato importante che emerge da studi con follow-up prolungati, anche fino a tre anni, riguarda la sostanziale assenza di effetti collaterali rilevanti attribuibili alla melatonina, che può essere considerata quindi una sostanza sicura.

LE NUOVE FRONTIERE DELL'IPOTERMIA PLUS: UTILIZZO DELLA MELATONINA IN NEONATI ASFITTICI

Uno degli aspetti più di frontiera riguarda l'uso supplementare della melatonina in neonati asfittici trattati con ipotermia. L'asfissia perinatale, infatti, intesa come una compromissione acuta o cronica dei normali scambi gassosi materno-fetali attraverso la placenta, comporta nel neonato un danno neuronale che s'instaura nel corso di giorni e settimane secondo molteplici meccanismi.

La melatonina rappresenta un buon alleato dell'ipotermia, poiché è in grado di contrastare sia la morte neuronale da eccitotossicità, grazie alle sue proprietà antiapoptotiche, che l'infiammazione e la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), in virtù delle sue proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Inoltre, sono state individuate anche delle proprietà neuroprotettive indirette, connesse all'azione della melatonina sul sistema immunitario, sulla frequenza respiratoria e sulla regolazione del dolore. Un recente studio ha confrontato i valori plasmatici di melatonina, superossido dismutasi (SOD) e ossido nitrico (NO) in neonati asfittici trattati con ipotermia semplice e in neonati asfittici trattati con ipotermia associata a melatonina (ipotermia plus), somministrata per via enterale per i primi cinque giorni di vita a una dose di 10 mg/kg⁴. A cinque giorni di vita, i neonati sottoposti a ipotermia plus mostravano mag-

giori valori di melatonina plasmatica e una maggiore riduzione dei livelli di NO rispetto alla popolazione di neonati sottoposti alla sola ipotermia. All'età di sei mesi, il gruppo di neonati trattati con ipotermia plus presentava un outcome neurologico più favorevole rispetto al gruppo di neonati trattati con la sola ipotermia.

La melatonina si è dimostrata essere un farmaco sicuro, e inoltre una sua assunzione regolare non determina soppressione della secrezione endogena dell'ormone da parte della ghiandola pineale.

Va sottolineato come si stiano maturando sempre più esperienze nel trattamento dei neonati asfittici nei reparti di terapia intensiva neonatale. Ciò che emerge è che, per ottenere un outcome ottimale, è fondamentale iniziare il trattamento ipotermico il più precocemente possibile.

LA MELATONINA NELLE DISABILITÀ NEUROEVOLUTIVE

Grande attenzione è rivolta all'impiego della melatonina nelle disabilità neuroevolutive (NDD). Queste disabilità colpiscono circa il 2% della popolazione e sono associate a disfunzioni cognitive, fisiche, sensoriali ed emozionali di vario grado. Nei bambini con NDD si riscontra più frequentemente, rispetto ai bambini con uno sviluppo regolare, la presenza di insonnia di origine multifattoriale che tende alla cronicizzazione⁵.

La diagnosi e il trattamento appropriato dei disordini del sonno nei bambini con NDD sono estremamente importanti, per le conseguenze sia sui bambini sia sulla loro famiglia. Purtroppo la loro gestione è resa ancora più difficile a causa dei deficit cognitivi e di linguaggio propri di questi bambini.

I rilievi di una review sistematica e di una meta-analisi su trial clinici randomizzati e controllati con placebo su bambini con NDD hanno dimostrato che, specialmente in bambini autistici, la melatonina esogena migliora il sonno, riducendo il tempo di addormentamento o aumentando il tempo totale di sonno (mantenimento del sonno ed efficienza del sonno) o entrambi. L'efficacia e la sicurezza della melatonina sono state valutate anche in bambini con condizioni cliniche diverse, quali sindrome di Angelman, di Rett, di Smith Magenis o con ADHD. In tutti gli studi non sono stati evidenziati effetti collaterali di rilievo.

Dai dati acquisiti, oggi è risaputo che piccole dosi di

melatonina (0,5 mg) possono risultare efficaci per alcuni bambini, tuttavia i benefici tendono a diminuire per dosaggi superiori a 6 mg. Uno dei vantaggi della melatonina è che, a differenza di farmaci ipnotici, come l'idrato di cloralio e le benzodiazepine, non modifica l'architettura del sonno.

LA MELATONINA NEL BAMBINO CON DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Un ambito particolarmente significativo nella pratica clinica pediatrica riguarda il trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico (ASD), nei quali è frequente la presenza di disturbi del sonno (intesi come minor durata totale del sonno e tempi più lunghi di addormentamento) che possono avere un impatto negativo sul comportamento diurno del bambino ⁶.

I genitori e i caregiver dei bambini con ASD dovrebbero ricevere un'appropriate educazione sull'igiene del sonno. Evidenze supportano una sovrapposizione di fattori neurobiologici e genetici alla base dei disturbi del sonno in bambini ai quali è stato diagnosticato ASD.

Uno dei meccanismi più studiati è la disregolazione del pathway della melatonina. Mutazioni dei geni che regolano la produzione di melatonina endogena sono stati implicati in alcuni casi di ASD. Tuttavia la relazione tra comorbidità dell'insonnia, livelli di melatonina e geni che regolano i livelli di melatonina endogena in ASD è complessa e richiede ulteriori studi.

Uno studio su 1518 bambini di età compresa tra 4 e 10 anni ha voluto, in particolare, determinare il numero di bambini con disturbi del sonno documentato attraverso questionari compilati da genitori e clinici. Il punteggio totale del questionario sulle abitudini del sonno dei bambini, ha evidenziato disturbi del sonno clinicamente significativi nel 71% dei casi. In circa la metà dei bambini ai quali è stato diagnosticato un disturbo del sonno, è stata prescritta una terapia e il farmaco più utilizzato è stata la melatonina ⁷.

La melatonina si è mostrata efficace nel ridurre la latenza del sonno, e può essere efficace nel trattamento di bambini con ASD ⁸. La maggior parte dei bambini con ASD risponde alla terapia con 1-3 mg di melatonina, somministrati 30 minuti prima di coricarsi. Un intervento crono-

biologico può portare a un miglioramento della qualità della vita dei bambini con ASD e della loro famiglia.

LA MELATONINA NEI DISTURBI DA TIC E NELLA SINDROME DI TOURETTE

La melatonina si è dimostrata utile anche nei disturbi da tic e nella sindrome di Tourette. La sindrome di Tourette è sempre più frequentemente riconosciuta come disordine neuropsichiatrico comune, generalmente diagnosticata nella prima infanzia ⁹. La prevalenza stimata varia tra l'1% e il 5,26%. Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di tic motori multipli e uno o più tic fonici, non necessariamente simultanei.

I disordini del sonno sono di frequente riscontro nei bambini e negli adolescenti che presentano disturbi da tic e sindrome di Tourette.

Il trattamento di prima linea raccomandato è l'intervento di tipo comportamentale, che include l'igiene del sonno e una terapia cognitivo-comportamentale. L'igiene del sonno include l'adozione di comportamenti da seguire prima di coricarsi, per favorire un sonno efficace e riposante, nonché di un orario predefinito e regolare sia per coricarsi che per il risveglio. Se dopo qualche settimana, sia l'igiene del sonno che la terapia cognitivo-comportamentale non danno risultati, dovrebbe essere consigliata la melatonina.

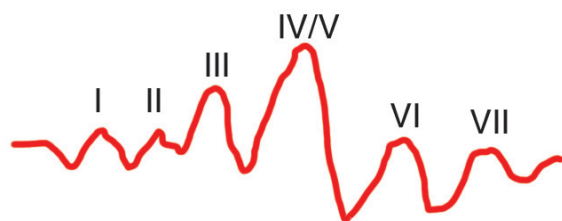
La melatonina è largamente utilizzata per i disturbi del sonno nella popolazione pediatrica e, negli ultimi anni, il suo utilizzo è in aumento anche nei bambini con ADHD ¹⁰. I dati raccolti sinora suggeriscono come questa sostanza rappresenti un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata dai pazienti pediatrici con disturbi cronici del sonno e con sindrome di Tourette.

EFFICACIA DELLA MELATONINA IN NEURORADIOLOGIA DEL NEONATO PRETERMINE

La melatonina, dunque, esercita un ruolo terapeutico in diverse affezioni ma non solo: in virtù dei suoi effetti sedativi e analgesici trova impiego anche in diverse altre situazioni. Ad esempio è utilizzata in procedure diagnostiche nelle quali è indispensabile una sedazione ai fini dell'espletamento della metodica di indagine. Un recente campo applicativo riguarda la diagnosi precoce dell'ipoacusia infantile, una condizione che nelle Unità di

Figura 3.

Potenziali evocati uditivi registrati a seguito di uno stimolo acustico.



onda I: nervo acustico
onda II: nuclei cocleari
onda III: complesso olivare superiore
onda IV: lemisco laterale
onda V: collicolo inferiore

cura intensiva neonatale si riscontra con un'incidenza di 1-2 casi ogni 200 bambini. Per l'individuazione precoce del disturbo, fondamentale per attuare strategie in grado di evitare deficit nello sviluppo del linguaggio, è necessario ricorrere a diagnosi strumentali, come la ricerca di potenziali evocati uditivi (ABR - Auditory Brainstem Responses), che derivano dalla registrazione dell'attività bioelettrica delle strutture neurali sottocorticali entro i primi 10 msec dopo applicazione di uno stimolo acustico adeguato (Fig. 3).

La difficoltà maggiore per i pazienti pediatrici è il dover praticare l'esame in sonno spontaneo, relativamente semplice da ottenere nei piccoli, ma più complicato soprattutto nella fascia di età compresa tra i 18 e i 72 mesi. Risulta interessante al proposito l'esperienza della UOSD di Chirurgia Protesica della Sordità Infantile dell'Ospedale Pediatrico Santobono di Napoli, dove, per facilitare il riposo nel corso dell'esame, è stato istituito un protocollo che ha previsto la somministrazione di 1 mg di melatonina 30 minuti prima del sonno notturno nel corso della settimana precedente l'esame, e 1 mg 30 minuti prima dell'esecuzione dello stesso. L'adozione di questo protocollo ha permesso di registrare una diminuzione di più del 40% degli esami ABR ripetuti per il risveglio del paziente, e una diminuzione di circa il 25% degli esami ABR che hanno richiesto una sedazione.

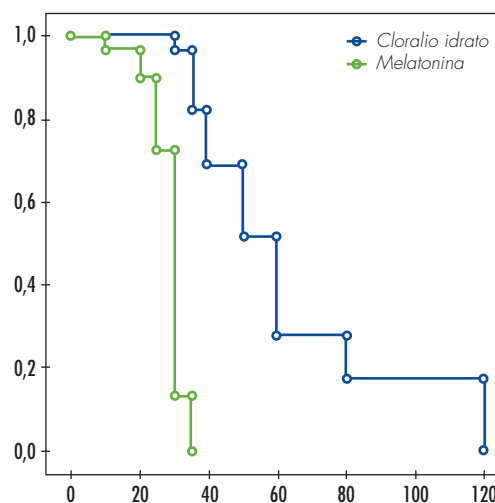
La melatonina si è dimostrata efficace anche in neuroradiologia nel neonato pretermine. Infatti, inducen-

do una sonnolenza naturale, può essere utilizzata nei bambini oltre che per il trattamento dei disturbi del sonno anche per indurre il sonno prima di un EEG o di una risonanza magnetica (MRI) ¹¹. Uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, condotto dal reparto di Neonatologia e Patologia Neonatale TIN dell'Ospedale Civile Spirito Santo di Pescara, ha coinvolto 58 neonati pretermine, che hanno ricevuto melatonina (n = 29) o cloralio idrato (n = 29) a scopo sedativo per effettuare esami di risonanza magnetica cerebrale (MRI). Come si può vedere dal grafico riportato in Figura 4, la metà dei bambini che hanno ricevuto melatonina sono risultati profondamente sedati in 20 minuti, contro 10 minuti dei bambini che hanno ricevuto cloralio idrato, quindi con un tempo di induzione significativamente maggiore (rispettivamente $25,1 \pm 10,51$, contro $12,93 \pm 4,12$ minuti, $p < 0,001$). Tuttavia il tempo di recupero è risultato significativamente minore nel gruppo trattato con melatonina ($2,24 \pm 3,42$ minuti, contro $37,41 \pm 29,23$ minuti, $p < 0,001$). La melatonina è dunque un'alternativa interessante per indurre il sonno in bambini da sottoporre a procedure

Figura 4.

Tempo di sedazione e di recupero a seguito della somministrazione di cloralio idrato o melatonina.

Kaplan Meier → tempo di sedazione + tempo di recupero



→ 72,7% sveglia a 60 min: gruppo cloralio
→ 86,2% sveglia a 30 min: gruppo melatonina ($p < 0,001$)

neuroradiologiche, in quanto ha il vantaggio di essere priva di effetti collaterali indesiderati.

ESPERIENZE D'USO DELLA MELATONINA IN ETÀ PEDIATRICA: IL PUNTO DI VISTA DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

L'utilizzo di melatonina non si limita certo ai setting ospedalieri o alle situazioni cliniche più complicate, ma trova una naturale collocazione nell'attività del Pediatra di Famiglia, specialmente in merito al trattamento dei disturbi del sonno, verso i quali è sempre più frequente la richiesta di intervento da parte di tali specialisti. Questa situazione è figlia del fatto che i bambini, in confronto alle decadi precedenti, dormono meno e peggio, e ciò determina effetti negativi evidenti nella vita di tutti i giorni. I dati, raccolti con strumenti di rilevazione diretta su genitori e pediatri (sondaggi e nuovi strumenti interattivi), confermano la rilevanza del problema e la generale incapacità nel gestirlo (Figg. 5 e 6). In particolare, gli aspetti principalmente evidenziati sono: una crescente diffusione dei disturbi del sonno, nuovi stili di vita che non promuovono il sonno, patologie correlate a un sonno insufficiente e l'utilizzo di rimedi non idonei. In un campione pediatrico di 1.121 bambini da 0 a 16 anni di età, si è ricorso all'uso della melatonina come rimedio per i disturbi del sonno in circa il 4,2% dei casi. Malgrado la melatonina sia ancora poco utilizzata, i genitori la considerano efficace nel 56,8% dei casi¹². Dal punto di vista del pediatra, da un sondaggio su 19 pediatri con una popolazione di circa 19.000 bambini (età compresa tra 0 e 16 anni), è emerso che il 64,8% considera che i disturbi del sonno siano rilevanti per la qualità della vita quotidiana.

La melatonina, nelle dosi consigliate, risulta essere una delle terapie più comunemente utilizzate dai pediatri in neonati, bambini e adolescenti con problemi di sonno. Ciò è frutto di caratteristiche farmacologiche particolarmente favorevoli che supportano la sua efficacia. Inoltre, si può affermare che la melatonina è sicura, in quanto dai risultati degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo, non si evidenziano rischi particolari per l'uomo. Emerge sempre di più l'importanza del ruolo attivo del

Figura 5.

Com'è il sonno del bambino (sondaggio sui genitori).

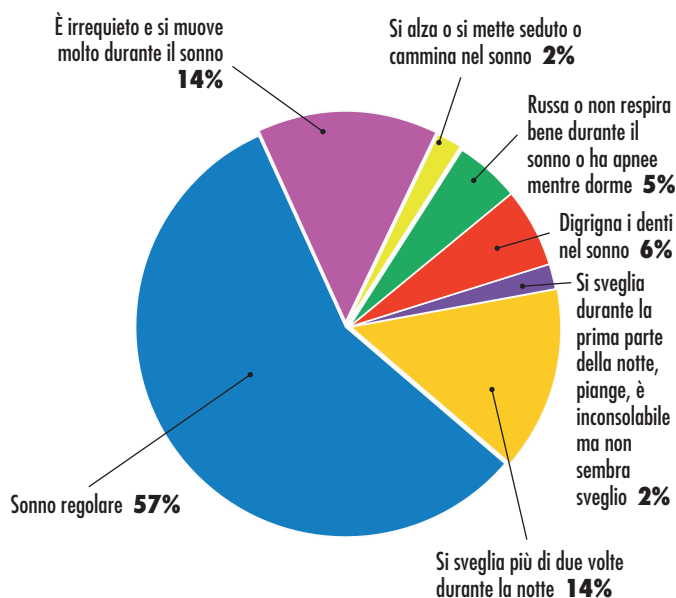
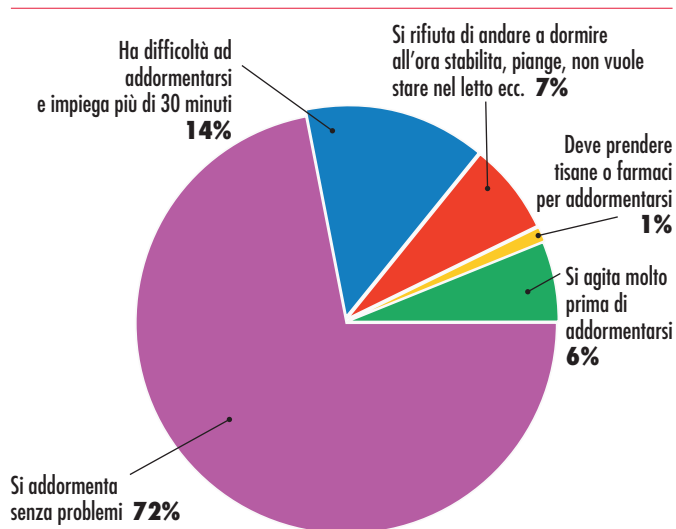


Figura 6.

Come si addormenta il bimbo (sondaggio sui genitori).



pediatra nell'identificazione del problema e nella sensibilizzazione dei genitori. Questo impegno può essere semplificato grazie a una nuova organizzazione territoriale più complessa e meglio coordinata (AFT-UUCP), che darà più spazio alla medicina di iniziativa, anche attraverso nuovi strumenti che permettono una maggiore interazione con le famiglie, nonché una connessione

più diretta e organizzata con i centri specializzati di riferimento: questo sarà utile sia per scopi educativi, sia per la gestione dei casi clinici.

Il caso della melatonina e il suo diffuso utilizzo nei pazienti pediatrici¹³ dà l'opportunità di discutere sulla questione della crescente necessità di quantificare e limitare gli eccipienti nelle formulazioni pediatriche, sulla base dei dati disponibili sulla loro sicurezza o tossicità. La tossicità degli eccipienti, infatti, può variare tra pazienti adulti e pediatrici, e anche all'interno di sottoinsiemi pediatrici, come per esempio per i neonati prematuri. L'introduzione di un qualsiasi eccipiente in medicina pediatrica richiede la valutazione di un rischio aggiuntivo. Per questo la *European Pediatric Formulation Initiative* (EuPFI) ha sviluppato un database su web (STEP - *Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics*), con l'obiettivo di archiviare e condividere dati tossicologici e di sicurezza, unendo sia dati clinici che non clinici sugli eccipienti. Questi dati possono essere utili per industria farmaceutica, farmacisti, medici, autorità regolatorie e per lo sviluppo di nuovi farmaci pediatrici (<http://www.eupfi.org>).

CONCLUSIONI

La melatonina è un ormone naturale, strutturalmente correlato alla serotonina. La melatonina è associata al controllo dei ritmi circadiani e la sua produzione è regolata dall'alternanza luce/buio.

Solitamente, in ambito terapeutico è utilizzata per due scopi: curare l'insonnia e trattare i disturbi di fase ritardata del sonno. Tuttavia le sue applicazioni sono molto più ampie in funzione delle peculiari attività immunomodulatrici, analgesiche, cronobiotiche e antiossidanti.

L'impiego in svariate affezioni in ambito pediatrico è corroborato da robuste evidenze e testimonianze la fiducia in questo preparato come utile e sicuro ausilio terapeutico, tanto da parte della classe pediatrica quanto della popolazione generale.

Bibliografia

¹ Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. *Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations*. Eur J Paed Neurol 2015;19:122-33.

BOX

Suggerimenti da dare ai genitori per aiutare il sonno del bambino.

- Mettete il bambino nella culla o nel lettino ancora sveglio.
- Dategli un oggetto per addormentarsi.
- Seguite degli orari regolari durante il giorno.
- Cercate di instaurare un rituale per l'addormentamento.
- Separate bene le attività che fa di giorno da quelle che fa la sera o la notte.
- Insegnategli che la notte è fatta per dormire.
- Scegliete insieme le cose da fare prima di andare a dormire (es. quale pigiama mettere, quale canzoncina ascoltare ecc.).
- Ricordate al bambino con un certo anticipo quando arriva l'ora di andare a dormire.
- Durante i pasti notturni, interagite meno possibile con il bambino.
- Incoraggiate il bambino ad addormentarsi da solo.

² Heussler H, Chan P, Price AM, et al. *Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey*. Sleep Med 2013;14:189-94.

³ Hartz I, Furu K, Bratlid T, et al. *Hypnotic drug use among 0-17 year olds during 2004-2011: a nationwide prescription database study*. Scand J Pub Health 2012;40:704-11

⁴ Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, et al. *Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study*. J Perinatol 2015;35:186-91.

⁵ Angriman M, Caravale B, Novelli L, et al. *Sleep in children with neurodevelopmental disabilities*. Neuropediatrics 2015;46:199-210.

⁶ Bruni O, Angriman M. *Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options*. Arch Ital Biol 2015;153:144-56.

⁷ Malow BA, Katz T, Reynolds AM, et al. *Sleep difficulties and medications in children with autism spectrum disorders: a registry study*. Pediatrics 2016;137:S98-S104.

⁸ Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, et al. *Pharmacotherapy of autism spectrum disorders*. Brain Dev 2013;35:119-27.

⁹ Rizzo R, Gulisano MG, Pellico A, et al. *Tourette syndrome and comorbid conditions: a spectrum of different severities and complexities*. J Child Neurol 2014;29:1383-9.

¹⁰ Bendz LM, Scates AC. *Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Ann Pharmacother 2012;44:185-91.

¹¹ Sury MR, Fairweather K. *The effect of melatonin on sedation of children undergoing magnetic resonance imaging*. Br J Anaesth 2006;97:220-5.

¹² Appleton RE, Gringras P. *Melatonin: helping to MEND impaired sleep*. Arch Dis Child 2013;98:216-7.

¹³ Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. *Clinical uses of melatonin in pediatrics*. Int J Pediatr 2011;2011:892624.