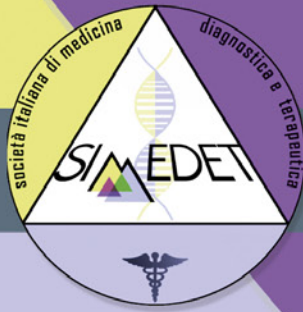


# SIMEDET



"organo ufficiale della"  
**SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA  
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA**

VOLUME 3 - NUMERO 5

# 2020

## **Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine** (IJPDTM)

*IJPDTM Vol3. N°5. 2020.*

*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.*

*For personal use only. No other uses without permission.*

*Copyright © 2020 Simedet. All rights reserved.*



IJPDTM.IT



SIMEDET.EU



PODCAST

I J P  
D T M

Italian Journal of Prevention,  
Diagnostic and Therapeutic Medicine

# JOURNAL BOARD

Rivista Ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica  
(SIMEDET)



## DIRETTORE EDITORIALE/ MANAGING EDITOR

Giovanni Maria Vincentelli (Roma)

## RESPONSABILE SCIENTIFICO/ SCIENTIFIC DIRECTOR

Giuseppe Luzi (Roma)

## REDATTORE CAPO / EDITOR IN CHIEF

Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)

## COMITATO EDITORIALE / EDITORIAL BOARD

Fernando Capuano (Roma)  
Paolo Diego L'Angiocola (Gorizia)  
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)  
Manuel Monti (Assisi)

## TYPESETTER

Sergio Monfrinotti (Roma)

## COMITATO SCIENTIFICO E REVISORI / SCIENTIFIC BOARD AND REVIEWERS

Cesar Ivan Aviles Gonzalez (Cagliari)  
Lucia Baratto (Stanford USA)  
Giuliana Bardelli (Perugia)  
Mirko Bernasconi (Roma)  
Enrico Bologna (Roma)  
Alessia Cabrini (Padova)  
Gioia Calagreti (Città di Castello)  
Fabio Canini (Velletri)  
Fernando Capuano (Roma)  
Letizia Di Francesco (Roma)  
Claudio Di Veroli (Roma)  
Alberto Ferrando (Genova)  
Igino Fusco Moffa (Perugia)  
Gianfranco Gensini (Firenze)  
Vincenza Gianfredi (Perugia)  
Enza Giglione (Vercelli)  
Renza Guelfi (Firenze)  
Paolo Diego L'Angiocola (Gorizia)  
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)  
Vito Mantini (Lugano Svizzera)  
Roberto Marchetti (Roma)  
Gaetano Maria Fara (Milano)  
Marco Marziali (Roma)  
Marco Masoni (Firenze)  
Manuel Monti (Assisi)  
Giuseppe Murdolo (Perugia)  
Chilufya Mwaba (Treviso)  
Sandro Nalon (Udine)  
Giulia Olivi (Assisi)  
Antonio Panti (Firenze)  
Michele Paradiso (Roma)  
Patrizio Pasqualetti (Roma)  
Francesco Passarelli (Roma)  
Maria Rosaria Pirro (Roma)  
Rosamaria Romeo (Roma)  
Eirini Roumpedaki (Atene Grecia)  
Tomas Salerno (Miami USA)  
Riccardo Tartaglia (Firenze)  
Sergio Timpone (Roma)  
Davide Vetrano (Stoccolma Svezia)

## IJPDTM

**L'Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)** è la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica (**SIMEDET**).

**IJPDTM** ha il fine di promuovere la ricerca, la cultura e l'aggiornamento sia all'interno che all'esterno della società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ne fanno parte (medici, infermieri professionali, tecnici di laboratorio biomedico, tecnici di anatomia patologica...).

L'interdisciplinarietà rappresenta infatti un momento di crescita culturale e professionale, di grande utilità nella pratica clinica, sia per migliorare la gestione della cura del paziente che l'utilizzo delle risorse a disposizione.

Inoltre, il confronto programmatico delle diverse figure professionali che ruotano intorno alla figura del paziente è in grado, grazie alla ricerca di un percorso condiviso, di favorire la stesura di protocolli e/o linee guida più facilmente percorribili.

Le principali aree di interesse della rivista sono la medicina interna e la medicina d'urgenza con coinvolgimento pertanto di numerose aree quali la rianimazione, la cardiologia, la endocrinologia, la pneumologia, la nefrologia, la neurologia, la gastroenterologia, la ematologia, le malattie infettive..., come ma anche la medicina preventiva e quella di base.

Gentilissimi Colleghe e Colleghi,

E' con piacere comunicarVi che il prof Giuseppe Luzi ha accettato l'incarico di responsabile scientifico della rivista Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.

Il prof Giuseppe Luzi, Specialista in Allergologia-Immunologia clinica, Malattie infettive, Oncologia e Medicina di laboratorio, professore associato confermato in Medicina interna presso la Sapienza – Università di Roma.

Fellowship (1983-1984) presso la UAB, è autore di oltre 200 lavori su riviste internazionali e italiane, libri e saggi nel settore delle patologie del sistema immunitario e dei deficit immunitari congeniti e acquisiti (AIDS e sindromi correlate), con ricerche in particolare nell'ambito della regolazione della risposta immunitaria e della sintesi degli anticorpi.

*L'IJPDTM ha il fine di promuovere la ricerca, la cultura e l'aggiornamento, sia all'interno che all'esterno della Società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ruotano intorno alla Sanità e il prof Luzi, grande personalità scientifica, contribuirà sicuramente a costruire una solida posizione della rivista all'interno del panorama della letteratura medico-scientifica internazionale.*

Capo Redattore  
Maria Erminia Macera Mascitelli

# SIMEDET EDITORIALE

— Fernando Capuano, Manuel Monti —

## Gentili lettrici e lettori,

La Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica è nata con la finalità di promuovere l'eccellenza nella pratica clinica quotidiana attraverso la ricerca scientifica, l'elaborazione di linee guida condivise, la medicina basata sulle prove scientifiche, sottolineando la necessità di mettere al primo posto i principi etici di un approccio clinico fondato su umanità e solidarietà nei confronti di chi ha necessità di assistenza clinica e socio-sanitaria.

In SIMEDET la ricerca e la formazione degli operatori svolgono un ruolo centrale per i professionisti del mondo della sanità nell'ambito della ricerca clinica, nella cura dei pazienti, nella promozione della salute attraverso l'unione di conoscenza, competenze e di valori e principi etici di cura che devono essere alla base dell'eccellenza nel sistema sanitario italiano al fine di garantire un elevato standard e performance professionali ed il giusto ed equilibrato impiego di risorse umane e strumentali nell'ottica di evitare dispersioni economiche futili nello sviluppo razionale, armonico ed equilibrato della realtà ospedaliera.

I nostri **obiettivi fondamentali** sono quelli di:

- promuovere svolgere attività finalizzate ad adeguare le conoscenze professionali ed a migliorare le competenze e le abilità cliniche, tecniche e manageriali e i comportamenti dei Soci stessi al progresso scientifico e tecnologico, con l'obiettivo di garantire efficacia, appropriatezza, sicurezza ed efficienza alle prestazioni sanitarie erogate;
- promuovere e realizzare la formazione professionale e l'addestramento permanente in ambito della Medicina Diagnostica e Terapeutica con riguardo anche alle nuove metodiche diagnostiche di laboratorio, alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, alla medicina d'urgenza e delle medicina delle catastrofi.
- progetti e programmi che hanno come obiettivo la valorizzazione di stili di vita salutari.
- iniziative per la corretta comunicazione nelle scuole e negli ambienti di lavoro.

E' per raggiungere questi obiettivi che il consiglio direttivo ha deciso di creare l'**Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine**, la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica e di affidarne la direzione editoriale al Dott. Giovanni Maria Vincentelli, professionista con esperienza pratica sul campo, che ha trascorso anni di carriera in corsia a contatto quotidiano con i pazienti oltre a essere autore di numerose attività di ricerca nell'ambito del rischio cardiovascolare e della trombo profilassi.

Consideriamo un grande onore poter creare e sviluppare questa rivista e ci impegneremo quotidianamente per aumentare la qualità della rivista e la partecipazione attiva di tutte le Professioni Sanitarie riconosciute dal nostro ordinamento e che concorrono al mantenimento dello stato di salute previsto dall'art. 32 della Carta Costituzionale.

La politica di open access della rivista garantisce che i documenti di alta qualità abbiano la massima accessibilità in tutto il mondo e tutti gli editori sentono la responsabilità nei confronti degli autori e dei lettori di fornire un processo di revisione equo, rapido e di alta qualità al fine di servire la vita della comunità scientifica nel modo migliore.

Noi incoraggiamo i nostri autori a pubblicare le loro scoperte e i loro risultati nel modo più dettagliato possibile, in modo che i nostri lettori possano veramente comprendere come hanno svolto le loro ricerche.

Per tutti questi motivi ti invitiamo a inviare i tuoi articoli e ad apprendere insieme a noi mentre intraprendiamo questo nuovo percorso.

Il Presidente

*Fernando Capuano*



Il Vicepresidente

*Manuel Monti*



# SOMMARIO

6

LE IGG IN TERAPIA IMMUNODULANTE.  
UTILI IN COVID-19?

**AUTORE**  
*Giuseppe Luzi*

REVIEW

15

LA STORIA DELLA PANDEMIA  
NEI SECOLI E GLI ASPETTI  
DEONTOLOGICI

**AUTORE**  
*Antonio Panti*

EDITORIALE

18

GENERALITÀ SUL REGIME DELLE  
RESPONSABILITÀ IN CUI POSSONO  
INCORRERE GLI OPERATORI DELLA  
SANITÀ E PECULIARITÀ DELLA  
RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE  
CON PARTICOLARE RIGUARDO AI  
PROFESSIONISTI SANITARI

**AUTORE**  
*Gianfranco Carnevali*

REVIEW

31

TRASPORTO E CONSERVAZIONE  
DEL MATERIALE BIOLOGICO:  
INDICAZIONI OPERATIVE E  
PRINCIPALI ERRORI PREANALITICI  
CHE INFLUISCONO SULLA  
VALIDITÀ DEI RISULTATI DI  
LABORATORIO

**AUTORI**  
*Gavino Napolitano,  
Alessandra Caracciolo*

REVIEW

40

ALLERGIA AL GATTO:  
CHIARIMENTI E GESTIONE CLINICA

**AUTORE**  
*Federica Rota*

REVIEW

46

LE CONOSCENZE SULLE  
MANOVRE BLS/D DEGLI STUDENTI  
UNIVERSITARI.  
STUDIO OSSERVAZIONALE  
DESCRITTIVO

**AUTORI**  
*Antonello Carta,  
Chiara Zamberlan,  
Laura Franco*

ORIGINAL ARTICLE

## Info Authors :

<sup>1</sup> Prof. assoc. Medicina Interna – Immunologo clinico  
“Sapienza”- Università di Roma

## Parole chiave:

immunoglobuline, IgG,  
COVID-19

## Keywords:

immunoglobulins, IgG,  
COVID-19

# LE IGG IN TERAPIA IMMUNODULANTE. UTILI IN COVID-19?

Giuseppe Luzi<sup>1</sup>

**L**a struttura degli anticorpi, le loro proprietà biochimiche e il ruolo che espletano nella risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata sono un argomento fondamentale in Immunologia Clinica.

La grande mole di studi sull'impiego delle immunoglobuline IgG nella pratica clinica si comprende per il significato biologico che le molecole degli anticorpi possiedono non solo nel sistema di difesa verso agenti patogeni ma anche come vere componenti di regolazione durante le diverse fasi della risposta immunitaria<sup>(1)</sup>.

Le immunoglobuline IgG impiegabili in clinica derivano dagli studi fondamentali di Cohn e coll.<sup>(2)</sup> grazie ai lavori sul frazionamento ad alcol del plasma umano.

Il metodo di Cohn per la preparazione di IgG si basava sulle variazioni delle condizioni che determinano la precipitazione delle proteine impiegando etanolo. Ad un primo approccio, che consentiva un buon recupero di varie frazioni plasmatiche utilizzabili in terapia (per esempio il fattore VIII, ma in particolar modo l'albumina), seguirono ulteriori approfondimenti di metodo e nel 1949 venne descritto l'isolamento di gammaglobuline (procedimento di Cohn e Oncley)<sup>(3)</sup>.

La così detta, per semplicità, “estrazione alcolica a freddo” è stato il primo passo di un lungo ed entusiasmante percorso che ha visto i progressi dell'industria farmaceutica e, nella pratica clinica, il realizzarsi di nuove prospettive di terapia per alcune patologie (e.g. deficit congeniti di produzione anticorpale), alcune delle quali altrimenti prive di speranza di vita<sup>(4)</sup>.

## STRUTTURA DEGLI ANTICORPI E FUNZIONE BIOLOGICA

Le molecole di immunoglobuline prodotte dopo attivazione dei linfociti B sono distinte in base a diverse proprietà, alla loro struttura chimica e alla natura della risposta biologica che svolgono.

Si riconoscono cinque differenti classi (isotipi): IgM, IgG, IgA, IgD e IgE.

Nella sua configurazione tipica la struttura di un'immunoglobulina è costituita da due catene pesanti (H) e due catene leggere (L).

Le regioni variabili di H ed L costruiscono i siti di legame, ciascuno dei quali si adatta ad un epitopo dell'antigene.

Esistono 5 tipi di catene pesanti, il cui nome è caratterizzato dalle lettere dell'alfabeto greco ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  e  $\mu$ ), che definiscono cinque classi (isotipi) di immunoglobuline denominate con la corrispondente lettera in lingua italiana: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Alcuni isotipi sono ulteriormente suddivisi in sottoclassi (2 per le IgA e 4 per le IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Anticorpi appartenenti a uno stesso isotipo condividono essenzialmente la sequenza amminoacidica della regione costante che si differenzia da quella delle altre classi.

La maggior parte delle funzioni effettrici è mediata dal legame che un'immunoglobulina realizza con un recettore presente su cellula; la sequenza amminoacidica diversa utilizza recettori diversi e conseguentemente attiva/modula funzioni diverse.

Loci genetici separati consentono la distinzione delle sottoclassi, tuttavia alcuni particolari loci possono essere presenti in più di una forma all'interno della stessa specie (allotopia).

Le immunoglobuline IgG rappresentano il gruppo di anticorpi più importante nella risposta secondaria e costituiscono oltre il 70-75% circa delle immunoglobuline circolanti (800 – 1.100 mg/dl nell'adulto sano); il loro peso molecolare è di circa 160.000 dalton (7S); la loro emivita è di 21 giorni in media.

Gli epitopi delle molecole antigeniche si possono legare in tasche o nicchie dell'anticorpo oppure su estese superfici del sito legante degli anticorpi stessi.

Le funzioni degli anticorpi sono varie, in rapporto al contesto della risposta immunitaria in atto (neutralizzanti, opsonizzanti, con capacità di inattivazione, fissazione del complemento, citotossica nel sistema ADCC, di degranulazione) (5) (6).

Gli anticorpi sono in sostanza il sistema operativo della risposta immunitaria umorale e vengono prodotti dai linfociti B dopo attivazione dei linfociti Thelper.

Le diverse classi consentono una risposta più efficace nel corso dell'interazione con l'antigene grazie a un cambiamento della struttura molecolare: la risposta primaria (dopo il primo incontro con l'antigene) induce la produzione di IgM, mentre in una fase successiva si generano le immunoglobuline IgG.

### IGG IN TERAPIA: DAI DEFICIT ANTICORPALI ALLA DISREGOLAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

L'impiego delle immunoglobuline somministrate per via endovenosa (IVIgG: IntraVenous ImmunoGlobulin) ha avuto ampia diffusione a partire dagli anni Settanta del XX secolo, quando, oltre al loro uso come terapia sostitutiva finalizzata al trattamento dei deficit immunitari congeniti a carico dell'immunità umorale, si osservò successivamente che alte dosi di IVIgG [talora indicate con *hdIVIgG*] esercitavano un'azione anti-infiammatoria/immunomodulante, proprietà utilizzabile in varie condizioni patologiche.

I progressi sono basati su tre pilastri fondamentali: adozione di preparati che l'industria farmaceutica ha reso sempre più sicuri e di facile impiego,

comprensione dei meccanismi molecolari legati alla struttura degli anticorpi, sperimentazione clinica in diverse malattie autoimmuni o a carattere infiammatorio.

L'osservazione iniziale risale a partire dagli anni Ottanta del XX secolo quando fu dimostrato che in individui agammaglobulinemici con porpora trombocitopenica idiopatica, dopo la somministrazione di IVIgG ad alte dosi, si poteva constatare una normalizzazione dei livelli di piastrine circolanti (7).

La struttura delle immunoglobuline (nello specifico della IgG, molecola maggiormente presente nelle IVIgG) consente di comprendere i meccanismi biologici che definiscono il ruolo delle IVIgG quali molecole immunomodulanti (8) (9).

Un'ulteriore evoluzione nell'uso delle IgG in terapia si è avuta verso la fine degli anni Novanta del Novecento con la possibilità di utilizzare IgG per via sottocutanea anche grazie all'introduzione di pompe automatiche per la somministrazione.

Con il XXI secolo le IgG per via sottocutanea (SCIgG) si sono affiancate stabilmente alle IVIgG e hanno fornito un'ulteriore opzione di trattamento, essenzialmente nei pazienti con immunodeficienza.

I meccanismi coinvolti nel sistema di regolazione molecolare o immunomodulazione per mezzo delle IgG sono numerosi:

- clearance di autoantigeni dopo la formazione di immunocomplessi e legame con gli stessi autoantigeni (meccanismo che impedisce, almeno in parte, la produzione di autoanticorpi);
- attività antinfiammatoria (svolta anche da anticorpi naturali, con il contenimento dell'azione verso alcune citochine pro infiammatorie);
- controllo della cascata complementare per mezzo del legame con le frazioni complementari attive e blocco delle frazioni complementari verso le molecole target;
- down-regulation dei linfociti B a opera di autoanticorpi naturali diretti verso la regione cerniera (*hinge region*);
- interferenza con molecole presenti sulla superficie dei linfociti B e T;
- ruolo del repertorio anti-idiotipico verso autoanticorpi;

presenza di un repertorio anti-idiotipico con ruolo modulante nella patogenesi in alcune malattie autoimmuni;

azione diretta sulla frazione idiотipica delle immunoglobuline di membrana dei linfociti B.

L'uso di immunoglobuline IgG come terapia sostitutiva nei deficit anticorpali si basa sul ripristino di una copertura difensiva che riduce in modo significativo il rischio di contrarre varie malattie infettive (e.g. polmoniti, meningiti, sindromi sistemiche con proteino-dispersione).

L'esperienza clinica e gli studi sperimentali hanno significativamente ampliato il concetto di immunodeficienza, patologia che deve essere considerata come una delle conseguenze (la più immediata da trattare, ma non l'unica) di un processo di *disregolazione* nel network del sistema immunitario.

In questo contesto funzionale la somministrazione di IgG ha un ruolo sia anti-infiammatorio sia immunomodulante.

I prodotti di immunoglobuline nel commercio (IVIgG e SCIGG) contengono essenzialmente IgG e derivano dal plasma di migliaia di donatori.

Le tecnologie farmaceutiche consentono di mantenere integra la struttura di IgG (monomeri) e nel prodotto finale si dosano quantità assai ridotte di IgA e IgM. Le quattro sottoclassi di IgG hanno una distribuzione sostanzialmente equivalente a quella osservata nel soggetto sano.

Talora la presenza di aggregati di IgG può creare problemi durante l'infusione, ma i prodotti del commercio hanno soltanto una piccola frazione di IgG dimeriche (di solito ben al di sotto del 10%).

Il plasma purificato raccolto dai donatori viene sottoposto a definite procedure di preparazione con lo scopo di ottenere una valida funzione biologica "in vivo", sia in termini di efficacia sia in termini di sicurezza (evitando reazioni allergiche o di attivazione complementare) <sup>(10)</sup>.

## IMMUNOMODULAZIONE AD ALTE DOSI E PATOGENESI

Nel corso degli ultimi vent'anni sono state elaborate varie linee guida per l'uso delle immunoglobuline in terapia.

I motivi sono legati al costo dei prodotti commercializzati, al tipo di assistenza sanitaria (privatistica o di copertura statale), alla reale efficacia dell'IgG in patologie spesso trattate off-label con benefici clinici non sempre significativi o ripetibili (per circostanze contingenti di assistenza o per malattie rare trattate in funzione di una mancata terapia utilizzabile, considerando caso per caso).

Sebbene i prodotti commercializzati abbiano ai nostri giorni una buona sicurezza nell'uso clinico non devono essere dimenticati alcuni rischi "critici":

- 1) trasmissione di malattie infettive non altrimenti prevenibili;
- 2) reazioni anafilattoidi anche gravi;
- 3) un certo numero di effetti collaterali minori, relativamente frequenti ma in genere con modesto significato clinico.

Le immunoglobuline, come terapia immunomodulante, vengono utilizzate nel trattamento di diverse condizioni cliniche, dalle malattie autoimmuni ed ematologiche al trattamento di vari disordini neuroimmunitari <sup>(11)</sup>.

L'utilizzo immunomodulante prevede generalmente una dose piuttosto elevata di 2g/kg di peso corporeo di immunoglobuline da infondere una volta al mese.

La somministrazione può essere effettuata suddividendo la dose in 3-5 giorni consecutivi.

Malgrado le numerose sperimentazioni e quanto aggiornato in diverse linee guida che si giovano di varie competenze nelle diverse discipline mediche il risultato "finale" di IgG come molecola anti-infiammatoria e immunomodulante resta verosimilmente legato a un complesso di interazioni in tempo reale che si verificano, dopo l'infusione, in vari distretti cellulari e molecolari dell'organismo che riceve la terapia.



Sia l'immunità innata, sia l'adattativa sono egualmente coinvolte.

Un meccanismo importante dipende dall'interazione fra la componente Fc della IgG con il recettore Fc presente sulla membrana cellulare. Questo recettore è espresso sulla superficie di diverse cellule: B linfociti, macrofagi, cellule natural killer, plasmacellule, piastrine<sup>(12) (13)</sup>.

Studi su animali e nell'uomo hanno inoltre dimostrato che *hDI*IgG possono inibire il sistema di risposta fagocitaria<sup>(14)</sup>.

Altre acquisizioni hanno permesso di dimostrare l'inibizione della funzione delle cellule dendritiche e fagocitarie per mezzo del legame FcγR III, la soppressione di alcuni cloni di linfociti B autoreattivi, la neutralizzazione di fattori necessari ai linfociti B come BAFF e APRIL.

Di più complessa interazione la funzione modulatrice su cellule dendritiche, macrofagi e natural killer cells. Un ruolo particolare è svolto, come già premesso, dall'interazione Fc-FcR, cioè dalla frazione cristallizzabile della molecola e dal suo legame su definiti recettori di membrana (FcR) in varie cellule della risposta immunitaria.

Di seguito sono specificati questi aspetti: blocco del recettore per il frammento Fc (per esempio, utilizzando anche infusioni di frammenti Fcγ di IgG si ottiene la correzione della trombocitopenia autoimmune);

incremento e stimolazione degli FcγRIIb che espletano un ruolo inibitorio (FcγRIIb presente sui linfociti B non stimola l'azione endocitotica e le IVIgG determinano una crescita dei macrofagi che esprimono FcγRIIb, antagonizzando il legame con l'autoanticorpo patogeno);

ruolo svolto dai recettori intracellulari FcRn per le IgG (saturati con alte dosi di IgG favoriscono un incremento del catabolismo con eliminazione di autoanticorpi patogeni).

La terapia immunomodulante utilizzabile in clinica riguarda le seguenti patologie: malattia di Kawasaki; porpora trombocitopenica idiopatica in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici per il ripristino della

conta piastrinica; sindrome di Guillain-Barré; neuropatia motoria multifocale; trattamento di infezioni e profilassi della reazione di rigetto al trapianto allogenico di midollo osseo<sup>(15)</sup>.

## COVID-19 E IMPIEGO DI IgG POLICLONALI

### IL CONTAGGIO

I coronavirus (CoV) formano un'ampia famiglia di virus respiratori che possono causare malattie da lievi a moderate, dal comune raffreddore a sindromi respiratorie gravi con exitus.

I coronavirus sono comuni in molte specie animali (come i cammelli e i pipistrelli) ma in alcuni casi, sono in grado di evolversi e infettare l'uomo (spillover) per poi diffondersi nella popolazione.

Il SARS-CoV-2 è il nuovo ceppo che a partire dalla fine del 2019 ha dato origine alla pandemia in corso<sup>(16)</sup>.

La diffusione da persona a persona avviene tra contatti stretti (ovvero in contatti avvenuti a una distanza inferiore a 2 metri circa) via goccioline respiratorie "droplet" prodotte quando un soggetto infetto tossisce o starnutisce. I droplet possono entrare in contatto con le mucose nasali o orali di soggetti che si trovano nelle vicinanze o che possono essere inalate.

Il virus è anche diffuso dal contatto con superfici o oggetti contaminati.

Si può contrarre SARS-CoV-2 toccando una superficie o un oggetto sul quale si è depositato il virus e quindi toccando la propria bocca, il naso o eventualmente gli occhi.

Quando si verifica la trasmissione? Si pensa che i soggetti siano maggiormente contagiosi quando sono in fase francamente sintomatica. Tuttavia anche gli asintomatici infetti possono diffondere il virus e probabilmente sono tra i diffusori più pericolosi. Oltre alla trasmissione diretta con droplet è importante la trasmissione per via aerosol.

Esistono dimostrazioni che SARS-CoV-2 può essere trasmesso da un soggetto all'altro anche considerando distanze significative.

In generale il contagio dipende dalla presenza di una persona infetta in un ambiente superiore ai 30 minuti, in uno spazio chiuso, nel quale il soggetto che verrà contagiato si trova attorno ai 2 metri di distanza, o che possa transitare nello spazio dove in precedenza è stato presente l'individuo contagiante.

La via aerea include almeno tre condizioni:

- 1) spazi ristretti nel quale sono venuti a contatto un contagiante e il futuro contagiato o se questo si è spostato subito dopo l'allontanamento dell'infetto
- 2) prolungata esposizione a particelle emesse (secondo varie modalità),
- 3) inadeguata ventilazione ambientale <sup>(17) (18) (19)</sup>.

### ■ L'INFEZIONE E LA PATOGENESI DA SARS-COV-2 E PATOGENESI

L'evoluzione del danno biologico correlato a SARS-CoV-2 è complessa e solo in parte conosciuta.

Le conoscenze acquisite sembrano indicare SARS-CoV-2 come un virus sistemico sia per la sua capacità infettante (varie cellule hanno il recettore ACE2) sia per l'attivazione di meccanismi immunomediati. Se è ben noto come la polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria sia la manifestazione clinica più tipica, sono stati descritti vari quadri di natura vascolare e disocoagulativa, alterazione del sistema nervoso centrale, caratteristici deficit di varia gravità di olfatto e gusto.

In ambito cardiologico sono state segnalate miocarditi e in generale la presenza del virus può favorire l'instaurarsi di uno stato protrombotico.

Eguale, l'apparato digerente può essere coinvolto e la comparsa di diarrea è fenomeno non raro.

I disturbi di natura psichiatrica sono più difficile da interpretare ma il ruolo del virus a livello neurologico non è di secondaria importanza. La malattia da SARS-CoV-2 si manifesta con sintomi respiratori clinicamente variabili.

In generale l'evoluzione prevede febbre, tosse secca, profonda astenia, fino ai livelli più gravi di dispnea.

Nei bambini e nei giovani adulti l'andamento può essere del tutto asintomatico, mentre negli adulti dopo i 65-68 anni o in caso di comorbidità il rischio aumenta sensibilmente fino alla grave insufficienza respiratoria e morte.

L'incubazione dal contagio alla comparsa dei sintomi varia da 1 a 14 giorni, ma in genere è di circa 5 giorni. Quando compaiono i sintomi occorrono circa 8 giorni per il manifestarsi delle forme più gravi e l'exitus si verifica nei quadri critici dopo due settimane.

Il punto cruciale del coinvolgimento respiratorio è legato alla rapida replicazione del virus a livello polmonare. L'attivazione della risposta immunitaria con la ben nota tempesta citochinica induce la ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) fino al decesso <sup>(20) (21)</sup>.

### ■ EVOLUZIONE CLINICA E TERAPIA

Nella storia naturale di COVID-19 [COrona VIRUS Disease] sono state proposte varie modalità per classificare i singoli stadi della malattia e del suo decorso.

Dai casi asintomatici o paucisintomatici l'inquadramento del quadro clinico include le forme gravi fino agli stadi critici nei quali si ricorre alla ventilazione meccanica in terapia intensiva, con *multiorgan failure* e shock terminale.

Dalla sua comparsa pandemica all'inizio del 2020 sono stati proposti vari approcci terapeutici per contrastare il COVID-19, basati sulle caratteristiche del virus, sulle implicazioni dirette e indirette della risposta immunitaria, miranti a contenere i danni associati/indotti dalla presenza del virus o dalla reazione verso il virus.

I vari tentativi sono periodicamente aggiornati e cercano di rispondere all'ansia giustificata presente nella popolazione generale, non sempre aiutata da un'informazione adeguata e corretta.

Le domande assumono spesso il valore di un conforto psicologico, soprattutto quando non si

hanno armi concrete di contenimento. Tuttavia progressi sono stati fatti e sebbene molto resti ancora da fare, sia nella conoscenza di base sia nel ritorno in clinica, ai nostri giorni la scienza medica è meno disorientata rispetto all'inizio della pandemia <sup>(22)</sup>.

Tra gli argomenti terapeutici proposti per contenere il danno da SARS-CoV-2 ha avuto un qualche successo l'impiego di *plasma iperimmune*.

La strategia è concettualmente semplice: utilizzando il plasma di individui guariti da COVID-19, si iniettano nei malati gli anticorpi che dovrebbero contrastare gli effetti patologici del virus. In buona sostanza vengono somministrate immunoglobuline neutralizzanti che entrano in gioco nella risposta immunitaria e che, grazie ad anticorpi specifici (presenti almeno in una certa quantità) siano in grado di contenere l'infezione di nuove cellule nello stesso paziente <sup>(23)</sup>.

L'impiego di plasma è ben noto in letteratura ed è stato impiegato in varie infezioni virali. Si ricordano per esempio l'uso contro il virus Ebola, la MERS, le influenze aviarie (H5N1 e H1N1) <sup>(24)</sup>.

Dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 sono stati attivati diversi protocolli, esaminati nell'ambito della Cochrane Library (aggiornata al 12 ottobre 2020). Gli autori <sup>(25)</sup> concludono come si riporta:

**“CERTAINTY OF THE EVIDENCE:**

*Our certainty (confidence) in the evidence was low or very low because there were only two RCTs and most studies did not use reliable methods to measure their results.*

*Furthermore, participants received various treatments alongside convalescent plasma, and some had underlying health problems.*

**CONCLUSION:**

*We are uncertain whether plasma from people who have recovered from COVID-19 is an effective treatment for people hospitalised with COVID-19 and whether convalescent plasma affects the number of serious unwanted effects.*

*These findings could be related to the natural*

*progression of disease, other treatments or to convalescent plasma.*

*Our searches found 138 ongoing studies, of which 73 are randomised.*

*This is the second update of our review, and we will continue to update this review.”*

## ■ EVOLUZIONE CLINICA E TERAPIA

Il ruolo immunomodulante delle IVIgG si realizza utilizzando alte dosi con alcune varianti nelle modalità di infusione, legate al tentativo di realizzare un valido approccio individualizzato.

La domanda relativa all'impiego delle IVIgG non iperimmuni si pone dal momento che molti aspetti, soprattutto nella risposta immunitaria al virus nelle fasi iniziali dell'infezione, sono il prodotto di un sistema “disregolato”.

In letteratura esistono varie linee-guida per l'uso delle immunoglobuline in terapia <sup>(26)</sup> <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup> ma la singolarità della nuova esperienza in corso di COVID-19 impone prudenza nel valutare i casi riportati e aiuta ad analizzare se esiste un ruolo significativo di questo approccio, anche come terapia di supporto in casi selezionati.

In generale non abbiamo conoscenza se prodotti derivati da plasma di donatori senza infezione da SARS-Cov-2 abbiano titoli elevati di anticorpi neutralizzanti anti SARS-CoV-2. Resta quindi un problema aperto comprendere se la policlonalità delle immunoglobuline o altre componenti presenti in flaconi con IVIgG siano in grado di avere un effetto benefico nel corso della malattia.

In uno studio sulla risposta immunitaria <sup>(29)</sup> in corso di infezione è stato messo in evidenza un fenomeno molto importante: antibody-dependent enhancement (ADE).

In questo meccanismo si sottolinea come il ruolo dei recettori Fc possa giocare una funzione critica non vantaggiosa.

In buona sostanza gli anticorpi potrebbero favorire l'ingresso del virus e il legame con recettori di inibizione determinerebbero una ridotta capacità di risposta antivirale, con aumentata liberazione delle stesse particelle di SARS-Cov-.2.

Egualemente gli anticorpi possono causare un'attivazione della via complementare e del sistema antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC).

In entrambe le circostanze una squilibrata, eccessiva attivazione del sistema consentirebbe la liberazione di citochine e chemochine, con amplificazione della patologia indotta.

Si tratta di un argomento importante, da valutare con prudenza critica, e gli stessi autori concludono che *while experimental evidence to prove or disprove immune enhancement as a pathogenic basis of severe Covid-19 remains to be obtained, current knowledge on the mechanism of ADE and immune enhancement collectively suggest that the risk that hyperimmune globulin or a highly efficacious vaccine pose to exacerbating disease is low. Most descriptions of ADE occur in experimental settings without strong clinical support.*

Un buon punto di riferimento per un approccio all'uso di immunoglobuline non specifiche per SARS-CoV-2 si trova nel report aggiornato di NIH<sup>(30)</sup> come di seguito riportato.

Risulta comunque non inopportuno segnalare alcuni dei report che, criticamente valutati, aiutino nella comprensione della reale possibilità di successo terapeutico.

Per esempio, un lavoro dell'aprile 2020, su casistica limitata, già forniva indicazione favorevole in casi di compromissione polmonare utilizzando IVIG come trattamento adiuvante<sup>(31)</sup>.

Egualemente un'indagine preliminare di Sakoulas veniva proposta nel luglio 2020, fornendo ulteriori dati incoraggianti sempre nel contesto di adeguata casistica selezionata<sup>(32)</sup>.

D'altro canto è ben noto in letteratura come *hdIVIG* abbiano rappresentato e rappresentino un fondamentale supporto terapeutico in sindromi autoimmuni a carico del sistema nervoso (per es. nella sindrome di Guillaine-Barrè)<sup>(33) (34)</sup>.

Il significato funzionale non si esaurisce pertanto nel solo controllo delle complicanze infettive<sup>(35) (36) (37)</sup> ma il loro potenziale d'uso può trovare un ruolo anche nel setting dei fenomeni disregolatori COVID-19 correlati.

## Immunoglobulins: Non-SARS-CoV-2 Specific

Last Updated: July 17, 2020

### Recommendation

- The COVID-19 Treatment Guidelines Panel **recommends against** the use of non-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-specific **intravenous immunoglobulin (IVIG)** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (AIII). This recommendation **should not preclude** the use of IVIG when otherwise indicated for the treatment of complications that arise during the course of COVID-19.

### Rationale for Recommendation

It is unknown whether products derived from the plasma of donors without confirmed SARS-CoV-2 infection contain high titer of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. Furthermore, although other blood components in IVIG may have general immunomodulatory effects, it is unclear whether these theoretical effects will benefit patients with COVID-19.

### Clinical Data for COVID-19

*This study has not been peer reviewed.*

A retrospective, non-randomized cohort study of IVIG for the treatment of COVID-19 was conducted across eight treatment centers in China between December 2019 and March 2020. The study showed no difference in 28-day or 60-day mortality between 174 patients who received IVIG and 151 patients who did not receive IVIG.<sup>1</sup> More patients in the IVIG group had severe disease at study entry (71 patients [41%] with critical status in the IVIG group vs. 32 patients [21%] in the non-IVIG group). The median hospital stay was longer in the IVIG group (24 days) than in the non-IVIG group (16 days), and the median duration of disease was also longer (31 days in the IVIG group vs. 23 days in the non-IVIG group). A subgroup analysis that was limited to the critically ill patients suggested a mortality benefit at 28 days, which was no longer significant at 60 days.

The results of this study are difficult to interpret because of important limitations in the study design. In particular, patients were not randomized to receive either IVIG or no IVIG, and the patients in the IVIG group were older and more likely to have coronary heart disease than those in the non-IVIG group. In addition, the IVIG group had a higher proportion of patients with severe COVID-19 disease at study entry. Patients in both groups also received many concomitant therapies for COVID-19.

## CONCLUSIONI

**A**llo stato attuale delle conoscenze sull'uso di immunoglobuline iperimmuni e IVIgG in corso di COVID-19, non si possono ancora trarre linee di indirizzo generale. Resta importante identificare le circostanze cliniche che rendono le opzioni realmente utilizzabili a vantaggio del malato.

Se il trattamento con anticorpi derivati da plasma di soggetti immuni post-COVID-19 [ref. 25] trova comunque un suo specifico razionale terapeutico nell'ambito della stessa storia naturale della malattia, le IVIgG ad alte dosi dovrebbero essere impiegate in protocolli definiti con adeguata impostazione esecutiva per la ricerca di un efficace rapporto costo/beneficio, in particolar modo considerando studi collaborativi multicentrici, che utilizzino parametri di valutazione condivisi e confrontabili.

## BIBLIOGRAFIA

1. De Martino M, Rossi ME, Vierucci A. *Gli anticorpi. Biologia e uso clinico. Annali Sclavo n. 1 (collana monografica). Siena: Ed. Sclavo SpA 1984.*
2. Cohn EJ, Mc Meekin TL, Oncley JL et al. *Preparation and properties of serum and plasma proteins. V. Size and charge of proteins separating out upon equilibration across membranes with ammonium sulphate, solutions of controlled pH, ionic strength and temperature J Am Chem Soc 1940; 62: 3386.*
3. Oncley JL, Melin M, Richert DA, et al. *The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen, and b1 lipoprotein into subfractions of human plasma J Am Chem Soc 1949; 71: 541.*
4. Brekke OH, Sandlie I. *Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nature Rev Drug Discovery 2003; 2:52.*
5. Schroeder HW, Cavacini L. *Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:41-52.*
6. Abe Y, Gor J, Bracewell DG, et al. *Masking of the Fc region in human IgG4 by constrained X-ray scattering modelling: implications for antibody function and therapy. Biochem J 2010; 432:101-111.*
7. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. *Highdose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1:1228-31.*
8. Nimmerjahn F, Ravetch JV. *The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. J Exp Med 2007; 204:11-15.*
9. Nimmerjahn F, Ravetch JV. *Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. Ann Rev Immunol 2008; 26:513-533.*
10. Martin TD. *IGIV: contents, properties, and methods of industrial production – evolving closer to a more physiologic product. Int Immunopharmacol 2006; 6:517-22.*

11. Luzi G *IVIg: storia di un'idea* GSE srl-Edizioni, 2005.
12. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291:484–6.
13. Bayry J, Fournier EM, Maddur MS, Vani J, Wootla B, Siberil S, et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies. *J Autoimmunity* 2011; 36:9–15.
14. Siragam V, Brinc D, Crow AR, Song S, Freedman J, Lazarus AH. Can antibodies with specificity for soluble antigens mimic the therapeutic effects of intravenous IgG in the treatment of autoimmune disease? *J Clin Invest* 2005; 11:155–60.
15. Luzi G *Immunomodulanti naturali: le immunoglobuline IgG dal laboratorio alla clinica* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2011; 6: 27-35.
16. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* (2020). [6 Ottobre 2020] <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459>.
17. Stadnytskyi, V., Bax, C. E., Bax, A. & Anfinrud, P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 11875–11877 (2020).
18. Meselson, M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 382, 2063 (2020).
19. van Doremalen, N. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1564–1567.
20. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242.
21. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513.
22. BS Kamps, C. Hoffmann – COVID Reference / ITA 2020.4 Ed Steinhauser-Verlag 6 see. 2020.
23. Perotti C, Baldanti F, Bruno R. et al Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial *Haematologica* Early view Jul 23, 2020 <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.261784>.
24. Hamed MA An overview on COVID-19: reality and expectation *Hamed Bulletin of the National Research Centre* (2020) 44:86 <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00341-9>.
25. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review *Cochrane Systematic Review - Intervention* Version published: 12 October 2020 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub3>.
26. NHS [Royal Cornwall Hospitals] -Use of Human Normal Immunoglobulin (IVIg/SCIg) Clinical Guideline V3.0 January 2019.
27. 28 June 2018 EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg).
28. Linee guida sull'uso delle soluzioni delle immunoglobuline e di albumina umana Tradotte e adattate da: NHS – Scotland Clinical Guidelines for Immunoglobuline use Marzo 2012.
29. Ruklanthi de Alwisa, b , Shiwei Chena , Esther S. Gana , Eng Eong Ooia, Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development *EBioMedicine* 55 (2020) 102768-
30. NIH/COVID-19 Treatment Guidelines Downloaded from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 11/21/2020.
31. Xie Y, Cao S, Dong H et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19 *Jour of Infection/Letter to the Editor* 2020; 81:318-356 / <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044> [pag. 340-343].
32. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R et al Intravenous immunoglobulins (IVIg) significantly reduces respiratory morbidity in COVID-19 pneumonia: a prospective randomized trial *medRxiv preprint* (version posted July 25,2020).
33. Scoppetta C, Di Gennaro G, polverino F – Edit. – High dose intravenous immunoglobulins as a therapeutic option for COVID-19 pts *Eur Rev Med Pharmacol* 2020; 24:5178-5179.
34. Zhao H, Shen D, Liu J et al Guillain-Barrè syndrome associate with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19:383-384.
35. Nguyen A, Habiballah SB, Platt C et al. Immunoglobulins in the treatment of CoViD-19 infection: proceed with caution *Clinical Immunology* 216 (2020) 108459.
36. Cao W, Liu X, Bai T, 3 et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients with Coronavirus Disease 2019 *Open Forum Infectious Diseases* - <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/7/3/ofaa102/5810740>.
37. Reynaga E, y, Carrillo J, y, Jose Ramon Santos J et al. -Letter to the Editor - Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series *Clinical Microbiology and Infection* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.010.1198-743X/> © 2020.

## INFO AUTHORS :

<sup>1</sup> Membro Commissione Deontologica FNOMCeO

## PAROLE CHIAVE :

pandemia, deontologia, malattie infettive

## KEYWORDS :

pandemics, deontology, infectious diseases

# LA STORIA DELLA PANDEMIA NEI SECOLI E GLI ASPETTI DEONTOLOGICI

Antonio Panti<sup>1</sup>

*“..confida poi il prelodato Monsignor Vescovo che da qui innanzi cesseranno le cosiddette Processioni di Penitenza, le quali, mentre da una parte sono edificantissime e commoventi, fatte in ore pericolose e a piedi denudati, non possono non produrre dei mali corporali assai gravi, avendoci purtroppo l'esperienza dimostrato che molti, i quali hanno inopportunamente praticato simili devozioni, sono rimasti colpiti dal morbo micidiale..”*

*Da una Notificazione del Vescovo di Livorno durante l'epidemia di colera del settembre 1835*

**F**in dall'alba della storia l'umanità è stata colpita da devastanti e disastrose epidemie che hanno spopolato interi paesi.

Dalla peste di Atene, descritta da Tucidide, a quella Antoniniana, a quella di Giustiniano, fino alla Peste Nera, forse la più spaventosa di tutte, e via e via nei secoli; ultima la spagnola che ha provocato 50 milioni di morti.

Sulle pandemie esistono intere biblioteche e molti sostengono che le più gravi abbiano causato un vero cambiamento nel corso della storia umana, ad esempio le pesti del terzo e quinto secolo da molti storici accusate di essere tra le maggiori cause della decadenza dell'Impero Romano. Le grandi tragedie pandemiche hanno sempre rappresentato immani drammi sociali.

Finora si poteva dire che le epidemie sono drammi sociali e che la medicina svolge una ben piccola parte.

In effetti, nell'assoluta mancanza di qualsiasi terapia, gli unici provvedimenti conosciuti erano quelli di polizia volti a mettere in quarantena chi entrava nel paese o a isolare intere città: celebre l'episodio della peste di Marsiglia quando l'esercito fu inviato a sbarrare ogni possibilità di lasciare la città colpita perché il contagio non si diffondesse in tutta la Francia.

I medici allora non portavano molto sollievo anche se le ordinanze dei Governi cercavano almeno di evitarne la fuga. Nonostante la deontologia ippocratica, praticata in ogni secolo, i medici si attenevano piuttosto al motto “cito longe et tarde” cioè scappa presto, fuggi lontano e torna più tardi che puoi. Nel lazzeretto manzoniano operavano i Padri Cappuccini più che i medici.

Non dimentichiamo però i medici più avvertiti e razionali che avevano intuito le modalità del contagio e tentavano, spesso sconfitti, di impedire gli assembramenti, i mercati e, più che altro le processioni, scontrandosi con il clero ostile e con i sovrani bigotti.

Questa, del Sars Coronavirus D 19, è la prima pandemia medicalizzata della storia.

I provvedimenti di polizia sono diventati procedure sanitarie suggerite dai medici e si è prodotto in ogni paese un'enorme sforzo economico e sociale per curare i malati di covid.

Il mondo per la prima volta ha deciso di mettersi, con poche eccezioni, in mano alla scienza medica e di impegnare ingentissime risorse per tracciare, testare e trattare i contagiati dal virus fino al ricovero nelle terapie intensive. La società non accetta la morte ancor più per malattia infettiva; antibiotici e vaccini hanno creato la sicurezza della vittoria dell'umanità su un antico flagello.

Un hybris che la natura ci fa pagare anche se il morbo non è più vissuto come un castigo divino o uno sconosciuto flagello.

Ne sappiamo le cause, abbiamo individuato anche le colpe dell'uomo, ci sforziamo di prevenirlo e di curarlo secondo il metodo della scienza e impieghiamo enormi risorse per un vaccino che ci difenda.

Stiamo comprendendo le ragioni dei padri costituenti quando hanno scritto l'articolo 32 della Costituzione.

La tutela della salute è "un fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività"; è proprio quella congiunzione "e" che ha palesato tutto il suo pregnante valore: la pandemia mostra come i diritti individuali sono intrecciati e connessi con gli interessi della comunità.

Virchow diceva che "la medicina è una scienza sociale e la politica non è altro che medicina su larga scala". Sul concreto significato di questa frase si giocano le conseguenze della pandemia se è vero che tutto deve cambiare oppure, se non saremo in grado di farlo, ne subiremo le prevedibili conseguenze.

Il primo e maggior problema è il conflitto che fatalmente si crea tra le esigenze della tutela della salute e quelle della produttività del paese cioè dell'economia e delle sue leggi.

Fino alla spagnola nel 1919, per quanto già la medicina avesse fatto enormi progressi, nessuno avrebbe pensato di anteporre le questioni sanitarie alla produttività del sistema; oggi le attese nate dalle meravigliose innovazioni della tecnologia e dagli innegabili successi della medicina hanno fatto sì che il parere degli scienziati si imponesse sulla politica e sull'economia.

Il prezzo è stato quello di una sovraesposizione degli esperti, fatalmente tra di loro in contrasto a causa della novità del problema covid. Ne è nata una continua alternanza di favore e disfavore della gente fino alla comparsa dei cosiddetti no covid.

Non c'è dubbio che un vero problema della modernità consiste nella necessità di trovare una composizione tra scienza e diritto e tra esigenze

della sanità e equilibrio finanziario.

Conseguenza di questo conflitto tra economia e sanità è il ruolo della professione sanitaria.

Eroi o complottisti, santi o liberticidi? Eppure, al momento in cui scrivo, contiamo 245 morti per covid, 198 medici e 47 infermieri, un tributo terribile alla disorganizzazione dei servizi e alla fedeltà al giuramento di Ippocrate.

Tuttavia, al di là delle dissennate incoerenze dell'immaginario collettivo dominato dai social, in effetti il ruolo delle professioni sanitarie deve essere rivisitato nel momento in cui la medicina, troppo attenta alla cura della persona e ai diritti dell'individuo, deve saper combinare questi sacrosanti principi con la tutela dei diritti di tutti, con la solidarietà e con la cultura dell'interesse collettivo. Insomma con la riscoperta della medicina sociale.

Tutto ciò significa pensare a una sanità più orientata alla promozione della salute e alla prevenzione primaria e, nello stesso tempo, meglio preparata agli eventi straordinari che, come in questo caso, erano perfettamente prevedibili e di fatto previsti. E' quello che, col solito termine anglosassone, si chiama preparadness. Quindi cambiare radicalmente il territorio rafforzandolo e pensare a un ospedale duttile, circondato da una serie di luoghi dedicati alle cure intermedie e da una corona di presidi territoriali dove si attua una rinnovata medicina generale.

Tuttavia, per quanto si possa migliorare il servizio sanitario, i costi dell'innovazione sempre più sofisticata e rivolta a target sempre più piccoli fino alla medicina personalizzata, porrà con forza il problema delle decisioni in carenza di risorse, le cosiddette scelte tragiche che hanno assillato già i rianimatori nella prima fase della pandemia.

Lo sviluppo dell'assistenza farà sì che questa sarà condizione stabile nella sanità e non potrà essere risolta dai medici ma dalla società nel suo complesso.

Infine la questione più grande è quella della stessa natura della pandemia. Lo spillover da cui è scaturito il covid 19 era prevedibile quale frutto della distruzione ambientale, dello stravolgimento



della natura; ormai si parla di antropocene proprio per significare una cultura del vantaggio immediato a prezzo del danno del pianeta, reso invivibile per le future generazioni.

E' il momento di mettere in pratica una sanità one health, attenta alla salute dell'uomo come parte della salute di tutte le forme di vita, che protegga la biodiversità e intenda la salute globale non in senso mercantile ma di rispetto di tutti i viventi.

Allora è possibile adeguare la deontologia con alcuni principi comuni a tutte le professioni sanitarie; un impegno che dovremmo assumere come garanzia per i cittadini.

Assai più complesso è introdurre questi principi a guida della società e dell'economia mondiale.

Se l'umanità non vuole essere sconfitta da qualche minuscolo virus occorre un grande sforzo culturale comune e i professionisti sanitari hanno forse i maggiori obblighi perché, se il finanziamento e l'organizzazione dei servizi sanitari non dipende da loro, essi hanno sulle spalle la massima parte dei doveri etici che la deontologia traduce in norme codicistiche.

E' un'altra occasione da non perdere per sopire antichi contrasti e collaborare per il bene comune.

**Info Authors :**

<sup>1</sup> Esperto in legislazione ed organizzazione sanitaria ed ex Direttore Generale di Aziende Sanitarie Locali ed Ospedaliere

**Parole chiave:**

Generalità sul regime delle responsabilità, professioni sanitarie, responsabilità professionale

**Keywords:**

General information on the liability regime, healthcare professionals, clinical/legal responsibilities

# GENERALITÀ SUL REGIME DELLE RESPONSABILITÀ IN CUI POSSONO INCORRERE GLI OPERATORI DELLA SANITÀ E PECULIARITÀ DELLA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE CON PARTICOLARE RIGUARDO AI PROFESSIONISTI SANITARI

Gianfranco Carnevali<sup>1</sup>

## SOMMARIO

L'articolo nella prima parte dopo aver fornito le generalità sul regime delle molteplici tipologie di responsabilità in cui possono incorrere gli operatori delle Aziende Sanitarie si fa carico di esplicitare gli elementi essenziali delle responsabilità derivanti da comportamenti contrari all'ordinamento giuridico piuttosto che a disposizioni regolamentari piuttosto che dal mancato adempimento delle competenze proprie dell'incarico da ciascuno di loro rivestito, fatta eccezione per quelle derivanti da obblighi professionali.

La seconda parte dell'articolo a sua volta approfondisce tutti gli aspetti della così detta responsabilità professionale con particolare riguardo a quella in cui possono incorrere i professionisti sanitari.

L'approfondimento sottolineato che in essa può incorrere non solo chi è in possesso di conoscenze scientifiche e competenze tecniche acquisite tramite specifici studi di livello superiore conclusi con il conseguimento di un titolo abilitante all'esercizio di una specifica professione caratterizzata da autonomia professionale e decisionale comportante, di norma, l'obbligo di iscriversi all'albo professionale abilitante riferito al titolo conseguito e di operare con la massima prudenza, perizia e diligenza nel rispetto di un codice di comportamento basato su predeterminate norme deontologiche, ma anche chi è tenuto ad adempiere le prestazioni con la diligenza del buon padre di famiglia ex art. 1176 cc dapprima evidenzia le diversificate conseguenze in cui si può incorrere per non aver adempiuto ai rispettivi compiti professionali e, al termine, focalizza le peculiarità che contraddistinguono la responsabilità professionale dei professionisti sanitari, in conseguenza delle specifiche disposizioni al riguardo in primis dal DL n. 158/2012, convertito in legge n. 189/2012 e successivamente dalla legge n. 24/2017.

# GENERALITÀ SUL REGIME DELLE RESPONSABILITÀ IN CUI POSSONO INCORRERE GLI OPERATORI DELLA SANITÀ

## ASPETTI GENERALI DEL REGIME DELLE "RESPONSABILITÀ"

Dato atto che numerose sono le tipologie di responsabilità in cui possono incorrere tutti i chiamati a farsi carico della tutela della salute del singolo e della collettività sembra opportuno -prima di richiamare l'attenzione sulle peculiarità della responsabilità professionale dei relativi operatori e, in particolare, dei professionisti sanitari- precisare che intendiamo per:

a) responsabilità: le situazioni in cui chi lede diritti/interessi di terzi deve risponderne se non osserva le disposizioni dell'ordinamento giuridico e regolamentari ovvero non adempie correttamente le competenze del ruolo rivestito, indipendentemente dal fatto che l'inosservanza o l'inadempimento consegue dalla realizzazione di un qualunque gesto/atto idoneo a manifestare la volontà di realizzare una condotta positiva (azione) ovvero dalla mancata realizzazione di comportamenti (condotta negativa) rientranti nei suoi compiti/funzioni/poteri (omissione);

b) comportamenti contrari all'ordinamento giuridico -inteso come insieme, unitario ed ordinato, delle disposizioni legislative (nazionali, regionali e delle province autonome di Trento e Bolzano) vigenti in un determinato contesto temporale e sociale, fermo il rispetto della gerarchia esistente fra loro nel caso in cui si registri diversità nei contenuti- ed ai regolamenti di esecuzione tesi a fornire indirizzi per la loro corretta attuazione (comunque non in contrasto con i loro dettati) da cui conseguono responsabilità penali, civili e amministrative;

c) comportamenti contrari a disposizioni regolamentari o dovuti a non corretto adempimento di competenze del ruolo ricoperto, da cui conseguono responsabilità manageriali, dirigenziali/di risultato, professionali e disciplinari; fermo che la responsabilità si concretizza solo quando viene accertato il così detto principio di

colpevolezza (nesso di causalità) cioè l'esistenza del rapporto di causalità tra il comportamento posto in essere e l'inosservanza nonché l'accertamento della consapevolezza, di chi ha realizzato il comportamento, delle conseguenze che avrebbe comportato, di averlo concretizzato in piena libertà e di riconoscerlo come proprio.

## RESPONSABILITÀ EX COMPORAMENTI CONTRARI ALL'ORDINAMENTO GIURIDICO: CENNI

Delle responsabilità in questione -che trovano fondamento nell'art. 28 della Costituzione secondo cui "I funzionari e i dipendenti dello Stato e degli enti pubblici sono direttamente responsabili, secondo le leggi penali, civili e amministrative, degli atti compiuti in violazione di diritti e che si concretizzano nell'inosservanza dei codici penale e di procedura penale, civile e di procedura civile, delle leggi in materia di organizzazione e funzionamento delle PPAA, in quanto applicabili anche alle AASS- accenniamo di seguito le rispettive peculiarità.

### ► RESPONSABILITÀ PENALE

#### 1. Aspetti generali

La responsabilità penale, che consegue da un comportamento, doloso o colposo, comportante la violazione di una norma configurabile come reato (delitto o contravvenzione) comportante l'irrogazione della sanzione definita dal codice penale:

- è personale, quindi non cedibile a terzi;
- presuppone la capacità di intendere e di volere al momento del verificarsi dell'evento -commissivo od omissivo- da cui è conseguito il reato;
- assume particolare rilevanza per gli operatori delle AASS quando il loro comportamento sia riconducibile agli articoli da 314 a 335, "*Dei delitti dei pubblici ufficiali contro la Pubblica amministrazione*";
- presuppone l'esistenza del nesso di causalità tra l'azione/omissione e l'evento, ferma l'esclusione quando l'evento consegue dal sopravvenire di un avvenimento eccezionale o da causa di forza maggiore;
- va accertata da parte dei competenti organi della Magistratura penale (1° grado di giudizio: Tribunale a composizione monocratica: reati

- minore gravità; Tribunale a composizione collegiale: reati di media gravità; Corte di Assise: reati di massima gravità) e si basa sui principi della tipicità e della irretroattività, ferma la prescrizione nei tempi fissati dal codice penale in relazione alla gravità del reato;
- comporta pene detentive o pagamento di ammenda in relazione al configurarsi del comportamento come delitto o contravvenzione.

A quanto precede aggiungiamo l'impunità per fatti delittuosi non commessi con dolo (salvo i casi di delitto preterintenzionale) o colpa espressamente prefigurato dal codice penale, fermo che da un lato l'esecuzione di un ordine che comporti la realizzazione di un reato, anche se disposto in forma ineccepibile dal superiore gerarchico, non esenta chi lo esegue dalla responsabilità in quanto la consapevolezza delle conseguenze dovrebbe indurre all'inosservanza e da un altro lato che la responsabilità, nel caso in cui il reato sia realizzato da un organo di una PA/AS, ricade sul soggetto o sui soggetti che lo compongono.

## 2. Comportamenti punibili e soggetti interessati

Premesso che nella seconda parte del presente articolo procederemo ad esemplificare i comportamenti derivanti dal mancato adempimento degli obblighi professionali da cui derivano responsabilità penali, diamo atto che in esse incorre ogni operatore di AS che realizza comportamenti attivi/omissivi configurabili come:

- trasgressione degli obblighi derivanti dal rapporto di lavoro;
- mancata osservanza di ordini di servizio/indirizzi operativi, da cui siano derivate situazioni perseguibili penalmente;
- omissione o rifiuto di atti di ufficio;
- violazione del segreto d'ufficio e dei diritti della privacy;
- mancata segnalazione all'autorità giudiziaria di comportamenti configurabili presuntivamente come reato (*fumus reati*), cioè di *notitia criminis*;
- peculato, corruzione, concussione;
- truffa nei confronti dell'AS di appartenenza o di terzi realizzata nell'esercizio dell'attività svolta;

- falsa attestazione di presenza in servizio tramite l'alterazione di sistemi di rilevamento od altre modalità fraudolente, ovvero certificazione medica falsa o falsamente attestante uno stato di malattia;
- richiesta immotivata dei benefici ex art. 42 della legge n. 104/1992 (legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate);
- violazione delle disposizioni dettate dal D.Lgs. n. 81/2008 il quale prevede sanzioni penali e/o pecuniarie per chi assume -ex suo art. 2- la figura del lavoratore (cosa che avviene sempre!) ovvero quella di uno dei seguenti altri ruoli: datore di lavoro (in considerazione del fatto che nelle pubbliche amministrazioni -ivi comprese le AASS- per datore di lavoro si intende il dirigente al quale spettano i poteri di gestione, ovvero il funzionario non avente qualifica dirigenziale, nei soli casi in cui quest'ultimo sia preposto ad un ufficio avente autonomia gestionale, individuato dall'organo di vertice delle singole amministrazioni tenendo conto dell'ubicazione e dell'ambito funzionale degli uffici nei quali viene svolta l'attività, e dotato di autonomi poteri decisionali e di spesa), dirigente, preposto, medico competente e, in situazioni particolari, responsabile/addetto del servizio di prevenzione e protezione, rappresentante dei lavoratori per la sicurezza. Al riguardo facciamo presente che la violazione delle disposizioni in questione comporta l'arresto e/o ammende pecuniarie la cui entità è stata determinata con il Decreto Direttoriale dell'Ispettorato Nazionale del Lavoro n. 12 del 6 giugno 2018 recante "Violazioni in materia di salute e sicurezza - rivalutazione delle sanzioni" decorrente dal 1° luglio 2018 e che resterà in vigore fino al 30 giugno 2023 in quanto il comma 4-bis, primo periodo, del D.Lgs. n. 81/2008 prevede che essa sia rivalutata, ogni cinque anni, in misura pari all'indice ISTAT dei prezzi al consumo con arrotondamento al decimale superiore.

## ► RESPONSABILITÀ CIVILE

### 1. Aspetti generali e soggetti interessati

La responsabilità civile si fonda sul dettato dell'art. 2043 "Risarcimento per fatto illecito" del codice civile il quale detta "Qualunque fatto doloso o

colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno”, cioè a corrispondere al danneggiato l'equivalente economico della perdita sofferta. Essa:

- si estende, ex art. 28 Cos, all'AS quando il comportamento ha causato un danno ingiusto, fermo il diritto del danneggiato di richiederne il ristoro in solido o separatamente;
- dà luogo alla così detta responsabilità contrattuale ed extracontrattuale in conseguenza della trasgressione di un dovere connesso con un particolare rapporto giuridico ovvero del precetto generale *neminem laedere*;
- comporta il risarcimento di danni patrimoniali, biologici, ambientali e morali se previsti dalla legge (rivendicabili solo se sia attribuibile all'AS una responsabilità indiretta per il comportamento lesivo dell'operatore) o dovuti a lesioni e/o morti;
- può sorgere dalla inosservanza di disposizioni legislative o dal compimento di atti illeciti da parte di operatori sanitari che abbiano agito con dolo o colpa e piena capacità di intendere e volere previa dimostrazione del nesso di causalità;
- si verifica per il mancato esercizio degli obblighi di scelta/vigilanza comportanti, nel linguaggio giuridico, *culpa in eligendo* o *in vigilando*;
- ricade sul superiore gerarchico quando l'operatore sanitario ha realizzato il comportamento a seguito di suo ordine;
- comporta il diritto al risarcimento, ex art. 2947 cc e si prescrive, di norma, in cinque anni dal giorno dal verificarsi del comportamento, ferma:

— la trasferibilità agli eredi,

— la copertura del danno tramite stipula di polizza di *responsabilità civile verso terzi* da parte dell'AS datore di lavoro, rilevando al riguardo da un lato che in sua mancanza il presunto danneggiato può adire il competente organo della magistratura civile chiamando in giudizio il preposto alla struttura dove era stato realizzato il comportamento o l'AS od entrambi in solido fermo che l'AS deve, comunque, rivalersi nei confronti del responsabile quando dalla sentenza di condanna si deduce che egli aveva agito con dolo o colpa grave e da un altro lato che essendo insorte da qualche tempo difficoltà nella stipula della polizza in quanto

le compagnie di assicurazione hanno manifestata l'indisponibilità ad assicurare il rischio ovvero richiesto premi con oneri molto alti, con la legge n. 24/2017 -in conseguenza dell'esito negativo dei tentativi fatti per l'attuazione degli articoli 5, comma 1, del D.Lgs. n. 28/2010 e 3 del DL n. 158/2012, convertito in legge n. 189/2012- è stato definito l'iter chiamato a stabilire, d'intesa con l'ANIA, le modalità mirate ad agevolare la copertura assicurativa dei danni procurati dagli esercenti le professioni sanitarie e disciplinate:

- ▶ la responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria (art. 7);
  - ▶ il tentativo obbligatorio di conciliazione (art. 8);
  - ▶ l'azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa (art.9);
  - ▶ l'obbligo di assicurazione (art.10);
  - ▶ l'estensione della garanzia assicurativa (art. 11);
  - ▶ l'azione diretta del soggetto danneggiato (art. 12);
  - ▶ l'obbligo di comunicazione all'esercente la professione sanitaria del giudizio basato sulla sua responsabilità (art. 13);
  - ▶ il fondo di garanzia per i danni derivanti da responsabilità sanitaria (art. 14);
- delle quali si invita a prendere diretta visione.

**Ciò detto riferiamo che a tutt'oggi non si è raggiunta alcuna intesa con l'ANIA per cui rimangono immutate le difficoltà ad assicurare la copertura dei danni procurati dai professionisti sanitari tramite copertura assicurativa stipulata dalla singola AS.**

#### ▶ RESPONSABILITÀ AMMINISTRATIVA

La responsabilità amministrativa che rappresenta un aspetto particolare della responsabilità civile (in essa possono incorrere gli operatori che, indipendentemente dal ruolo e funzioni ricoperti, causano con i loro comportamenti un danno patrimoniale nei confronti dell'AS e -ridefinita *responsabilità contabile*- i contabili di diritto e di fatto) per verificarsi necessita della semplice volontarietà dell'azione che ha causato il danno e della presenza della:

- a) esistenza di comportamenti (negligenti/imprudenti nello svolgere le competenze, assenteismo) da cui è derivato nei confronti dell'AS

danno, di valenza patrimoniale e non, in grado di influenzare negativamente il livello dei servizi erogati arrecandole grave perdita di prestigio piuttosto che grave nocimento all'immagine;

b) esistenza di un rapporto di dipendenza od equiparato,

c) condotta antigiuridica cioè comportamento illecito, nel cui contesto rientrano gli atti, anche formalmente ineccepibili, viziati da eccesso di potere per incongruenza, illogicità manifesta o non rispondenti a criteri di ragionevolezza, giustizia ed obiettività,

d) esistenza del nesso di causalità cioè un ordine logico di consequenzialità tra comportamento ed evento dannoso.

La responsabilità -che va accertata, nel giudizio di primo grado, dalle sezioni regionali della Corte dei Conti e, in appello, dalla Corte dei Conti centrale- è di norma personale, si estende agli eredi solo nei casi in cui essi abbiano beneficiato dell'illecito arricchimento di chi ha realizzato l'evento, si prescrive nel termine di cinque anni dal giorno in cui si è verificato il comportamento; essa consegue, ad esempio, da:

- diffamazione dell'AS o comportamenti dolosi recanti danni patrimoniali a terzi risarciti da essa;
- utilizzo improprio, danneggiamento e sottrazione di beni/risorse dell'AS, (esempio: PC, medicinali, strumentari, carta di qualsiasi tipo) e, in sala operatoria, di articoli non idonei per errore nella comunicazione di chi doveva effettuarla;
- proposta di deliberazione per assunzioni non consentite e conferimento di incarico gestionale o professionale in assenza di formale provvedimento del soggetto competente;
- furti da parte di terzi dovuti a mancata o carente custodia;
- mancata restituzione di beni/denari avuti in custodia od a disposizione.

#### **RESPONSABILITÀ EX COMPORAMENTI CONTRARI A DISPOSIZIONI REGOLAMENTARI ED EX MANCATO ADEMPIMENTO DELLE COMPETENZE PROPRIE DELL'INCARICO RIVESTITO: CENNI**

Premesso che 4 sono le tipologie di responsabilità (manageriale, dirigenziale/di risultato, professionale, disciplinare) conseguenti dai comportamenti in questione rileviamo che in una o più di esse possono incorrere, come vedremo a breve, solo gli operatori chiamati a svolgere funzioni di particolare natura non rispettosi di disposizioni regolamentari ovvero che realizzano comportamenti contrari all'adempimento delle competenze del ruolo rivestito, di seguito accenniamo agli elementi più significativi delle responsabilità manageriale, dirigenziale/di risultato e disciplinare anticipando che l'approfondimento di quella professionale sarà sviluppato nella seconda parte del presente lavoro.

#### **► RESPONSABILITÀ MANAGERIALE**

Premesso che in tale tipo di responsabilità possono incorrere solo gli operatori con incarico gestionale, cioè ex art. 18, comma 1, i titolari di incarico di direzione di struttura complessa (di seguito individuati come Direttori di SOC) ed i titolari di incarico di direzione di struttura semplice a valenza dipartimentale o distrettuale (di seguito individuati come Responsabili di SOSD) in quanto articolazione interna del dipartimento o del distretto, entrambi dotati di poteri decisionali in ordine alla organizzazione, direzione e gestione di tutte le risorse (strutturali, strumentali ed umane) assegnate a dette articolazioni organizzative delle AASS per perseguire il raggiungimento dei risultati predeterminati nel *budget annuale* concordato con la direzione strategica aziendale, rileviamo che essi -nel caso di mancato raggiungimento dei risultati predeterminati in sede di budget ovvero di cattiva gestione delle risorse disponibili da cui sia derivato il mancato raggiungimento dei riferiti risultati, nonché di mancata od errata applicazione di disposizioni amministrative, regionali o interne, ovvero di mancata o scarsa effettuazione dei controlli e verifiche di competenza- sono soggetti, in relazione alla loro maggiore o minore gravità, alternativamente alla revoca o alla mancata conferma nell'incarico, alla mancata o parziale erogazione del trattamento di risultato, in conseguenza di provvedimento del DG basato

sulle risultanze formalizzate dall'organismo indipendente di valutazione (OIV) e non è trasferibile a terzi.

A conclusione aggiungiamo che i responsabili delle 3 articolazioni aziendali prefigurate dall'art. 1, comma 6, del ccnl 2016-2018 dell'area della sanità sottoscritto il 19 dicembre 2019 (Direttore medico di presidio ospedaliero, Direttore del dipartimento di prevenzione, Direttore del distretto) nonché i Direttori di qualsiasi tipologia di dipartimento (esempio: ospedaliero, intra/inter aziendale) devono farsi carico della organizzazione, direzione e gestione esclusivamente delle risorse strutturali (esempio: sale riunioni, ambulatori, laboratori) e strumentali (esempio: attrezzature tecniche-tecnologiche) di cui possono valersi più "SOC/SOSD" aggregate, nonché delle risorse umane non direttamente assegnabili ad una esse (soprattutto personale amministrativo e di altri ruoli utilizzabile rispettivamente a supporto di più articolazioni organizzative piuttosto che da più di esse).

#### ► RESPONSABILITÀ DIRIGENZIALE / DI RISULTATO

La responsabilità dirigenziale/di risultato, disciplinata dall'art. 21, commi 1, del D.Lgs. n. 165/2001 come modificato dal D.Lgs. n.150/2009 ed integrato dal D.Lgs. n. 74/2017:

- deriva dalla realizzazione di comportamenti da cui sia conseguito il mancato raggiungimento per cattiva gestione, dei risultati personali (performance individuale) predefiniti, sempre che il risultato non derivi da situazioni impreviste o da interventi esterni;
- comporta, ex riprodotto dettato del comma 1 dell'art. 21 "Responsabilità dirigenziale/di risultato" del D.Lgs. n. 165/2001 e smi, che *Il mancato raggiungimento degli obiettivi accertato attraverso le risultanze del sistema di valutazione ..... ovvero l'inosservanza delle direttive imputabili al dirigente comportano, previa contestazione e ferma restando l'eventuale responsabilità disciplinare secondo la disciplina contenuta nel contratto collettivo, l'impossibilità di rinnovo dello stesso incarico dirigenziale. In relazione alla gravità dei casi, l'amministrazione può inoltre, previa contestazione e nel rispetto*

*del principio del contraddittorio, revocare l'incarico collocando il dirigente a disposizione dei ruoli di cui all'articolo 23 ovvero recedere dal rapporto di lavoro secondo le disposizioni del contratto collettivo ovvero -in relazione alla sua maggiore o minore gravità- la mancata o parziale erogazione del trattamento di risultato da attuarsi con provvedimento del DG, previo accertamento dell'OIV;*

- non è trasferibile, come è ovvio, a terzi;

si configura come potere-dovere dell'AS di sanzionare i dirigenti che non hanno raggiunto i risultati definiti con il budget di struttura e quelli che non hanno osservato le direttive impartite dai superiori gerarchici e/o dai componenti della direzione strategica ovvero raggiunto i risultati definiti in sede di contratto individuale di lavoro nel rispetto delle disposizioni di cui al più volte citato art. 21 del decreto in questione..

#### ► RESPONSABILITÀ DISCIPLINARE

La responsabilità disciplinare consegue da comportamenti -commissivi od omissivi e dolosi o colposi- non conformi alle disposizioni legislative, regolamentari con valenza generalizzata (esempio: codice di comportamento dei dipendenti della PPAA) ed interne, che definiscono e regolamentano gli obblighi derivanti dal rapporto di lavoro correlati all'esercizio della competenze proprie del ruolo, profilo professionale ed incarico posseduto nonché da comportamenti non coerenti con i dettati degli articoli 2104 *Diligenza del prestatore di lavoro* e 2105 *Obbligo di fedeltà* cc, in virtù del dettato del successivo art. 2106 secondo cui la loro inosservanza *può dare luogo all'applicazione di sanzioni disciplinari, secondo la gravità dell'infrazione.*

Essa è disciplinata attualmente dalle disposizioni dettate dagli articoli 55-bis e 55-quater del D.Lgs. n. 165/2001, come novellato in ultimo dall'art. 13, comma 1, del D.Lgs. n. 75/2017, e dai cc.cc.nn.ll. 2016-2018 del comparto e dell'area della sanità. In particolare l'art. 55-bis, commi 1 e 4, dettano:

1. *Per le infrazioni di minore gravità, per le quali è prevista l'irrogazione della sanzione del rimprovero verbale, il procedimento disciplinare è di competenza del responsabile della struttura presso cui presta*

*servizio il dipendente.*

*Alle infrazioni per le quali è previsto il rimprovero verbale si applica la disciplina stabilita dal contratto collettivo;*

*4. Fermo restando quanto previsto dall'articolo 55-quater [ndr: Licenziamento disciplinare"], commi 3-bis e 3-ter, per le infrazioni per le quali è prevista l'irrogazione di sanzioni superiori al rimprovero verbale, il responsabile della struttura presso cui presta servizio il dipendente, segnala immediatamente, e comunque entro dieci giorni, all'ufficio competente per i procedimenti disciplinari i fatti ritenuti di rilevanza disciplinare di cui abbia avuto conoscenza.*

Ex riprodotti dettati ogni gestore di risorse umane individuato all'inizio del paragrafo relativo alla responsabilità manageriale deve sanzionare i comportamenti punibili col richiamo verbale e comunicare all'ufficio per i procedimenti e provvedimenti disciplinari e non ad altri (esempio: direttore medico di presidio ospedaliero, direttore di distretto, di qualunque tipo di dipartimento, ivi compreso quello di prevenzione) i comportamenti punibili con sanzioni maggiori; ciò sta a significare che egli -essendo il richiamo verbale prefigurato solo per gli operatori del comparto- deve valutare se i comportamenti realizzati da questi sono sanzionabili con il richiamo verbale per irrogarlo e segnalare all'ufficio citato sia i loro comportamenti punibili con sanzioni superiori al richiamo verbale che tutti i comportamenti dei dirigenti, avendo presente da un lato che la mancata sanzionabilità di comportamenti punibili con il richiamo verbale e la mancata segnalazione di comportamenti punibili con sanzioni superiori all'ufficio in questione gli comporta, ex art. 55-sexies del D.lgs. n. 165/2001 l'applicazione della sospensione dal servizio fino a un massimo di tre mesi e da un altro lato che il comma 3-bis del precedente art. 5-quater gli affida il compito di procedere all'immediata sospensione cautelare del collaboratore che sia incorso in *falsa attestazione della presenza in servizio, accertata in flagranza ovvero mediante strumenti di sorveglianza o di registrazione degli accessi e delle presenze, nel caso in cui ne venga a conoscenza per primo.*

Per quanto concerne i vigenti cc.cc.nn.ll. rileviamo che, ai fini disciplinari, contengono disposizioni di interesse del presente contesto il ccnl del comparto agli articoli 64. *Obblighi del dipendente*, 65. *Sanzioni disciplinari* e 66. *Codice disciplinare del Personale del comparto* ed il ccnl dell'area sanità agli articoli 69. *Principi generali*, 70. *Obblighi del dirigente*, 71. *Sanzioni disciplinari* e 72. *Codice disciplinare*.

A conclusione del presente lavoro in materia di *"Generalità sul regime delle responsabilità in cui possono incorrere gli operatori della sanità"* riteniamo opportuno invitare ciascun interessato ad effettuare lettura dei testi delle disposizioni di seguito indicate, sottolineando che i professionisti sanitari chiamati a gestire risorse umane devono prendere visione anche delle norme che disciplinano il comparto:

- articoli 2104 "Diligenza del prestatore di lavoro", 2105 "Obbligo di fedeltà" e 2106 "Sanzioni disciplinari" cc;
- articoli citati dei cc.cc.nn.ll. dell'area sanità e del comparto;
- articoli del D.Lgs. n. 165/2001 nn. 55-bis "Forme e termini del procedimento", 55-ter "Rapporti fra procedimento disciplinare e procedimento penale" e 55-quater "Licenziamento disciplinare";
- articoli 69 del ccnl del comparto e 75 di quello dell'area di sanità "Rapporto tra procedimento disciplinare e procedimento penale";
- articoli 67 del ccnl del comparto e 73 di quello dell'area sanità "Sospensione cautelare in corso di procedimento disciplinare";
- articoli 68 del ccnl del comparto e art. 74 di quello dell'area di sanità. "Sospensione cautelare in caso di procedimento penale";
- articoli 70 del ccnl del comparto ed art. 76 di quello dell'area di sanità. "Determinazione concordata della sanzione";
- articolo 77 del ccnl dell'area sanità "Reintegrazione sul posto di lavoro e indennità supplementare".



## PECULIARITÀ DELLA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE CON PARTICOLARE RIGUARDO AI PROFESSIONISTI SANITARI

### ► LA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE

#### 1. Generalità

Come anticipato all'interno della prima parte del presente lavoro la responsabilità professionale è una delle 4 tipologie di responsabilità conseguenti dalla realizzazione di comportamenti contrari a disposizioni regolamentari piuttosto che dal mancato adempimento delle competenze proprie dell'incarico rivestito, cioè dalla realizzazione di comportamenti commissivi/omissivi non rispettosi degli specifici doveri che derivano ad ogni dipendente (ed equiparato) dall'esercizio professionale cui è tenuto in relazione al ruolo e profilo posseduti dai quali sia derivato un danno a terzi.

Essa, all'interno delle AASS, riguarda principalmente gli operatori abilitati all'esercizio di una professione soprattutto del ruolo sanitario ma -come vedremo a breve- anche quelli degli altri ruoli, ha natura contrattuale e personale e comporta, di norma, l'applicazione di sanzioni penali e civili e, raramente, amministrative, deontologiche, disciplinari nonché riflessi negativi sullo sviluppo di carriera e/o sul trattamento di risultato e va intesa come *attività svolta a favore/ servizio di altri sulla base di conoscenze scientifiche e competenze tecniche acquisite tramite specifici studi di livello superiore* (ora soltanto universitario per i professionisti della sanità) al termine dei quali è stato conseguito un titolo abilitante all'esercizio di una specifica professione caratterizzata da *autonomia professionale e decisionale* comportante, di norma, l'obbligo di iscriversi all'albo professionale abilitante riferito al titolo conseguito e di operare con la massima prudenza, perizia e diligenza nel rispetto di un codice di comportamento basato su predeterminate norme deontologiche.

Attualmente essa è disciplinata sia dalle disposizioni di valenza generalizzata dettate dal codice civile che da quelle specifiche dettate dalla legge 8 marzo 2017, n. 24 recante "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie".

Essa che -in ogni caso- può assumere rilevanza penale, civile o amministrativa e, quindi, dare luogo rispettivamente a pene detentive piuttosto che all'obbligo di risarcire i danni patrimoniali arrecati a terzi e/o all'AS di appartenenza, consegue dall'esistenza del nesso causale tra la condotta commissiva od omissiva addebitata al dipendente (od equiparato) e l'evento dannoso posto in essere.

Le disposizioni dettate dal codice civile interessate sono contenute negli articoli nn. 1176, primo capoverso, e 2236 del codice civile dei quali di seguito procediamo alla riproduzione dei testi.

#### Art. 1176. Diligenza nell'adempimento

- *Nell'adempire l'obbligazione il debitore deve usare la diligenza del buon padre di famiglia.*
- *Nell'adempimento delle obbligazioni inerenti all'esercizio di un'attività professionale, la diligenza deve valutarsi con riguardo alla natura dell'attività esercitata.*

#### Art. 2236. Responsabilità del prestatore d'opera

- *Se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o di colpa grave.*

Con riguardo ai riprodotti sottolineiamo:

- da un lato che avendo la Quarta Sezione della Corte di Cassazione, riguardo a comportamenti posti in essere dal personale medico, assunte posizioni diversificate affermando a volte che il nesso di causalità sussisteva solo nel caso in cui si riteneva che l'evento dannoso poteva essere impedito con elevato grado di probabilità vicino alla certezza e cioè in una percentuale di casi quasi prossima a cento e, altre volte, che per la sua concretizzazione era sufficiente una condotta in grado di impedire tramite *serie ed apprezzabili possibilità di successo* l'evento dannoso, le sue Sezioni Riunite -con sentenza 27/2002- avevano affermato allo scopo di superare la difformità che:

- a) *il nesso causale può essere ravvisato quando, alla stregua del giudizio controfattuale condotto sulla base di una generalizzata regola di esperienza o di una legge scientifica -universale o statistica- si accerti che, ipotizzandosi come realizzata dal medico la condotta doverosa impeditiva dell'evento*

*hic et nunc, questo non si sarebbe verificato ma in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva;*

*b) non è consentito dedurre automaticamente dal coefficiente di probabilità espresso dalla legge statistica la conferma o meno dell'ipotesi accusatoria sull'esistenza del nesso causale, poiché il giudice deve verificarne la validità nel caso concreto, sulla base delle circostanze del fatto e dell'evidenza disponibile, così che all'esito del ragionamento probatorio che abbia altresì escluso l'interferenza di fattori alternativi risulti giustificata e processualmente certa la conclusione che la condotta omissiva del medico è stata condizione necessaria dell'evento lesivo con "alto ed elevato grado di credibilità razionale" o "probabilità logica";*

*c) l'insufficienza, la contraddittorietà e l'incertezza del riscontro probatorio sulla ricostruzione del nesso causale, quindi il ragionevole dubbio, in base all'evidenza disponibile, sulla reale efficacia condizionante della condotta omissiva del medico rispetto ad altri fattori interagenti nella produzione dell'evento lesivo, comportano la neutralizzazione dell'ipotesi prospettata dall'accusa e l'esito assolutorio del giudizio;*

- da un altro lato che la Corte Costituzionale (sentenze nn. 282/2002 e 338/2003) stabilì che *salvo che entrino in gioco altri diritti o doveri costituzionali, non è di norma, il legislatore a poter stabilire direttamente e specificamente quali siano le pratiche terapeutiche ammesse, con quali limiti e a quali condizioni, poiché la pratica dell'arte medica si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali, che sono in continua evoluzione, la regola di fondo in questa materia è costituita dalla autonomia e dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera le scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze a disposizione, per cui autonomia del medico nelle sue scelte professionali e obbligo di tener conto dello stato delle evidenze scientifiche e sperimentali, sotto la propria responsabilità, configurano un altro punto di incrocio dei principi di questa materia.*

Le esplicitate situazioni autorizzano, a nostro avviso, ad affermare che:

- la Suprema Corte ha statuito l'applicabilità *tout-court* delle sue conclusioni anche nei casi di condotta omissiva da parte di non medici, cioè sia da parte degli altri operatori del ruolo sanitario che di quelli dei ruoli professionale, tecnico ed amministrativo cioè ad attività realizzate negli altri settori dell'AS non configurabili come scienza esatta al pari di come avviene per la medicina, per cui il nesso emerge incontestabilmente in quanto la condotta lesiva deriva, di norma, dalla mancata applicazione di specifiche disposizioni legislative piuttosto che di prassi consolidate (esempio: obbligo dei direttori medici di presidio ospedaliero di denunciare le malattie infettive e diffuse pericolose per la salute pubblica accertate all'interno del presidio e dei direttori/responsabili di SOC/SOSD non sanitaria e di loro collaboratori di applicare le disposizioni in materia di assunzioni in servizio ovvero di gara per l'aggiudicazione della fornitura di beni o servizi. Infatti agli operatori degli altri ruoli -anche se non obbligatoriamente iscrivibili ad albi o collegi- viene richiesto il possesso di adeguata professionalità ed esperienza con riguardo alle attività da realizzare e riconosciuta piena autonomia decisionale nello svolgimento delle rispettive attività in quanto possessori delle specifiche conoscenze richieste per svolgere un determinato ruolo e determinate competenze; ciò indipendentemente dal loro conseguimento tramite studi (abilitanti o meno all'esercizio di specifica professione) piuttosto che tramite esperienze maturate in specifici ambiti di attività. La condotta lesiva da qualunque operatore realizzata presuppone comunque che chi l'ha posta in essere abbia agito con dolo o colpa, ribadendo che, in base dell'art. 43 cp, deve ritenersi doloso ovvero colposo l'evento dannoso o pericoloso risultante da condotta di cui l'agente preveda e voglia il suo verificarsi causata da negligenza o imprudenza o imperizia ovvero conseguente da inosservanza di leggi, regolamenti od ordini;
- la Corte Costituzionale ha sottolineato che:
  1. la colpa dell'esercente una professione di elevata qualificazione va parametrata alla difficoltà tecnico-scientifica dell'intervento richiestogli, al contesto in cui è realizzato, alle difficoltà con cui egli ha dovuto conformarsi, alle contingenze del caso concreto,

2. il forte ricorso, soprattutto da parte dei medici, alla così detta *medicina difensiva* al solo scopo di premunirsi di fronte ad ipotetiche richieste di danno da parte dei pazienti o di altri aventi diritto non è giustificabile in quanto la letteratura -definita la medicina difensiva come *la medicina che si verifica quando i medici ordinano test, procedure e visite, oppure evitano pazienti o procedure ad alto rischio, principalmente (ma non necessariamente) per ridurre la loro esposizione ad un giudizio di responsabilità per malpractice-* afferma che i medici quando prescrivono extra test o procedure per ridurre la loro esposizione ad un giudizio di responsabilità per malpractice, praticano una medicina difensiva positiva; quando evitano certi pazienti o procedure, praticano una medicina difensiva negativa (OTA, Office of Technology assessment, USA).

Quanto precede non evita che gli errori nell'erogazione di prestazioni sanitarie sono alla base della maggior parte dei comportamenti da cui derivano danni ai terzi; di qui la loro sanzionabilità anche come responsabilità penali.

## 2. Comportamenti sanzionabili

Ferme le considerazioni sviluppate procediamo all'elencazione, non esaustiva, dei comportamenti che, in relazione all'evento che ne costituisce il presupposto, possono dare luogo a responsabilità professionale per tutti o per parte dei dipendenti (ed equiparati), premettendo che, in linea generale, essi danno luogo a responsabilità penali ovvero civili e amministrative nel caso in cui causano rispettivamente lesioni o morti, danni patrimoniali a terzi e patrimoniali e morali all'AS, per cui non di rado sono stati già indicati come presupposti dell'una o dell'altra delle riferite responsabilità in quanto conseguenti dal non corretto o mancato adempimento di competenze che richiedono l'iscrizione ad albi professionali ovvero il possesso di conoscenze specifiche o gestionali.

In particolare si configurano come responsabilità professionali:

a) i comportamenti realizzabili da dipendenti (ed equiparati) titolari di specifiche competenze non sanitarie conseguenti dalla:

- non ortodossa o mancata compilazione di documenti amministrativi (esempio: contratti, certificazioni, verbali di riunioni, registri) ovvero loro non corretta tenuta;
- mancata denuncia dell'inizio di lavori di manutenzione/ristrutturazione;
- mancata acquisizione del certificato antimafia;
- falsità in atti amministrativi (deliberazioni, certificazioni, verbali per reclutamento di operatori e per l'aggiudicazione di beni e servizi;
- mancata osservanza di disposizioni di legge (esempio: relative alle procedure per il reclutamento del personale piuttosto che per l'aggiudicazione di servizi e forniture);

b) comportamenti realizzabili da dipendenti (ed equiparati) titolari di specifiche competenze sanitarie:

- mancata acquisizione del consenso informato;
- non ortodossa compilazione e/o tenuta di cartelle cliniche e referti;
- mancata verifica della scadenza di prodotti medicinali;
- somministrazione di medicinali scaduti o non registrati;
- mancata custodia degli stupefacenti in contenitori chiusi;
- omessa denuncia di malattia infettiva;
- colpa per morte o lesioni personali in ambito sanitario ex art. 590-sexies del codice penale introdotto nel nostro ordinamento dall'art. 6, comma 1, della legge n. 24/2017 del quale riferiamo sotto il successivo punto 4.

Come è ovvio la sanzionabilità dei riferiti non ortodossi comportamenti va accertata dagli Organi della Magistratura Penale, Civile e Contabile piuttosto che dall'organismo aziendale competente in relazione al tipo di sanzione irrogabile e, in casi particolari, dalla commissione aziendale incaricata dello svolgimento di indagine interna, ferma la presenza al suo interno di uno o più rappresentanti dell'Università se il soggetto che ha posto in essere il comportamento sanzionabile è un universitario.

La scontata maggiore potenzialità ad essere esposti ad essa dei medici e degli esercenti una professione sanitaria non esclude che lo siano anche i dirigenti degli altri ruoli come può dedursi dall'elencazione dei comportamenti censurabili poc'anzi esplicitati.

### **3. Innovazioni introdotte dal DL n. 158/2012, convertito in legge n. 189/2012**

Al fine di superare le difficoltà incontrate dall'AS per stipulare polizza per il risarcimento danni procurati a terzi dai suoi operatori, il DL n. 158/2012, convertito in legge n. 189/2012- dettava disposizioni tese a definire il percorso tramite cui superare la presa di posizione delle compagnie assicuratrici ed a limitare le conseguenze della realizzazione di comportamenti riconducibili alla responsabilità professionale affermando che "L' esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve".

In tali casi resta comunque fermo l'obbligo di cui all'articolo 2043 del codice civile. Il giudice, anche nella determinazione del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo.

Al riguardo rileviamo (anche se le disposizioni non sono state attuate prima dell'avvento della legge n. 124/2017) che il testo riprodotto -di certo innovativo rispetto alla situazione preesistente per il solo fatto di aver escluso che i professionisti in essa citati potessero incorrere in responsabilità penali per colpa lieve nel momento in cui si siano attenuti alle linee guida ed alle buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica del settore di competenza- ha avuto un effetto positivo limitato in conseguenza della difficoltà di individuare le linee guida e le buone pratiche a cui fare riferimento, tant'è che i medici e gli altri professionisti sanitari auspicarono ben presto che il Legislatore si fosse fatto carico di definire nuove disposizioni per disciplinare in maniera compiuta ed esaustiva l'intera materia; ciò nonostante che l'intervento avesse riformato il settore della responsabilità penale del medico, rendendo penalmente irrilevante l'errore nel caso in cui il professionista fosse in grado di ricondurre il proprio comportamento a linee guida e/o buone pratiche accreditate in quanto, in carenza di loro certificazione formale, spettava ancora al giudice valutare caso per caso la corrispondenza di tale operato alle une piuttosto che alle altre, fermo comunque che il giudice, nella determinazione

del danno, doveva tenere conto del fatto che la condotta non era sanzionabile penalmente, che l'onere della prova ricadeva non sul danneggiato ma sul professionista o sull'AS e che la prescrizione da quinquennale era diventata decennale.

La riferita situazione di stallo ha indotto il Legislatore a disciplinare nuovamente la materia dopo poco più di 4 anni dalla emanazione del DL n. 158/2012 e relativa legge di conversione.

### **4. Innovazioni introdotte dalla legge n. 24/2017**

La legge n. 24/2017 detta disposizioni in materia con riguardo alle professioni sanitarie sia con gli artt. 5, 6 e 7 -di cui riproduciamo le parti di interesse del presente lavoro e sui quali effettuiamo le osservazioni/integrazioni ritenute opportune- che con gli articoli da 8 a 14, riprodotti sotto il paragrafo dedicato alla responsabilità civile.

#### **Articolo 5. Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida**

*1. Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali.*

*3. Le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse elaborati dai soggetti di cui al comma 1 sono integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG), il quale è disciplinato nei compiti e nelle funzioni con decreto del Ministro della salute da emanare ..... entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge.*

*L'Istituto superiore di sanità pubblica nel proprio sito internet le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse indicati dal SNLG, previa verifica della conformità della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonché della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni.*

Al riguardo diamo atto che l'adempimento è stato assolto con decreto 27 febbraio 2018 "Istituzione del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)" il quale dopo aver dettato all'art. 1 che esso è istituito presso l'Istituto superiore di sanità, costituisce l'unico punto di accesso alle linee guida (art. 5) e ai relativi aggiornamenti, consente la valutazione, l'aggiornamento e la pubblicazione delle linee guida, anche ai sensi e per gli effetti delle disposizioni di cui all'art. 590-sexies del codice penale, all'art. 2 prevede che la sua gestione è attribuita ad un Comitato strategico, istituito presso l'Istituto superiore di sanità, provvedendo a definirne le funzioni (art.3), le modalità di valutazione delle linee guida (art. 4) ed il processo di loro inserimento nel SNLG (art. 5).

#### **Articolo 6. Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria**

*1. Dopo l'articolo 590-quinquies del codice penale è inserito il seguente:*

*Art. 590-sexies (Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario).*

*1. Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma.*

*Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto, con contestuale abrogazione del comma 1 del preesistente testo.*

#### **Articolo. 7. Responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria**

*1. La struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica*

*o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile, delle loro condotte dolose o colpose.*

*2. La disposizione di cui al comma 1 si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero nell'ambito di attività di sperimentazione e di ricerca clinica ovvero in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale nonché attraverso la telemedicina.*

*3. L'esercente la professione sanitaria di cui ai commi 1 e 2 risponde del proprio operato ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell'esercente la professione sanitaria ai sensi dell'articolo 5 della presente legge e dell'articolo 590-sexies del codice penale.*

*4. Il danno conseguente all'attività della struttura sanitaria o sociosanitaria, pubblica o privata, e dell'esercente la professione sanitaria è risarcito sulla base delle tabelle di cui agli articoli 138 e 139 del codice delle assicurazioni private, di cui al decreto legislativo 7 settembre 2005, n. 209, integrate, ove necessario, con la procedura di cui al comma 1 del predetto articolo 138 e sulla base dei criteri di cui ai citati articoli, per tener conto delle fattispecie da esse non previste, afferenti alle attività di cui al presente articolo.*

A conclusione oltre a rilevare l'opportunità di segnalare gli articoli e relative rubriche con cui la legge in questione ha inteso disciplinare in maniera completa la materia (Art. 15. "Nomina dei consulenti tecnici d'ufficio e dei periti nei giudizi di responsabilità sanitaria" ed Art. 16. "Modifiche alla legge 28 dicembre 2015, n. 208, in materia di responsabilità professionale del personale sanitario"), diamo atto che la legge in questione si era proposta di completare il percorso avviato con il DL n. 158/2012 e relativa legge di conversione teso a fornire una risposta complessiva al tema della responsabilità professionale del personale sanitario, con l'obiettivo di superare due problematiche e cioè:

- l'esorbitante contenzioso medico legale, causa di un aumento sostanziale del costo delle assicurazioni per professionisti e strutture sanitarie;
- il fenomeno della medicina difensiva, causa di un uso inappropriato delle risorse destinate alla sanità pubblica;

e, di conseguenza, di ricercare un nuovo equilibrio nel rapporto medico-paziente che permetta, da una parte ai professionisti di svolgere il loro lavoro con maggiore serenità, grazie alle nuove norme in tema di responsabilità penale e civile, e dall'altra di garantire a chi si ritenga danneggiato dalle prestazioni erogategli dalle strutture del SSN -prima di tutte quelle gestite dalle AASS- un risarcimento in tempi brevi e certi per gli eventuali danni subiti, per significare che le nuove disposizioni sembrano in grado di raggiungere gli obiettivi accennati solo nel momento in cui, emanato il decreto interministeriale prefigurato dal comma 6 dell'art. 10 della legge n. 24/2017, le AASS riusciranno a stipulare polizze a costi accettabili e realizzeranno la doverosa azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa dinanzi alla Corte dei Conti nei confronti dell'esercente la professione sanitaria, in caso di dolo o colpa grave di quest'ultimo.

## INFO AUTHORS :

<sup>1</sup> U.O. Servizio di Medicina di Laboratorio "ASST Papa Giovanni XXIII" di Bergamo

## PAROLE CHIAVE :

trasporto, conservazione, errori preanalitici

## KEYWORDS :

transport, conservation, preanalysis errors

## TRASPORTO E CONSERVAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO: INDICAZIONI OPERATIVE E PRINCIPALI ERRORI PREANALITICI CHE INFLUISCONO SULLA VALIDITA' DEI RISULTATI DI LABORATORIO

Napolitano Gavino <sup>1</sup>, Alessandra Caracciolo <sup>1</sup>

### RIASSUNTO

**INTRODUZIONE:** Il trasporto e la conservazione del materiale biologico rappresentano fasi critiche dell'intero processo analitico, caratterizzato dalla necessità di mantenere stabili i campioni destinati ai test di laboratorio.

**OBIETTIVI:** L'obiettivo di questo lavoro è descrivere lo stato dell'arte relativamente alle problematiche del trasporto e della conservazione di campioni biologici.

In particolare, verranno descritte le procedure di manipolazione, confezionamento e trasporto sia ai fini della tutela della salute e sicurezza degli addetti a tali operazioni, che per il mantenimento del valore diagnostico dei campioni stessi.

**MATERIALI E METODI:** La catena del trasporto inizia con il confezionamento e termina con la consegna del materiale al destinatario. Analizzeremo le corrette procedure necessarie per preservare il campione biologico e conferire attendibilità dei risultati di laboratorio.

**RISULTATI:** Verranno sottolineati i momenti critici che possono influire sulla stabilità del materiale biologico, ponendo l'attenzione sulla variabile preanalitica "temperatura e tempo di conservazione" nonché sugli attuali strumenti che possono essere utilizzati per il monitoraggio della stessa.

**CONCLUSIONE:** Temperature non corrette, ritardi nel trasporto, contenitori non adeguati portano ad un aumento dei classici errori della fase preanalitica come l'emolisi del campione, oppure a sovrastime o sottostime dovute all'instabilità degli analiti.

La conservazione dei prodotti durante il trasferimento da una sede operativa ad un'altra richiede, in qualunque fase, l'applicazione di procedure rigorose. Assume notevole importanza conoscere le norme e le raccomandazioni da seguire al fine di uniformare le conoscenze e le competenze specifiche utili per evitare possibili errori preanalitici che potrebbero inficiare sulla qualità del dato analitico.

### ABSTRACT

**INTRODUZIONE:** The transport and storage of biological material represent critical phases of the entire analytical process, which must ensure the stability of the samples to be analyzed in the laboratory.

**OBIETTIVI:** The aim of this paper is to describe the state of the art in relation to the problems of the transport and storage of biological samples.

In particular, the handling, packaging and transport procedures will be described in order to protect the health and safety of the staff involved in these operations and not to modify the diagnostic properties of the samples.

**MATERIALI E METODI:** The transport chain begins with the packaging and ends with the delivery of the material to the recipient.

The correct necessary procedures that preserve the biological sample and the reliability of laboratory results will be described.

**RISULTATI:** The critical steps that may affect the stability of the biological material will be underlined, paying attention to the pre-analytical variable "temperature and storage time". In addition, the tools that can be used for monitoring the above parameters will be evaluated.

**CONCLUSIONE:** Incorrect storage temperatures, delays in transport, inadequate containers and / or packaging lead to an increase in the classic errors of the pre-analytical phase such as hemolysis of the sample, or overestimation / underestimation due to the instability of the analytes.

The storage of the products during the transfer from one operating site to another one requires, at any stage, the application of rigorous procedures. It is very important to know the rules and recommendations to follow in order to standardize specific procedures useful to avoid possible pre-analytical errors that could affect the quality of the analytical data.

## INTRODUZIONE

La fase preanalitica comprende differenti passaggi procedurali dove l'incidenza di diverse variabili può influire sulla qualità del campione, sui risultati di laboratorio e sul loro utilizzo clinico <sup>(1)</sup>.

Difficoltà tecniche durante la fase preanalitica relative alle modalità di raccolta, trattamento, conservazione e trasporto del campione determinano la sua non idoneità e conseguente rifiuto con inconvenienti e disagi per il paziente, dovuti a un prelievo o raccolta di un campione aggiuntivo e allungamento dei tempi d'attesa dei risultati con ritardo nella diagnosi e terapia <sup>(2)</sup>.

La tematica del trasporto dei campioni biologici a scopo diagnostico è diventata ormai strategica dal momento in cui la loro circolazione, da evento raro (se non eccezionale), è divenuta prassi frequente <sup>(3) (4) (5) (6) (7)</sup>.

I laboratori pubblici tendono sempre di più a fare rete o andare verso accentramenti consistenti, quelli privati tendono sempre di più a consorziarsi o ad affidare ad altri, più attrezzati (Hub), l'esecuzione di una parte più o meno consistente del proprio repertorio analitico <sup>(8)</sup>.

Il trasporto di campioni biologici dal luogo di prelievo (laboratori, reparti, centri di prelievo o centri periferici di raccolta) al laboratorio di analisi riveste un'importanza notevole sia per la sicurezza degli addetti a tale operazione e dei destinatari dei campioni, che per la corretta conservazione del campione e, quindi, per la qualità del risultato analitico finale <sup>(9)</sup>.

## OBIETTIVI

È opinione consolidata che una delle cause principali della quota residua di "errore analitico" debba essere ricondotta al vasto insieme delle variabili pre-analitiche.

Le metodiche d'indagine e le tecnologie ad esse dedicate hanno raggiunto un notevolissimo livello di affidabilità, alle quali devono affiancarsi delle procedure di raccolta, trasporto e conservazione di campioni di qualità, cioè di "esemplari" (specimens) realmente rappresentativi della

condizione in-vivo del paziente.

Molteplici sono i fattori in grado di alterare un campione biologico. Tra i più rilevanti vanno considerati il sistema di trasporto ed il sistema di conservazione.

Nelle più recenti normative dedicate, sia al sistema della qualità, sia all'organizzazione della logistica, sono riportate precise indicazioni circa le modalità di trasporto dei campioni diagnostici, al fine di assicurare che tale attività avvenga nel rispetto:

- dell'intervallo di tempo appropriato alla natura specifica di ciascuna analisi ed in ottemperanza ai protocolli per il trattamento del campione definiti dal laboratorio;
- dei limiti di temperatura declinati nel manuale di prelievo dei campioni primari e degli additivi più idonei a preservare l'integrità dei diversi campioni;
- delle modalità che garantiscono la sicurezza di tutti gli Operatori coinvolti nella raccolta, conservazione e trasporto dei campioni biologici destinati alla diagnostica di laboratorio ed in ottemperanza alle direttive nazionali ed internazionali.

In generale, le precauzioni universali da applicare al trasporto dei campioni biologici partono dall'assunto che essi siano potenzialmente infetti e si debbano pertanto attuare condizioni di massima sicurezza possibile per l'operatore e per il campione, impedendo la dispersione nell'ambiente di agenti infettanti o potenzialmente tali.

Indicazioni e istruzioni operative sul trasporto locale sono fornite dalla Circolare del Ministero della Salute n. 3 dell'8 maggio 2003, dalle Linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal Decreto del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (decreto 21 gennaio 2013).

Sia la Circolare ministeriale che i Regolamenti precedentemente citati sottolineano come, benché non risulti casistica di infezioni contratte per dispersione di materiale a seguito di incidenti incorsi durante il trasporto, l'inappropriato confezionamento dei campioni è frequente, con conseguenti incidenti occorsi al personale che effettua la manipolazione e/o il trasporto.



Permane la percezione che le norme e le regole riportate nei documenti originali abbiano avuto diffusione limitata e raramente si siano tradotte in strumenti operativi utili al fine di armonizzare e ottimizzare le pratiche nelle diverse strutture sanitarie nazionali.

Lo stoccaggio, la manipolazione e il trasporto di sostanze biologiche richiedono una conoscenza approfondita delle proprietà e caratteristiche delle sostanze stesse e delle condizioni in cui possono essere conservate e spedite in sicurezza.

Lo scopo del seguente lavoro è quello descrivere le principali problematiche legate al trasporto e alla conservazione di campioni biologici diagnostici e/o a rischio infettivo descrivendo le procedure utili sia ai fini della tutela della salute e sicurezza degli addetti a tali operazioni, che per il mantenimento del valore diagnostico dei campioni stessi.

## MATERIALI E METODI

La catena del trasporto inizia con il confezionamento e termina con la consegna del materiale al destinatario.

Tutto il ciclo di operazioni, a partire da quelle di imballaggio e di trasporto fino al ricevimento dei materiali, devono garantire la sicurezza della totalità del personale esposto (personale di laboratorio, addetti ai servizi di trasporto ed ai servizi postali, ecc.) e quella ambientale.

La spedizione di campioni contenenti sostanze pericolose è soggetta a normative predisposte ed aggiornate a livello internazionale, che hanno lo scopo di garantire l'identificazione univoca dei campioni e l'adozione di adeguate procedure di confezionamento, etichettatura e trasporto in sicurezza degli stessi.

Per il trasporto delle sostanze infettive e dei campioni diagnostici viene previsto l'uso del sistema a triplo involucro, cioè di 3 recipienti dotati di specifici requisiti, come indicato dalla Circolare n. 3/2003 del Ministero Salute: raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici (figura 1).

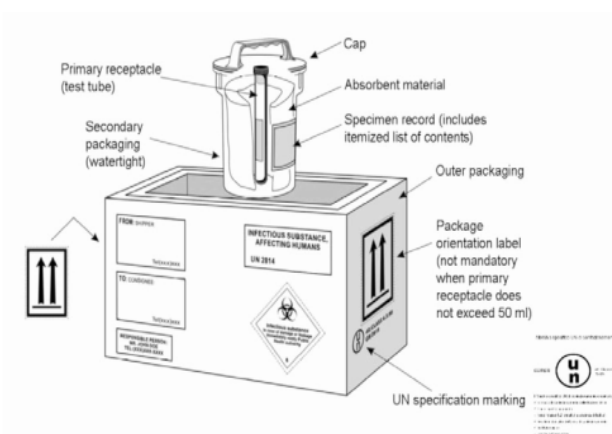
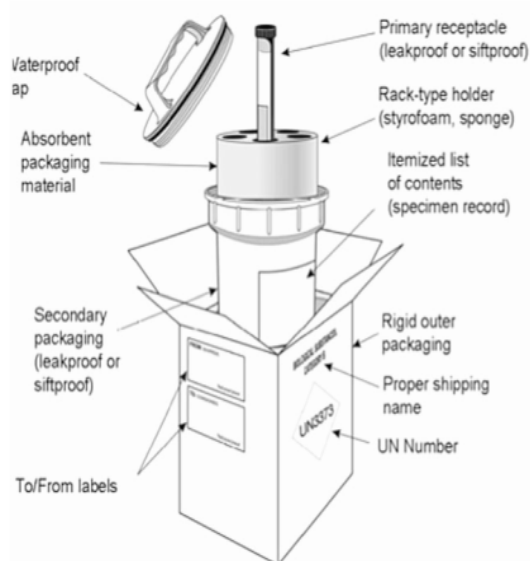


FIGURA 1- ESEMPI DI CONFEZIONAMENTO (WHO, 2013)

Il confezionamento deve essere eseguito nel rispetto delle seguenti procedure:

1) il materiale biologico deve essere posto in un contenitore a tenuta stagna; dopo la chiusura, di tipo ermetico, non devono rimanere all'esterno tracce del contenuto. Il recipiente primario contiene il campione o la sostanza infetta. Può trattarsi di provette, tubi o ampolle.

2) Il primo recipiente contenente il campione deve essere a sua volta collocato in un secondo contenitore di materiale resistente, impermeabile, a tenuta stagna, adatto a contenere e proteggere il recipiente primario. All'esterno del secondo recipiente devono essere applicate le schede riportanti i dati identificativi e descrittivi del contenuto.

3) Infine, il secondo contenitore deve a sua volta essere avvolto in un imballaggio protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua. Il contenitore esterno può essere di cartone rigido, plastica, legno o altri materiali resistenti ad urti ed intemperie.

Alle operazioni di trasporto locale si applicano i medesimi principi di sicurezza richiesti per le altre modalità di trasporto, al fine di evitare perdite o danneggiamenti del campione.

Le regole da osservare consistono in:

- utilizzo di contenitori impermeabili e a tenuta stagna, identificati singolarmente in modo chiaro, indelebile e univoco.

Al riguardo esistono indicazioni nel caso in cui il campione sia costituito da una piastra (che deve essere opportunamente sigillata) o nel caso in cui il contenitore del campione sia una provetta (che deve essere chiusa e collocata in una rastrelliera che la mantenga in posizione verticale);

- i contenitori dei campioni e le rastrelliere con le provette devono essere posti in scatole o contenitori robusti e a tenuta stagna, di plastica o di metallo, ognuno dei quali deve essere etichettato (con marchio Biohazard) in relazione al contenuto ed accompagnato dalle schede con i dati identificativi del campione;

- qualora, per il trasporto del campione, sia previsto

l'uso di veicoli, la scatola deve essere sistemata in modo fermo e sicuro nel veicolo stesso e, a bordo, deve essere presente un kit per le emergenze fornito di materiale assorbente, decontaminante o disinfettante a base di cloro, contenitore per rifiuti sanitari a rischio infettivo a tenuta stagna, guanti da lavoro resistenti e riutilizzabili, paletta monouso, guanti monouso, facciale filtrante FFP2.

Per il trasporto intra-ospedaliero si possono usare contenitori secondari a tenuta ermetica e a chiusura rapida, in materiale resistente, impermeabile, adatti a contenere e proteggere i recipienti primari (ad esempio, per il trasporto di più provette contemporaneamente, si possono usare contenitori cilindrici con supporto in spugna preforato per alloggiarle contemporaneamente e, in caso di rottura accidentale, per assorbire eventuali fuoriuscite di liquido).

Per singoli campioni e per le urgenze si possono usare sacchetti monouso di plastica, a doppio scomparto, di cui uno a chiusura ermetica per il campione e l'altro per i documenti, oppure sacchetti in polietilene con banda a pressione per chiusura/apertura.

Per i prelievi a domicilio sono disponibili contenitori in materiale antiurto, leggero ed infrangibile, con possibilità di chiusura antimanomissione, speciale guarnizione che garantisce la tenuta ermetica per rispettare le normative sulla sicurezza e vano interno portaoggetti per alloggiare i diversi materiali.

Infine, per il trasporto dei contenitori secondari, sono disponibili valigette disinfettabili, comode, leggere e con cinghia a tracolla.

## RISULTATI

Verranno sottolineati i momenti critici che possono influire sulla stabilità dei campioni biologici, facendo riferimento agli attuali strumenti che possono essere utilizzati per il monitoraggio della temperatura.

I fattori che influiscono sulla corretta conservazione dei campioni biologici sono rappresentati da:

- luce solare;
- idoneità e integrità del contenitore nonché sua stabilità;
- sollecitazioni meccaniche
- temperatura e tempo di trasporto.

Per garantire il mantenimento delle caratteristiche del campione biologico generalmente i campioni andrebbero trasportati al buio, in quanto la luce solare può alterare diversi analiti e metaboliti biochimici.

Le conoscenze sulla stabilità dei componenti del materiale biologico riguardano anche lo stress meccanico e fisico subito da questi che può apportare piccole variazioni sommate al tempo e alla temperatura.

È necessario evitare vibrazioni, cambiamenti di pressione, manipolazione impropria del recipiente contenente il campione, tutte operazioni che potrebbero compromettere l'integrità del contenitore primario.

Altro aspetto di fondamentale importanza per garantire l'attendibilità dei risultati è la corretta temperatura di conservazione del campione biologico.

Per garantire il mantenimento delle caratteristiche del campione si usano, in genere, temperature comprese tra 2-8°C, ma sarebbe più opportuno mettere in relazione la temperatura da mantenere durante il trasporto con il tipo di matrice, l'analita da misurare e il tempo che intercorre tra il prelievo e la sua processazione in laboratorio.

Come suggerito dalle raccomandazioni FISMeLab per il trasporto del materiale biologico <sup>(10)</sup>, è più corretto un riferimento alle temperature da mantenere durante il trasporto suddivise per settore laboratoristico.

I campioni di chimica clinica ed ematologia andrebbero congelati, refrigerati o mantenuti a temperatura ambiente in base al tipo di analita, al tempo di trasporto e al pretrattamento subito.

La provetta ideale, in caso di centrifugazione fuori dal laboratorio (ad esempio nello stesso centro prelievi), è quella con gel separatore.

Eliminare il contatto tra fase liquida e fase corpuscolata di un campione di sangue elimina

alla radice diverse fonti d'inesattezza.

Sul banco degli imputati ci sono misurandi come il potassio o la lattico-deidrogenasi.

Vi sono matrici, come quella urinaria, che esigono l'invio al laboratorio nel minor tempo possibile affinché l'esame sia eseguito nel minor tempo possibile (due ore o meno).

In alternativa è necessario assicurare l'immediata refrigerazione del campione e la realizzazione della catena del freddo fino al momento dell'analisi.

Le indicazioni di letteratura sulle regole di conservazione e trasporto del sangue intero destinato all'esame emocromocitometrico ad oggi non sono concordanti.

Si raccomanda fortemente di non congelare il prelievo, né intenzionalmente né, soprattutto, accidentalmente per non causare l'emolisi degli elementi corpuscolati <sup>(11) (12) (13) (14) (15)</sup>.

È stato recentemente dimostrato che la stabilità di molti parametri ematologici è fortemente influenzata dalla temperatura di conservazione del campione e dal tempo trascorso tra la raccolta e l'analisi <sup>(16)</sup>.

Le condizioni di conservazione e trasporto del sangue destinato ai test coagulativi sono peculiari e vanno rispettate fedelmente per ottenere risultati esatti <sup>(17) (18) (19)</sup>.

Tuttavia, per questo settore sono presenti luoghi comuni che devono essere superati.

Il caso più emblematico riguarda il tempo di protrombina, o meglio la sua espressione come ratio o INR (nel caso di terapia anticoagulante con dicumarolici).

L'attendibilità di questo esame, infatti, senza refrigerazione del campione ma conservato a temperature comprese tra 18 e 24 °C, si spinge fino a 24 ore dal prelievo.

I campioni microbiologici devono invece pervenire al laboratorio nel più breve tempo possibile per essere processati entro le 2 ore dal prelievo e comunque mantenuti ad un intervallo di temperatura di 2-8°C.

Il tempo del trasporto ed una temperatura inadeguata potrebbero infatti ridurre la vitalità

di molti microrganismi (ad esempio *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, e altri) o favorire la crescita di contaminanti o degli stessi patogeni modificandone la carica originale ed alterare l'interpretazione dell'esame.

In molti casi, ove sia possibile, il campione può essere prelevato anche con tamponi ed inserito in specifici terreni di trasporto che hanno la funzione di mantenere inalterate le caratteristiche chimico-fisiche del microorganismo.

Per il Centro Trasfusionale si fa riferimento alla normativa presente nel Decreto del Ministero della Salute 2/11/2015 per la corretta temperatura di conservazione e trasporto dopo la raccolta degli Emocomponenti.

Nello specifico, per la produzione di plasma, concentrati piastrinici, buffy coat e concentrati di granulociti la temperatura di conservazione in transito ha come accettabilità l'intervallo compreso tra 18 e 25 °C.

Temperature tra 2 e 10 °C sono raccomandate per concentrati eritrocitari e plasma da aferesi destinato alla produzione di plasma fresco congelato (PFC).

Per i campioni afferenti all'Anatomia Patologica si seguono le indicazioni delle Linee Guida del Ministero della Salute del maggio 2015 sul trasporto e la conservazione che è specificata a 4°C solo per campioni sottovuoto provenienti dalle Sale Operatorie.

Oggi, gli strumenti per il rilevamento e controllo della temperatura disponibili in commercio sono molteplici, comprendendo sia semplici termometri che innovativi sistemi in grado di misurare, registrare i dati di temperatura e di elaborare le informazioni con modalità completamente computerizzate.

La scelta dello strumento e del sistema dipenderà, da un lato, dalla quantità e qualità dei dati che l'operatore richiede e, dall'altra, dai costi che sono necessari per ottenere tali informazioni.

Tra gli strumenti più semplici di monitoraggio della temperatura troviamo gli indicatori della temperatura (IT) che indicano se la temperatura

del contenitore ha raggiunto la soglia prefissata e gli indicatori tempo-temperatura (ITT) che rilevano contemporaneamente il tempo e la temperatura e integrano questi due dati in un solo risultato visibile.

Gli IT e ITT si presentano in genere sotto forma di etichette autoadesive attaccate ai contenitori e si basano sull'utilizzo di un processo sensibile alla temperatura, che può essere meccanico, fisico, chimico, biochimico o elettronico.

Le conseguenze di questo processo sono irreversibili, misurabili e si traducono spesso in un cambiamento visibile (cambiamento di colore).

Sempre più spesso oggi vengono utilizzati dispositivi di identificazione per frequenza radio RFID (Radio Frequency Identification Device).

L'RFID non è una tecnologia ma un insieme di tecnologie che prevedono la sostituzione dei sistemi di identificazione in uso attualmente (dai documenti cartacei ai codici a barre) con circuiti elettronici miniaturizzati e radiotrasmettitori verso il sistema di lettura. Il microcircuito (o trasponder) è "stampato" e contiene, in anche meno di un centimetro di ingombro, un codice di identificazione (EPC: electronic product code) che rimanda a migliaia di informazioni, molte di più di quelle situabili su un codice a barre.

L'etichetta è, di per sé passiva, ma può essere "letta" a qualche decina di centimetri di distanza, da un lettore munito di antenna che interagisce a monte (anche senza fili) con un complesso sistema informativo, che interpreta l'informazione e la "gestisce".

Tali sistemi RFID oggi rappresentano un ulteriore modo per tracciare le temperature di conservazione del contenitore di trasporto.

Altro strumento sempre più utilizzato è il datalogger.

Il datalogger è uno strumento moderno e, nello stesso tempo, semplice, utilizzabile per il rilevamento e la memorizzazione su base temporale della temperatura.

In questo caso, rispetto ad un semplice termometro elettronico, lo strumento è dotato di una centralina in grado di memorizzare ed elaborare i dati di temperatura registrati anche in funzione del tempo

di acquisizione.

La memoria interna assicura che i dati non vengano persi in caso di malfunzionamento mentre l'alimentazione autonoma garantisce un funzionamento ininterrotto per un periodo che può arrivare a molti mesi.

I dati registrati dal datalogger vengono periodicamente scaricati su computer locale tramite connessione seriale via cavo, oppure a distanza con via radio.

Il software consente sia di elaborare i dati raccolti in grafici e tabelle, con la possibilità di esportarli in un file formato Excel, sia di programmare i datalogger per successive missioni.

Ogni datalogger possiede un numero di serie che lo identifica in modo univoco; inoltre, ogni datalogger è corredato di certificato di calibrazione di durata annuale a garanzia della veridicità delle rilevazioni effettuate.

Infine, l'ultima generazione di monitoraggio del trasporto dei campioni biologici riguarda l'implementazione di software di tracking online che hanno la capacità di monitorare costantemente il percorso seguito e tutti i parametri utili all'individuazione di potenziali non conformità (brusche frenate, variazioni di temperatura, deviazioni del percorso...) con possibilità di risoluzione immediata.

## CONCLUSIONI

I risultati degli esami di laboratorio occupano un ruolo determinante nell'ambito del "ragionamento clinico", della "presa di decisioni" e nel monitoraggio terapeutico di molti farmaci <sup>(20) (21) (22) (23) (24)</sup>.

Il trasporto e la conservazione del materiale biologico rappresentano fasi critiche dell'intero processo analitico, caratterizzato dalla necessità di mantenere stabili i campioni destinati ai tests di laboratorio.

Per il trasporto dei campioni biologici le precauzioni universali prevedono che essi siano considerati potenzialmente infetti e si debbano pertanto attuare condizioni di massima sicurezza

possibile per l'operatore e per il campione, impedendo la dispersione nell'ambiente di agenti infettanti o potenzialmente tali.

Tali condizioni riguardano la scelta di contenitori e mezzi idonei per il confezionamento e il trasporto, l'utilizzo di specifici Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), la conoscenza delle procedure per la manipolazione dei campioni e delle procedure da attuare in caso di eventi accidentali potenzialmente dannosi.

Questo lavoro intende fornire gli strumenti per una corretta conservazione e trasporto dei campioni biologici riprendendo le raccomandazioni, i documenti di indirizzo e le linee guida ad oggi consolidate con la consapevolezza che il rispetto di tali standard di qualità e sicurezza, sono essenziali per il raggiungimento di risultati scientifici comparabili e riproducibili.

Le indicazioni fornite nel presente documento riprendono e integrano le normative attualmente vigenti sul tema, con lo scopo di sottolineare soprattutto l'importanza delle variabili preanalitiche "temperatura e tempo di conservazione" che possono marcatamente influire sull'attendibilità dei campioni stessi.

Temperature non corrette, ritardi nel trasporto, contenitori non adeguati portano ad un aumento dei classici errori della fase preanalitica come l'emolisi del campione, oppure a sovrastime o sottostime dovute all'instabilità degli analiti <sup>(25)</sup>.

Conoscere le norme e le raccomandazioni è di fondamentale importanza, ma ancora prima però, deve radicarsi nelle organizzazioni la convinzione che il modo migliore per fronteggiare gli errori preanalitici è di intercettare gli episodi, capire perché accadono gli eventi e quali azioni possono limitare l'occorrenza degli errori, ricordando che gli errori in ambito sanitario, oltre a rappresentare una delle principali fonti di disagio per gli operatori sanitari e pazienti, comportano inevitabilmente anche un aggravio di spesa per il Sistema Sanitario Nazionale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Napolitano G, Farci Santarcangeli D, Fierro A. (2019). *Il prelievo venoso: i principali errori preanalitici che influiscono sulla validità dei risultati di laboratorio*. 10.30459/2019-9.
2. RIMeL - IJLaM, Vol. 2, N. 3-S1, 2006 pag 70 (MAF Servizi srl ed.) .
3. WHO/CDS/CSR/LYO/2005.22 *Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances*. [http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO\\_CDS\\_CSR\\_LYO\\_2005\\_22r%20.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2005_22r%20.pdf) (ultimo accesso: aprile 2020).
4. ISO 15189. *Medical laboratories – Particular Requirements for Quality and Competence*: Geneva, 2012.
5. Circolare n. 3, 8-5-2003 (Ministero Salute) *Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici*. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_394\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf) (ultimo accesso: aprile 2020).
6. IATA. *Packing Instruction 650 - biological Substances category B*. [www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Documents/](http://www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Documents/) (ultimo accesso: April 2020).
7. UN 3373 *Packaging Requirements for Biological and Infectious Substances*. [www.un3373.com/info/regulations/](http://www.un3373.com/info/regulations/) (ultimo accesso: aprile 2020).
8. Zaninotto M., Brando B. et al. *Raccomandazioni FISMeLab per il trasporto del materiale biologico*.
9. Fizzano M., Giovinazzo R. (2014). *Spedire in sicurezza materiale diagnostico ed infettivo: lo stato dell'arte*. *Rivista degli infortuni e delle malattie professionali*.
10. Miconi, Valentino & Brando, Bruno & Clerici, Pierangelo & Crivelli, Filippo & Curcio, Francesco & Giardini, Roberto & Magliano, Enrico & Ottomano, Cosimo & Stioui, Sabine & Torresani, Erminio & Zaninotto, Martina & Cenci, Anna Maria. (2019). *Raccomandazioni della Federazione Italiana delle Società di Medicina di Laboratorio (FISMeLab) per il trasporto del materiale biologico*. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*. 15. 10.23736/S1825-859X.19.00007-0.
11. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th ed*. CLSI document H21-A5. CLSI: Wayne, PA, 2008.
12. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Procedures for handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline, 4th ed*. CLSI document H18-A4. CLSI: Wayne, PA, 2010.
13. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Urinalysis; approved guideline, 3th*. CLSI document GP16-A3. CLSI: Wayne, PA, 2009.
14. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Quality Control of Microbiological Transport Systems; approved standard, 2th*. CLSI document M40-A2. CLSI: Wayne, PA 2014.
15. Vaught JB, Henderson MK. *Biological sample collection, processing, storage and information management*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:1582-4.
16. Buoro S., Mecca T. e at. (2016). *Assessment of blood sample stability for complete blood count using the Sysmex XN-9000 and Mindray BC-6800 analyzers*. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 38. 10.1016/j.bjhh.2016.05.010.
17. Salvagno GL, Lippi G, Montagnana M, et al. *Influence of temperature and time before centrifugation of specimens for routine coagulation testing*. *Int Jnl Lab Hem* 2009;31: 462-7.
18. Zurcher M, Sulzer I, Barizzi G, et al. *Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole plasma transported at ambient temperature*. *Thromb Haemost* 2008; 99:416-26.
19. Zaninotto M, Padoan A, Tasinato A, et al. *An integrated system for monitoring the quality of sample transportation*, *Clin Biochem* 2012;45: 688-90.
20. Plebani M. *Charting the course of medical laboratories in a changing environment*. *Clin Chim Acta* 2002;319: 87-100.
21. Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, Buchner DS, Kashalo MS, Dighe AS. *Physician survey of a laboratory medicine interpretive service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering*. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1424-7.
22. Westgard JO, Darcy T. *The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests*. *Clin Chim Acta* 2004; 346:3-11.
23. Plebani M. *The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services?* *Clin Chem Lab Med* 2005;43: 893-6. 8. Guidi GC, Lippi G, Solero GP, Poli G, Plebani M. *Managing transferability of laboratory data*. *Clin Chim Acta* 2006; 374:57-62.
24. Regan M, Forsman R. *The impact of the laboratory on disease management*. *Dis Manag* 2006; 9:122-30.
25. Martina Zaninotto, Adriano Tasinato, Gianni Vecchiato, Angelo Legnaro, Alessio Pinato, Mario Plebani. *Performance specifications in extra-analytical phase of laboratory testing: Sample handling and transportation*. *CB 50 2017 (574-578)*.

## RIFERIMENTI LEGISLATIVI

- *MINISTERO DELLE INFRASTRUTTURE E DEI TRASPORTI, DECRETO 21 GENNAIO 2013: Recepimento della direttiva 2012/45/UE della Commissione del 3 dicembre 2012 che adegua per la seconda volta al progresso scientifico e tecnico gli allegati della direttiva 2008/68/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa al trasporto interno di merci pericolose (GU n. 61 del 13 marzo 2013).*
- *CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SALUTE N. 3 DELL'8 MAGGIO 2003: Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e campioni diagnostici ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_394\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf))*
- *MINISTERO DELLA SALUTE, DECRETO 2 novembre 2015: Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. (15A09709) (GU Serie Generale n.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69)*
- *MINISTERO DELLA SALUTE, Decreto 9 giugno 2015: Linee Guida Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di ANATOMIA PATOLOGICA ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2369\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2369_allegato.pdf))*

## Info Authors :

<sup>1</sup> Medico Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

## Parole chiave:

allergia, antigeni, gatto

## Keywords:

allergy, antigens, cat

# ALLERGIA AL GATTO: CHIARIMENTI E GESTIONE CLINICA

Federica Rota<sup>1</sup>

## RIASSUNTO

La crescente presenza di gatti nelle case, associata a livelli significativi di allergeni dell'animale anche in aree dove non sono presenti (case, scuole, asili nido, luoghi di lavoro), ha contribuito ad aumentare la frequenza di allergie a questi animali nei paesi industrializzati.

Gli animali sono la terza causa principale di asma allergico, dopo acari della polvere e pollini.

Oltre ai proprietari di animali domestici e ai loro familiari, i professionisti coinvolti nella cura e nella ricerca degli animali sono un gruppo chiaramente colpito, che rappresenta fino a un terzo dei pazienti sensibilizzati.

L'allergia al gatto rappresenta dunque un problema di salute significativo con domande irrisolte sulla gestione clinica, diagnosi, trattamento e prevenzione, che porta purtroppo alcune persone ad abbandonare il proprio gatto per risolvere il problema alla radice.

## ABSTRACT

The increasing presence of cats in homes, associated with significant levels of dog and cat allergens in areas where no animals are present (homes, schools, nurseries, places of work), has contributed to an increase in the frequency of allergy to these animals in industrialized countries.

Animals are therefore the third leading cause of allergic asthma, after mites and pollens.

In addition to pet owners and their family members, professionals involved in animal care and research are a clearly affected group, representing up to a third of sensitized patients.

Cat allergy represents a significant health problem with unresolved questions about clinical management, diagnosis, treatment and prevention.

Symptoms range from mild rhinoconjunctivitis to potentially life-threatening asthmatic exacerbations. In vivo and in vitro diagnostics of cat allergy is currently based on cat dander extract.

With the introduction of allergens produced by recombinant techniques, a large panel of recombinant allergenic molecules including the major cat allergen, recombinant Fel d 1, has become available for immunological investigations, diagnosis and treatment. Studies have shown that this single allergen, which belongs to the uteroglobin protein family, is at least as good as cat dander extract in identifying cat-allergic patients.

Fel d 1, is produced by the skin and by salivary and lacrimal glands of the cat, is transferred to the pelt by licking and grooming.

Dried saliva and dandruff are spread from the cat hair as small airborne particles into the surrounding environment, where they may cause sensitization in susceptible individuals.

Fel d 1 is the dominant cause of allergic symptoms among patients sensitized to cat, and sensitization to Fel d 1 is a risk factor for developing asthma.

Allergen-specific immunotherapy is the only treatment able to change the natural course of allergic disease. Immunotherapy with cat dander extracts has proved efficacious for treatment of respiratory allergy to cat.



## SINTOMI DELL'ALLERGIA AL PELO DI GATTO

I sintomi dell'allergia al pelo del gatto sono caratterizzati da lacrimazione e prurito oculare, starnutazioni a salve, rinorrea sierosa, tosse secca, fino all'asma bronchiale.

Alcuni soggetti manifestano anche chiazze rosse pruriginose sul corpo (orticaria).

La reazione allergica quando un soggetto entra a contatto con l'animale, è di fatto quasi immediata, i sintomi si presentano già dopo 10-15 minuti.

## DIAGNOSI DI ALLERGIA AL GATTO

### CARATTERIZZAZIONE DEGLI ALLERGENI E REATTIVITÀ CROCIATA

I principali allergeni del gatto sono Fel d 1 e Fel d 4, poi ci sono allergeni minori, e cioè Fel d 2, Fel d 3, e il IgA felino.

Questi allergeni sono estremamente volatili, non solo si attaccano al pelo del gatto, ma poi si disperdono nell'ambiente domestico, sui tessuti e sugli umani che vivono con i gatti e sono molto persistenti nell'ambiente.

Feld1 è considerato il maggior allergene del Gatto perché fino al 90% degli individui allergici sono sensibilizzati a questa molecola, questo non significa che altri allergeni considerati minori, siano clinicamente irrilevanti.

Tutte le razze di gatti, producono quantità di Feld1 sufficientemente elevate da essere considerate clinicamente significative, in particolare i maschi producono una quantità decisamente maggiore rispetto alle femmine <sup>(1)</sup>.

Fel d 1 è associato alla produzione di ormoni, si trova principalmente nella saliva, ma anche nelle ghiandole sebacee della pelle e perianali, nonché nelle urine dei gatti maschi.

Le particelle sospese nell'aria che trasportano Fel d 1 possono avere un diametro estremamente piccolo (<5 µm).

Ciò rende più probabile che sia in grado di raggiungere i bronchi più piccoli e indurre l'asma.

È comune che molti pazienti siano sensibilizzati simultaneamente a più animali.

In effetti, il 75% delle persone sensibilizzate a un animale domestico ha 14 volte più probabilità di essere sensibilizzato ad altri animali.

L'omologia e / o la somiglianza strutturale tra diversi allergeni di cani e gatti spiegano la reattività crociata tra loro e con altri mammiferi, indipendentemente dal fatto che vi sia un'esposizione diretta a cani, gatti o entrambi o nessuna esposizione diretta a nessuno dei due.

### UTILITÀ DEI TEST CUTANEI, DETERMINAZIONE DELLE IGE SPECIFICHE E DIAGNOSI MOLECOLARE

Per escludere o confermare una sospetta allergia (IgE mediata come quella per gli animali domestici, i pollini e gli Acari), è necessario unitamente ad una storia medica mirata e un esame fisico, utilizzare i prick test cutanei con estratti standardizzati <sup>(2)</sup>.

Questi test sono semplici e veloci da eseguire e devono essere utilizzati come test iniziale.

Le IgE sieriche specifiche contro l'estratto, ricercabili tramite prelievo venoso, sono considerate un marker di sensibilizzazione, ma non sono sufficientemente affidabili per prevedere se il paziente è allergico o solo sensibilizzato.

Il test ematico dovrebbe essere usato in particolare quando i sintomi del paziente e i risultati del test cutaneo sono contraddittori.

## CARATTERISTICHE DELLA SENSIBILIZZAZIONE A CANI O GATTI E SUA INFLUENZA SULLE MALATTIE ALLERGICHE

### FATTORI CHE PREDICONO LA SENSIBILIZZAZIONE E LO SVILUPPO DELL'ALLERGIA A CANI E GATTI

I tempi di esposizione agli allergeni sembrano essere fondamentali per indurre la sensibilizzazione.

Nel caso di cani e gatti, alcuni dati hanno suggerito che l'esposizione durante il primo anno di vita, insieme ad altri fattori di rischio genetici e ambientali, può diminuire il rischio di sviluppare l'asma allergico <sup>(3) (4)</sup>, invece, quando si verifica l'esposizione dopo il primo anno di età, il rischio di sensibilizzazione e lo sviluppo di una malattia allergica sembrano essere aumentati <sup>(5) (6)</sup>.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare questo risultato.

### SENSIBILIZZAZIONE A GATTI NEL CORSO DELLA VITA

Non ci sono prove disponibili sufficienti per prevedere se la sensibilizzazione a cani o gatti sarà associata o meno all'allergia clinica.

Tuttavia, la sensibilizzazione a Fel d 1 e la polisensibilizzazione agli altri allergeni del gatto durante l'infanzia sono state associate allo sviluppo di allergie successive <sup>(8)</sup>.

Inoltre, e sebbene gli studi che confermano queste osservazioni siano in sospeso, è stato descritto che alcuni pazienti sviluppano una risposta clinica inferiore quando sono continuamente esposti a livelli di allergeni significativi <sup>(8)</sup>.

Pertanto, in pazienti allergici ai gatti, è stato segnalato che concentrazioni di Fel d 1 superiori a 44 µg per grammo di polvere possono indurli a tollerare la presenza dei loro animali domestici, sebbene tendano ad avere nuovamente segni e sintomi respiratori gravi dopo aver avuto un tempo senza esposizione <sup>(8)</sup>.

Si potrebbe concludere che la sensibilizzazione a determinati allergeni (Feld1) sembra essere associata alla gravità e alla persistenza dei sintomi clinici.

### PRINCIPALI SINDROMI ALLERGICHE ALIMENTARI IN PAZIENTI SENSIBILIZZATI AL GATTO

L'esistenza di potenziali reazioni crociate in pazienti sensibilizzati a gatti può innescare sindromi allergiche alimentari difficili da gestire e diagnosticare.

La principale sindrome da allergia alimentare è la sindrome maiale-gatto, secondaria alla reattività crociata di Fel d 2 con altre albumine di mammiferi, che porta a reazioni anafilattiche dopo il consumo di carne di maiale, soprattutto cruda o poco cotta <sup>(9)</sup>.

Un'altra sindrome è "anaflassi ritardata da IgE a galattosio - alfa - 1,3 - galattosio (alfa - gal)". In questo caso, l'epitopo carboidrato allergenico (alfa - gal) è presente sul gatto IgA e IgM (designati rispettivamente Fel d 5 e Fel d 6) <sup>(10)</sup>.

Questo carboidrato è ben descritto e evoca sintomi allergici dopo morsi di zecca, infusione di cetuximab e sintomi allergici ritardati, (alcune ore) dopo assunzione di carne rossa dei mammiferi.

## GESTIONE TERAPEUTICA DELLE ALLERGIE A CANI E GATTI

### MISURE PER EVITARLO

Le misure descritte per evitare gli allergeni degli animali domestici sono le seguenti: allontanare l'animale da casa, lavare regolarmente l'animale (ma è poco praticabile, poiché le concentrazioni di Feld1 si ricostituiscono nell'ambiente in meno di 24 ore), tenere l'animale fuori dalla camera da letto, purificare l'aria utilizzando filtri HEPA, regolare utilizzo e manutenzione di aspirapolvere ad alta efficienza, utilizzo di fodere e custodie per materassi e guanciali, rimozione di cuscini e altri oggetti che possono fungere da serbatoio, applicare lozioni topiche al pelo dell'animale <sup>(1) (8) (11) (12) (13) (14) (15) (16)</sup>.

Sebbene l'allontanamento dell'animale dalla casa sia la misura più comunemente raccomandata, può essere molto difficile per i pazienti separarsi dal proprio Gatto.

Le misure alternative descritte dovrebbero essere preferibilmente applicate in combinazione e mantenute nel tempo, sebbene non assicurino un beneficio clinico corrente o un beneficio clinico nella progressione della malattia.

Poiché i dati sugli effetti della sterilizzazione dei gatti non sono coerenti, non sono state formulate raccomandazioni specifiche al riguardo.

Ad ogni modo sembra che solo sterilizzare un gatto maschio abbia comportato un calo significativo della quantità di allergeni in casa, mentre la sterilizzazione di un gatto femmina non ha mostrato alcun effetto sui livelli di allergene.

Altre caratteristiche dei gatti che non hanno avuto nessun effetto sui livelli di Feld 1 in casa includevano la lunghezza del pelo e la quantità di tempo trascorso al chiuso <sup>(1)</sup>.

Inoltre, per quanto riguarda l'esposizione indiretta, è stato segnalato che Fel d 1 è distribuito in tutta la comunità, comprese le scuole e le case in cui non ci sono gatti <sup>(17)</sup>.

Gli allergeni degli animali domestici vengono trasferiti passivamente dalle case con animali domestici alle case senza animali domestici e agli spazi pubblici, specialmente nelle popolazioni in cui gli animali domestici sono più comuni <sup>(15)</sup>.

L'entità del contatto indiretto è significativa, poiché la prevalenza dell'allergia ai gatti nei pazienti che non hanno mai avuto un gatto in casa può raggiungere il 34% <sup>(18)</sup>.

Le case in cui è presente un gatto hanno concentrazioni molto elevate di allergeni, anche se l'animale non è presente in quel momento, e quindi i pazienti possono sviluppare sintomi anche in assenza dell'animale <sup>(8)</sup>.

L'esposizione a lungo termine agli allergeni del gatto a dosi relativamente basse può portare a effetti avversi sulla salute respiratoria negli individui atopici, anche senza causare sintomi percettibili <sup>(19)</sup>.

## GATTI IPOALLERGENICI MITO O REALTÀ?

Gli animali cosiddetti "ipoallergenici" rispondono al desiderio di avere un gatto nei pazienti sensibilizzati a questi animali <sup>(11)</sup>.

La maggior parte dei gatti "ipoallergenici" sono pubblicizzati come tali perché sono stati allevati per produrre una quantità inferiore di Fel d 1 nei loro peli.

Tuttavia, questo non elimina completamente l'esposizione alla saliva di gatto né ad allergeni minori a cui l'individuo potrebbe essere stato sensibilizzato e che possono anche svolgere un ruolo nei sintomi allergici <sup>(1)</sup>.

Purtroppo non ci sono prove scientifiche a sostegno dell'etichettatura di alcune razze di gatti come ipoallergeniche <sup>(1)(11)</sup>.

I pazienti devono essere informati che non ci sono prove di sicurezza dell'acquisizione di un gatto "ipoallergenico" <sup>(1)(11)</sup>.

Per questo motivo il consiglio per i pazienti è di contattare degli allevatori qualificati di razze di gatti ipoallergenici e visitarli di persona, per capire come si reagisce.

Le razze più famose per avere una minore produzione di Feld1 sono: il gatto Siberiano, Il gatto Norvegese delle foreste, Il gatto Bengala. Si dice che anche il gatto Balinese e il Blu di Russia producano bassi livelli di allergene.

Il paradosso più evidente quando parliamo di gatti anallergici è il fatto che lo Sphynx, il gatto nudo per eccellenza, non sia affatto un gatto ipoallergenico, anche se è senza pelo.

Questo accade poiché l'allergene Feld1, è prodotto dal sebo e dalla saliva dei gatti, quindi è indipendente dal fatto che il gatto sia a pelo lungo, corto o senza pelo del tutto.

## IMMUNOTERAPIA NELL'ALLERGIA AI GATTI

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) con un estratto di gatto e sottocutanea (SCIT) ha dimostrato un miglioramento significativo dei sintomi nasali, oculari e bronchiali nei pazienti adulti dopo 12 mesi di trattamento <sup>(20)</sup>.

Solo due studi hanno valutato l'effetto di SCIT con estratti di gatto nei bambini, riscontrando un miglioramento significativo nella provocazione bronchiale specifica con il gatto e nella reattività del test cutaneo, nonché un aumento di IgG e IgG4 specifiche <sup>(21)</sup>.

Pertanto, dovrebbero essere condotti ulteriori studi nelle popolazioni pediatriche.

## CONCLUSIONI

La diagnosi di allergia al gatto si basa su una storia medica e un esame fisico coerenti ed è confermata da un risultato positivo del test cutaneo o delle IgE sieriche.

Spesso è necessario e consigliabile eseguire diagnosi molecolari, soprattutto nei pazienti polisensibilizzati (ricerca del Feld1). Una diagnosi corretta è essenziale per la gestione dei sintomi a breve e lungo termine.

Esistono molte misure volte a ridurre l'esposizione allergenica.

Sebbene la misura più consigliabile sarebbe evitare completamente l'animale, questo è spesso impossibile (per non parlare dell'impatto emotivo), poiché ci sono allergeni animali in ambienti in cui gli animali non sono presenti.

L'immunoterapia specifica sta emergendo come potenziale alternativa poiché la letteratura consultata ha mostrato miglioramenti sia clinici che di laboratorio.

Tuttavia, è da sottolineare la mancanza di prove conclusive su alcuni aspetti come i benefici dell'esposizione precoce, il decorso della sensibilizzazione, le ripercussioni dell'allergia ai pollini o agli acari, il significato della cross-reattività e polisensibilizzazione, la diagnosi molecolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter-furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:223.e1-223.e15.
2. Shah R, Grammer LC. Chapter 1: an overview of allergens. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl 1):S2-S5.
3. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012: 176484.
4. Collin SM, Granell R, Westgarth C, et al. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:200-210.
5. Park YB, Mo EK, Lee JY, et al. Association between pet ownership and the sensitization to pet allergens in adults with various allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5: 295-300.
6. Pyrhonen K, Nayha S, Laara E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26: 247-255.
7. Perfetti L, Hebert J, Lapalme Y, Ghezzi H, Gautrin D, Malo JL. Changes in IgE-mediated allergy to ubiquitous inhalants after removal from or diminution of exposure to the agent causing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:66-73.
8. de Moral Gregorio A, Carretero An\_ibarro P, Mateo Borrega M, Zapata Y\_ebenés J. Cap\_itulo 20: Principales al\_ergenos de interior. En: D\_avila Gonz\_alez IJ, J\_auregui Presa I, Olagu\_ibel Rivera JM, Zubeldia Ortu~no JM, eds. *Tratado de Alergolog\_ia.* 2ª edn, Tomo 1. Madrid, Spain: Erg\_on, 2015; 287-310.
9. Sabbah A, Lauret MG, Chene J, Boutet S, Drouet M. The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia (2). *Allerg Immunol (Paris).* 1994;26:177-180.
10. Ad\_edoyin J, Gr\_ønlund H, Oman H, Johansson SG, van Hage M. Cat IgA, representative of new carbohydrate cross-reactive allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:640-645.
11. Butt A, Rashid D, Lockey RF. Do hypoallergenic cats and dogs exist? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108:74-76.
12. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD002989.
13. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22:393-401.

14. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of homebased, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2011;41: S5-S32.
15. Custovic A, Green R, Fletcher A, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen *Can f 1*: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:94-98.
16. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:115-120.
17. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:616-625.
18. Ichikawa K, Iwasaki E, Baba M, Chapman MD. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29:754-761.
19. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for *Fel d 1*. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:361-367.
20. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Fernandez- Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy.* 2007;62:810-817.
21. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:478-487.

**Info Authors :**<sup>1</sup> BSN, RN Medicina di Gruppo Integrata Mira<sup>2</sup> MSN, BSN, RN Pronto Soccorso, Ospedale dell'Angelo, Mestre - AULSS 3 Serenissima<sup>3</sup> MSN, CTN, BSN, RN Servizio per le Professioni Sanitarie, Ospedale dell'Angelo, Mestre - AULSS 3 Serenissima**Parole chiave:**BLSD,  
rianimazione cardiopolmonare**Keywords:**BLSD,  
cardiopulmonary resuscitation,  
students survey

# LE CONOSCENZE SULLE MANOVRE BLSD DEGLI STUDENTI UNIVERSITARI.

## STUDIO OSSERVAZIONALE DESCRITTIVO.

*Laura Franco<sup>1</sup>, Chiara Zamberlan<sup>2</sup>, Antonello Carta<sup>3</sup>*

### RIASSUNTO

**INTRODUZIONE:** La defibrillazione e la rianimazione cardiopolmonare precoci rappresentano le azioni più efficaci per il trattamento dell'arresto cardiaco, uno dei problemi di salute più diffusi in Europa.

Anche se la diffusione delle postazioni per la defibrillazione a pubblico accesso è aumentata nel corso degli anni, il loro utilizzo da parte della popolazione risulta ancora piuttosto limitato con una conseguente possibile incidenza negativa sulla sopravvivenza delle vittime colpite da arresto cardiaco.

**OBIETTIVI:** Indagare le conoscenze relative alla RCP (Rianimazione Cardiopolmonare) e all'uso del DAE (Defibrillatore Automatico Esterno) degli studenti dell'Università degli Studi di Padova al fine di individuare le principali barriere che ostacolano la messa in atto delle manovre rianimatorie.

**METODI:** Studio osservazionale descrittivo.

È stato somministrato un questionario online a 40 gruppi universitari, sia di ambito sanitario sia di ambito non sanitario, mediante l'utilizzo di una piattaforma social.

Il questionario si compone di 21 quesiti, ciascuno volto a sondare le conoscenze relative all'ambito del primo soccorso. Il campione analizzato è composto da 390 studenti.

**RISULTATI:** I principali ostacoli all'esecuzione delle manovre rianimatorie sono risultati essere la paura di provocare un danno alla vittima, la

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Early defibrillation and cardiopulmonary resuscitation are the most effective actions for the treatment of cardiac arrest, one of the most widespread health problems in Europe.

Although the prevalence of public access defibrillation stations has increased over the years, their use by the population is still rather limited, with a possible negative impact on the survival of cardiac arrest victims.

**OBJECTIVE:** Investigate the knowledge related to CPR (Cardiopulmonary Resuscitation) and the use of AED (External Automatic Defibrillator) of students at the University of Padua in order to identify the main barriers that hinder the implementation of resuscitation maneuvers.

**METHODS:** Descriptive observational study. An online questionnaire was administered to 40 university groups, both health and non-health degree courses, through the use of a social platform.

The questionnaire consists of 21 questions, each one aimed at testing the knowledge related to the first aid. The sample analyzed is composed of 390 students.

**RESULTS:** The main obstacles to the execution of resuscitation manoeuvres were the fear of causing harm to the victim, inadequate location and poor visibility of PAD (Public Access Defibrillation) stations, lack of training and fear of

collocazione inadeguata e la scarsa visibilità delle postazioni PAD (Public Access Defibrillation), la mancanza di formazione e la paura di ripercussioni legali.

**DISCUSSIONE:** Il livello di conoscenze relative all'ambito del primo soccorso si è rivelato essere migliore tra gli studenti iscritti a corsi di laurea di ambito sanitario, i quali hanno anche mostrato una maggiore disponibilità ad eseguire le manovre rianimatorie in caso di necessità.

Nonostante ciò i principali ostacoli al primo soccorso sono stati indicati in egual misura da tutti gli studenti e trovano riscontro con i risultati emersi dalla letteratura.

**CONCLUSIONI:** La formazione e l'educazione al primo soccorso devono essere sviluppate ed incentivate al fine di rendere la popolazione più consapevole e sensibile al tema del primo soccorso, unitamente ad una ancora più capillare e attenta diffusione di defibrillatori a pubblico accesso.

Sono necessari ulteriori studi con un campione più numeroso al fine di poter estendere i risultati ottenuti alla popolazione generale.

legal repercussions.

**DISCUSSION:** The level of knowledge related to first aid has proved to be better among students enrolled in health degree courses, who have also shown a greater willingness to perform resuscitation manoeuvres if necessary. Nevertheless, the main obstacles to first aid were indicated equally by all students and are reflected in the results of the literature.

**CONCLUSION:** First aid training and education must be developed and encouraged in order to make the population more aware and sensitive to first aid, together with an even more widespread and careful dissemination of public access defibrillators. Further studies with a larger sample are needed in order to extend the results to the general population.

## INTRODUZIONE

Secondo quanto emerso dalla ricerca EuReCaOne <sup>(1)</sup> il tasso d'incidenza degli arresti cardiaci si attesta ad un valore pari a 84 per 100,000 abitanti.

L'arresto cardiaco risulta dunque essere uno tra i problemi di salute più frequenti in Europa. Le probabilità di sopravvivenza in seguito ad un arresto cardiaco sono tempo dipendenti e si riducono del 7% - 10% per ogni minuto di mancata defibrillazione mentre dopo 12 minuti si riducono a meno del 5%.

La RCP e la defibrillazione precoci, che rappresentano rispettivamente il secondo e terzo anello della catena della sopravvivenza, sono le azioni che, se praticate tempestivamente, possono duplicare le chance di sopravvivenza della vittima, secondo quanto riportato dalle Linee Guida dell'*European Resuscitation Council* del 2015 <sup>(2)</sup>.

Diversi studi <sup>(3)(4)(5)(6)(7)(8)</sup> infatti hanno dimostrato

come gli interventi rianimatori tempestivi dei passanti e degli astanti aumentino notevolmente la sopravvivenza delle vittime rispetto a quelle che invece devono attendere il soccorso del personale di emergenza.

Nonostante il defibrillatore sia considerato dall'*International European Society of Cardiology - European Resuscitation Council* <sup>(9)</sup> un dispositivo sicuro e di facile utilizzo e nonostante la sua comprovata efficacia, il suo utilizzo risulta essere però ancora piuttosto ridotto.

Tra gli ostacoli complici di questo scarso impiego emergono una disseminazione delle postazioni PAD inadeguata <sup>(10)</sup>, l'accessibilità limitata al dispositivo <sup>(11)(12)</sup> e la scarsa visibilità della segnaletica indicante la postazione di defibrillazione <sup>(13)</sup>.

Inoltre, le barriere percepite dalla popolazione generale risultano essere:

- il possesso di una scarsa conoscenza, formazione ed esperienza circa l'esecuzione

- della RCP e l'uso del DAE;
- la paura di arrecare un danno alla vittima utilizzando il defibrillatore in modo erraneo o praticando una RCP scorretta;
- la paura di contrarre infezioni dalla vittima;
- il timore di incorrere in ripercussioni legali;
- la scarsità di corsi di primo soccorso nel territorio e la mancanza di tempo per parteciparvi;
- la non conoscenza dei luoghi in cui poter reperire un defibrillatore e della relativa segnaletica <sup>(14) (15) (16) (17) (18)</sup>.

## OBIETTIVI

Lo studio ha lo scopo di indagare il livello di conoscenze degli studenti universitari dell'Ateneo padovano relative all'ambito del primo soccorso, individuando inoltre quelle che, secondo gli studenti intervistati, vengono considerate le maggiori barriere alla pratica delle manovre rianimatorie al fine di poter sviluppare adeguati interventi che possano risolvere le problematiche emerse.

## METODI

È stato realizzato un questionario composto da 21 quesiti riferiti all'ambito del primo soccorso.

Il questionario è stato somministrato *online* a 40 gruppi universitari, sia di ambito sanitario sia di ambito non sanitario, tramite una nota piattaforma *social*.

Il criterio d'inclusione stabilito riguarda esclusivamente gli studenti dell'Università degli Studi di Padova, mentre non sono stati posti limiti d'età.

La raccolta dati è stata condotta dall'1 luglio al 31 luglio 2019, raccogliendo un totale di 424 questionari; è stato poi necessario eliminare 34 questionari poiché non rispondevano al criterio di inclusione.

Il campione totale analizzato è dunque composto da 390 studenti i quali sono stati suddivisi in tre gruppi: studenti iscritti a facoltà di ambito sanitario (26%), studenti iscritti a facoltà di ambito non sanitario (66%) e studenti che non hanno

specificato la facoltà di appartenenza (8%).

I dati sono stati analizzati utilizzando il software *Microsoft Excel* ed elaborati con il *programma statistico R*.

Per ognuna delle domande del questionario è stata condotta un'analisi statistica volta a calcolare: frequenza assoluta, frequenza percentuale, il test *chi-quadro* ed il *p-value* delle risposte fornite al fine di verificare la presenza di una differenza significativa tra le risposte date dai tre diversi gruppi di studenti.

## RISULTATI

La quasi totalità degli studenti (88%) ha avuto modo di vedere, almeno una volta, una postazione di defibrillazione a pubblico accesso ed è in grado di riconoscere correttamente il segnale *ILCOR* (99%) che indica la presenza delle postazioni *PAD*.

Tra coloro che hanno affermato di aver visto postazioni per la defibrillazione, il 44% ritiene che queste siano poco visibili, collocate inadeguatamente e strutturate in maniera insufficiente; a tal proposito infatti è stato indicato come principale problema la mancanza di una didascalia informativa che spieghi cosa contengono le postazioni, le funzioni del dispositivo ivi contenuto e le modalità di utilizzo.

La quasi totalità degli studenti (90%) riterrebbe utile la presenza di cartine geografiche o applicazioni per *smartphone* che illustrino la posizione delle postazioni *PAD* facilitandone così il reperimento.

Il più alto tasso di partecipazione ai corsi *BLS* o *BLSD* si è registrato tra gli studenti delle discipline sanitarie, la percentuale più bassa invece si è registrata tra gli studenti delle discipline non sanitarie.

Gli studenti di ambito sanitario che hanno affermato di non aver mai frequentato un corso di primo soccorso, hanno dichiarato la propria intenzione nel frequentarne uno.

Al contrario, la maggior parte degli studenti di ambito non sanitario che non hanno mai



frequentato un corso di primo soccorso (58%) ha affermato di non avere intenzione di frequentarne uno in futuro.

La corretta modalità di esecuzione della RCP è stata indicata dall'87% del campione totale, meno risposte corrette si sono invece registrate nella domanda relativa all'individuazione della corretta sequenza di azioni che costituiscono la catena della sopravvivenza, con una prevalenza di risposte errate fornite dagli studenti delle discipline di ambito non sanitario i quali non hanno indicato l'utilizzo del defibrillatore tra le azioni da mettere in atto in caso di arresto cardiaco.

La maggiore disponibilità ad eseguire le manovre rianimatorie si è registrata tra gli studenti di ambito sanitario (78%), la maggioranza degli studenti di ambito non sanitario (69%) ha invece affermato che non se la sentirebbe di eseguire la RCP e la defibrillazione precoce in caso di necessità.

A tal proposito, i principali ostacoli all'esecuzione delle manovre rianimatorie indicati dagli studenti sono stati:

- la paura di provocare un danno alla vittima (34%);
- la mancanza di formazione (32%);
- la paura di ripercussioni legali (19%);
- la non conoscenza dei luoghi di ubicazione delle postazioni PAD (12%);
- il timore di contrarre infezioni dalla vittima che richiede assistenza (2%).

**TAB. 1 - ANALISI DELLE RISPOSTE FORNITE DAL CAMPIONE INTERVISTATO**

	FACOLTÀ DEGLI STUDENTI INTERVISTATI		
	Discipline sanitarie % (n)	Discipline non sanitarie % (n)	Altre % (n)
<b>2B. MOTIVAZIONI INADEGUATEZZA POSTAZIONI DAE</b>			
Colori poco visibili	14,28% (10)	12,12% (15)	12% (3)
Segnaletica ambigua	5,71% (4)	9,09% (12)	0% (0)
Scarsa visibilità	44,28% (31)	54,54% (72)	64% (16)
Mancanza di didascalia informativa	35,71% (25)	25% (33)	24% (6)
<b>11. INCLINAZIONE ALL'ESECUZIONE MANOVRE BLS-D</b>			
Si	76,67% (80)	31,13% (80)	60% (18)
No	22,33% (23)	68,87% (177)	40% (12)
<b>14. OSTACOLI ALL'ESECUZIONE MANOVRE BLS-D</b>			
Mancanza di formazione	29,89% (78)	33,5% (206)	34,92% (22)
Paura di provocare danno alla vittima	32,18% (84)	35,28% (217)	34,92% (22)
Paura di ripercussioni legali	18,78% (49)	19,51% (120)	15,87% (10)
Timore di contrarre infezioni	3,83% (10)	1,46% (9)	0% (0)
Non conoscenza luoghi ubicazione DAE	15,32% (40)	10,24% (63)	14,28% (9)

I VALORI SI RIFERISCONO ALLE PERCENTUALI PARZIALI (F%) DI OGNI SINGOLA CATEGORIA DI STUDENTI INTERVISTATA.

## DISCUSSIONE

Considerata l'alta percentuale di studenti che ha dichiarato di aver visto almeno una volta una postazione di defibrillazione a pubblico accesso, è plausibile affermare come questo risultato positivo possa indicarne una buona presenza nel territorio.

È inoltre plausibile come il fatto che gran parte del campione avesse già visto una postazione di defibrillazione abbia facilitato l'identificazione del relativo segnale *ILCOR* il quale è stato indicato come inadeguato e poco visibile nei suoi colori solo da un esiguo numero di studenti.

Sono tuttavia emerse delle problematiche in relazione alle postazioni *PAD*, relative soprattutto alla loro scarsa visibilità ed inadeguata struttura e segnalazione.

Secondo quanto riportato in letteratura <sup>(13)</sup> ciò potrebbe essere ricondotto alla mancanza della segnaletica in alcune postazioni, in particolare in quelle presenti all'interno degli edifici, e alla mancanza di una segnaletica posta qualche metro prima della postazione *PAD*, indicante il luogo di ubicazione del defibrillatore.

Un'altra causa di inadeguatezza indicata dagli studenti è la mancanza di una didascalia informativa la cui presenza renderebbe le postazioni più complete e potrebbe pertanto aumentare il numero di persone disposte a praticare una defibrillazione.

Per quanto riguarda la partecipazione degli studenti ad un corso di primo soccorso, la percentuale più alta si è registrata tra gli studenti delle discipline sanitarie.

Questo risultato potrebbe essere correlato al loro percorso formativo universitario che può prevedere lo svolgimento del corso stesso o al loro maggiore interesse e propensione verso le tematiche trattate.

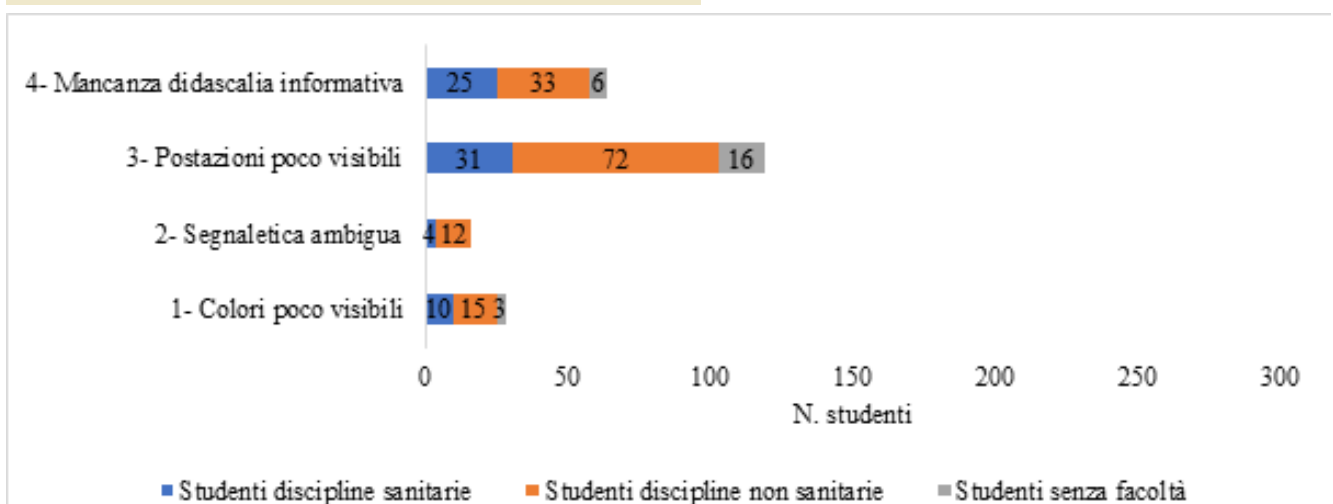
Il tasso di partecipazione complessivo degli studenti ad un corso *BLS* o *BLSD* si è rivelato essere molto buono (62%), risultato dunque incoraggiante se confrontato con quelli di Shams, Fan e Ballesteros-Peña dove le percentuali si attestano al 20% <sup>(17)</sup>, al 34% <sup>(19)</sup> e al 37% <sup>(16)</sup>.

Secondo gli studenti intervistati i due principali ostacoli alla frequentazione dei corsi risultano essere la scarsa conoscenza ed informazione relative alla loro presenza (45%) e la mancanza di tempo per parteciparvi (42%).

In accordo con la letteratura di riferimento <sup>(14)</sup> <sup>(16)</sup> anche il campione di studenti intervistati ha dimostrato di possedere scarse conoscenze rispetto a chi è legalmente autorizzato ad utilizzare il defibrillatore sul territorio nazionale.

Al fine di sondare il livello di conoscenze relativo alle manovre di primo soccorso è stato chiesto agli studenti di indicare il corretto significato degli acronimi *DAE* e *RCP*, la funzione del defibrillatore,

FIGURA 1: MOTIVAZIONI INADEGUATEZZA POSTAZIONI DAE



i segni e sintomi dell'arresto cardiaco, la modalità di esecuzione della RCP e gli anelli della catena della sopravvivenza.

L'uso del defibrillatore, associato alla pratica della RCP, come azione da applicare nel processo di assistenza ad una vittima di arresto cardiaco è stato indicato da più della metà degli studenti, in particolar modo dagli studenti delle discipline sanitarie, un risultato positivo (60%) se paragonato a quello emerso dallo studio di Brooks <sup>(15)</sup> in cui solo lo 0,3% degli intervistati ha indicato l'uso del DAE come azione facente parte della catena della sopravvivenza.

Per ognuna delle domande il maggior tasso di risposte corrette si è sempre registrato tra gli studenti di ambito sanitario ma anche tra gli studenti che hanno partecipato ad un corso di primo soccorso il quale ha dunque contribuito ad aumentarne le conoscenze.

È stato infine chiesto agli studenti se, considerato il livello di conoscenze in loro possesso, se la sentirebbero di praticare le manovre rianimatorie.

Più della metà degli studenti di ambito sanitario ha risposto in modo affermativo, al contrario invece la maggioranza degli studenti di ambito non sanitario ha affermato che non le eseguirebbe e molti di questi coincidono con quelli che non hanno mai frequentato un corso di primo soccorso.

In accordo con la letteratura di riferimento <sup>(14)</sup> <sup>(15)</sup> <sup>(17)</sup> <sup>(18)</sup>, il campione preso in considerazione riporta, quali principali ostacoli al *BLS*, la paura di provocare un danno alla vittima e la mancanza di formazione, seguiti poi dalla paura di ripercussioni legali, dalla non conoscenza dei luoghi in cui poter reperire il defibrillatore e dal timore di contrarre infezioni dalla vittima, dimostrando in tal senso un deficit di conoscenze rispetto alla tematica specifica.

FIGURA 2: INCLINAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLE MANOVRE RIANIMATORIE

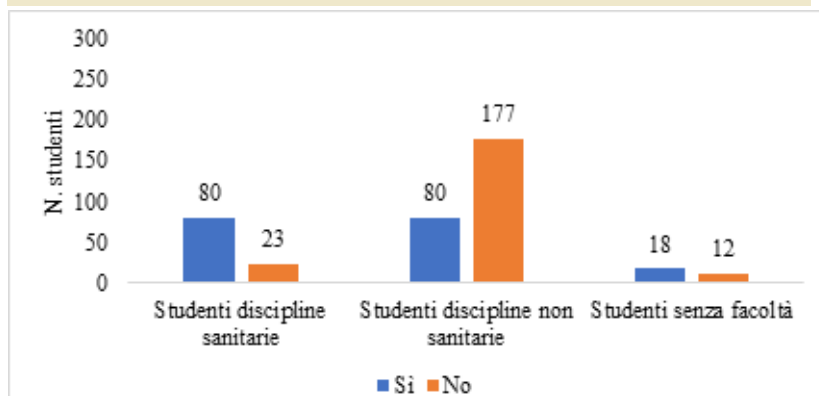
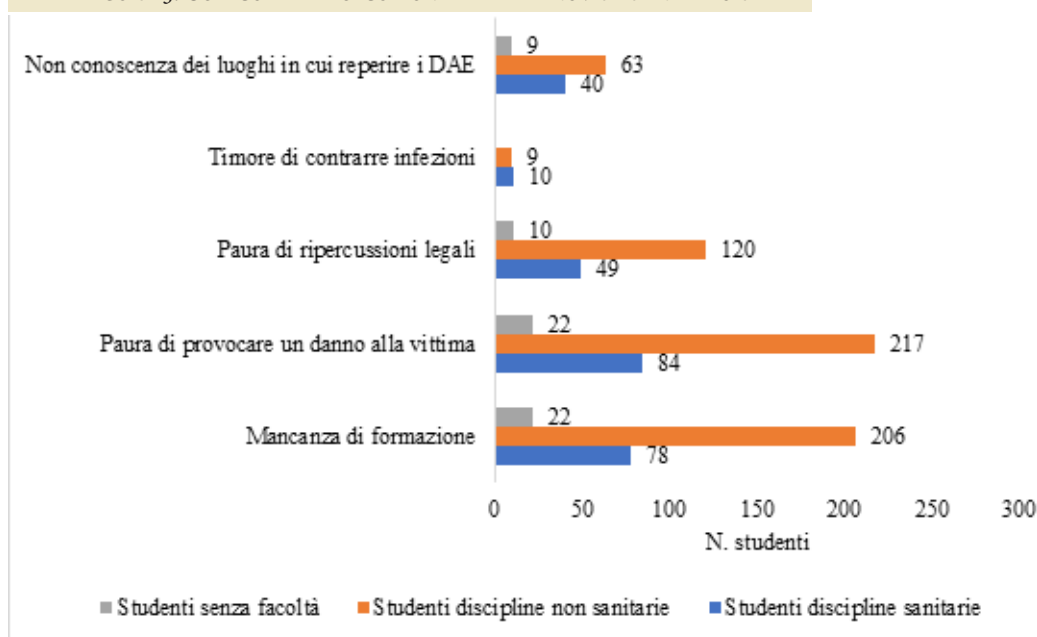


FIGURA 3: OSTACOLI ALL'ESECUZIONE DELLE MANOVRE RIANIMATORIE



## CONCLUSIONI

Dal momento che la mancanza di formazione è risultata essere un rilevante ostacolo all'esecuzione delle manovre rianimatorie, tra le azioni prioritarie al fine di aumentare la disponibilità dei cittadini a praticare corsi di BLS e, al fine di sfruttare appieno le fondamentali risorse rappresentate dai defibrillatori a pubblico accesso, vi sono la promozione e la diffusione sempre più capillare dei corsi di primo soccorso.

È importante che questi ultimi siano strutturati in modo tale da fornire non solo le conoscenze necessarie al fine di applicare correttamente le manovre rianimatorie ma anche un livello di sicurezza tale da permettere una effettiva applicazione pratica delle conoscenze acquisite.

La formazione e l'educazione, sebbene fondamentali, non sono sufficienti da sole e devono essere sostenute anche da una continua diffusione di postazioni per la defibrillazione e dalla presenza di una segnaletica adeguata in modo da poter aumentare la tempestività degli interventi.

## LIMITI DELLO STUDIO

Il campione analizzato non è stato randomizzato e si tratta dunque di un campione di convenienza, ed è stato utilizzato uno strumento di indagine non validato.

Molti studenti non hanno specificato la facoltà di appartenenza e ciò rappresenta un *bias* di selezione dal momento che ha determinato la necessità di dover distinguere una terza popolazione (studenti che non hanno specificato la facoltà di appartenenza) originariamente non prevista.

Considerata la numerosità limitata e le altre caratteristiche del campione risultano necessari ulteriori studi al fine di verificare se quanto emerso da questa indagine trovi riscontro in realtà diverse da quella rappresentata dagli studenti universitari padovani e al fine di osservare eventuali variazioni nel tempo dei risultati ottenuti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J et al. *EuReCa ONE – 27 Nations, ONE Europe, One Registry. A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. Resuscitation, 2016, 105: 188 – 195.*
2. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI et al. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. Resuscitation, 2015, 95: 1 – 80.*
3. Pollack RA, Brown SP, Rea T, Aufderheide T, Barbic D, Buick JE et al. *Impact of Bystander Automated External Defibrillator Use on Survival and Functional Outcomes in Shockable Observed Public Cardiac Arrests. Circulation, 2018, 137: 2104 – 2113.*
4. Claesson A, Herlitz J, Svensson L, Ottosson L, Bergfeldt L, Enqdahl J et al. *Defibrillation before EMS arrival in western Sweden. Am J Emerg Med, 2017, 35: 1043 – 1048.*
5. Murakami Y, Iwami T, Kitamura T, Nishiyama C, Nishiuchi T, Hayashi Y et al. *Outcomes of out-of-hospital cardiac arrest by public location in the public-access defibrillation era. J Am Heart Assoc, 2014, 3 (2).*
6. Lijovic M, Bernard S, Nehme Z, Walker T, Smith K. *Public access defibrillation –results from the Victorian Ambulance Cardiac Arrest Registry. Resuscitation, 2014, 85: 1739 – 1744.*
7. Ringh M, Jonsson M, Nordberg P, Fredman D, Hasselqvist-Ax I, Håkansson F et al. *Survival after Public Access Defibrillation in Stockholm, Sweden - A striking success. Resuscitation, 2015, 91: 1 – 7.*
8. Bækgaard JS, Viereck S, Møller TP, Ersbøll AK, Lippert F, Folke F. *The Effects of Public Access Defibrillation on Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review of Observational Studies. Circulation, 2017, 136: 954 – 965.*
9. Capucci A, Guerra F. *Out-of-hospital cardiac arrest and public access defibrillation. J Cardiovasc Med, 2014, 15: 624 – 625.*
10. Deakin CD, Anfield S, Hodgetts GA. *Underutilisation of public access defibrillation is related to retrieval distance and time-dependent availability. Heart, 2018, 104: 1339 – 1343.*
11. Malta Hansen C, Wissenberg M, Weeke P, Ruwald MH, Lamberts M, Lippert FK et al. *Automated external defibrillators inaccessible to more than half of nearby cardiac arrests in public locations during evening, night time, and weekends. Circulation, 2013, 128: 2224 – 2231.*
12. Sun CL, Demirtas D, Brooks SC, Morrison LJ, Chan TCY. *Overcoming Spatial and Temporal Barriers to Public Access Defibrillators Via Optimization. J Am Coll Cardiol., 2017, 68: 836 – 845.*

13. Sidebottom DB, Potter R, Newitt LK, Hodgetts GA, Deakin CD. *Saving lives with public access defibrillation: A deadly game of hide and seek. Resuscitation*, 2018, 128: 93 – 96.
14. Gonzalez M, Leary M, Blewer AL, Cinousis M, Sheak K, Ward M. *Public knowledge of automatic external defibrillators in a large U.S. urban community. Resuscitation*, 2015, 92: 101 – 106.
15. Brooks B, Chan S, Lander P, Adamson R, Hodgetts GA, Deakin CD. *Public knowledge and confidence in the use of public access defibrillation. Heart*, 2015, 101: 967 – 971.
16. Ballesteros-Peña S, Fernández-Aedo I, Pérez-Urdiales I, García-Azpiazu Z, Unanue-Arza S. *Knowledge and attitudes of citizens in the Basque Country (Spain) towards cardiopulmonary resuscitation and automatic external defibrillators. Med Intensiva*, 2016, 40: 75 – 83.
17. Shams A, Raad M, Chams N, Chams S, Bachir R, El Sayed MJ. *Community involvement in out of hospital cardiac arrest: A cross-sectional study assessing cardiopulmonary resuscitation awareness and barriers among the Lebanese youth. Medicine*, 2016, 95:43.
18. Smith CM, Lim Choi Keung SN, Khan MO, Arvanitis TN, Fothergill R, Harthley-Sharpe C et al. *Barriers and facilitators to public access defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. Eur Heart J*, 2017, 3: 264 – 273.
19. Fan KL, Leung LP, Poon HT, Chiu HY, Liu HL, Tang WY. *Public knowledge of how to use an automatic external defibrillator in out-of-hospital cardiac arrest in Hong Kong. Hong Kong Med J*, 2016, 22: 582 – 588.

# IJPDTM

Istruzioni per gli autori

«*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)*» è una rivista scientifica che pubblica lavori originali, rassegne, brevi note e lettere su argomenti di medicina, dalla prevenzione alla diagnosi e cura, alla ricerca. La rivista è rivolta non solo ai medici ma anche agli esercenti le professioni sanitarie quali i tecnici di laboratorio biomedico, di anatomia patologica, agli infermieri e a tutte le professioni sanitarie regolamentate per legge.

I contributi non devono essere già stati pubblicati o presentati ad altre riviste. Gli articoli, per favorire una maggiore diffusione, potranno essere presentati in lingua sia inglese (preferibile) che italiana, a parte l'abstract che andrà sempre redatto in ambedue le lingue.

Tutti gli articoli devono essere inizialmente inviati per posta elettronica (alla mail: [scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu)) alla Redazione della Rivista dove saranno sottoposti all'attenzione dei Revisori che si riservano la facoltà di suggerire modifiche o di respingerli. Gli Autori verranno informati delle motivazioni che hanno portato la Redazione a formulare suggerimenti o giudizi negativi. Le opinioni espresse dagli Autori non impegnano la responsabilità della Rivista.

## CONTRIBUTI SCIENTIFICI

I lavori dovranno essere redatti utilizzando Microsoft Word per Windows, carattere Times New Roman 12, interlinea 1.5 e margine 2.5 su entrambi i lati. Mediamente il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 6.000 – 15.000 caratteri, spazi esclusi. Tutte le pagine, compresa la bibliografia, dovranno essere numerate progressivamente e portare indicato il nome del primo autore e le prime parole del titolo dell'articolo; analoga indicazione deve figurare sulle tabelle e sulle figure.

## RIASSUNTO

Il riassunto dovrà essere redatto in Inglese e Italiano e strutturato nelle sezioni: Introduzione/Background, Obiettivi/ Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussion e Conclusioni/Conclusions. In ciascuna lingua il riassunto dovrebbe prevedere una lunghezza mediamente compresa tra 1000 – 2000 caratteri, spazi esclusi.

## PRIMA PAGINA

Nella prima pagina dell'articolo deve essere indicato il titolo, il cognome e l'iniziale del nome dell'autore o degli autori, l'istituzione di appartenenza di ciascun autore, l'indicazione delle eventuali fonti di finanziamento del lavoro e l'indirizzo completo dell'autore responsabile della corrispondenza. Nella stessa pagina dovranno essere indicate almeno 3 parole chiave.

## TABELLE

Le tabelle dovranno essere riportate in pagine separate dal testo e numerate progressivamente con numeri arabi. La didascalia deve contenere le informazioni necessarie ad interpretare la tabella stessa. La tabella, all'interno del testo, deve essere citata per esteso (es.: Table 1 - Tabella 1). Le tabelle devono essere elaborate in word per Windows, in modo che risultino modificabili. Non devono essere salvate come immagini.

## FIGURE

Le figure devono essere numerate in successione con numeri arabi; le didascalie devono essere separate dalle figure. Per fotografie, disegni, grafici: risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, TIFF.

Nel caso gli autori intendano pubblicare figure o grafici tratti da altre riviste o libri, dovranno previamente ottenere il permesso scritto dall'autore e dalla casa editrice, copia del quale deve essere inviata alla redazione della rivista; nell'articolo gli autori dovranno indicare le fonti da cui il materiale stesso è tratto.

## PRESENTAZIONE DEGLI ARTICOLI

Nella stesura del lavoro si prevede di seguire la seguente suddivisione: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussione/Discussion, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia.

Per la descrizione di metodi già noti e riportati in letteratura è sufficiente citare gli articoli originali. Nella presentazione dei risultati si deve evitare di ripetere nel testo i dati presentati nelle tabelle e nelle figure.

Presentazione di un contributo scientifico dedicato alla descrizione di casi clinici di particolare interesse e suddiviso nelle sezioni: introduzione, caso clinico o casistica clinica, discussione, conclusioni, bibliografia.

Il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 3.000 – 4.000 caratteri, spazi esclusi.

**LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO**

In una lettera di accompagnamento (da inviare anch'essa all'indirizzo di posta elettronica scientifico@simedet.eu), l'autore responsabile della corrispondenza dovrà dichiarare che tutti gli autori hanno letto e condiviso il contenuto e l'interpretazione del lavoro inviato. La lettera d'accompagnamento dovrà riportare anche la dichiarazione firmata dall'autore responsabile sull'esistenza di rapporti finanziari che configurino un potenziale conflitto d'interesse con le materie trattate nel lavoro stesso.

**BIBLIOGRAFIA**

La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche è sotto la responsabilità degli autori. Le citazioni vanno elencate in ordine progressivo numerico.

Nel testo i riferimenti bibliografici dovranno essere indicati con numeri arabi tra parentesi corrispondenti al numero delle citazioni in bibliografia.

Nella citazione bibliografica, se il numero degli autori è più di 4 vanno citati i primi 3 seguiti da et al; se, invece, sono 4 o meno di 4 vanno citati tutti. La numerazione delle pagine non va abbreviata, ma lasciata per esteso. Il nome della rivista deve essere abbreviato secondo le norme dell'Index Medicus.

**CONFLITTO DI INTERESSE**

Il conflitto d'interesse sussiste quando il giudizio professionale su un interesse primario, quale l'interpretazione dei propri risultati o di quelli ottenuti da altri, potrebbe essere influenzato, anche in maniera inconsapevole, da un interesse secondario, quale un tornaconto economico o una rivalità personale. Un conflitto d'interesse non è di per sé antietico. Tuttavia, esso deve essere pubblicamente ed apertamente riconosciuto. Tale riconoscimento non avrà alcun valore ai fini della decisione sulla pubblicazione. Pertanto, in conformità con le indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) dell'ottobre 2008, all'atto dell'invio di un lavoro per pubblicazione su Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM), nella lettera d'accompagnamento allegata al manoscritto, ciascun autore dovrà dichiarare l'esistenza o meno di legami finanziari (rapporti di consulenza, proprietà di azioni, brevetti o licenze, etc) che possano configurare un potenziale conflitto d'interesse in relazione alle materie trattate nel lavoro stesso. In caso di sussistenza di tali legami finanziari, gli autori interessati dovranno indicarli con una breve ma esauriente definizione. In assenza di conflitto digitare NESSUNO.

**BOZZE**

L'autore responsabile del manoscritto il cui contributo sarà accettato per la pubblicazione riceverà le bozze dell'articolo per controllare eventuali errori tipografici. Sulle bozze non potranno essere apportate modifiche sostanziali. La correzione delle bozze solleva la redazione da ogni responsabilità per eventuali errori presenti nel testo.

**La rivista è sotto la tutela delle leggi internazionali sulla proprietà letteraria.**

**NORME PER GLI AUTORI****RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI**

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

**PER LE IMMAGINI**

In merito ai diritti di riproduzione la SIMEDET si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non è stato possibile reperire la fonte.

**LEGGE SULLA PRIVACY**

Nomi e indirizzi e-mail inseriti in questo sito saranno trattati esclusivamente per gli scopi dichiarati di questa rivista e non verranno utilizzati per altre finalità.

# IJPDTM

Instructions to authors

*The Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)* is a scientific journal that publishes original articles, reviews, notes, editorials and letters focusing on prevention, diagnosis, cure and research in the medical field. IJPDTM journal is designed for health professionals.

Submission of an article implies that the work described has not been published previously and is not currently under consideration for publication elsewhere. To ensure a larger distribution all articles are in Italian and, preferably, English. The abstract must be in both languages.

All manuscripts must be submitted via e-mail to [scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu) and a committee of scientific reviewers will assess the contributions for suitability with corrections where required.

Authors will be informed on the opinion of the reviewers. IJPDTM Journal does not reflect authors' opinions.

## SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS

Articles must be submitted in Microsoft Word for Windows, Times New Roman font 12-point type, paragraph spacing 1.5 and margin 2.5 on both sides.

Articles are expected to be between 6,000 and 15,000 characters –without spaces- not including title, authors' names, affiliations and bibliography. All pages must be progressively numbered and show the name of the first author and the first words of the title of the article; same procedure must be applied to tables and pictures.

### ABSTRACT

Abstract, in English and Italian, must be arranged as follows: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, and Conclusioni/Conclusions. Total length of the abstract for each language should be between 1,000 and 2,000 characters, without spaces.

### FIRST PAGE

The first page of the article must report the title, surname and name initials of the author(s), the institute (each author is affiliated to, details of the sponsor(s), if any, who provided financial support for the research, and full address of the author(s). In the same page at least three key words in Italian and English must be included.

### TABLES

Tables should be separate from the text and progressively numbered in Arabic numerals; explanatory notes must accompany each table with all necessary information. Tables in the text must be labeled without abbreviations (e.g.: Table 1 – Tabella 1) and must be saved in Word for Windows format to allow for editing where necessary. Tables cannot be saved as images.

### PICTURES

Pictures must be progressively numbered in Arabic numerals; legends must be separate from pictures. Photographs, sketches and graphs must have a resolution of at least 300 dpi, format JPEG, TIFF.

### PRESENTATION OF THE ARTICLES

Articles must be arranged with the following headings: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

When describing well-known methods it will suffice to name the original sources. When reporting results, data already included in tables and pictures should be omitted.

Scientific contributions describing clinical cases of particular interest shall be divided in the following sections: Introduzione/Background, Caso (casistica) clinico/Clinical case, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

Texts must have a length of 3,000 to 4,000 characters without spaces, not inclusive of title, authors, affiliations and bibliography.

### COVER PAGE

A cover page should be sent via e-mail to [scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu). In this letter the author responsible for the submission of a manuscript declares that all coauthors have read and agreed on the content and version of the submitted manuscript. A signed declaration of the author responsible will also be included in the letter, reporting existing financial interests that may be in conflict with the content of the manuscript.



## REFERENCES

Authors will be the sole responsible for the corrected and complete list of citations in the submitted manuscripts. Citations must be in progressive numerical order. Bibliographical references in the manuscript must be numbered by Arabic numerals -in parentheses- in the order in which the corresponding citation appears.

When the number of authors in a citation exceeds four, the first three will be reported, followed by et al; in case the number equals or is less than four, all names must be cited. Page numbering cannot be abbreviated. The name of the journal must be abbreviated according to the Index Medicus guidelines.

## DECLARATION OF INTEREST

A conflict of interest arises whenever the professional opinion on the interpretation of a research could be biased, albeit unconsciously, by secondary interests such as financial or personal reasons. A declaration of interest must be publicly disclosed and it will not determine or influence the final decision on the publication of the work. In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (October 2008), authors of manuscripts submitted for publication to the Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) are required to disclose any competing interests in the cover page (including employment, consultancies, stock ownership, patent registrations, grants etc.) that might affect the interpretation of the content of the author's work. If there are no interests to declare, then please state 'Declaration of interest: none'.

## PRESENTATION OF THE ARTICLES

The author responsible for a contribution that has been accepted for publication will receive proofs of the manuscript to check for possible corrections. Substantial changes on the proofs are not permitted. Proofreading is solely the author's duty and will release the Editor from any responsibility.

## RULES FOR AUTHORS

### RESPONSIBILITY OF THE AUTHORS

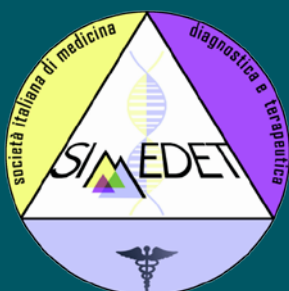
The responsibility of the statements contained in the articles lies with the individual authors.

### FOR IMAGES

With regard to reproduction rights, SIMEDET declares itself available to regulate any charges relating to the images of which it was not possible to find the source.

### PRIVACY

Names and addresses that appear on this site will be treated exclusively for the purposes indicated in this journal and will not be utilized for any other intention.



Rivista Ufficiale della Società Italiana  
di Medicina Diagnostica e Terapeutica  
(SIMEDET)

**Sede legale:** Via dei Baldassini, 14 Roma 00163

**Recapito telefonico:** 3382843188

**Web site:** [www.simedet.eu](http://www.simedet.eu) / [www.ijpdtm.it](http://www.ijpdtm.it)

**E-mail:** [info@simedet.eu](mailto:info@simedet.eu)

[presidente@simedet.eu](mailto:presidente@simedet.eu)

[scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu)

[social@simedet.eu](mailto:social@simedet.eu)

[ufficiostampa@simedet.eu](mailto:ufficiostampa@simedet.eu)