

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

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

Vaccinazioni e rinnovo ACN

Ambiente e salute infantile

**Linee guida per il trattamento
dell'epilessia**

Relazione EAP Meeting 2017

**Vaccino antirotavirus:
esperienza di un
Pediatra di Famiglia**



in questo numero

2
2017



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatr

2
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
Giuseppe 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** **Vaccinazioni e rinnovo della Convenzione**
Le sfide per il prossimo autunno
G. Chiamenti
-

attualità

- 3** **Ambiente e salute infantile**
Documento della FIMP presentato al G7 Ambiente 2017
-
- 11** **Linee Guida. Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica**

attività professionale

- 26** **XI Congresso Nazionale FIMP 2017**
-
- 27** **Relazione EAP Meeting maggio 2017**
S. del Torso
-
- 30** **Efficacia del vaccino antirotavirus sul territorio.**
Esperienza di un Pediatra di Famiglia
G. Bottaro
-



Giampiero Chiamenti

Presidente Nazionale FIMP



Vaccinazioni e rinnovo della Convenzione

Le sfide per il prossimo autunno

La Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) è soddisfatta per l'approvazione del Decreto sull'obbligo vaccinale, nonostante il dibattito politico abbia escluso alcune vaccinazioni importanti per l'infanzia. Dal Decreto attuativo che seguirà l'approvazione definitiva della legge ci aspettiamo chiare indicazioni per definire quale sarà il nuovo ruolo dei pediatri delle cure primarie rispetto alle problematiche organizzative per l'erogazione dei vaccini. Sarà necessario garantire supporto alle famiglie contestualizzando l'atto vaccinale nell'ambito del rapporto fiduciario con il pediatra e al fine di acquisire una corretta consapevolezza sulla sicurezza ed efficacia dei vaccini previsti da tutto il Calendario delle Vaccinazioni.

Nella discussione degli emendamenti alla legge sull'obbligo vaccinale sembra che ci siamo dimenticati che il Pediatra di Famiglia è la figura professionale che in Italia sviluppa e garantisce l'assistenza sanitaria a bambini e adolescenti in tutti i suoi aspetti, in particolare per tutto quanto attiene alla prevenzione e al mantenimento del buono stato di salute. La vaccinazione di un bambino è un atto sanitario che non può non far parte della professionalità del Pediatra di Famiglia che dei piccoli pazienti cura ogni aspetto di tipo sanitario e sociale e rappresenta il principale, e in molti casi esclusivo, riferimento per le famiglie che ogni giorno si rivolgono ai nostri studi per qualsiasi informazione, consiglio, cura e supporto in situazioni di difficoltà. Vaccinare non è solo fare una puntura, ma è un'attività che richiede competenze professionali, formazione continua, sensibilità, organizzazione, capacità relazionali, facilità di accesso, che le famiglie possono trovare solo nell'ambito delle cure primarie e dell'organizzazione capillare che i Pediatri di Famiglia offrono in Italia.

La vaccinazione non può essere demandata ad altre figure professionali che non possono mettere in campo quel rapporto diretto e fiduciario con le famiglie che rappresenta un fiore all'occhiello del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In Italia abbiamo negli anni garantito a ogni bambino il suo Pediatra di Famiglia, crediamo che i bambini abbiano il diritto di essere vaccinati dal loro pediatra e le famiglie di potersi rivolgere per questo allo specialista che hanno scelto per la salute dei loro figli.

Non dobbiamo disperdere le energie positive e reali che il nostro Paese può vantare e che deve avere il coraggio e la responsabilità di rivedere al fine di modernizzare il sistema vaccinale che ha dato negli anni passati risultati importanti ma che ora ha necessità di nuove energie e nuovi stimoli per realizzarsi pienamente nei suoi obiettivi. Ci auguriamo che finalmente anche l'ambito delle cure primarie pediatriche possa essere coinvolto nelle attività vaccinali attraverso una programmazione che deve essere avviata in ogni Regione e che riconosca nel Pediatra di Famiglia una figura di riferimento essenziale per fornire una corretta informazione, aumentare l'adesione alle vaccinazioni e raggiungere le coperture vaccinali previste.

I Pediatri di Famiglia sono pronti ad assumersi compiti e funzioni vaccinali nell'ambito dei loro accordi di

convenzione che dovranno transitare attraverso il rinnovo dell'Accordo Collettivo Nazionale (ACN) o di specifici accordi regionali.

Puntualizzato questo tema di grande attualità, la sfida più importante che ci aspetta rimane il rinnovo dell'Accordo Nazionale.

Da tempo sosteniamo che la valorizzazione contrattuale dell'assistenza sanitaria territoriale debba passare attraverso un nuovo atto d'indirizzo da parte del comitato di settore Regioni-Sanità, presupposto necessario per poter rivedere le bozze di ACN che ci sono state fino a ora sottoposte da SISAC e che abbiamo reputato non condivisibili.

A questo scopo insieme ai rappresentanti dei sindacati maggioritari dell'assistenza sanitaria territoriale (FIMMG e SUMAI ASSOPROF) abbiamo fatto un Comunicato Stampa congiunto, che nel suo punto cruciale recita:

"Siamo convinti che per un serio rilancio dell'assistenza territoriale, come minimum data set, si deve stabilire che il rinnovo contrattuale, in considerazione di quando disposto dall'ultima legge di stabilità, abbia un valore economico oltre che normativo. Non vorremmo che si stessero trovando distinguo legati più a schieramenti politici che alle reali necessità del Paese e del SSN. Ci aspettiamo che i Presidenti delle Regioni assumano finalmente una decisione chiara circa la volontà di ammodernare i loro servizi sanitari regionali e di conseguenza tutto il SSN, facendo delle cure primarie un progetto armonico, equamente diffuso e funzionante in tutta la nazione.

Le sfide che si prospettano su temi come la prevenzione, con in testa quella vaccinale, la gestione della

cronicità e della non autosufficienza, trovano soluzione tramite lo sviluppo della specialistica ambulatoriale convenzionata interna, della medicina generale e della pediatria di libera scelta attraverso una maggior disponibilità di personale di studio e di strumenti di diagnostica in una logica di medicina di prossimità, per una risposta più immediata e qualificata sia nella presa in carico delle patologie croniche, sia di quelle acute non complicate. Siamo già in ritardo, visto oltretutto l'evidente e preoccupante diminuzione dei medici dovuta a uno scarso ricambio generazionale. Incontriamo la politica e i cittadini per fare chiarezza sulle responsabilità di chi vuole marginalizzare il territorio per distruggere il SSN.

Se non arrivassero risposte immediate dalla Conferenza delle Regioni, liberi da obiettivi negoziali, ci occuperemo di informare i cittadini attraverso campagne di comunicazione per smascherare i veri responsabili del soffocamento dell'assistenza territoriale, utilizzando anche gli strumenti più tipici dell'azione sindacale (stato di agitazione e sciopero) per mostrare al Paese il nostro profondo e radicale contrasto".

La sfida in atto non rappresenta solo uno scontro per un adeguamento contrattuale, ma sta rilevandosi una priorità per il mantenimento della Medicina Convenzionata e conseguentemente del Sistema Sanitario Nazionale a cui FIMP non si vuole sottrarre convinta che, oltre alla difesa della nostra professione e del nostro ruolo, ci sia anche un valore molto alto nella difesa della salute dell'Infanzia e dell'Adolescenza a cui non ci siamo mai sottratti.

Nell'ambito del "G7 Ambiente"
la FIMP affida al Ministro Galletti
un documento con analisi
e proposte per la difesa della salute
dei bambini e degli adolescenti
in relazione ai fattori ambientali

Ambiente e salute infantile

Documento della FIMP presentato al G7 Ambiente 2017

Il Presidente della FIMP, nel contesto della manifestazione "Salviamo il Respiro della Terra" affidata nella gestione ad ANTER (un'Associazione con cui siamo in partnership scientifica che annovera oltre 200.000 cittadini e molte municipalità italiane a difesa delle problematiche ambientali) e inserita nel programma ufficiale del G7 sull'Ambiente previsto a Bologna dal 4 al 12 giugno, ha consegnato al Ministro dell'Ambiente Galletti un documento dal titolo *"Ambiente e salute infantile: dalla consapevolezza del rischio alle strategie per limitare i danni e costruire la salute futura dei bambini italiani"* elaborato dal Gruppo Ambiente della FIMP coordinato dalla dr.ssa Graziella Sapia.

Il Ministro ha apprezzato l'iniziativa e affermato che terrà conto del contributo civico e scientifico di FIMP anche in considerazione del fatto che sia stato elaborato da una categoria quotidianamente impegnata nella difesa della salute dei bambini e adolescenti, che sono il vero patrimonio del nostro futuro, ai quali è doveroso consegnare un pianeta salvaguardato dai rischi incombenti dovuti all'inquinamento ambientale e ai cambiamenti climatici di cui i modelli sociali e la stessa azione umana sono responsabili.

Data la consapevolezza del rischio incombente, per affermazione del Ministro, l'Italia perseguirà con determinazione il recente accordo firmato a Parigi a difesa dell'ambiente, rinforzando l'attenzione a interventi attinenti alle problematiche in oggetto.

Il documento, suffragato da voci bibliografiche, par-

te dalla *"Convenzione dei diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza"* approvata dall'Assemblea dell'ONU nel 1989 ratificata dall'Italia nel 1991 e sottolinea come dopo 26 anni la situazione dell'ambiente (terra, acqua e aria) sia andata progressivamente e rapidamente peggiorando per il progressivo accumulo di fattori nocivi dovuti all'inquinamento indoor e outdoor, a cui si sono associati i cambiamenti climatici, determinando un preoccupante aumento di patologia e degrado del Pianeta. Si calcola che il 25% degli adulti e il 33% dei bambini in età 0-5 anni sia affetto da patologie riconducibili a fattori ambientali e che 1 decesso su 4 nel mondo secondo dati OMS sia attribuibile al vivere o lavorare in ambienti malsani.

Le sostanze chimiche di sintesi derivanti da attività industriali e agricole, lo smaltimento dei rifiuti, le produzioni energetiche e le radiazioni elettromagnetiche sono fattori di rischio che nel loro insieme agiscono sugli adulti, quindi anche sui gameti, sul feto durante la gravidanza e sul bambino soprattutto nei primi anni di vita (come stanno ponendo all'attenzione gli studi sull'epigenetica) determinando patologie documentate a carico degli organi endocrini, apparati respiratorio e digestivo, patologie cardiovascolari, alterazioni dello sviluppo neuro-cognitivo-sensoriale e del metabolismo, basso peso alla nascita, rischio di aborto e prematurità e infine non ultimo aumento della cancerogenicità.

Particolarmente importanti sono le conseguenze dei pesticidi nel settore alimentare e dei particolati/pol-

veri sottili negli ambienti domestici, urbani e scolastici per la funzione respiratoria che possono aumentare in modo significativo e diffuso la patologia sub acuta, cronica e la cancerogenicità.

Rispetto a tutto questo FIMP propone delle *proprie* azioni virtuose e ne suggerisce altre al Sistema istituzionale. Le azioni proposte da FIMP ai propri associati tramite il Gruppo di lavoro *FIMP per l'Ambiente* sono:

- la diffusione della cultura sulla prevenzione dei rischi per la salute e per il rispetto dell'ambiente tramite un rapporto educativo sulle famiglie e su infanzia/adolescenza, incontri con la società civile, le amministrazioni, le scuole, i rapporti coi media e la firma di protocolli di intesa con enti e associazioni;
 - il monitoraggio della letteratura basata su evidenze scientifiche e le ricerche epidemiologiche osservazionali e la correlazione coi fattori di rischio per inquinanti ambientali rispetto alla patologia pediatrica;
 - la formazione dei professionisti della sanità, degli educatori e dei soggetti con responsabilità direttive o delle associazioni della Società civile;
 - la produzione di materiale informativo ed educativo.
- Le azioni che proponiamo invece alle Istituzioni di vario livello e agli enti operanti nel settore sono:
- il monitoraggio ambientale con rilevatori di varia tipologia dei fattori che possano avere effetti negativi sulla salute dell'infanzia e adolescenza;

- l'adeguamento dei "valori limite di riferimento" delle concentrazioni dei determinanti negativi per la salute presenti in aria, acqua e suolo secondo il *principio di precauzione*;
- la mappatura dei fattori di rischio ambientale per inquinanti negli edifici scolastici compresi i campi elettromagnetici;
- la pianificazione delle azioni di salvaguardia per mamma e bambino nei *primi 1000 giorni di vita* (dal concepimento al terzo anno);
- la promozione e realizzazione di campagne educative rivolte a bambini e adolescenti, genitori, educatori delle scuole e società civile in genere;
- la programmazione e il sostegno di interventi adatti a favorire l'utilizzo di energie rinnovabili;
- le iniziative adatte a favorire e incentivare modelli di *sviluppo eco-sostenibile*.

I Pediatri di Famiglia italiani e la nostra Federazione che li rappresenta ritengono che l'intervento sulle problematiche dei rischi per la salute legati all'inquinamento ambientale debbano diventare una priorità professionale e un impegno civico in nome e per conto dell'infanzia e dell'adolescenza italiana di cui lo Stato ci ha affidato la responsabilità *della cura e del prendersi cura* nell'ambito di un rapporto fiduciario e capillare su tutto il territorio del Paese.



Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) – Gruppo FIMP AMBIENTE

Ambiente e salute infantile: dalla consapevolezza del rischio alle strategie per limitare i danni e costruire la salute futura dei bambini italiani.

A 26 anni di distanza dalla ratifica della CRC¹ da parte dell'Italia, la sicurezza degli ambienti di vita dei bambini presenta numerose criticità. I punti cruciali risultano ancora una volta quelli già evidenziati durante la V^a Conferenza Interministeriale su ambiente e salute dell'OMS (2010) e sono rappresentati dall'inquinamento atmosferico outdoor (compreso il traffico automobilistico urbano), ed indoor, dall'esposizione ad agenti chimici e fisici nocivi a cui si aggiungono gli effetti dei cambiamenti climatici². La situazione che ci si trova a dover fronteggiare ha radici non molto lontane, infatti, nel giro di pochissime generazioni si è avuta l'immissione massiva nell'ambiente (aria, suolo, acqua) di sostanze chimiche di sintesi - testate solo in minima parte per i loro effetti sulla salute-derivanti in gran parte da attività industriali, agricole, produzione di energia, smaltimento di rifiuti tramite discariche e inceneritori etc. o da attività estrattive (metalli, petrolio, gas etc.), cui si aggiungono quelle provenienti da attività criminali o smaltimento illecito di rifiuti. La straordinaria espansione delle telecomunicazioni e del trasporto dell'energia a distanza ha saturato l'etere di radiazioni elettromagnetiche, altra forma di inquinamento non scevra da rischi per la salute umana. Già nel 2006 l'OMS stimava che il 25% di tutte le patologie negli adulti e oltre il 33% nei bambini sotto i 5 anni fosse attribuibile a fattori ambientali "evitabili" ed un più recente documento - sempre dell'OMS- stima che, a livello mondiale, circa 1 su 4 del totale delle morti sia attribuibile al vivere o al lavorare in ambienti malsani. Complessivamente in tutto il mondo ogni anno ci sarebbero 12,6 milioni di decessi attribuibili ad ambienti insalubri e 1,4 milioni di questi si verificherebbero in Europa.³ Queste cifre potrebbero essere ancora più elevate se i fenomeni fossero esaminati anche alla luce delle recenti acquisizioni nel campo dell'Epigenetica, la scienza che attesta l'enorme influenza che l'ambiente - inteso nella sua accezione più ampia come qualità dell'aria, dell'acqua, del suolo e quindi della catena alimentare- esercita sul genoma, influenzando in modo determinante la corretta espressione del DNA. Di questi tempi si sta assistendo ad un vero e proprio "paradosso del progresso" dal momento che sostanze tossiche e pericolose quali metalli pesanti, solventi, coloranti, diossine PCB, IPA etc. - spesso persistenti, lipofile e bioaccumulabili - penetrano nei nostri corpi attraverso aria, acqua, cibo, la stessa pelle e si accumulano a centinaia dentro di noi

¹ Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza, Approvata dall'Assemblea generale delle Nazioni Unite il 20 novembre 1989, ratificata dall'Italia con legge del 27 maggio 1991, n. 176

² La Dichiarazione di Parma su ambiente e salute. 2010
http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_717_allegato.pdf

³ An estimated 12.6 million deaths each year are attributable to unhealthy environments. WHO 2016.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/deaths-attributable-to-unhealthy-environments/en>

alterando le funzioni di organi e tessuti⁴. Più di 1000 sono le sostanze chimiche in grado di interferire sulla funzionalità del sistema endocrino (interferenti endocrini)⁵. Purtroppo queste sostanze possono anche passare dalla madre al feto attraverso la placenta, nel periodo più delicato della vita, potendo influire non solo sulla salute dell'età infantile, ma anche sulla comparsa di patologie nella vita adulta⁶ e sono inoltre in grado di interferire -attraverso modificazioni epigenetiche- con le stesse cellule gametiche comportando danni trans-generazionali come accade per le sostanze, già citate, che agiscono come "interferenti endocrini"⁷. Analizzando in particolare la vulnerabilità dell'età pediatrica nei confronti del rischio ambientale è evidente che i primi mille giorni (e più): da prima del concepimento, alla gravidanza e ai primi anni di vita sono un periodo particolarmente sensibile. E' in questa ristretta finestra temporale che l'ambiente esercita una profonda influenza sulla crescita, sullo sviluppo emozionale e sul potenziale cognitivo e di apprendimento del bambino. In particolare i rischi per la salute dovuti all'inquinamento ambientale in età pediatrica sono rappresentati da possibili alterazioni dell'epigenoma fetale⁸, dall'aumento dell'abortività spontanea e delle nascite premature,⁹ ¹⁰ delle malformazioni e delle alterazioni del neurosviluppo con incremento dei disturbi cognitivi e dello spettro autistico^{11,12}, riduzione dello sviluppo dell'apparato respiratorio¹³, aumento della prevalenza di sensibilizzazioni allergiche e asma¹⁴, cancerogenicità¹⁵, incremento delle patologie cardiovascolari¹⁶.

Come Pediatri di famiglia siamo testimoni dei danni sulla popolazione infantile legati alla contaminazione ambientale e alle variazioni del clima e riteniamo nostro compito prioritario porre l'accento sugli aspetti più rilevanti di questo fenomeno nel nostro paese. Il traffico automobilistico è significativamente aumentato negli ultimi 25 anni (nel 1991 circolavano in Italia 501 autovetture per 1000 abitanti, contro le 613 di oggi, che diventano 768 sommando anche i veicoli commerciali)¹⁷. In Italia le combustioni dei veicoli sono responsabili del 40%

⁴ Neel BA, Sargis RM The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes*. 2011 Jul;60 (7):1838-48

⁵ The Endocrine Disruption Exchange. TEDX List of Potential Endocrine Disruptors <http://endocrinedisruption.org/about-tedx/about>

⁶ Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. In utero exposure to carcinogens: Epigenetics, developmental disruption and consequences in later life. *Maturitas*. 2016 Apr;86:59-63

⁷ Del Pup L, Mantovani A, Cavaliere C, et al. Carcinogenetic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers (Review) *Oncol Rep*. 2016 Aug;36(2):603-12.

⁸ Joss-Moore, L.A. - Lane, R.H., "The developmental origins of adult disease", in *Current Opinion in Pediatrics*, 2009, n. 21, pp. 230-34.

⁹ Olsson D, Mogren I, Eneroth K, et al. Traffic pollution at the home address and pregnancy outcomes in Stockholm, Sweden. *BMJ Open*. 2015 Aug 14;5(8):e007034.

¹⁰ Hannam K, McNamee R, et al Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. *Scand J Work Environ Health*. 2014. Sep;40(5):518-30.

¹¹ Sunyer, J. et al., "Association between Traffic-Related Air Pollution in Schools and Cognitive Development in Primary School Children: A Prospective Cohort Study", in *PLOS Medicine*, 2015, doi: 10.1371/journal.pmed.1001792.

¹² Oudin A, Bråbäck L, Åström DO, et al. Association between neighbourhood air pollution concentrations and dispensed medication for psychiatric disorders in a large longitudinal cohort of Swedish children and adolescents. *BMJ open*, 2016;6(6), e010004.

¹³ Gauderman, W.J. - Vora, H. - McConnell, R. et al., "Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 of age: a cohort study", in *Lancet*, 2007, n. 369, pp. 571-577.

¹⁴ Clark, N.A. - Demers, P.A. - Catherine, J.K. et al., "Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma", in *Environmental Health Perspectives*, 2010, n. 118, pp. 284-290.

¹⁵ IARC Scientific Publication, n. 161: <http://www.iarc.fr/en/publications/books/sp161/index.php>.

¹⁶ Cesaroni, G. et al., "Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project", in *British Medical Journal*, 2014, n. 348, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7412>.

¹⁷ ACI annuario statistico 2016 <http://www.aci.it/laci/studi-e-ricerche/dati-e-statistiche/annuario-statistico/annuario-statistico-2016.html>

delle emissioni totali del PM10¹⁸. L'incremento del traffico, oltre a favorire l'incidentalità (nel 2014 in Italia sono morti per incidenti stradali 62 bambini di età inferiore ai 14), è nocivo per la salute dei bambini perché impedisce il movimento autonomo, con conseguente rischio di obesità¹⁹, e produce inquinamento atmosferico²⁰ ed acustico²¹.

L'ultimo rapporto "Air quality in Europe" mostra che per la cattiva qualità dell'aria e in particolare per i livelli di PM 2.5, Biossido di Azoto (NO₂), Ozono (O₃) l'Italia, anche nel 2013, detiene il triste primato nel continente europeo per morti premature: 86.510 in aumento rispetto al 2012 in cui erano 84.400²².

L'inquinamento dell'atmosfera influisce negativamente anche sulla qualità dell'aria interna agli edifici, perché i contaminanti atmosferici si sommano a quelli prodotti o immessi negli ambienti abitativi, aggravando ulteriormente le condizioni di vita dei bambini. Una particolare attenzione va posta a questo proposito agli edifici scolastici. Dal recente rapporto del network SINPHONIE, progetto di ricerca europeo che si occupa di queste tematiche, si evince che il 13% degli scolari è esposto a PM2.5 a concentrazioni superiori a 25 µg/m³ e più dell'85% a concentrazioni superiori a 10 µg/m³, che sono i valori raccomandati per limitare il rischio di effetti a lungo termine sulla funzione cardio-vascolare-respiratoria e la mortalità per cancro al polmone; circa il 25% è esposto a concentrazioni di benzene superiori a 5 µg/m³, valore guida per la gestione dell'eccesso di rischio per leucemia; più del 60% è esposto a formaldeide a concentrazioni superiori a 10 µg/m³²³. Secondo il CENSIS sono almeno 2000 le scuole italiane ancora a rischio a maggio 2016²⁴. La scarsa salubrità delle scuole italiane e la necessità di dare attuazione ai provvedimenti emanati dal Ministero della Salute e diffusi anche dal MIUR sono già state segnalate nei Rapporti del Gruppo di Lavoro per la Convenzione sui Diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza (Gruppo CRC)²⁵.

Altri esempi di criticità che meritano di essere segnalati sono:

- L'Italia è uno dei paesi con più alto consumo di pesticidi per ettaro di suolo agricolo: ogni anno, infatti, vengono utilizzate complessivamente circa 135.000 tonnellate di queste sostanze con una preoccupante contaminazione delle falde acquifere; l'ultimo Rapporto ISPRA sui pesticidi nelle acque dimostra un incremento del 20% della contaminazione in

¹⁸ Martuzzi M, Mitis F, Iavarone I et al. Health impact of PM10 and ozone in 13 Italian cities. World Health Organization – Regional Office for Europe. Copenhagen 2006.

<http://www.iss.it/epam/index.php?lang=1&id=381&tipo=29>

¹⁹ OKkio alla SALUTE: Sintesi dei risultati 2014. Vd.

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&p=dalministero&id=1899

²⁰ Commission of the European Communities. Green paper. Towards a new culture for urban mobility. Brussels,xxx COM(2007) 551 Draft (http://ec.europa.eu/transport/clean/green_paper_urban_transport/doc/2007_09_25_gp_urban_mobility_en.pdf)

²¹ G. Toffol. L'inquinamento acustico. G.Toffol, L. Todesco, L.Reali Inquinamento e salute dei bambini. 2017. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore.

²² European Environment Agency . Air quality in Europe — 2016 report <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016>

²³ SINPHONIE Final Report . Schools Indoor Pollution and Health Observatory Network in Europe - Final Report http://www.sinphonie.eu/sites/default/files/ExecutiveSummary/Italian_SINPHONIE%20Final%20report-Executive1_ITA%20def_FINAL.pdf

²⁴ CENSIS, Diario della transizione. http://www.censis.it/7?shadow_comunicato_stampa=120961

²⁵ 9° Rapporto di aggiornamento sul monitoraggio della Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza in Italia, anno 2015-2016. <http://www.gruppocrc.net/-pubblicazioni-del-gruppo-crc->

acque superficiali e profonde in cui sono state rinvenute ben 224 diverse molecole (erano 175 nel Rapporto precedente) e la presenza di 48 diverse sostanze in unico campione (erano 36 nel precedente Rapporto)²⁶.

- Il Progetto SENTIERI -Studio di mortalità dei residenti in siti inquinati italiani (SIN)- ha esaminato le statistiche di mortalità di 44 delle 57 aree da tempo identificate come “siti da bonificare” nel periodo 1995-2002 per un totale di 298 Comuni con 5,5 milioni di abitanti evidenziando eccesso di mortalità rispetto alle medie regionali. Dall’analisi risultano 10mila morti in più in otto anni rispetto al numero atteso considerando tutte le cause di morte. Considerando solo le malattie più chiaramente riconducibili al fatto di vivere vicino a impianti siderurgici e petrolchimici, raffinerie, inceneritori, discariche, porti, cave di amianto e miniere sarebbero ben 3.508 i decessi oltre l’atteso. Nei 23 Sin serviti da Registro Tumori l’incidenza di cancro risulta superiore del 9% negli uomini e del 7% nelle donne²⁷.
- Preoccupante è anche la contaminazione delle falde acquifere da composti perfluoroalchilici (vedi l’ esempio del Veneto che interessa oltre 350.00 persone in circa 50 comuni di 4 province venete)²⁸, dalla presenza di arsenico nelle acque del centro Italia,²⁹ o di solventi, tetracloroetilene e composti alogenati nella piana fiorentina³⁰.
- Fonte non trascurabile di rischi è la gestione non corretta dei rifiuti; non giova certo alla salute vivere in prossimità di discariche e inceneritori^{31,32}. Lo studio MONITER -condotto sulla popolazione residente entro 4 km dagli inceneritori della regione Emilia Romagna- ha dimostrato un aumento del rischio statisticamente significativo del 75% di nascite pre-termine (dato coerente con precedenti studi in vitro sull’esposizione a diossine) e del 44% di abortività spontanea³³.

L’elenco delle criticità ambientali nel nostro paese potrebbe continuare ancora a lungo, ma gli esempi sopra riportati, anche se non esaustivi, sono sufficienti a motivare una profonda riflessione sulla gravità del fenomeno nel suo insieme.

Come pediatri di Famiglia ci teniamo a rimarcare che purtroppo è ancora una volta l’infanzia a pagare il prezzo più alto ed è cronaca quotidiana ciò che si verifica nella Terra dei Fuochi o a Taranto. A Taranto si registra un aumento del 21% della mortalità per tutte le cause e del 54% nella incidenza del cancro nei bambini da 0 a 14 anni ed anche nella Terra dei Fuochi un

²⁶ ISPRA. Rapporto nazionale pesticidi nelle acque. Edizione 2016 http://www.isprambiente.gov.it/files/pubblicazioni/rapporti/rapporto-244/Rapporto_244_2016.pdf

²⁷ Pirastu R, Comba P SENTIERI Project analyzed mortality of 5.5 million Italians in polluted sites. Epidemiol Prev. 2011 Sep-Dec;35(5-6 Suppl 2):108-9.

²⁸ Agenzia Regionale per la Protezione dell’ Ambiente Veneto (ARPA). Contaminazione diffusa da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nel Veneto http://www.arpa.veneto.it/temi-ambientali/acqua/file-e-allegati/documenti/acque-interne/pfas/Poster_PFAS.pdf

²⁹ Istituto Superiore di Sanità. Acque potabili, il punto sull’ arsenico. <http://www.iss.it/pres/index.php?id=1331&tipo=6&lang=1>

³⁰ Agenzia Regionale per la Protezione dell’ Ambiente Toscana (ARPAT) Qualità delle acque sotterranee

<http://www.arpat.toscana.it/datiemappe/dati/qualita-delle-acque-sotterranee-anno-2014>

³¹ Position Paper ISDE Italia La gestione sostenibile dei rifiuti solidi urbani 12 Agosto 2015 <http://www.isde.it/wp-content/uploads/2014/02/2015-08-12-Position-Paper-RIFIUTI-finale.pdf>

³² G.Primavera La gestione dei rifiuti. In G.Toffol, L. Todesco, L.Reali Inquinamento e salute dei bambini. 2017. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore.

³³ Candela S, Bonvicini L, Ranzi A, et al. Exposure to emissions from municipal solid waste incinerators and miscarriages: a multisite study of the MONITER Project. Environment international 2015;78:51-60.

F.I.M.P. Federazione Italiana Medici Pediatri, Via Parigi 11 scala A int. 105, 00185 ROMA

recente Rapporto dell'ISS attesta: "Per quanto riguarda la salute infantile è emerso un quadro di criticità meritevole di attenzione, in particolare si sono rilevati eccessi nel numero di bambini ricoverati nel primo anno di vita per tutti i tumori, e, in entrambe le province, eccessi di tumori del sistema nervoso centrale nel primo anno di vita e nella fascia di età 0-14 anni."³⁴ Appare paradossale, inoltre, che -in una società così attenta all'economia e alla finanza- non vengano tenuti in considerazione i costi sociali e sanitari dell'inquinamento che pure oggi possono essere dettagliatamente valutati. Si tratta di costi che non vengono mai conteggiati quando si procede con insediamenti produttivi/industriali/grandi opere e che pure ricadono pesantemente su tutta la società. Sono dati che in Italia vengono trascurati dalle Istituzioni preposte a difesa della salute e che se tenuti in considerazione porterebbero ad un risparmio vantaggioso in termini sia economici sia di anni di vita perduti per morte prematura o vissuti in condizioni di disabilità. Gioverebbe molto al paese che le Istituzioni prestassero attenzione agli esempi ricavabili da indagini condotte in altri paesi. Secondo stime europee il risparmio derivante dalla riduzione dell'inquinamento dovuto solo ai principali interferenti endocrini sarebbe di centinaia di miliardi di euro all'anno che attualmente vengono spesi per condizioni di malattia, disfunzioni e disabilità^{35,36}.

Per tutto quanto detto sopra, e come "avvocati" della salute dei bambini i pediatri di Famiglia si sentono in dovere di fare alcune raccomandazioni alle Istituzioni Italiane preposte al controllo e alla protezione della qualità dell'ambiente in merito ad alcune delle azioni da intraprendere nell'immediato futuro per la salvaguardia della salute dei bambini italiani:

- Mettere in atto interventi di monitoraggio costante, integrato e sistematico degli effetti negativi sulla salute del bambino causati dall'inquinamento ambientale.
- Adeguare alla particolare vulnerabilità dell'età pediatrica i valori di riferimento per i limiti alle concentrazioni in aria, acqua e suolo dei singoli inquinanti o di loro miscele (indice combinato di rischio ambientale), applicando sempre per l'infanzia il "principio di precauzione".
- Rafforzare con atti concreti l'attenzione ai primi 1000 giorni di vita del bambino (dal concepimento ai primi anni).
- Provvedere in tempi brevi alla mappatura degli edifici scolastici per identificare quelli che presentano condizioni di inquinamento dell'ambiente interno da cui può derivare un rischio per la salute degli allievi che ci soggiornano, prestando anche attenzione alla possibile presenza di campi elettromagnetici indotti dalle reti wireless.

³⁴ Musmeci L, Comba P, Fazzo L et al. Aggiornamento dello studio SENTIERI Istituto Superiore di Sanità http://www.iss.it/binary/pres/cont/Terra_dei_Fuochi_AGGIORNAMENTO_SENTIERI.pdf

³⁵ Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015, 100.4: 1245-1255.

³⁶ Hunt PA, Sathyanarayana S, Fowler PA, et al. (2016). Female reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 101(4), 1562-1570.

- Promuovere e incentivare interventi educativi rivolti ai bambini e ai loro genitori sulla salvaguardia dell'ambiente e sulla scelta consapevole di alimenti, giocattoli, prodotti per la igiene domestica, per la disinfestazione e quant'altro possa rappresentare un rischio per la salute dei bambini.
- Favorire e incentivare l'utilizzo di energie rinnovabili e promuovere politiche di sviluppo ecosostenibile.

In conclusione si vuole porre l'accento sul fatto che in Italia la pediatria di famiglia garantisce interventi di cura e prevenzione su tutta la popolazione pediatrica e che questo modello assistenziale unico in Europa e nel mondo garantisce un rapporto di fiducia con i genitori continuativo per tutta l'età evolutiva. Il Pediatra di Famiglia è un osservatore privilegiato delle condizioni di vita del bambino, della sua famiglia e dell'ambiente che li circonda. Può essere pertanto un osservatore attento e una "sentinella" per rilevare possibili segnali di allarme per la salute correlati all'inquinamento ambientale.

Per questo la Federazione Italiana Medici Pediatri si propone:

- come punto di riferimento per la diffusione del rispetto per l'ambiente e per la prevenzione dei rischi per la salute dovuti all'inquinamento, non solo tramite il rapporto educativo diretto nei confronti delle famiglie, ma anche con azioni di educazione dirette alla popolazione (in incontri con la società civile, nelle scuole e tramite i media) grazie anche a protocolli di intesa con altre Associazioni ed Enti.
- come partner attivo per ricerche epidemiologiche di tipo osservazionale prospettico per la rilevazione dei danni alla salute dei bambini dovuti a inquinanti (ricerche che in Italia attualmente sono scarse, puntiformi e non sistematiche).
- come parte attiva nella formazione pre e post titolo professionalizzante dei pediatri, dei professionisti della salute e degli operatori sanitari in genere.

Con l'obiettivo di preparare l'intera categoria a questi compiti all'interno della Fimp è stato creato il gruppo FIMP AMBIENTE attivo nella progettazione e realizzazione di percorsi formativi per pediatri e altri professionisti della salute, di materiale educativo per le famiglie per la sensibilizzazione ai rischi ambientali e la condivisione con i genitori di buone pratiche ambientali finalizzate a salvaguardare la salute dei bambini italiani.

Bologna 9-6-2017

Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

Il presidente

Giampietro Chiamenti



F.I.M.P. Federazione Italiana Medici Pediatri, Via Parigi 11 scala A int. 105, 00185 ROMA

Pubblichiamo una sintesi
delle Linee Guida per
**“Il trattamento dell’epilessia
in età pediatrica”** di utilità pratica
nella gestione del bambino
con epilessia da parte
del Pediatra di Famiglia.

Il testo integrale delle Linee Guida
è reperibile nel sito della FIMP:
www.fimp.pro,
nella sezione Linee Guida

Linee Guida Il trattamento dell’epilessia in età pediatrica



SINPIA
Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza



GRUPPO DI LAVORO

Responsabile del Progetto: Guerrini R. (AOU Meyer)

Comitato Promotore: Costantino A., Dalla Bernardina B., (SINPIA), Guerrini R. (SINPIA - AOU Meyer)

Coordinamento Dei Lavori: De Masi S., Rosati A. (AOU Meyer)

Segreteria Scientifica: Biermann K.P., De Masi S., Ilvento L., Rosati A. (AOU Meyer)

Esperti Documentalisti: Piazzini T. (Biblioteca Biomedica, Università di Firenze), Pistotti V. (IRCCS Mario Negri)

Organizzazione Tecnica: Salomoni E. (AOU Meyer)

PANEL MULTIDISCIPLINARE DEGLI ESPERTI

Società Scientifiche

Federazione Italiana Epilessie: Cervellione R. (Presidente), Borroni S. (Delegata), Sofia F. (Delegata)

Federazione Italiana Medici Pediatr: Chiamenti G. (Presidente), Flori V. (Delegato), Guarnieri M. (Delegata)

Società Italiana di Farmacologia: Mugelli A. (Presidente Eletto), Corradetti R. (Delegato), Desaphy J.F. (Delegato), De Sarro GB. (Delegato), Simonato M. (Delegato), Spina E. (Delegato)

Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza: Ruggieri M.P. (Presidente), Pepe G. (Delegato)

Società Italiana di Medicina di Emergenza e Urgenza Pediatrica: Lubrano R. (Presidente)

Società Italiana di Neurologia: Provinciali L. (Presidente), Aguglia U. (Delegato)

Società Italiana di Neurologia Pediatrica: Falsaperla R. (Presidente), Belcastro V. (Delegato)

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza: Costantino A. (Presidente), Dalla Bernardina B. (Past President), Guerrini R. (Coordinatore Sezione di "Neurologia")

Società Italiana di Pediatria: Da Dalt L. (Consigliere), Vitali Rosati G. (Presidente Regionale Toscana)

Associazioni Laiche

Associazione Italiana Contro l'Epilessia: Pesce GB. (Presidente), Albini L. (Rappresentante Delegata)

Associazioni di Pazienti

Associazione Italiana Sindrome di Dravet Onlus: Brambilla I. (Presidente)

CDKL5 Insieme verso la cura Onlus: Fumagalli O. (Presidente), Pasqualetto U. (Delegato)

Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus: Squillante F. (Presidente)

ESPERTI INDIPENDENTI

Biermann K.P. (Infermiere, AOU Meyer, Firenze)

Bottini G. (Neuropsicologa, Università di Pavia)

Darra F. (Neuropsichiatra Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata, Verona)

De Masi S. (Epidemiologo, AOU Meyer, Firenze)

Di Simone L. (Farmacista, AOU Meyer, Firenze)

Ferrari A.R. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Stella Maris)

Fontana E. (Neuropsichiatra Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata, Verona)

Fusco L. (Neurologa, IRCCS Bambino Gesù, Roma)

Granata T. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Besta, Milano)

Lucenteforte E. (Biostatistico, Neurofarba, Firenze)

Ragona F. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Besta, Milano)

Resti M. (Pediatra, AOU Meyer, Firenze)

Rosati A. (Neurologa, AOU Meyer, Firenze)

Scarpa P. (Neuropsicologa, Centro di Neuropsicologia Cognitiva, ASST Niguarda, Milano)

Sicca F. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Stella Maris)

Specchio N. (Neurologo, IRCCS Bambino Gesù, Roma)

Tassi L. (Neurologa, Ospedale Niguarda, Milano)

Veggiotti P. (Neuropsichiatra Infantile, IRCCS Mondino, Pavia)

Vigevano F. (Neurologo, IRCCS Bambino Gesù, Roma)

ANALISI E VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA

Biermann K.P.¹, Caputo D.², De Masi S.¹, Doccini V.³, Ferrari A.R.⁴, Fontana E.², Granata T.⁵, Ilvento L.³, Matricardi S.⁵, Mingarelli A.², Montomoli M.³, Pellacani S.⁴, Pontrelli G.⁶, Pugi A.¹, Rizzi R.³, Ronzano N.⁴, Rosati A.³, Serino D.⁶, Sicca F.⁴, Specchio N.⁶, Valvo G.⁴

¹ Clinical Trial Office, AOU Meyer, Firenze; ² Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata, Verona; ³ Centro di Eccellenza in Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze; ⁴ Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris - Calambrone (PI);

⁵ Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Besta, Milano; ⁶ Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Bambino Gesù, Roma

REVISORI ESTERNI

Addis A. (Farmacologo, Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio)

Avanzini G. (Primario emerito dell'Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" di Milano; Past President International League Against Epilepsy)

Il testo dei revisori esterni è disponibile al seguente indirizzo: <http://www.sinpia.eu/lineeguida/index/get/last>
<http://www.meyer.it/index.php/didattica-e-formazione/documenti/2285-linee-guida-epilessia>

PRESENTAZIONE

Il trattamento delle epilessie in età pediatrica ha implicazioni particolarmente complesse ed è gravato da un ampio margine di arbitrarietà che ha origini multiple. Un primo elemento di grande complessità risiede nella eterogeneità etiologica delle epilessie con esordio infantile e nella varietà delle forme sindromiche, talvolta molto rare, di diversa gravità e con profili evolutivi spesso imprevedibili. A questa complessità intrinseca si possono sovrapporre difficoltà da parte di chi deve studiare il bambino con epilessia nel disporre di tutti i mezzi necessari per approfondire e concentrare in breve tempo gli elementi su cui si fonda il processo decisionale terapeutico. Un secondo elemento di complessità deriva dalla bassa specificità dei trattamenti disponibili. Non solo per la maggioranza dei farmaci il meccanismo di azione rimane scarsamente o per nulla conosciuto, spesso tanto quanto lo è il meccanismo alla base del processo epilettogeno del malato, ma non vi è nemmeno evidenza sul profilo di efficacia nella specifica condizione che si vuole trattare. Le cause di questa situazione risiedono non solo nella eterogeneità di cui si è parlato sopra, ma anche nella macchinosità dell'iter che conduce alla autorizzazione e introduzione sul mercato di molecole ad azione antiepilettica. Storicamente, gli studi di efficacia e autorizzativi sono stati inizialmente condotti sugli adulti e solo successivamente, e non sistematicamente, su soggetti in età pediatrica. Alternativamente il giudizio di efficacia nel bambino è prodotto, in modo assai indiretto, tramite un processo deduttivo derivante da studi sugli adulti, inevitabilmente condotti su popolazioni con forme di epilessia scarsamente paragonabili a quelle tipiche dell'età infantile. Sebbene gli organi regolatori abbiano negli ultimi anni recepito queste gravi limitazioni e lavorato per ridurne le conseguenze, l'iter che conduce dalle fasi preliminari di individuazione di nuove molecole di interesse alla loro disponibilità in ambito pediatrico resta lungo e incerto e dipende da un numero elevato di fattori sui quali non necessariamente è possibile agire in modo efficace. Purtroppo, sullo sfondo restano molti passaggi limitanti, alcuni dei quali inconcepibili per chi è dalla parte del paziente o per chi opera in un sistema sanitario come il nostro che pone la cura dei soggetti più vulnerabili al centro della propria ragion d'essere. Basti pensare allo scarso interesse all'iniziativa industriale derivante dal ridotto ritorno economico per i farmaci approvati sui bambini, derivante dal ridotto numero di pazienti pediatrici, alla necessità di studiare bambini di diverse fasce di età (frazionando quindi ulteriormente il campione), a quella di preparare formulazioni dei farmaci appropriate per i bambini che non possono inghiottire compresse, alla difficoltà di reclutare i pazienti per trial farmacologici attraverso il consenso informato dei genitori, alla expertise non sempre sufficiente dei comitati etici in ambito pediatrico.

Proprio per tentare di circoscrivere le conseguenze negative di queste limitazioni e l'eccesso di soggettività della scelta terapeutica che ne può derivare, non sono mancate iniziative di gruppi di esperti che in vari paesi hanno tentato di raccogliere in modo sistematico evidenze o semplici esperienze, formulando 'raccomandazioni' o vere e proprie 'linee guida'. Vi è una differenza sostanziale però fra 'raccomandazioni' e 'linee guida'. Le prime sono basate su opinioni secondo un processo variamente documentato e spesso totalmente soggettivo, influenzato dalla propria esperienza personale e magari dalla pressione che la massa critica di informazioni non controllate, anche solo pubblicitarie, possono determinare, le seconde sono il frutto di un processo di validazione e classificazione del livello di evidenza, formulato dopo una analisi qualitativa e quantitativa di tutta la letteratura disponibile, finalizzato ad aiutare i clinici nel reperire in modo rapido tutte le informazioni reperibili per affrontare in modo documentato il processo decisionale o, almeno, a essere consapevoli che una vera evidenza per una determinata forma di epilessia o per un determinato farmaco non esiste e che la scelta sarà solo basata sulla propria esperienza o intuizione, secondo 'scienza e coscienza'. Le sole linee guida che hanno incluso in modo sistematico il trattamento della epilessia pediatrica sono quelle prodotte nel 2012 dal National Institute for Health and Care Excellence 'NICE', nel Regno Unito. Poiché la metodologia seguita per elaborare quelle linee guida ha seguito un processo standardizzato e ripetibile e la realtà sanitaria clinico-assistenziale di quell'area geografica non è molto differente da quella italiana, dopo averne analizzato criticamente nel dettaglio i contenuti specifici,

abbiamo utilizzato quanto prodotto dal NICE come base di evidenza per un aggiornamento che ha incluso la letteratura comparsa nel triennio successivo e le istanze più specifiche della nostra cultura e prassi nazionale in ambito di epilessia pediatrica. Questo sforzo è stato possibile grazie al contributo dei rappresentanti delle principali Società Scientifiche che, avendo un interesse nello studio delle epilessie, hanno accettato di partecipare all'iniziativa, delle principali Associazioni Laiche del mondo dell'epilessia e di vari esperti indipendenti di grande profilo scientifico, operanti all'interno di realtà istituzionali storicamente molto dedicate alla cura delle epilessie pediatriche. Con questo sforzo collettivo speriamo di avere fornito a tutti gli operatori del settore e ai pazienti un riferimento di facile consultazione che possa contribuire a ridurre il margine di arbitrarietà che inevitabilmente, in assenza di informazione sistematizzata, può condizionare l'operato o il giudizio di ognuno in questo ambito.

Renzo Guerrini

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)

1.1 DEFINIZIONI DI CRISI EPILETTICA ED EPILESSIA

Una **crisi epilettica** consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a un'attività neuronale anomala, eccessiva e sincronizzata a livello cerebrale ¹.

Le crisi epilettiche si dividono in "provocate" e "non provocate" e, solo in quest'ultimo caso, il ripetersi delle stesse in presenza di una persistente predisposizione, definisce la condizione di epilessia.

Il rischio di una seconda crisi dopo una prima crisi non provocata oscilla tra il 40 e il 52% e, nel caso di due crisi epilettiche non febbrili non provocate, la probabilità entro 4 anni di avere un'altra crisi sale al 73%, con un intervallo di confidenza al 95% del 60-90% ^{2,3}.

La recente definizione di epilessia dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE), adottata dal seguente documento ma non necessariamente condivisa da tutti i membri del *panel*, sostituisce il precedente termine di "disturbo" cerebrale con "malattia" e tiene conto del limite temporale tra una crisi e l'altra ¹.

La diagnosi di **epilessia** è quindi definita da una delle seguenti condizioni ¹:

- 1) almeno due crisi non provocate o riflesse verificatesi a > 24 h di distanza;
- 2) una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;
- 3) diagnosi di una sindrome epilettica.

1.2. Aspetti clinici

La diagnosi di epilessia è soprattutto una diagnosi clinica, basata sulla descrizione degli eventi prima, durante e dopo la crisi, secondo quanto riportato dalla persona stessa e/o da chi era presente. La semeiologia clinica di una crisi dipende da numerosi fattori: l'area cerebrale coinvolta, la modalità di diffusione dell'attività neuronale anomala, le cause dell'epilessia e l'età dell'individuo.

L'elettroencefalogramma (EEG), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC) cerebrali rappresentano le metodiche strumentali fondamentali nell'inquadramento diagnostico.

Le sindromi epilettiche sono distinte entità elettro-cliniche e implicano differenti trattamenti e prognosi. Una sindrome elettro-clinica è definita in base all'età d'esordio, tipo di crisi, *pattern* elettroencefalografici, reperti neuro-radiologici e alle eventuali comorbidità, come ad esempio la disabilità intellettiva e/o limitazioni motorie ⁴. La sindrome elettro-clinica descrive una specifica modalità di presentazione che può spesso avere cause differenti, può essere età dipendente ed evolvere da una forma a un'altra. Le encefalopatie epilettiche rappresentano sindromi elettro-cliniche in cui il ripetersi delle crisi, le anomalie elettriche intercritiche, nonché la causa sottostante contribuiscono sia al persistere delle crisi sia al peggioramento cognitivo-comportamentale. Le encefalopatie epilettiche, pur potendo presentarsi a qualsiasi età, hanno il loro esordio soprattutto nell'età infantile.

La classificazione dell'epilessia tiene conto del tipo di crisi epilettiche (crisi focali, crisi generalizzate e crisi non classificabili) e della e condizioni soggiacenti che possono essere diverse in relazione all'età.

In base all'etiologia, l'epilessia è inoltre classificabile in: genetica, strutturale, metabolica, immune, infettiva e da causa sconosciuta ⁴.

Una corretta diagnosi circa il tipo di crisi, la sindrome elettro-clinica e l'etiologia è di fondamentale importanza nella scelta del trattamento.

In un terzo delle epilessie, la diagnosi specifica in termini di entità sindromica o etiologia rimane non nota. In questi casi, la scelta del trattamento può risultare più difficile, soprattutto se si tiene conto della possibilità di peggioramento delle crisi da parte di alcuni farmaci antiepilettici.

La maggior parte delle epilessie con esordio in età pediatrica può essere suddivisa in quattro principali gruppi etiologici e prognostici, la cui rapida identificazione influenza la scelta del trattamento ⁵.

Il primo gruppo include le **epilessie focali idiopatiche (benigne o "self-limited")** (20-30% dei soggetti) in cui la guarigione avviene spontaneamente nei primi anni e il trattamento antiepilettico può essere spesso evitato. Il secondo gruppo è rappresentato dalle **"epilessie farmacodipendenti"** (30% dei soggetti), quali ad esempio l'epilessia con crisi di assenza del bambino, nelle quali il controllo clinico può essere facilmente ottenuto e la guarigione spontanea si verifica dopo alcuni anni. Il terzo gruppo è quello delle cosiddette **"epilessie farmacoresistenti"** (circa 20% dei soggetti) in cui le crisi persistono in presenza di una poli-terapia con farmaci appropriati. In questo gruppo sono incluse le encefalopatie epilettiche (ad es. sindrome di West, sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut) e alcune delle epilessie focali sintomatiche dell'infanzia

(ad es. malformazioni dello sviluppo corticale, ecc.). L'armamentario farmacologico per il trattamento dell'epilessia include farmaci di prima generazione: acido valproico (VPA), carbamazepina (CBZ), clobazam (CLB), etosuccimide (ETS), fenitoina (PHT), fenobarbitale (PB), primidone (PRI) e sultiame (STM); di seconda generazione: felbamato (FBM), gabapentin (GPT), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), pregabalin (PGB), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrin (GVG), zonisamide (ZNS); e di terza generazione: eslicarbazepina acetato (ESL), lacosamide (LCS), perampanel (PER), retigabina (RTG), rufinamide (RUF), e stiripentolo (STP) ⁶.

La maggior parte dei farmaci di seconda e terza generazione è autorizzata per il solo trattamento dell'epilessia in età adulta, e quindi utilizzata in *off-label* e in *add-on* in età pediatrica, sulla base di deboli evidenze di efficacia in individui generalmente di età superiore ai 12 anni ⁷.

Nonostante il numero crescente di antiepilettici disponibili negli ultimi 20 anni, la percentuale di epilessie farmacoresistenti non si è modificata ⁷. Circa il 20% dei soggetti con epilessia continua, infatti, a presentare crisi nonostante una mono- e poli-terapia ⁸.

Una scelta inappropriata di un farmaco, conseguente a una diagnosi errata o alla mancanza di indicazione per tipo di crisi, sindrome elettro-clinica ed etiologia, può essere alla base dell'inefficacia terapeutica. Alcuni farmaci antiepilettici, inoltre, con il loro meccanismo d'azione possono addirittura peggiorare determinati tipi di crisi, simulando una "falsa farmacoresistenza" ⁸.

1.3. Epidemiologia

Le persone con epilessia in Italia sono circa 500.000, di cui circa 125.000 con forme resistenti alla terapia farmacologica. L'incidenza della prima crisi non provocata è, aggiustata per età, compresa tra 18,9 per 100.000 e 69,5 per 100.000. L'incidenza annuale di epilessia in Italia è di 33,1 nuovi casi per 100.000 abitanti, per un totale di 29.500-32.500 nuovi casi per anno (Ministero della Salute; <http://www.salute.gov.it/>, 27 ottobre 2016). Esistono dati italiani che documentano l'incidenza e la prevalenza dell'epilessia in età pediatrica. Giussani et al. stimano una

prevalenza del 2,33/1.000 in età < 15 anni e del 4,57/1000 nella popolazione generale del distretto di Lecco. L'incidenza stimata è del 50,14/100.000 in età <15 anni e del 53,41/100.000 nella popolazione generale ⁹.

Bibliografia

- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. *Epilepsia* 2014;55:475-582.
- Berg AT, Shinnar S. *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review*. *Neurology* 1991;41:965-72.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. *Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures*. *N Engl J Med* 1998;338:429-34.
- Berg AT, Berkovic, SF, Brodie, MJ, et al. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
- Guerrini R. *Epilepsy in children*. *Lancet*. 2006;367:499-524.
- McCabe PH. *New anti-epileptic drugs for the 21st century*. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:633-74.
- Rosati A, De Masi S, Guerrini R. *Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy: a review*. *CNS Drugs* 2015;29:847-63.
- Wirrell EC. *Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy*. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 2):19-22.
- Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Beghi E; EPIRES Group. *Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy*. *Epilepsia* 2014;55:1526-33.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito 1 - Quando dovrebbe essere iniziata una terapia antiepilettica?

RACCOMANDAZIONI

- **È raccomandato** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la seconda crisi non provocata, prendendo in considerazione il tempo intercorso tra la prima e la seconda crisi, gli eventuali fattori di rischio per la ricorrenza e gli specifici rischi connessi con il tipo di crisi e con lo stato della persona assistita.
- **Considera** l'inizio del trattamento antiepilettico dopo la prima crisi non provocata se il soggetto presenta deficit neurologici, se l'EEG mostra chiara attività epilettica, e/o se la RM evidenzia lesioni anatomiche.

Quesito 2 - Quanti farmaci antiepilettici in monoterapia dovrebbero essere somministrati prima di prendere in considerazione una poli-terapia?

RACCOMANDAZIONE

- **È raccomandato** il ricorso a monoterapia con gli appropriati farmaci e dosaggi prima di considerare una terapia di associazione.

Quesito 3 - Qual è il ruolo del “monitoraggio” plasmatico dei farmaci nel soggetto con epilessia?

RACCOMANDAZIONI

- **Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare** un monitoraggio routinario dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici se non clinicamente indicato dallo specialista.
- **Considera** il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici nelle seguenti circostanze:
 1. Dopo l'inizio del trattamento e dopo aggiustamenti posologici, quando vi è esigenza di arrivare a una predefinita concentrazione ottimale per l'interessato.
 2. Una volta ottenuta la risposta clinica attesa, per identificare il range terapeutico individuale.
 3. Per guidare la titolazione in presenza di farmaci con PK dose-dipendente (ad es. PHT).
 4. In caso di non chiari segni di tossicità concentrazione-dipendenti o nei casi in cui i segni clinici di tossicità sono difficilmente identificabili (soggetti con disabilità intellettiva).
 5. In caso di persistenza delle crisi alla dose apparentemente ottimale.
 6. In caso di sospette alterazioni farmacocinetiche dipendenti da età, gravidanza, comorbidità, interazioni farmacologiche, ecc.
 7. In caso di cambi di formulazione o passaggio al generico.
 8. In caso di modifica imprevista della risposta clinica.
 9. In caso di sospetta non aderenza al trattamento.

Quesito 4 - Che cosa influenza l'aderenza al trattamento con i farmaci antiepilettici?

RACCOMANDAZIONI

- **È raccomandata** la somministrazione di interventi personalizzati diretti alle persone in cura e alle loro famiglie/caregiver per migliorare l'aderenza al

trattamento. Informazione adeguata sulla patologia, predilezione per regimi terapeutici semplici e interazione ottimale (visite periodiche) tra i sanitari e le persone assistite, genitori e/o caregiver rappresentano i determinanti dell'aderenza.

Quesito 5 - Quando e come dovrebbe essere sospesa la terapia antiepilettica?

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandata la sospensione della terapia antiepilettica dopo almeno 2 anni di remissione al fine di ridurre il rischio di ricaduta. La presenza di anomalie elettroencefalografiche parossistiche e di crisi focali sono fattori prognostici sfavorevoli.
- Considera l'etiologia/entità sindromica nel decidere il momento della sospensione della terapia antiepilettica.

Quesito 6 - Come il tipo di crisi, l'EEG e la diagnosi sindromica dovrebbero influenzare la scelta del farmaco antiepilettico?

Crisi focali di nuova diagnosi (mono-terapia)

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di CBZ o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi. La scelta tra CBZ o LTG deve essere effettuata prendendo in considerazione la possibilità di una più rapida titolazione della CBZ e i rispettivi profili di sicurezza. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.
- È raccomandato l'uso di OXC, LEV o VPA (farmaci di seconda linea) nel trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di CBZ e LTG. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

Crisi focali farmacoresistenti

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso in add-on di CBZ, CLB, GPT, LEV, LTG, OXC, TPM, VPA o ZNS nel trattamento delle crisi focali farmacoresistenti. La raccomanda-

zione è basata su studi di bassa qualità a eccezione degli studi sulla ZNS che risultano di moderata qualità e, in un caso, condotti su popolazione esclusivamente pediatrica. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

- Considera l'uso in add-on di ESL, GVG, LCS, PB, PGB, PHT, TGB o PER nel trattamento delle crisi focali farmacoresistenti in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei precedenti farmaci. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.

Crisi generalizzate tonico-cloniche

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- È raccomandato l'uso di LTG quale farmaco di prima linea nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di controindicazioni al VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità condotti su popolazioni adulte. La LTG deve essere **considerata con cautela** in soggetti con crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per il rischio di peggioramento delle crisi.
- Considera l'uso di CBZ e OXC nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a LTG e VPA. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità. CBZ e OXC devono essere **considerate con cautela** in soggetti con anche crisi di assenza e crisi miocloniche per il rischio di un loro peggioramento.
- È raccomandato l'uso in add-on di CLB, LTG, LEV, TPM o VPA nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.
- Considera l'uso in add-on di PB e PRI nel trattamento

delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità di VPA, LTG, CBZ e OXC. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

- Non è indicato l'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB nel trattamento delle crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di sospette crisi di assenze, crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per un possibile peggioramento delle crisi.

Crisi di assenza

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza. *La raccomandazione è basata su studi di moderata-alta qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- È raccomandato l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.
- È raccomandato l'uso della LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità a VPA e ETS.
- Considera l'uso in *add-on* di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza in caso della loro inefficacia in mono-terapia.
- Considera l'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle assenze e delle epilessie con crisi di assenza, in centri specializzati nella cura dell'epilessia, in caso di inefficacia della terapia in *add-on* dei primi tre farmaci. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- Considera l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle assenze miocloniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi di assenza.

Crisi miocloniche

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento delle crisi miocloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di

sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.

- Considera l'uso di LEV o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di controindicazioni, inefficacia o scarsa tollerabilità a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- È raccomandato l'uso in *add-on* di LEV, VPA o TPM nel trattamento delle crisi miocloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea.
- Considera l'uso in *add-on* di CLB, CZP, piracetam o ZNS nel trattamento delle crisi miocloniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on*. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- Considera l'uso di ETS nel trattamento del mioclono negativo. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG non è indicato nel trattamento delle crisi miocloniche per il rischio di esacerbazione delle stesse. La LTG **deve essere evitata** nel trattamento delle crisi miocloniche.

Crisi toniche e crisi atoniche

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento delle crisi toniche e atoniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- È raccomandato l'uso di LTG in *add-on* nel trattamento delle crisi toniche e atoniche in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- Considera l'uso di RUF, TPM e CLB nel trattamento delle crisi toniche e crisi atoniche in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.*
- Considera l'uso di ETS nel trattamento delle crisi atoniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

- L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Spasmi infantili (Sindrome di West)

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato il trattamento dei soggetti con spasmi infantili esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- È raccomandato l'uso degli steroidi (ACTH o prednisolone) o del GVG quali farmaci di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili con etiologia diversa dalla sclerosi tuberosa. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- È raccomandato l'uso del GVG quale farmaco di prima linea nel trattamento degli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa. *La raccomandazione è basata su studi di bassa e moderata qualità.*
- È raccomandato l'uso di steroidi (ACTH o prednisolone) come seconda linea di trattamento negli spasmi infantili in soggetti con sclerosi tuberosa nei quali il GVG è risultato inefficace. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

Sindrome di Dravet

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato il trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- Considera l'uso di VPA o TPM quali farmaci di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet. *Tale raccomandazione è basata sull'efficacia dei due farmaci nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi miocloniche, che caratterizzano l'esordio di una sindrome di Dravet.*
- Considera l'uso dell'associazione STP e CLB in *add-on* al VPA nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet in caso di inefficacia di VPA e TPM, in centri specializzati nella cura dell'epilessia. *La raccomandazione è basata su un singolo studio di bassa qualità.*
- L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** nel trattamento dei soggetti con sindrome di Dravet per il rischio di peggioramento delle crisi.

Sindrome di Lennox-Gastaut

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato il trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut esclusivamente in centri specializzati nella cura dell'epilessia.
- È raccomandato l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut. *Tale raccomandazione è basata sull'efficacia del VPA nel controllo delle crisi generalizzate tonico-cloniche nelle epilessie generalizzate idiopatiche.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- È raccomandato l'uso di LTG in *add-on* nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in caso di inefficacia e controindicazioni al VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- Considera l'uso di RUF, TPM e CLB nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-moderata qualità.*
- È raccomandato l'uso di FBM nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia di tutti i precedenti farmaci.
- L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Epilessia con punte centro-temporali, Epilessia occipitale idiopatica a esordio precoce (*Panayiotopoulos syndrome*) ed epilessia occipitale idiopatica a esordio tardivo (*Gastaut type*)

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'inizio del trattamento antiepilettico, nei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, solo dopo attenta valutazione clinica e discussione con le famiglie. Fattori che possono far prendere in considerazione il trattamento sono la comparsa di crisi che generalizzano e crisi molto frequenti.

- È raccomandato l'uso di CBZ, LTG o STM nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo. *La raccomandazione è basata su dati estrapolati da studi su individui con crisi focali a eccezione del STM per il quale esistono studi condotti su individui con epilessia con punte centro-temporali.*
- È raccomandato l'uso di LEV, OXC o VPA, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale con esordio precoce ed epilessia occipitale con esordio tardivo, in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere considerato con cautela a causa del suo potenziale teratogeno.
- Considera con cautela l'uso di CBZ e OXC, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, per il rischio di esacerbazione o slatentizzazione di uno stato di punta onda continua nel sonno in alcuni individui con epilessia con punte centro-temporali.
- È raccomandato l'uso in *add-on* di CBZ, CLB, GPT, LTG, LEV, OXC, VPA o TPM, nel trattamento dei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, in caso di inefficacia dei farmaci di prima e seconda linea. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- Considera la possibilità di un follow-up degli aspetti neuropsicologici, nei soggetti con epilessia con punte centro-temporali, epilessia occipitale a esordio precoce ed epilessia occipitale a esordio tardivo, indipendentemente dalla decisione di iniziare un trattamento antiepilettico. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*

Epilessie generalizzate idiopatiche (non riconducibili a specifiche sindromi)

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA quale farmaco di prima linea nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche e soprattutto con evidenza di risposta fotoparossistica. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- È raccomandato l'uso della LTG nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* **Considera** con cautela la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.
- Considera l'uso del TPM nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA e LTG. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- È raccomandato l'uso in *add-on* di VPA, LTG, TPM o LEV nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*
- Considera l'uso di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche in caso di inefficacia della terapia *add-on* e nei soli centri specializzati nella cura dell'epilessia. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, e TGB nel trattamento dei soggetti con epilessie generalizzate idiopatiche **non è indicato** per il rischio di peggioramento delle crisi.

Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia, epilessia con crisi di assenza dell'adolescenza e altre sindromi con crisi di assenza

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso dell'ETS o VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza. *La raccoman-*

dazione è basata su studi di moderata-alta qualità. L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.

- È raccomandato l'uso del VPA nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche.
- È raccomandato l'uso della LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di inefficacia e scarsa tollerabilità di VPA e ETS. *La raccomandazione è basata su studi di bassa-alta qualità.*
- Considera l'uso in *add-on* di due tra VPA, ETS e LTG nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in caso di loro inefficacia in mono-terapia.
- Considera l'uso in *add-on* di CLB, CZP, LEV, TPM o ZNS nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia di associazione tra VPA, ETS o LTG. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- Considera l'uso in associazione di VPA e ETS nel trattamento delle epilessie con assenze miocloniche. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- L'uso di CBZ, GPT, GVG, OXC, PGB, PHT e TGB **non è indicato** nel trattamento delle epilessie con crisi di assenza per il rischio di peggioramento delle crisi.

Epilessia mioclonica giovanile

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno.
- Considera l'uso di LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in caso di inefficacia, scarsa tollerabilità o controindicazioni a VPA. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* **Considera con cautela** la LTG per il rischio di peggioramento delle crisi miocloniche.
- È raccomandato l'uso in *add-on* di VPA, LTG, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia mioclonica gio-

vanile in caso di inefficacia dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

- Considera l'uso in *add-on* di CLB, CZP o ZNS nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile in centri specializzati nella cura dell'epilessia in caso di inefficacia della terapia in *add-on*. *La raccomandazione è basata sul parere degli esperti.*
- L'uso di CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB o GVG **non è indicato** nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile per il rischio di esacerbazione delle crisi miocloniche.

Epilessie con sole crisi generalizzate tonico-cloniche

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato l'uso di VPA o LTG quali farmaci di prima linea nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.* L'uso di VPA negli individui di sesso femminile in età fertile deve essere **considerato con cautela** a causa del suo potenziale teratogeno. La LTG deve essere **considerata con cautela** nei casi in cui si sospetti un'epilessia mioclonica giovanile.
- Considera con cautela l'uso di CBZ e OXC nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche per il possibile peggioramento di eventuali crisi di assenza e crisi miocloniche. *La raccomandazione è basata su studi di qualità molto bassa.*
- È raccomandato l'uso in *add-on* di CLB, LTG, VPA, LEV o TPM nel trattamento dell'epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche in caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea. *La raccomandazione è basata su studi di bassa qualità.*

Quesito 7 – Qual è il ruolo dei trattamenti non farmacologici (stimolatore vagale e dieta chetogena) nel trattamento delle epilessie?

Stimolazione vagale (Vagus Nerve Stimulation, VNS)

RACCOMANDAZIONI

- Considera la stimolazione vagale ad alta frequenza nel trattamento delle epilessie focali farmacoresi-

stenti (con e senza secondaria generalizzazione) e delle crisi generalizzate solo dopo una ponderata esclusione delle indicazioni chirurgiche.

Dieta chetogena (*Ketogenic Diet*, KD)

RACCOMANDAZIONI

- È raccomandato il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia e specifiche patologie metaboliche che possono beneficiare degli effetti della dieta.
- È raccomandato il ricorso alla dieta chetogena in soggetti con epilessia farmacoresistente.
- Considera prima la dieta chetogena classica 4:1 nel trattamento dei soggetti con epilessia da patologia metabolica e/o farmacoresistente in virtù del più favorevole rapporto rischi/benefici rispetto alla dieta di Atkins modificata (MAD).

SICUREZZA DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

NICE

Il documento del NICE riporta i dati sulla sicurezza dei singoli farmaci nelle tabelle delle evidenze e include la valutazione del bilancio rischio/beneficio nelle raccomandazioni di pratica clinica. Sono stati valutati gli eventi avversi registrati in pazienti arruolati in RCT e quelli registrati in pazienti arruolati in 17 studi osservazionali. Questi ultimi riguardano esclusivamente l'uso di farmaci in gravidanza. Sono documentate malformazioni cardiache e ritardi dello sviluppo psicomotorio per esposizione intrauterina alla PHT. Gli eventi avversi identificati attraverso RCT si riferiscono indistintamente a studi condotti su popolazione adulta e pediatrica.

UPDATE

Per la valutazione della sicurezza e tollerabilità dei farmaci antiepilettici sono stati selezionati 37 studi osservazionali. L'aggiornamento delle raccomandazioni elaborato dal presente documento tiene conto del bilancio rischio-beneficio. I dati di *safety* enucleati dagli studi osservazionali selezionati con l'aggiornamento della ricerca bibliografica sono, per comodità di esposizione, riportati qui di seguito.

ACIDO VALPROICO

NICE Sette RCT documentano in soggetti trattati con VPA trombopenia (40%), alopecia (>30%), aumento di peso e anomalie della visione in oltre il 20%, modifiche del comportamento (>10%) e deficit di attenzione (11-49%).

UPDATE Masuccio et al. ¹ riportano incremento ponderale e insulino-resistenza in 30 individui trattati con VPA rispetto a 30 non trattati. Yilmaz et al. ² riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 28% per VPA, superiore a quello di PB, OXC, CBZ.

ACTH - PREDNISONE - PREDNISOLONE - IDROCORTISONE

NICE 10 RCT documentano irritabilità (30-40%), ipertensione (16-36%), disturbi gastrointestinali (oltre 20%), aumento di peso (25%), infezioni (10%) e decesso (6%) negli individui trattati con ACTH e terapia steroidea.

UPDATE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

CARBAMAZEPINA

NICE Tre RCT riportano sedazione e reazioni orticarioidi in circa il 20% dei soggetti trattati con CBZ.

UPDATE Arhan et al. ³ riportano un tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi più elevato nei soggetti trattati con CBZ rispetto a soggetti trattati con VPA e OXC. Yilmaz et al. ² riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 13%, inferiore a quello registrato per OXC, PB e VPA.

CLOBAZAM

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Due studi riportano un tasso di infezioni del tratto respiratorio superiore del 14-28% dei casi su oltre 500 individui ^{4,5}.

ETOSUCCIMIDE

NICE 4 RCT documentano deficit di attenzione (33%), sedazione e nausea (20%) nei soggetti trattati con ETS.

UPDATE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

LACOSAMIDE

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Casa-Fernandez et al. ⁶ in 130 individui dopo 12 mesi di follow-up riportano un tasso di eventi avversi del 30% tra cui instabilità motoria, vertigini e visione offuscata, con un tasso di sospensione del farmaco del 10%.

LAMOTRIGINA

NICE In 4 RCT si osservano deficit di attenzione (24%), rash eritematoso (12%) e infezioni (13%) in soggetti trattati con LTG.

UPDATE Bansal et al. ⁷ riportano scarsi rendimenti scolastici nel 100% dei soggetti trattati con LTG.

LEVETIRACETAM

NICE 3 RCT riportano riduzione dell'appetito (14%) quale evento avverso più frequentemente osservato.

UPDATE Dureau-Pourin et al. ⁸ riportano problemi comportamentali in circa la metà di 147 individui trattati con LEV.

OXCARBAZEPINA

NICE Due RCT non riportano eventi avversi.

UPDATE Yilmaz et al. ² riportano in uno studio osservazionale prospettico su 223 bambini (3 mesi-18 anni) seguiti per 12 mesi un tasso di ipotiroidismo subclinico del 21,4%, superiore a quello registrato per CBZ, PB.

PREGABALIN

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Uthman et al. ⁹ seguono 2061 individui in uno studio di estensione registrando oltre il 20% di casi di infezioni e aumento di peso in soggetti trattati con PGB in *add-on*.

TOPIRAMATO

NICE 2 RCT documentano deficit di attenzione (15%), alopecia (10%), perdita di peso (10%) e parestesie (10%) tra gli effetti più comuni in soggetti trattati con TPM.

UPDATE Anoressia ¹⁰⁻¹² e ritardo di crescita ¹³ sono riportati in soggetti trattati con TPM.

VIGABATRIN

NICE 6 RCT riportano sonnolenza nel 20-40% dei casi, disturbi gastrointestinali e aumento di peso in oltre il 20% dei casi e decesso in circa il 5% dei soggetti trattati con GVG.

UPDATE Westall et al. ¹⁴ riportano un danno retinico nel 21% dei soggetti di età pediatrica trattati con GVG.

Aurich-Barrera et al. ¹⁵ in uno studio post-marketing seguono oltre 10.000 individui di cui 3196 pediatrici trattati con GVG, registrando eventi avversi in un numero esiguo di individui.

ZONISAMIDE

NICE Non sono disponibili studi pediatrici che documentano eventi avversi.

UPDATE Lo studio osservazionale di Lagae ¹⁶ riporta una perdita di peso > 5% in circa un terzo di 179 soggetti trattati con ZNS.

Altri studi di piccole dimensioni e con disegno talvolta retrospettivo non riportano significativi tassi di eventi avversi ¹⁷⁻³⁶.

Lindell-Osuagwu et al. ³⁷ seguono 6000 individui registrando eventi avversi riferiti dai genitori correlati a farmaci antiepilettici. Non emerge nessun risultato di rilievo.

Glossario

ACTH: Ormone Adrenocorticotropo
 AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
 CBZ: Carbamazepina
 CLB: Clobazam
 CNZ: Clonazepam
 EMA: European Medicine Agency
 ESL: Eslicarbazepina acetato
 ETS: Etosuccimide
 FBM: Felbamato
 GPT: Gabapentin
 GVG: Vigabatrin
 KD: Dieta Chetogena
 LCS: Lacosamide
 LEV: Levetiracetam
 LTG: Lamotrigina
 NICE: National Institute for Health and Care Excellence
 MAD: Dieta di Atkins modificata
 OXC: Oxcarbazepina
 PB: Fenobarbitale
 PdE: Panel multidisciplinare di Esperti
 PER: Perampanel
 PGB: Pregabalin
 PHT: Fenitoina
 PK: Farmacocinetica
 PLB: Placebo
 PRI: Primidone
 PTH: Paratormone
 RCT: Randomized Controlled Trial
 RTG: Retigabina
 RUF: Rufinamide
 TGB: Tiagabina
 TPM: Topiramato
 SANAD: Standard Against New Antiepileptic Drugs
 STM: Sultiame
 STP: Stiripentolo
 VABS: Vineland Adaptive Behaviour Scales
 VNS: Vagus Nerve Stimulation
 VPA: Acido Valproico
 ZNS: Zonisamide

Bibliografia

- ¹ Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V, et al. Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: the influence of time. *J Child Neurol* 2010;25:941-7.
- ² Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure* 2014;23:29-35.
- ³ Arhan E, Serdaroglu A, Kurt AN, et al. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2010;19:553-7.
- ⁴ Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure imevidenzements over 3 years. *Epilepsia* 2014;55:558-67.
- ⁵ Ng YT, Conry J, Paolicchi J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: interim results of an open-label extension study. *Epilepsy & Behav* 2012;25:687-94.
- ⁶ Casas-Fernandez C, Martinez-Bermejo A, Rufo-Campos M, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy a prospective, open-label, observational, multicenter study in Spain. *Drugs R D* 2012;12:187-97.
- ⁷ Bansal D, Azad C, Kaur M, et al. Adverse effects of antiepileptic drugs in North Indian pediatric outpatients. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:107-13.
- ⁸ Dureau-Pournin C, Pedespan JM, Droz-Perroteau C, et al. Continuation rates of levetiracetam in children from the EULEVp cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;8:19-24.
- ⁹ Uthman BM, Bazil CW, Beydoun A, et al. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia* 2010;51:968-78.
- ¹⁰ Puri V, Ness S, Sattaluri SJ, et al. Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2011;26:1271-83.
- ¹¹ Sreenivasan P, Kunju PA. Efficacy of Topiramate as an add-on drug in seizures in Indian children-an observational study. *Indian J Pediatr* 2011;78:1221-4.
- ¹² Ness S, Todd MJ, Wang S, et al. Adaptive behavior outcomes in infants treated with adjunctive topiramate. *Pediatr Neurol* 2012;46:350-8.
- ¹³ Ford LM, Todd MJ, Polverejan E. Effect of topiramate monotherapy on height in newly diagnosed children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013;48:383-9.
- ¹⁴ Westall CA, Wright T, Cortese F, et al. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: an observational cohort study. *Neurology* 2014;83:2262-8.
- ¹⁵ Aurich-Barrera B, Wilton L, Brown D, Shakir S. Paediatric post-marketing pharmacovigilance: comparison of the adverse event profile of vigabatrin prescribed to children and adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:608-18.
- ¹⁶ Lagae L, Meshram C, Giorgi L, Patten A. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2015;131:341-6.
- ¹⁷ Bakhshandeh Bali MK, Otaghsara SM, Soltansanjari M, et al. Electroretinographic responses in epileptic children treated with vigabatrin. *J Child Neurol* 2014;29:765-68.
- ¹⁸ Coppola G, Zamponi N, Kluger G, et al. Rufinamide for refractory focal seizures: an open-label, multicenter European study. *Seizure* 2013;22:33-6.
- ¹⁹ Moavero R, Cusmai R, Specchio N, et al. Rufinamide efficacy and safety as adjunctive treatment in children with focal drug resistant epilepsy: the first Italian prospective study. *Epilepsy Res* 2012;102:94-9.
- ²⁰ Cusmai R, Verrotti A, Moavero R. Rufinamide for the treatment of refractory epilepsy secondary to neuronal migration disorders. *Epilepsy Res* 2014;108:542-6.
- ²¹ Djuric M, Kravljanc R, Tadic B, et al. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. *Epilepsia* 2014;55:1918-25.
- ²² Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z, et al. Endocrine effects of valproate versus carbamazepine in males with epilepsy: a prospective study. *Horm Res Paediatr* 2015;83:332-9.
- ²³ Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, et al. Endocrine effects

- of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:759-65.
- ²⁴ Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, et al. Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram—a pilot study. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;177:248-53.
- ²⁵ Incecik F, Hergüner MO, Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *J Pediatr Neurosci* 2012;7:19-22.
- ²⁶ Kim SH, Lee JH, Ryu H. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalized epilepsy. *Epileptic Disord* 2013;15:49-54.
- ²⁷ Kluger G, Glauser T, Krauss G, et al. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122:202-8.
- ²⁸ Lee YJ, Park KM, Kim YM, et al. Longitudinal Change of Vitamin D Status in Children With Epilepsy on Antiepileptic Drugs: Prevalence and Risk Factors. *Pediatric Neurol* 2015;52:153-9.
- ²⁹ Li J, Xiao N, Chen S. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children with epilepsy. *Brain Dev* 2011;33:145-51.
- ³⁰ Holland KD, Monahan S, Morita D, et al. Valproate in children with newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2010;121:149-53.
- ³¹ Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behav* 2015;47:138-41.
- ³² Topf HG1, Lischetzki G, Trollmann R, et al. The effect of valproate therapy on thrombin generation determined by calibrated automated thromography. *Klin Padiatr* 2011;223:165-8.
- ³³ Thome-Souza S, Valente KD. Valproate and lamotrigine in pediatric patients with refractory epilepsy: after the first year. *Pediatr Neurol* 2013;48:436-42.
- ³⁴ Thome-Souza S, Kadish NE, Ramgopal S, et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia* 2014;55:1235-44.
- ³⁵ Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge Cde L, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2012;27:80-9.
- ³⁶ Stephen LJ, Kelly K, Parker P, et al. Adjunctive lacosamide-5 Years' clinical experience. *Epilepsy Res* 2014;108:1385-91.
- ³⁷ Lindell-Osuagwu L, Sepponen K, Farooqui S, et al. Parental reporting of adverse drug events and other drug-related problems in children in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:985-94.

XI CONGRESSO NAZIONALE **FIMP 2017** 28//30 settembre 2017 ROMA

Ergife Palace Hotel & Conference Center

Insieme ai
Bambini,
insieme **Noi**

save
the
date



www.congressonazionalefimp2017.it

fimp Federazione
Italiana
Medici *Pediatr*i

 **AIM
GROUP**
INTERNATIONAL

Relazione EAP Meeting

maggio 2017

Stefano del Torso

Delegato FIMP

RELAZIONE DEL PRESIDENTE

Tom Stiris ha dato informazioni sui progressi della società. In particolare ha indicato come obiettivi da raggiungere con le attività dell'EAP (*European Academy of Paediatrics*) l'advocacy per i bambini e i progetti di formazione anche in base al ruolo all'interno dell'UEMS (*European Union of Medical Specialists*) (con particolare attenzione ai curriculum formativi e gli esami).

È stato concordato che i gruppi di lavoro come il gruppo delle malattie rare, che rappresentano la visione dell'EAP in altri forum, dovrebbero continuare a presentare le loro relazioni in assemblea. Esiste la possibilità che sia opportuno riorganizzare il programma delle riunioni in quanto spesso le problematiche dei Comitati Permanenti di cure primarie, secondarie e terziarie sono comuni ma le riunioni si sovrappongono.

È stato concordato che una maggiore rappresentanza degli specializzandi sarebbe vantaggiosa. I delegati nazionali sono stati incoraggiati a nominare un delegato nazionale di specializzandi che deve essere invitato a partecipare alle riunioni.

Il presidente dà il benvenuto ai due nuovi delegati nazionali della Finlandia e di Malta e ricorda che ora sono ufficialmente membri e partecipano all'assemblea EAP i delegati di oltre 40 nazioni e quasi tutte le società scientifiche europee di sottospecialità pediatriche.

RELAZIONE DEL SEGRETARIO GENERALE

Adamos Hadjipanayis ha esaminato l'attività della società nel corso dell'anno. Nell'ultimo anno l'*European Journal Paediatrics*, nuova rivista ufficiale dell'EAP da gennaio 2017, ha già pubblicato 5 importanti *Statements* per conto dell'EAP, che sono disponibili sul sito web.

Adamos ha anche descritto i legami della società con gruppi esterni come EMA (*European Medicines Agency*) ed EPHA (*European Public Health Alliance*). I soci individuali dell'EAP sono generalmente stabili con 380 membri, di cui 140 giovani. Infine ha esaminato l'incoraggiante incremento del numero di abstract alla prossima riunione Masterclass a Lubiana a ottobre 2017.

RELAZIONE DEL TESORIERE

Arunas Valiulis ha presentato la sua relazione informando che i documenti erano stati messi a disposizione dei tre revisori un mese prima. Le entrate del conto UEMS sono per lo più da iscrizioni delle Società nazionali e i ricavi per gli accreditamenti dei congressi pediatrici fatti per EACCME (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education*).

RELAZIONE DEL VICE PRESIDENTE DELEGATO PUBBLICHE RELAZIONI

Stefano del Torso ha esaminato l'attività del gruppo nel corso di quest'anno. Dopo le varie iniziative iniziate e portate avanti negli ultimi due anni ora l'EAP ha ora importanti collegamenti nei confronti delle istituzioni europee e di altre associazioni di lobbying presenti a Bruxelles. Questi includono un accordo formale con EPHA e con la partecipazione sempre più attiva al progetto MOCHA (*Models of Child Health Appraised*) (che entro il 2018 presenterà alla Commissione Europea 20 rapporti, 6 dei quali già inviati alla CE).

Nell'agosto 2016 è stato pubblicato il documento "Migrant children in Europe: Entitlements to health care", tema di scottante attualità in Europa e nel febbraio 2017 è uscito il "Final Report on Current

Models of Primary Care for Children" (tutti disponibili sul sito MOCHA: <http://www.childhealthservicemodels.eu/publications/>).

In quest'ultimo documento si evidenzia come pur se ci sono numerosi dati sulle cure primarie pediatriche manca una uniformità di raccolta nei paesi europei rendendo difficile una valutazione sulla qualità dell'assistenza. Inoltre il classico confronto Pediatra di Famiglia/Medico di Famiglia è attualmente insufficiente rispetto ai numerosi criteri necessari per una analisi che dovrà prendere in considerazione aspetti diversi dei servizi sanitari di cure primarie in un modello molto più complesso.

Siamo vicini a concludere un accordo di 1-2 anni con *Low Associates* – un gruppo di pubbliche relazioni con cui si intende programmare un possibile accesso ai fondi europei e ulteriori iniziative di lobbying su temi dell'organizzazione delle attività sanitarie con particolare riguardo alla salute dei bambini e delle famiglie. Sono stati brevemente discussi anche i collegamenti con ISSOP e ESWI.

RELAZIONE DEL PRESIDENTE EUROPEAN BOARD OF PAEDIATRICS

L'attività principale al momento è la preparazione del nuovo esame europeo in collaborazione con il *Royal College of Pediatrics and Child Health*, UK. I membri della commissione sono: Martin White, Irlanda, Jean Christophe Mercier, Francia, Liviana Daldì, Italia e Lenneke Schrier, specializzanda, Olanda. Sono già state effettuate due riunioni con RCPCH per verificare le metodologie dell'esame e i contenuti.

L'esame pilota si svolgerà nell'autunno 2018 e il costo dell'esame (in Gran Bretagna il costo è di circa 500 €) verrà parzialmente sostenuto dall'EAP. Gli specializzandi verranno informati dai delegati Nazionali e sarà volontario.

L'attuale priorità è l'adattamento del libro di testo "Clinical Cases" a una versione europea. Cinquanta capitoli che verranno discussi e concordati in giugno per poter pubblicare il nuovo testo europeo nella primavera 2018.

Verrà preparata una presentazione generale dell'esame che verrà inviata ai Delegati Nazionali in modo che possano discutere a livello nazionale come questo esame possa essere integrato nel curriculum di studi del paese. Alcune nazioni lo adotteranno come esame finale del

corso di specializzazione come già avviene a Malta.

PERMANENT COUNCILS

Sono state presentate brevi relazioni da ciascun gruppo di lavoro. I dettagli di tali riunioni sono disponibili nelle relazioni di Comitati e Gruppi sul sito EAP.

PRIMARY/SECONDARY CARE

La discussione principale è stata in merito alla creazione di una "sottospecialità" della Pediatria delle Cure Primarie. È stato concordato di lavorare, sulla base di un precedente documento ECPCP, togliendo quanto già presente nel *Common Trunks EAP* (Chapter six UEMS), focalizzando solo sui bisogni formativi relativi agli aspetti innovativi dell'assistenza primaria su territorio. Il programma dovrebbe essere presentato al meeting di dicembre. Una volta valutato nei *Permanent Councils*, verrà votato in assemblea.

Il progetto della pubblicazione EAP sui livelli minimi di formazione per gli operatori sanitari che curano i bambini nel territorio è stato discusso e sarà finalizzato nei prossimi mesi.

TERTIARY CARE

Il curriculum per l'allergologia è stato approvato durante la riunione. È stato inoltre suggerito e concordato che si debba ricercare un accordo più formale tra il gruppo terziario e le società specializzate che rappresentano sottospecialità riconosciute dall'UEMS.

GRUPPI DI LAVORO

Brevi relazioni sono state presentate dai gruppi di Advocacy, Rare Diseases, la Rete EAPRASnet, Etica, Adolescenza e Salute e Vaccinazione.

Le attività principali che verranno portate avanti sono:

- il gruppo *Vaccinazioni* assieme alla Rete EAPRASnet si concentreranno sulla copertura vaccinali nei paesi europei e su uno studio in merito alla valutazione della fiducia dei genitori nei vaccini;
- il gruppo *Etics* ha chiesto che le dichiarazioni EAP dovrebbero essere raggruppate in una pagina accessibile sul sito web e essere contrassegnate con un "shelf-life" di 3 anni;
- il gruppo *Advocacy* sta preparando una linea guida EAP per l'assistenza primaria per i bambini migranti in Europa che includerà anche un protocollo di lavoro.

SOCIAL MEDIA E YOUNG EAP PLATFORM

Lenneke Schrier, specializzanda in Pediatria in Olanda, rappresenta l'*European Junior Doctors Association* e partecipa al Direttivo EAP come da Statuto, ha esaminato la missione e gli obiettivi principali dell'EAP. Nel corso dell'ultimo anno sono stati notevoli progressi. Ha esaminato i nostri gruppi target, sia politici, ma anche altri colleghi e gruppi. Una recente indagine all'interno della CE ha suggerito tre aree di interesse: la salute degli immigrati, le malattie trasmissibili (compresa la resistenza agli antibiotici) e la salute pubblica (inclusa la vaccinazione, il controllo del fumo e l'obesità).

L'account Twitter e il sito LinkedIn sono stati particolarmente attivi e hanno dato molta visibilità dall'EAP con accessi da parte di Parlamentari Europei, giornalisti e molte figure di spicco della Pediatria Europea.

I delegati della EAP sono incoraggiati a partecipare ai social media di EAP e inviare a @EurAcademyPaeds articoli (nazionali) riguardanti la salute dei migranti, le malattie trasmissibili (compresa la resistenza agli antibiotici) e la salute pubblica (vaccinazione, controllo del tabacco e obesità).

La *Young EAP Platform* raccoglie i rappresentanti degli specializzandi di una decina di nazioni europee tra cui l'Italia con un rappresentante ONSP e altri specializzandi di singole scuole di specialità italiane. Sono iniziati incontri Skype mensili.

CONCLUSIONI

L'attività dell'EAP in questi ultimi 18 mesi si è sviluppata in particolare in alcuni settori innovativi alcuni dei quali possono essere utili anche alla FIMP o a cui la FIMP può dare un fattivo contributo.

1. Analisi e interazione con associazioni e organizzazioni che operano in vari settori della Comunità Europea. L'EAP si è inserita ufficialmente all'interno di molte organizzazioni e si avvia a essere riconosciuta formalmente come il rappresentante ufficiale della Pediatria a difesa di bambini, famiglie e pediatri in Europa;
2. lo sviluppo dei social media ha contribuito con successo ad aumentare la propria visibilità presso giornali e rappresentanti politici oltre che ottenere il supporto di vari leader pediatrici europei. Un esempio è stata la diffusione nelle ultime settimane delle informazioni sulla nuova legge italiana sulle

vaccinazioni e sulle dichiarazioni del Presidente FIMP che ha raccolto consensi unanimi da politici e leader pediatrici europei;

3. particolare attenzione è stata posta per le cure primarie in Europa con pubblicazioni, ricerche, analisi e progetti formativi anche in merito a una possibile sottospecialità delle cure primarie. I Delegati Nazionali del Gruppo delle Cure Primarie sono stati invitati a riportare le esperienze innovative in campo nazionale sia di attività che di modalità organizzative. L'*European Academy of Paediatrics* è convinta che è assolutamente necessario smettere di guardare la Pediatria delle Cure Primarie attraverso lo "specchietto retrovisore" cercando di valutare solo aspetti ormai superati di assistenza nel territorio, come descritto anche in recenti lavori sulle cure primarie in Europa. È necessario cominciare a cercare tutte le esperienze innovative che sicuramente esistono nell'ambito dell'assistenza pediatrica nei vari paesi europei con l'obiettivo di creare un elenco di modalità di lavoro già in funzione che possano permettere di creare un modello nuovo di assistenza nel territorio in campo europeo. Solo in questo modo potrà essere valido nella maggior parte dei paesi europei, prevedendo un lavoro collaborativo tra gli operatori coinvolti da giudicare in base a criteri di qualità, equità e dignità, come recentemente indicato dall'OMS.
1. Il progetto pilota dell'Esame Europeo ha l'obiettivo di creare uno o più libri di testo pediatrici di uso comune in Europa e un esame che possa essere considerato un valore aggiunto nei curriculum formativi nazionali, anche nei paesi che non ritengano di riconoscerlo come esame nazionale.
2. Pubblicazioni di "Political Statement" su una rivista ad alto impact factor, che non venivano concessi dalla rivista precedente, che possano essere presi come gold standard nei vari paesi Europei.
3. La creazione di EAP Young mira a creare uniformità di vedute tra gli specializzandi Europei in particolare in merito ai temi di interesse principale della Comunità Europea. Inoltre gli specializzandi possono confrontare i percorsi didattici e le modalità di lavoro anche al fine di avere informazioni più precise in merito a future scelte di carriera.

Efficacia del vaccino antirotavirus sul territorio

Esperienza di un Pediatra di Famiglia

Gaetano Bottaro

Gravina di Catania (CT)

Il rotavirus è la più comune causa di gastroenterite in tutti i bambini di qualunque età e in tutte le parti del mondo. È causa di circa mezzo milione di morti all'anno, nei bambini di età inferiore ai 5 anni nei paesi in via di sviluppo ¹. Ma anche nei paesi sviluppati, USA in particolare, il rotavirus è causa di mortalità ², anche se il problema maggiore è legato essenzialmente agli elevati costi sociali ed economici, essendo la gastroenterite la seconda più comune causa di ospedalizzazione e di richiesta di visita medica ³.

Tutti i bambini entro i 5 anni di età, hanno avuto almeno una infezione da rotavirus, che manifesta il suo picco di frequenza tra 4-23 mesi ⁴. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di un'infezione severa o grave, con febbre alta vomito, disidratazione e spesso necessita il ricovero ⁵.

Per questo motivo, lo sforzo dei ricercatori si è rivolto alla preparazione di un vaccino che potesse contenere l'infezione. Purtroppo il primo vaccino approntato nel 1998, Rotashield®, un rhesus-based rotavirus tetravalent vaccine (RRV-TV), della (Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, Marietta, Pennsylvania ⁶, fu ritirato dopo circa 1 anno, perché gravato di un eccesso di invaginazioni intestinali ⁷.

Bisogna aspettare il 2006 ^{8,9} per vedere registrati i due vaccini che sono attualmente i più diffusi: RotaTeq® (RV5), vaccino orale ottenuto dal riassortimento genetico di ceppi virali umani (G1, G2, G3, G4, P1) con il ceppo bovino WC3 ¹⁰; Rotarix® (RV1), ottenuto da

un ceppo umano attenuato (G1P8) che ha mostrato una cross-protezione anche verso altri sierotipi umani, incluso il G9 ¹¹.

Entrambi questi vaccini, prevedono la somministrazione orale. Per il RotaRix® sono previste 2 dosi a 6-10 e 10-14 settimane mentre il RotaTeq® prevede 3 dosi, iniziando a 2 mesi di età con intervalli di 1-2 mesi. Per entrambi i vaccini gli studi di sicurezza hanno evidenziato una buona tollerabilità. Diarrea, vomito e irritabilità sono i più frequenti effetti collaterali, con un'incidenza comunque sovrapponibile a quella osservata con placebo.

Nonostante il vaccino abbia dimostrato, dove è stato usato, di essere efficace e di ridurre in modo consistente la gastroenterite da rotavirus e di conseguenza, mortalità, complicanze e costi ¹²⁻¹⁴, la sua diffusione non è stata così capillare come si poteva ipotizzare. Questo a causa di una cattiva interpretazione di alcune indicazioni, che raccomandavano l'utilizzo solo se necessario. Quindi nei paesi, dove il problema gastroenterite è meno sentito, ne è stata ritardata l'introduzione. In aggiunta a questo il ricordo del primo vaccino e del suo legame con le invaginazioni intestinali, ha bloccato molti pediatri e tanti vaccinatori. In Europa la situazione è variegata da paesi quali Belgio, Lussemburgo e Austria, che da anni hanno inserito nel loro calendario vaccinale, questo vaccino, ottenendo con successo una copertura che ha superato il 90% ¹⁵; seguiti dalla Gran Bretagna, che ha raggiunto ottimi risultati in poco tempo ¹⁶. Questa

scelta ha prodotto un impatto positivo sulla salute infantile: soprattutto nei bambini dai zero ai cinque anni, quelli maggiormente colpiti. In questa fascia d'età si è osservata una repentina riduzione dei ricoveri per disidratazione da rotavirus, degli accessi al pronto soccorso e agli ambulatori pediatrici.

In Italia, per effetto del vigente titolo V della Costituzione, le Regioni possono decidere se introdurre nel calendario vaccinale un vaccino o meno, offrendolo gratuitamente ai nuovi nati. In Italia solo la Regione Sicilia, offre il vaccino antirotavirus gratuitamente a tutti i nuovi nati; mentre altre (Piemonte, Toscana, Lazio, Basilicata, Calabria e Puglia) prevedono una compartecipazione della spesa, in altre non viene offerto.

L'offerta attiva, gratuita, del vaccino antirotavirus da parte della Regione Sicilia parte dal 1° gennaio 2013¹⁷, ma già dal 2006, data di rilascio delle licenze dei due vaccini disponibili, la Regione Siciliana aveva resi disponibili con una compartecipazione alla spesa.

Poiché non esistono dati completi della copertura vaccinale per il Rotavirus in Sicilia e della sua efficacia, ho voluto raccogliere questi dati presso il mio ambulatorio di Pediatria di Famiglia, avendo inserito questa vaccinazione nelle proprie indicazioni, fin dal 2006. La valutazione ha riguardato il decennio 2007-2016.

I dati raccolti sono stati:

- copertura vaccinale annuale per coorte di nascita a partire dal 2007;
- numero di eventi di gastroenterite acuta nel I anno di vita, per coorte di nascita, a partire dal 2006;
- numero totale di gastroenteriti osservate, per anno solare, nella coorte totale di bambini assistiti;

Dal 2006 al 2012, i vaccini utilizzati sono stati alternativamente sia il RotaRix® che il RotaTeq®, in base a quanto offerto dai servizi vaccinali dell'ASP 3 di Catania, dove venivano somministrati i vaccini. Si è considerato vaccinato quel bambino che aveva avuto somministrata almeno 1 dose di RotaRix®, o almeno 2 dosi di RotaTeq®.

Si considerava affetto da gastroenterite acuta, quel bambino che presentava più di 3 evacuazioni di feci di consistenza molle o semiliquida, con l'emissione di circa 10 ml/kg/die di volume fecale.

Registrazione degli eventi avversi.

Come si può vedere dalla Tabella I, la copertura vaccinale è andata crescendo, anno per anno, col solo break nel 2010, a causa della sospensione, dovuta al riscontro di DNA porcino (PCV1 e PCV2)¹⁸, durata pochi mesi e subito rientrata, ma che ha inciso negativamente su tutto l'anno.

Ovviamente l'inizio dell'offerta attiva e della somministrazione gratuita, hanno determinato un'immedia-

TABELLA I.

Dati generali raccolti.

Anno	Coorte di nascita	Copertura vaccinale (%)	Episodi di GAE per bambino nel 1° anno di vita (biennio)	Totale episodi di GAE
2007	87	36	0,08	252
2008	87	41	0,08	215
2009	90	48	0,07	197
2010	71	12	0,11	179
2011	87	31	0,08	164
2012	89	59	0,04	142
2013	70	93	0,04	129
2014	63	92	0,04	118
2015	66	88	0,03	123
2016	71	90	0,03	102

ta impennata dei tassi di copertura vaccinale, avendo tolto, nelle famiglie, il vincolo psicologico del pagamento. Questo dimostra la bontà dei progetti vaccinali gratuiti che incontrano sempre il consenso della gente.

Con l'aumentare delle coperture vaccinali, presso i pazienti in carico al pediatra, sono diminuiti gli episodi di GAE nel 1° anno di vita, periodo ritenuto tipico della GAE da rotavirus, passando da 0,08 a 0,03 eventi per bambino. Allo stesso modo si sono più che dimezzati gli episodi totali di GAE osservati per anno.

Questo quanto osservato tra i bambini portati in visita presso lo studio del pediatra, non sono stati conteggiati e inseriti, quei bambini per cui è stato sufficiente il contatto e consiglio telefonico da parte del pediatra. Non è stato possibile quantizzare gli accessi ai Pronto Soccorso della zona.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali osservati:

- 2 bambini hanno riferito sanguinamento intestinale nelle 24 ore successive al vaccino, risolti in entrambi i casi spontaneamente;
- 5 bambini hanno riferito dolore addominale nelle 48 ore successive al vaccino, risolti spontaneamente;
- 4 bambini hanno riferito diarrea (più di 3 scariche di feci liquide) nelle 48 ore successive al vaccino, risolti spontaneamente.

Un bambino dopo 20 giorni aver assunto la 1ª dose di RotaTeq® (19/03/2012, 08/04/2012), è stato ricoverato presso un reparto di pediatria della città dove gli è stata posta diagnosi di sindrome di Kawasaki.

Non è stato osservato alcun caso di invaginazione intestinale.

Da tutto questo è possibile tracciare delle conclusioni:

- l'introduzione della vaccinazione antirotavirus ha ridotto notevolmente, non solo il numero totale di GAE, ma anche l'intensità dei sintomi;
- la diarrea acuta non è più percepita dalle famiglie come un'emergenza di salute del bambino e spesso è sufficiente il consiglio telefonico per tranquillizzare;

Figura 1.

Copertura vaccinale per anno.



Figura 2.

Incidenza totale di GAE per anno.

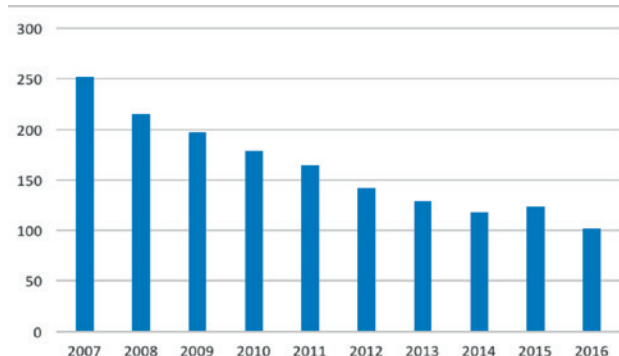
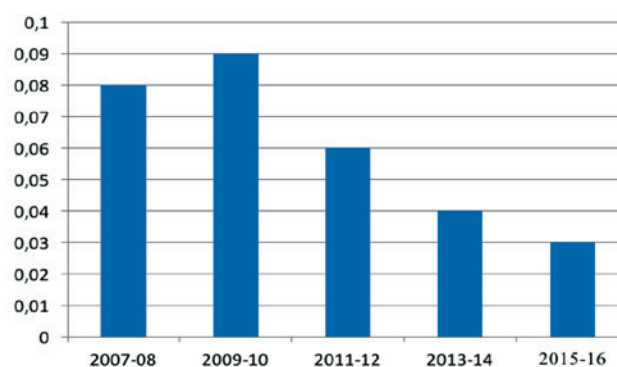


Figura 3.

Incidenza di GAE nel 1° anno di vita per biennio.



- l'effetto gregge (*herd immunity*) è anche presente per la vaccinazione antirotavirus, che pur essendo praticata nei bambini di età < 6 mesi, fa sentire i

suoi benefici anche nelle altre età, essendosi nota una marcata riduzione delle diarree in totale;

- l'accettazione della vaccinazione è anche conseguenza della gratuità della somministrazione;
- quando il pediatra, fa un buon counselling, informa correttamente e rilascia una prescrizione scritta della vaccinazione, i genitori sono più orientati a vaccinare il proprio figlio;
- pur essendo questa una casistica molto ridotta, avendo riguardato, negli anni, intorno a 2000 dosi vaccinali, l'incidenza di effetti collaterali degni di nota è stato irrisorio, riguardando poco più di una decina di bambini; il caso più importante è stato il bambino con sindrome di Kawasaki, ma non correlabile al vaccino, perché insorta dopo 20 giorni dalla vaccinazione.

Bibliografia

- ¹ Cortese MM, Parashar UD. *Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2009;58:1-25.
- ² Fischer TK, Viboud C, Parashar U, et al. *Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children < 5 years of age in the United States, 1993-2003*. J Infect Dis 2007;195:1117-25.
- ³ Charles MD, Holman RC, Curns AT, et al. *Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002*. Pediatr Infect Dis J 2006;25:489-93.
- ⁴ Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. *Active population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States*. Pediatrics 2008;122:1235-43.
- ⁵ Carlson JAK, Middleton PJ, Szymanski MT, et al. *Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases*. Am J Dis Child 1978;132:477-9.
- ⁶ Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, et al. *Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children*. J Infect Dis 1996;174(Suppl 1):S65-72.
- ⁷ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48:1007.
- ⁸ Food and Drug Administration. *Product approval information: licensing action, package insert: RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent)*, Merck. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research 2006.
- ⁹ Food and Drug Administration. *Product approval information: licensing action, package insert: Rotarix (Rotavirus Vaccine, Live, Oral)*, GSK. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research 2008.
- ¹⁰ Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, et al. *Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis*. J Infect Dis 2005;192(Suppl 1):S17-21.
- ¹¹ De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, et al. *A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis*. Pediatr Infect Dis J 2004;23(Suppl 10):S179-82.
- ¹² Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. *Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis*. N Engl J Med 2006;354:11-22.
- ¹³ Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. *Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*. N Engl J Med 2006;354:23-33.
- ¹⁴ Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. *Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study*. Lancet 2007;370:1757-63.
- ¹⁵ Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. *Status of rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers*. Lancet Infect Dis 2014;14:416-25.
- ¹⁶ Public Health England. *National rotavirus immunisation programme: preliminary data for England, August 2015 to January 2016*. HPR 2016;10(8). <https://www.gov.uk/government/publications/rotavirus-immunisation-programme-vaccine-coverage-estimates>.
- ¹⁷ Assessorato per la salute Regione Sicilia, decreto 7 maggio 2012. *Calendario vaccinale per la vita. modifica ed integrazione del calendario vaccinale regionale*. GURS n. 23 del 08/06/2102, p. 40. <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g12-23/g12-23.pdf>.
- ¹⁸ Vesikari T, Damme PV, Giaquinto C, et al. *European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus. Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. Update 2014*. Pediatr Infect Dis J 2015;34:635-43.