

La giustizia, lo screening coagulativo per contraccezione orale e la "health information technology"

Alessandro Camerotto¹, Flora Formenton², Maria Teresa Furin¹, Alessia Pozzato², Roberto Mencarelli³

¹Dipartimento di Patologia Clinica, Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Luca di Trecenta, Azienda ULSS 18, Rovigo

²Dipartimento Materno Infantile, Struttura Organizzativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Luca di Trecenta, Azienda ULSS 18, Rovigo

³Dipartimento di Patologia Clinica, Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Azienda ULSS 18, Rovigo

ABSTRACT

Justice, coagulation screening for oral contraceptives and health information technology. The misappropriateness is one of the main critical situations in Laboratory Medicine. The problem is also economic: therefore, according to a principle of justice, the limited resources should be diverted only to prescriptions useful for patients. In this paper, the prescription of the oral contraception tests is evaluated in the prospective of the "justice". These tests are considered as an example of prescriptions, whose rational instructions for use have not yet been overall accepted by the scientific community. We remark how the principal government systems of offered laboratory services (political/administrative measures and/or guidelines) have demonstrated evident drawbacks. Therefore, more involvement of physicians are required in order to propose effective solutions coming from scientific premises for better test prescription. We propose a software (GOELM-Guide Order Entry Laboratory Medicine) that can automatically drive prescriptions. The aim is to give physicians a series of "measures of prescription", produced by experts, that can be updated in real time and allow a widespread and well-blended knowledge.

INTRODUZIONE

Il tema della distribuzione delle risorse è indubbiamente una delle più dibattute questioni in sanità. Le nuove e straordinarie possibilità scaturite dal progresso medico e dalle biotecnologie, unite a fattori demografici (invecchiamento della popolazione) ed economico-sociali (aumento del reddito e del livello culturale con conseguente migliore capacità di percepire i bisogni sanitari) comportano, infatti, un incremento dei costi sempre più difficilmente sostenibile.

L'allocazione delle risorse assume valenza d'argomento sia economico che etico e richiede, pertanto, scelte di rilievo riguardo ai principi da applicare a prevenzione, diagnosi e terapia, senza però alterare il rapporto medico-paziente e ledere il bene primario della salute. Da qui la necessità di affrontare, con responsabilità e consapevolezza, scelte complesse che implicano questioni difficili come razionalizzazione, razionamento, priorità.

L'appropriatezza delle prestazioni di laboratorio s'inscrive a pieno titolo all'interno di questi temi. Sull'argomento sono stati scritti innumerevoli contributi e non si contano i convegni e gli eventi formativi con, tuttavia, spesso deludenti risultati finali. Una sintesi della vastissima letteratura in materia evidenzia come l'inappropriatezza rilevata nei vari ambiti della patologia clinica sia compresa tra il 5% e il 95% (1,2): gli studi con criteri impliciti mostrano un intervallo di inappropriatezza tra il 10% e il 50%, quelli con criteri espliciti tra il 5% ed il 50%, con una media intorno al 33%. L'analisi delle cartelle cliniche ha consentito di definire ridondanti fino al

40% degli esami richiesti. Questo corrisponde ad un numero elevatissimo di prestazioni con aumento di rischio di errore e conseguenti ricadute sulla salute dei cittadini (3). D'altro canto, sono facilmente comprensibili le conseguenze del sottoutilizzo di esami utili.

Il problema è ovviamente anche economico, non essendoci dubbi che, per un principio di giustizia, le finite risorse economiche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) devono essere dirottate solo verso prestazioni utili alla salute dei cittadini.

Partendo proprio dalla prospettiva della "giustizia", in questo lavoro sarà valutata la prescrizione degli esami coagulativi di screening preassunzione della contraccezione orale (CO). Questi sono presi solo a titolo di esempio di altre numerose prestazioni in cui, in mancanza di una effettiva "governance" clinica, il principio di giustizia può essere disatteso o non completamente soddisfatto. Sono infine prospettate delle concrete soluzioni al problema nell'ambito dell'"health information technology" (HIT).

LA "VIRTÙ" DELLA GIUSTIZIA

La giustizia è una virtù dagli aspetti e sfumature estremamente complessi, i cui contenuti si distendono nel tempo e nei contesti civili, religiosi, filosofici ed etici. Ne deriva che è arduo offrirne una definizione appropriata ed esaustiva. In linea generale, in un'accreditata e moderna accezione, si può definire giustizia la virtù rappresentata dalla volontà di riconoscere e rispettare il diritto di ognuno mediante l'attribuzione di quanto gli è dovuto.

to secondo la ragione e la legge. In particolare, la giustizia sociale è il fine assegnato alla politica sociale ed economica di garantire l'uguaglianza e i diritti di tutti i cittadini e l'equa ripartizione dei beni (risorse) secondo le loro necessità (4,5). Questa non è certo una recente definizione, trovando le sue origini nella storia del pensiero occidentale¹.

Ai nostri giorni, all'interno di quella che è chiamata "teoria egualitaria di giustizia" (6), si sostiene come, con una domanda praticamente illimitata, le scarse risorse non devono essere lasciate in balia del mercato (o della discrezionalità dei singoli professionisti), ma impiegate dove esiste il maggiore bisogno (7).

Infine, secondo la "teoria utilitaristica di giustizia" (8), nell'utilizzo delle risorse deve essere tenuto soprattutto in grande considerazione la valutazione economica di costo/efficacia e costo/utilità, concetti ripresi nella moderna accezione di HIT e di "health technology assessment" (9).

BREVE STORIA DELLA CONTRACCEZIONE ORALE E DELLA PRESCRIZIONE DI ESAMI COAGULATIVI DI SCREENING PREASSUNZIONE

La CO, introdotta a partire dal 1960, è attualmente prescritta nel mondo a circa 80 milioni di donne. In Italia è utilizzata dal 19,5 % della popolazione femminile pari a 6,5 milioni di donne.

In seguito ai primi studi degli anni '60, che misero in evidenza il maggior rischio cardiovascolare, si sono progressivamente apportate delle modifiche alla tipologia del farmaco al fine di diminuire l'effetto collaterale attraverso una riduzione e modifica del principio attivo. Si è così passati dal mestranolo all'etinilestradiolo, a dosaggi via via decrescenti, da 150 fino ai 15 µg odierni, e da una prima generazione di progestinici (noretinodrel) ad una seconda (levonorgestrel) e ad una terza (desogestrel, gestodene, etonorgestrel). Attualmente ne è stata introdotta una quarta ad azione antiandrogenica (drospironone e clormadinone). Nelle donne in cui è controindicato l'estrogeno, è oggi raccomandato l'utilizzo del solo progestinico ("progestin only preparation"), contenente desogestrel, ed è in via di sperimentazione l'utilizzo di antiprogestinici SPRM ("selective progesterone receptor modu-

lator") nella contraccezione d'emergenza. Nel tempo sono state proposte anche vie di somministrazione alternative all'orale, quali intramuscolare, nasale, intrauterina, intravaginale, sottocutanea, transdermica e la possibilità di assunzione continuativa diversamente dai tradizionali 21 giorni (10).

Tuttavia, nonostante questa continua evoluzione farmacologica, il rischio cardiovascolare rimane uno dei principali effetti indesiderati. Per questi motivi, fin dagli anni '70, sono stati introdotti esami di laboratorio per svelare una possibile predisposizione trombotica prima dell'assunzione della CO. Ci è sembrato interessante, a tale proposito, valutare l'approccio tenuto sull'argomento da un diffuso manuale di ostetricia e ginecologia. Nell'edizione del 1974 (11), il problema non veniva nemmeno preso in considerazione: la CO, d'altra parte, era trattata in sole sette righe e gli Autori si limitavano a concludere che "l'innocuità del metodo, nonché la liceità morale e religiosa di esso, devono ancora essere precisati". Nell'edizione del 1979 (12), venivano consigliati due soli esami coagulativi: antitrombina e fattori di degradazione del fibrinogeno e della fibrina. Dieci anni dopo (13), accanto ai due esami precedenti era aggiunto il tempo di protrombina (PT). Nell'edizione del 2001 (14), gli Autori sostengono che "per la grande maggioranza delle donne, se l'anamnesi e l'esame obiettivo, associato al controllo della pressione, non hanno permesso di rivelare particolari rischi, sono necessari solo pochi esami di laboratorio (antitrombina e PT)". Prestazioni aggiuntive sono suggerite - senza peraltro precisare quali - solo in soggetti selezionati in relazione a situazioni particolari ed anamnesi positiva per diabete, ipercolesterolemia familiare, malattie cardiovascolari e tromboemboliche. Questo approccio riduzionista è d'altro canto confermato dalle più recenti linee guida internazionali (15,16).

Ciò nonostante, e senza entrare nel merito di queste indicazioni, non si può ignorare come la mutazione eterozigote del fattore V Leiden aumenti di 7 volte il rischio di tromboembolia venosa nel corso della vita e, nelle donne che assumono CO, da 15 a 30 volte (17,18). Inoltre, la contemporanea eredità del fattore V Leiden con altro difetto a bassa penetranza, come il difetto di proteina C ed S, esercita un effetto cumulativo. Per queste ulti-

¹Il concetto di giustizia, escludendo l'ambito religioso giudaico-cristiano, trova le sue origini nella Grecia del IV° secolo, quando Aristotele la distinse dalle altre virtù poiché tende a realizzare, non tanto il bene di chi la esercita, quanto piuttosto il bene dell'altro, il bene cioè della comunità. Cicerone nel "De Natura Deorum" riassume la giustizia nel principio dell'"unicuique suum tribuere" in modo che a ciascuno venga assegnato ciò che gli spetta in quanto proprio. Pertanto, essa deve assicurare al singolo la parte che gli spetta del bene comune. Concetto ripreso nel VI° secolo nelle Istituzioni di Giustiniano dove si afferma che "la giustizia è la costante e perpetua volontà di attribuire a ciascuno il suo". Per Hume l'origine e la giustificazione della giustizia sta nella sua utilità: essa è utile, anzi necessaria, per regolare i rapporti tra gli uomini, per porre limiti all'attività di ciascuno, in modo che nella ricerca della soddisfazione delle proprie necessità egli non danneggi gli altri. Se tutti i beni fossero a disposizione dell'uomo in quantità illimitata come l'aria, affermava il filosofo, la giustizia sarebbe inutile e superflua. Anche per Kant, così come in seguito per Hegel, la giustizia si definisce come il limite posto alla libertà del singolo, affinché non venga ostacolata la libertà degli altri. Per gli utilitaristi di fine '800 giuste sono le azioni le cui conseguenze perseguono alla massima utilità collettiva. Rawls riprendendo l'accezione aristotelica di giustizia distributiva, pose le basi di una concezione di giustizia che ruota intorno all'idea di una distribuzione eguale di diritti, doveri e opportunità tra i cittadini costituendo la legittimazione ideologica del moderno stato del benessere ("welfare state").

me evidenze, e considerato come nelle giovani donne l'anamnesi sia spesso negativa nelle portatrici di fattore V Leiden e mutazione del fattore II (19), è lecito chiedersi, al di là delle pur legittime considerazioni costo benefici (20), se non sia opportuno, una volta nella vita, prima dell'assunzione, effettuare un accurato screening coagulativo.

Quale impatto hanno avuto allora queste variegate posizioni sulla prescrizione di esami di laboratorio da parte dei ginecologi e medici di medicina generale? La nostra attuale esperienza, valutando le prescrizioni ambulatoriali, conferma le conclusioni di un lavoro del 1994 che evidenziava la mancanza di un protocollo comune tra medici di medicina generale e tra gli stessi ginecologi (21). Dalla disamina delle prescrizioni del 2008 possiamo infatti trovare, insieme ad esami tradizionali (antitrombina, PT, tempo di tromboplastina parziale attivato), anche altri variamente combinati, quali proteina C ed S, resistenza alla proteina C attivata, D-dimero, omocisteina, lupus anticoagulant (LAC) ed esami genetici (fattore V Leiden, V Cambridge, mutazione fattore II e metilentetraidrofollato-reduttasi (MTHFR)).

Per avere un ordine di misura dei costi, utilizzando il tariffario regionale del Veneto, possiamo rilevare che se nel 1974, per ogni singola donna, non risultava alcun costo, nel 1979 si potevano spendere fino a € 11,50, nel 1989 € 14,29 e nel 1994 € 16,89. Nel 2008 il medico che intendesse svelare il rischio trombotico (limitandosi alla mutazioni genetiche più comuni) avrebbe a disposizione una batteria di esami con costi fino a 300 €.

IL GOVERNO DELL'APPROPRIATEZZA

Il principale intento di questa trattazione non è di entrare nel merito sul corretto uso degli esami, ma discutere sull'atteggiamento che dovrebbero tenere i medici nei confronti di un problema riassumibile in questi termini: a fronte di risorse limitate per cui "non tutto può essere garantito a tutti" (22) è opportuno istituire strumenti strutturali per governare la domanda delle prestazioni per le quali non esiste una posizione accettata e condivisa da parte della comunità scientifica sulla razionale modalità di utilizzo?

Si pone infatti un concreto problema di giustizia: se i clinici, oltre alla determinazione della antitrombina e del PT (14), prescrivono anche, ad esempio, la ricerca di fattore V Leiden e mutazioni fattore II, è palese che le risorse necessarie per garantire ad alcuni queste determinazioni non saranno disponibili per garantire ad altri, altri servizi ed attività. E' un problema quindi di valutazione del rischio e delle conseguenti consapevoli scelte e priorità.

D'altro canto la velocità di innovazione sempre più spinta nella diagnostica e l'offerta sempre più ampia non possono che favorire l'incertezza prescrittiva, non solo nei confronti degli esami storici, ma soprattutto per quelli di recente introduzione ed elevata complessità. Per rispettare la giustizia, quindi, il sistema deve essere necessariamente governato, stabilendo, nell'interesse collettivo, gli strumenti di razionalizzazione, i criteri che li guidano, quali i decisori dotati di competenza e autorità per definire le prestazioni che il SSN può e deve garan-

tire. Dovranno essere definiti e pianificati, infine, gli strumenti e le strategie che, in concreto, possono essere adottati.

Gli strumenti di razionalizzazione

Tre sono fondamentalmente i sistemi di governo dell'offerta delle prestazioni di laboratorio.

a) *Provvedimenti politico-amministrativi.* Questa è di gran lunga la via più seguita nel nostro paese, e trova nei ticket l'esempio più evidente: lo scopo è la deterrenza, cioè creare, mediante un balzello, una barriera economica all'accesso al servizio, così da scoraggiare l'abuso di prestazioni. Anche le liste di attesa - aspetto poco significativo nella Medicina di Laboratorio - sono una forma di deterrenza, dal momento che fungono da cuscinetto tra la domanda e l'offerta e possono svolgere un effetto placebo concedendo il tempo a patologie non gravi di risolversi o di ridimensionarsi. Un altro esempio è rappresentato dall'art. 35 della legge n. 449/97, che ha genericamente limitato la domanda di esami, ponendo un tetto di massimo 8 prestazioni per ricetta. E' invece poco utilizzata l'esclusione di copertura finanziaria, tranne per alcune prestazioni di nicchia o di recente introduzione.

b) *Adozione di regole cogenti esplicitate in base a criteri scientifici/sanitari.* Questa strategia è stata percorsa con i Decreti legislativi 502/92, 229/99, DM 06.03.1995 e 14.04.1984, nei quali si stabiliscono "per legge" gli esami esonerati dalla partecipazione alla spesa in rapporto al periodo pregestazionale, gestazionale e gravidanza a rischio. Il Decreto n. 124/98 e il DM n. 329 del 28.05.1999 individuano parimenti le malattie croniche e gli esami per i quali non è prevista una partecipazione alla spesa.

c) *Informazione scientifica sui medici richiedenti.* Questa soluzione - di cui le linee guida rappresentano lo strumento più utilizzato - ha da sempre mostrato dei limiti importanti per criticità di sistema, quali ad esempio la difficoltà di trasmissione, il consolidamento nel tempo delle informazioni e spesso la necessità di decidere in situazioni di urgenza. Ad essi si aggiungono fattori interindividuali di ostacolo alla conoscenza, quali l'inadeguatezza fisiologica della memoria ed i bias di sapere (23). Infine, le linee guida possono non essere condivise nel metodo e nel merito. I tassi di inappropriatezza ricordati nell'introduzione rappresentano, d'altro canto, il principale indicatore di scarsa efficacia di queste strategie e la nota difficoltà di cambiare il comportamento dei clinici (24-29).

Le concrete soluzioni

La scelta di provvedimenti politico-amministrativi è la più facile perché fornisce un gettito immediato e non costringe a modifiche strutturali del sistema. Di contro, più che ad una razionalizzazione può condurre ad un razionamento, con possibili ricadute in ambito di inappropriatezza per sottoutilizzo di esami utili. La classe medica, proprio per questi rischi sulla salute e sul funzionamento del SSN, dovrebbe quindi impegnarsi a propor-

re concrete soluzioni basate su presupposti scientifici per una migliore prescrizione. Nessuno infatti meglio dei medici può sapere cosa è necessario e cosa superfluo, concorrere a definire strategie a livello macro e microassistenziale e trovare le giuste mediazioni tra priorità della singola donna candidata alla CO e le obbligazioni incombenti verso altri soggetti che sono alla base del principio di giustizia.

Il tema è affrontato in termini espliciti anche nel Codice Deontologico dove si legge che la prescrizione va effettuata "tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità" (30).

Appare pertanto necessario arrivare a criteri clinici condivisi (quali esami, a quali donne, quando, dove) e stabilire il rapporto tra libertà e autonomia professionale e intervento del SSN. Ma risolvere questi aspetti, pur imprescindibili, non è ancora sufficiente. Infatti anche i migliori protocolli, linee guida, "flow chart", accordi tra colleghi, non sono in grado di incidere stabilmente sul cambiamento dei comportamenti in quanto soluzioni accomunate dalla contingenza. E' necessario, invece, inserirle all'interno di strumenti strutturali di trasmissione della conoscenza così da permettere l'aggiornamento continuo, diminuendo il tempo di risposta all'innovazione (31), il consolidamento dello stato dell'arte e il facile accesso alla conoscenza durante la prescrizione, il miglioramento della catena di trasmissione del sapere pur nel "turnover" dei clinici, l'omogeneità di comportamenti a livello locale, regionale e nazionale.

Si tratta di trovare soluzioni di sistema, maggiormente efficaci rispetto a quelle sino ad ora utilizzate, per il corretto utilizzo sia di esami consolidati sia per le grandi opportunità offerte dalla genomica e dalla proteomica (32). Già ora infatti il medico, a fronte della mole gigantesca di dati prodotti in letteratura, può essere più facilmente sopraffatto da questo surplus informativo.

Al fine di aiutare il processo decisionale e renderlo adeguato alla complessità dei fattori in gioco si dovranno ricercare le soluzioni più semplici, sintetiche ed economicamente vantaggiose. In effetti appaiono difficilmente praticabili soluzioni informatiche complesse, quali algoritmi decisionali o sistemi esperti, indubbiamente utili, ma non certo nel momento della prescrizione, in cui si deve decidere, a fronte di numerose variabili, in tempi

necessariamente limitati.

L'HIT può ora permettere una soluzione al problema attraverso l'utilizzo di "software" (SW) che guidano la prescrizione. L'Azienda ULSS 18 di Rovigo ha sperimentato nel 2008 con un gruppo di medici di medicina generale (MMG), grazie ad un finanziamento della Regione Veneto, una modalità di prescrizione con l'implementazione del SW GOELM ("guide order entry laboratory medicine") in grado di orientare verso una corretta prescrizione attraverso la predisposizione di ipertesti con "indicazioni di prescrivibilità" che impegnano i medici a motivare responsabilmente le scelte prescrittive. Le principali caratteristiche del sistema sono riassunte nella Tabella 1 ed i presupposti teorici del SW sono stati precedentemente pubblicati (33-36).

Alla base di questa soluzione informatica possono essere identificati cinque elementi così riassunti:

- 1) tendere ad un processo di semplificazione e sintesi del sapere riportando all'essenziale le conoscenze specialistiche;
- 2) costruire strumenti informatici in fase di prescrizione nel preciso momento del bisogno, cioè "davanti al paziente", con poco tempo a disposizione e nell'impossibilità di consultare fonti scientifiche;
- 3) costruire strumenti utili nella prescrizione, sgombrando il campo alle informazioni utili, invece, nella interpretazione.
- 4) definire, per alcune prestazioni di laboratorio, l'accurato ambito di utilizzo e, di conseguenza, le situazioni cliniche in cui l'uso è a priori inappropriato;
- 5) per numerose altre prestazioni, pur non potendosi stabilire a priori l'assoluta inappropriatazza, è possibile individuare la ragionevole modalità e sede (intra o extraospedaliera) d'utilizzo.

L'aggiornamento continuo delle "indicazioni" attraverso la rete permette di risolvere una delle principali criticità nella gestione dell'appropriatezza: in effetti, il giudizio di appropriatezza non è spesso una scelta definitiva, ma rappresenta un continuum da rapportare al progresso tecnologico, alle nuove acquisizioni scientifiche e, sempre più, ai costi. E' la connettività allora che permetterà di fissare una chiara, esplicita ed aggiornata gerarchia di soluzioni all'interno delle quali si giocherà la responsabilità dei medici prescrittori.

Tabella 1

Caratteristiche delle indicazioni di prescrivibilità e delle informazioni presenti nel "software" GOELM

- Sintetiche, di immediata e facile consultazione
- Impegnano a motivare responsabilmente la scelta delle prestazioni
- Trasparenti, esplicite, non ambigue
- Condivise tra tutte le parti interessate
- Applicabili in ambito intra ed extraospedaliero
- Scientificamente validate, in accordo con linee guida e medicina basata sulle prove di efficacia
- Personalizzabili a livello locale (soprattutto per informazioni amministrative ed aspetti preanalitici)
- Rapidamente aggiornabili via rete a fronte di nuove conoscenze e necessità
- Omogenee per tutto il territorio (Aziendale, Regionale, Nazionale)

CONCLUSIONI

In questo contributo abbiamo posto in evidenza come sia necessario, per un principio di giustizia ed in relazione ai fondi disponibili, discernere con ragionevolezza e a fronte di evidenze consolidate le prestazioni più adeguate. Anche la prescrizione quindi deve essere praticata all'interno di una consapevolezza più ampia, tendente a generare il maggior guadagno possibile per l'intera popolazione in termini sanitari, pur garantendo ragionevolmente le necessità del singolo paziente.

In questo scenario sono i medici che devono prendere consapevolezza di essere loro stessi il "motore dell'appropriatezza", in possesso delle conoscenze scientifiche e degli strumenti cognitivi necessari per discriminare tra utile e ridondante (37). D'altro canto, la politica sanitaria del nostro paese dovrebbe insegnare che, in mancanza di un diretto ed efficace controllo dell'appropriatezza e della spesa da parte dei medici, poiché i costi in ogni caso devono essere contenuti, altri inevitabilmente saranno i decisori e i governatori della domanda di prestazioni con i limiti e le sperequazioni insiti in un razionamento non ispirato a criteri medici. Il governo dell'appropriatezza deve quindi necessariamente rimanere prerogativa medica non oggetto di delega ed il timone dello stato biologico, la "barra della biocrazia (38)", ritornare in mano ai medici. Sul versante delle soluzioni, interventi congiunturali con mera bonifica di aree di spreco e di inefficienza, pur necessari, non possono far rimandare all'infinito strategie strutturali sul processo di prescrizione. L'HIT permette ora l'utilizzo di strumenti di semplice applicazione che forniscono un continuo e aggiornato "stato dell'arte". In questo contesto, GOELM rappresenta allora una concreta e applicabile soluzione.

Attraverso una significativa riduzione dell'inappropriatezza potranno essere meglio gestite le sfide del futuro con una prescrizione economicamente sostenibile per la comunità ed il SSN ed effettivamente utile alle necessità del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- Cappelletti P. Utilità diagnostica: la fase pre-preanalitica. *RIMeL/IJLaM* 2006;2:5-19.
- Plebani M. Errori nei laboratori clinici o errori in medicina di laboratorio? *RIMeL/IJLaM* 2006;2:49-57.
- Annesley T. Variabilità analitica. In: Mc Clatchey K, ed. *Clinica e Medicina di Laboratorio*. Roma: Verducci, 1996:77-95.
- Devoto G, Oli GC. *Il dizionario della lingua italiana*. Firenze: Le Monnier, 2002.
- De Finance J. *Etica generale*. Bari: Tipografia Meridionale E, 1991.
- Sgreggia E. *Manuale di bioetica. Aspetti medico-sociali*. Milano: Vita e Pensiero, 1991.
- Berlinguer G. *Etica della salute*. Milano: Il Saggiatore, 1994.
- Gracia D. *Fondamenti di bioetica. Sviluppo storico e metodo*. Milano: S. Paolo, 1993.
- Favareti C, Torri E. Che cos'è l'Health Technology Assessment. *RIMeL/IJLaM* 2007;3:25-28.
- Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, et al. Effect of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocr Metab* 2008;93:240-6.
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D. Il controllo della fertilità. In: Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, eds. *Ginecologia ed ostetricia*. Roma: Società Editrice Universo, 1974:326-38.
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D. Il controllo della fertilità. In: Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, eds. *Ginecologia ed ostetricia*. Roma: Società Editrice Universo, 1979:351-75.
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D. Il controllo della fertilità. In: Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, eds. *Ginecologia ed ostetricia*. Roma: Società Editrice Universo, 1989:325-54.
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, et al. Il controllo della fertilità. In: Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N eds. *Ginecologia ed ostetricia*. Roma: Società Editrice Universo, 2001:436-93.
- OMS Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use 2005. <http://www.who.int/en/>
- Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care Clinical Guidance 2007 First Prescription of Combined Oral Contraception. Royal College Obstetricians and Gynaecologists. <http://www.ffprhc.org.uk/>
- Handin RI. Difetti della coagulazione e trombosi. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DN, Jameson JL, eds. *Harrison Principi di Medicina Interna*. Milano: McGraw-Hill Editore, 2005:782-90.
- Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-7.
- Palareti G, Legnani C, Frascaro, et al. Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment: A pilot study. *Contraception* 1999;59:293-9.
- Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75:524-5.
- Camerotto A, Fabbri F, Giroto MA, et al. Contraccezione estro-progestinica. *Federazione Medica* 1994;9:16-8.
- Maciocco G. L'era dei limiti: il razionamento dell'assistenza sanitaria CUAMM *Notizie* 1994;3:19-32.
- Camerotto A, Formenton F, Ramazzina E, et al. L'inappropriatezza nella richiesta di test di laboratorio per difetto di conoscenza. Errore individuale o errore di sistema? *Biochim Clin* 2007;31:209-15.
- Grimshaw J, Russell I. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluation. *Lancet* 1993;342:1317-22.
- Oxman AD, Thomson MA, Davis DA. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Assoc J* 1995;153:1423-31.
- Solomon DH, Hashimoto D, Daltroy L. Technique to improve physicians' use of diagnostic test. A new conceptual framework. *JAMA* 1998;280:2020-7.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians' follow clinical practice guidelines? *JAMA* 1999;282:1458-65.
- Smith R. What clinical information do doctor need? *Br Med J* 1996;313:1062-8.
- Le linee per la qualità europea. *Il Sole 24 Ore Sanità*. 21-27 settembre 1999.
- Codice di Deontologia Medica. Capo IV articolo 13. *Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri* 2007.
- Camerotto A, Di Liddo R, Carmignoto F. Il tempo di risposta all'innovazione: un indicatore di efficacia nell'applicazione delle linee guida, procedure e tecnologie innovative. *RIMeL/IJLaM* 2006;2:206-14.
- Anderson NL, Andreson NG. The human plasma proteo-

- me: history, character and diagnostic prospects. *Mol Cell Prot* 2002;1:845-67.
33. Camerotto A, De Toni S, Carmignoto F, et al. L'adozione di note di prescrivibilità per i test di laboratorio può essere uno strumento di migliore appropriatezza? *Mecosan* 2004;51:71-6.
 34. Camerotto A, Carmignoto F. L'utilizzo di note informative per gli esami di laboratorio: uno strumento per l'appropriatezza e per il risparmio di risorse nella Medicina di Laboratorio. *Biochim Clin* 2005;4:371-83.
 35. Camerotto A, Natali GF, Carmignoto F. Aspartato e alanina transaminasi: alcune considerazioni su due esami della metà del XX° secolo: la fisiopatologia, il metodo ed il razionale della richiesta. *Biochim Clin* 2006; 3:224-32.
 36. Camerotto A, Carmignoto F. Le note per la limitazione della prescrizione. Una nuova possibilità per migliorare l'appropriatezza nella Medicina di Laboratorio. *RIMeL/IJLaM* 2005;1:229-32.
 37. Pradella M. Appropriatezza diagnostica: una competenza medica. *Riv Med Lab* 2004;2:86-91.
 38. Illich I. *Nemesi medica, l'espropriazione della salute*. Milano: Boroli, 2005.