

collana editoriale di psichiatria

# Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica: un problema in psichiatria?

a cura di  
Francesco Scaglione  
Paola Maddalena Ferrari  
Paolo Galeazzi

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

collana editoriale di psichiatria

# Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica: un problema in psichiatria?

a cura di  
Francesco Scaglione  
Paola Maddalena Ferrari  
Paolo Galeazzi

A red circular logo with white text inside.

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

© Copyright 2013 by Pacini Editore SpA – Pisa

ISBN 978-88-6315-528-0

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore SpA

Via A. Gherardesca 1 – 56121 Pisa

[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it) – [info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

*Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo non condizionato di Pfizer Italia

Omaggio per i Signori Medici

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)



Finito di stampare nel mese di Maggio 2013  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca ■ 56121 Ospedaletto ■ Pisa  
Telefono 050 313011 ■ Telefax 050 3130300  
[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it)

# Indice

|  |    |
|--|----|
| Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica  |    |
| F. Scaglione   | 5  |
| <i>Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,<br/>Unità di Farmacologia, Milano</i>   |    |
| “Non sostituibile”: garanzia per il paziente e per il medico!  |    |
| P.M. Ferrari   | 13 |
| <i>Avvocato, Responsabile Pronto Soccorso Legale<br/>Federazione Italiana Medici di Famiglia Lombardia</i> |    |
| La responsabilità professionale in ambito psichiatrico   |    |
| P. Galeazzi  | 21 |
| <i>Medico Legale, Tribunale di Milano</i>  |    |
| Appendice  |    |
| P.M. Ferrari   | 25 |



# Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica

*Francesco Scaglione*

Recentemente è stata svolta tra un gruppo di medici statunitensi un'indagine sui farmaci generici che comprendeva le seguenti domande:

“Pensate che i farmaci generici abbiano la stessa efficacia dei farmaci di riferimento?”

“Prendereste mai un farmaco generico?”

“Prescrivereste un farmaco generico a un vostro parente o amico?”

I risultati di questa indagine sono stati pubblicati negli Stati Uniti nel 2011 da Shrank et al. I medici americani intervistati hanno espresso l'opinione che i farmaci generici e di marca (*originator* o originale) abbiano la stessa efficacia, ma non la stessa qualità: alla domanda “Prendereste mai un farmaco generico?” la risposta è stata negativa tra i medici di età compresa fra 35 e 54 anni (OR = 3,5, 95% IC 1,16-10,5), ma ancor più tra i medici sopra i 55 anni (OR = 5,81, 95% IC 1,86-18,14). Alla domanda “Daresti un farmaco generico a un tuo familiare?” la risposta è stata assolutamente negativa sia nei medici di età compresa fra 35 e 54 anni (OR = 5,50, 95% IC 1,25-24,12), che nei medici sopra i 55 anni (OR = 7,49, 95% IC 1,65-33,96). Sebbene ci possano essere dei pregiudizi in queste risposte, è opportuno chiedersi quale ne sia l'origine.

| <b>Risultati dell'indagine<br/>e percezione dei medici suddivisi per età</b>  |   |   |                                |   |
|---|---|---|--------------------------------|---|
|   | OR (95% IC)   |   |                                |   |
| Variabile   | I generici hanno la stessa efficacia dei farmaci di marca | I generici hanno la stessa qualità dei farmaci di marca | Preferisco prendere i generici | Raccomando i generici alla mia famiglia |
| Età, anni   |   |   |                                |   |
| 35-54   | 2,42<br>(0,81-7,25)                                       | 2,33<br>(1,12-4,84)                                     | 3,50<br>(1,16-10,50)           | 5,50<br>(1,25-24,12)                    |
| ≥ 55  | 2,68<br>(0,85-8,41)                                       | 3,26<br>(1,48- 7,19)                                    | 5,81<br>(1,86-18,14)           | 7,49<br>(1,65-33,96)                    |
| <i>Results of logistic regression assessing the relationship between physician characteristics and the odds of reporting negative perceptions about generic medications (da Shrank et al., 2011, mod.).</i> |   |   |                                |   |
| Per OR > 1 la percezione del medico è negativa.   |   |   |                                |   |

La definizione di “generico” tutto sommato è tranquillizzante: si tratta di un farmaco che ha lo stesso principio attivo con dimostrata bioequivalenza rispetto al farmaco di riferimento, ma guardando alcune specifiche questa tranquillità viene meno. Innanzitutto i vari sali, esteri, eteri e isomeri complessi possono anche non modificare significativamente il principio attivo, purché ne siano conosciute le proprietà; tuttavia, sfortunatamente non si conosce tutta la farmacologia degli isomeri e degli enantiomeri. Inoltre, anche gli eccipienti possono essere differenti nei farmaci generici e ciò può creare ulteriori problemi.

### **Definizione di medicinale generico**

Un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità

- I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia
- Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica
- Gli eccipienti possono essere differenti

---

art. 10, comma 5, decreto legislativo n. 219/06  
art. 10, comma 2, Direttiva europea 2001/83/CE e successive modificazioni

*Di principio, se il prodotto generico fosse totalmente identico al prodotto originator non sarebbero necessari studi di bioequivalenza per dimostrarne l'uguaglianza.*

Tuttavia, contrariamente a quanto si possa pensare il medicinale generico non è detto che sia identico, sotto tutti gli aspetti, al farmaco *originator* di cui è copia.

La composizione chimica delle formulazioni generiche può essere diversa da quella dei rispettivi prodotti *originator*. Infatti l'uso di eccipienti diversi è consentito dalle linee guida internazionali, anche se nel rispetto di specifici requisiti e condizioni.

Per quanto riguarda i principi attivi, queste molecole possono essere presenti nelle formulazioni generiche sotto forma di sali diversi o di specie chimiche polimorfiche del composto originale.

Sulla scorta di queste considerazioni, per ottenere la registrazione sono necessari studi di bioequivalenza, che consistono in valutazioni farmacocinetiche dopo somministrazione di una dose singola del prodotto generico e di quello di marca (*originator*) in volontari sani di 18 anni o più, con un BMI (indice di massa corporea) compreso tra 18,5 e 30 kg/m<sup>2</sup>.

Con accordo internazionale, si è individuato l'intervallo accettabile di bioequivalenza adeguato a confrontare la biodisponibilità del prodotto test (generico) con quella del prodotto *originator* (originale). Tale intervallo è fissato nel range 0,80-1,25, quando si considera la media dei rapporti individuali tra i parametri farmacocineticici (AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) della formulazione assoggettata a test e quella della formulazione di riferimento.

La bioequivalenza si può anche fissare entro il range  $\pm 0,20$  quando si utilizza la differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione *originator*; in questo caso il livello di confidenza è generalmente fissato al 90%. Pertanto anche se la media cade nel range prestabilito ma i limiti di confidenza cadono al di fuori, il prodotto non viene considerato bioequivalente.

Il valore  $\pm 20\%$  è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili, infatti due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del  $\pm 20\%$ .

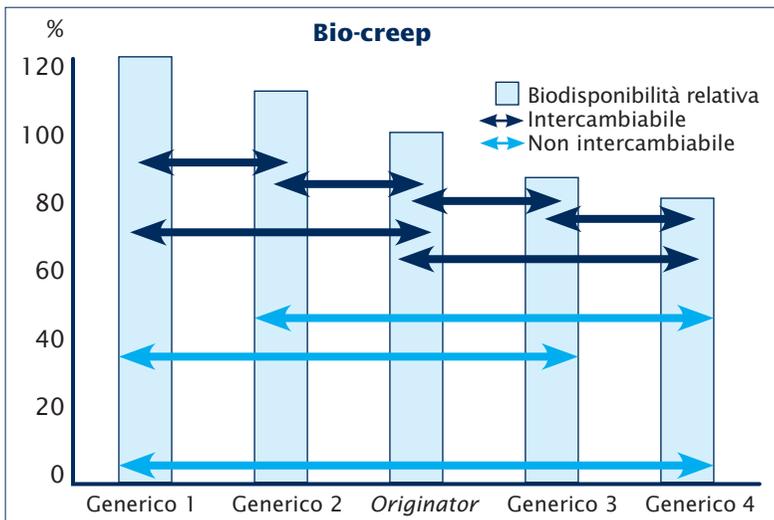
Anche se la procedura di determinazione della bioequivalenza è molto rigorosa rimangono problemi di difficile soluzione.

L'intervallo di bioequivalenza è uno standard stabilito convenzionalmente attribuendo maggior rilievo alla variabilità del comportamento in vivo della formulazione piuttosto che la variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti.

*Un intervallo di bioequivalenza così ampio, anche se necessariamente, ma non differenziato per categoria terapeutica e per classe farmacologica, tende a trascurare le altre variabili farmacologiche e cliniche che possono incidere significativamente sull'equivalenza terapeutica di due prodotti.*

*In pratica per alcuni prodotti l'intervallo potrebbe essere troppo largo per altri troppo stretto.*

Un altro problema che può pregiudicare la sostituibilità, soprattutto tra generico e generico dello stesso prodotto originale, è il fenomeno del cosiddetto “bio-creep”. Infatti, i test di bioequivalenza sono fatti tra il singolo prodotto generico e il prodotto originale. Questa situazione non garantisce che due o più generici dello stesso originale siano tra loro bioequivalenti. Per esempio, supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC) +20% e un secondo generico una biodisponibilità -20%, entrambi sono bioequivalenti rispetto all'*originator* che imitano, ma non sono tra loro bioequivalenti.



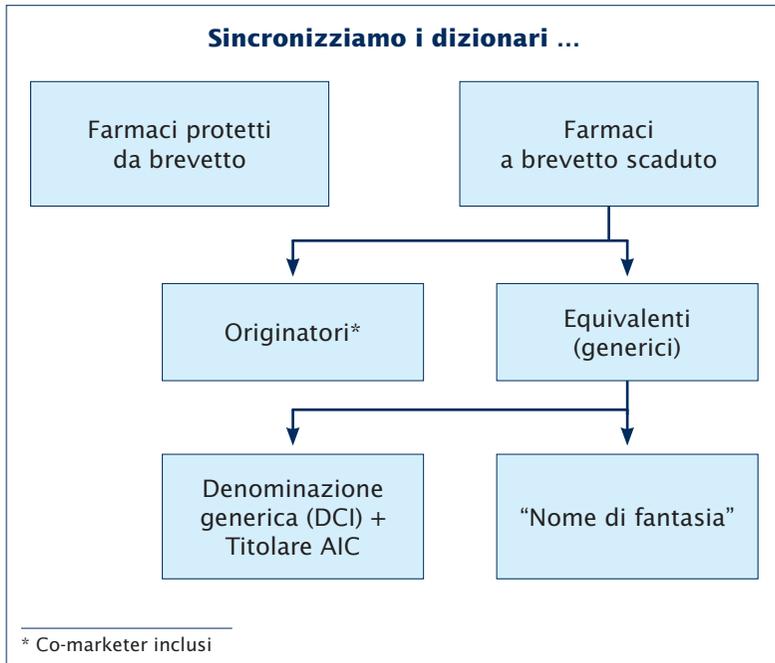
Da questi dati scaturisce infatti il problema del *bio-creep*, cioè tutti i farmaci generici risultano bioequivalenti al farmaco di riferimento (*originator*), ma solo alcuni generici sono intercambiabili tra di loro.

In realtà, secondo dati pubblicati dall'FDA, fra una trentina di generici dello stesso prodotto, se si sostituisce, ad esempio, un farmaco bioequivalente per l'80% al farmaco di riferimento con uno bioequivalente per il 114% si possono avere effetti avversi o, se la sostituzione avviene in senso contrario, una risposta ridotta.

Quando noi assumiamo un farmaco, qualsiasi esso sia, dopo un po' di tempo le sue concentrazioni plasmatiche si stabilizzano, perché una quota pari a quella che viene assorbita viene eliminata dall'organismo, ma se sostituisco i generici si ottiene uno *steady state* diverso, a un'altra concentrazione, il che vuol dire che si possono anche avere effetti avversi o comunque una minore efficacia che possono determinare una scarsa compliance con conseguente abbandono della terapia, come talvolta si verifica nella pratica clinica.

Anche se si prescrive solo un farmaco, sempre quello, il problema rimane, perché comunque il farmacista ha la possibilità di cambiare la prescrizione, la legge glielo consente dopo aver informato il paziente, anche se bisognerebbe discutere su cosa significa "informare": se è solo una questione di prezzo non è un'informazione.

Un altro grosso problema è quello delle differenti indicazioni dei vari farmaci generici di una stessa molecola, sia tra loro sia rispetto agli *originator*. Ad esempio, nel caso di un farmaco antidepressivo che ha tutte queste indicazioni: depressione, prevenzione delle recidive, ansia generalizzata, ansia sociale, attacchi di panico, i relativi farmaci generici potrebbero avere indicazioni variabili e non essere mai indicati per il trattamento del disturbo di panico e dell'ansia generalizzata. Questo può determinare una prescrizione *off-label* da parte del medico nel caso in cui il farmacista dia al paziente affetto da attacchi di panico un farmaco generico,



non avendo il medico inserito nella ricetta la dicitura “non sostituibile”, unico modo per assicurarsi il rispetto della sua scelta terapeutica, in questo caso dell'*originator*.

Nella pratica clinica, inoltre, non è solo il trattamento farmacologico a influenzare la risposta terapeutica, l'aderenza, ecc., ma anche la percezione da parte del paziente. Qui i maggiori problemi si verificano quando si passa da un originale a un generico e non, come si aspetterebbe un farmacologo, quando si passa da un generico a un generico; inoltre, quando si ritorna all'originale, i problemi (telefonate, ospedalizzazioni, effetti avversi) diminuiscono. Quindi anche la percezione del paziente rappresenta un elemento fondamentale per il successo terapeutico.

Più precisamente, il vero problema del generico è la sostituzione “selvaggia”: quando si cambia continuamente da un generico all’altro si può determinare un’inequivalenza terapeutica e ciò può rappresentare un problema per il paziente.

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano sicuramente un’opportunità per lo Stato per il risparmio che possono indurre.

Tuttavia la sostituzione incontrollata tra *originator* e generico o tra generico e generico induce ansia e insicurezza nel paziente, il quale senza un adeguato counselling, non si sente “curato” adeguatamente o percepisce la cura come non corretta. Il risultato sarà una riduzione dell’aderenza alla terapia con conseguente minore efficacia della cura e quindi possibile aumento dei costi. In questi casi, dunque si è speso poco ma inutilmente.

### *Bibliografia di riferimento*

- AlAmeri M, Epstein M, Johnston A. *Generic and therapeutic substitutions: are they always ethical in their own terms?* Pharm World Sci 2010;32:691-5.
- Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. *Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review.* CNS Neurosci Ther 2011;17:750-60.
- Ladue L. *Generic psychotropic medications: issues of cost-effectiveness and patient benefit.* South Med J 2011;104:711-4.
- Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, et al. *Physician perception about generic drugs.* Ann Pharmacother 2011;45:31-8.
- Van Der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. *Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review.* PLoS One 2011;6:e23611.

# **“Non sostituibile”: garanzia per il paziente e per il medico!**

*Paola Maddalena Ferrari*

## **Cosa dicono i giudici**

*Il medico deve nella pratica dell'arte medica perseguire come unico fine la cura del malato utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui dispone e non deve farsi condizionare da esigenze di diversa natura, da disposizioni, considerazioni, valutazioni, direttive che non siano pertinenti rispetto ai compiti affidatigli dalla legge stante la posizione di garanzia che il medico assume nei confronti del paziente.*

Rimane la possibilità per il giudice di valutare la condotta del medico alla luce del parametro dell'agente modello e di censurarne l'appiattimento alle linee guida qualora la particolarità della fattispecie concreta, sottoposta al suo esame, avrebbe potuto imporre o consigliare un percorso diagnostico diverso (Corte di Cassazione, sez. IV Penale, sentenza 11 luglio - 19 settembre 2012, n. 35922).

*La valutazione del comportamento del medico comporta la necessità di un approfondimento, paziente per paziente, dell'attività prescrittiva del medico coinvolto nel procedimento, proprio perché l'attività prescrittiva è influenzata dalla patologia, dalla storia clinica e dalle caratteristiche specifiche fisiche e psicologiche del singolo paziente, dall'approccio terapeutico e dall'eventuale disponibilità di nuove molecole farmacologiche e/o di nuove indicazioni al trattamento delle patologie in questione.*

La violazione di norme di legge (in materia di limiti alle prescrizioni medicinali), deve essere provata, caso per caso, per dimostrare la sussistenza di una responsabilità amministrativo-contabile del medico, dovendosi accertare, in concreto, l'irragionevolezza della condotta tenuta dal medesimo e, in caso positivo, verificare che essa sia connotata da colpa grave.

Nell'ambito di tale attività valutativa, ai fini del positivo accertamento della responsabilità, il discrimine tra prescrivibilità appropriata e iperprescrivibilità dei farmaci è rappresentato dalla ragionevolezza della scelta operata dal medico di medicina generale (MMG) caso per caso (ossia con riferimento al singolo paziente e alla correlata patologia), come già stabilito dalla Corte dei Conti Sezione con sentenze 8 gennaio 2010, n. 9 e Corte Conti Lombardia sentenza 14 giugno 2011.

La prescrizione farmaceutica è un atto medico che impegna il sanitario dal punto di vista giuridico, etico, deontologico e morale.

Un assunto chiaro almeno fino all'entrata in vigore del decreto legge 30 giugno 2001, n. 246 che ha previsto per i farmacisti l'onere di sostituzione del farmaco prescritto con altro a minor costo purché "equivalente", salvo che il medico non apponga la scritta "non sostituibile". Solo in assenza dell'indicazione sulla ricetta, il farmacista *dopo aver informato l'assistito*, potrà consegnare allo stesso il medicinale avente il prezzo più basso.

Stretta prescrittiva resa ancora più stringente dall'art. 15 - comma 11 bis della legge 07 agosto 2012, n. 135, di conversione del decreto legge 06 luglio 2012, n. 95, che dispone testualmente: "il medico che curi un paziente, per la *prima volta*, per una patologia cronica, ovvero per un

nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti è tenuto a indicare nella ricetta del Servizio Sanitario Nazionale la sola denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco. Il medico *ha facoltà, altresì, di indicare la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo motivando la clausola di non sostituibilità* di cui all'articolo 11, comma 12, del decreto legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 marzo 2012, n. 27. Il farmacista comunque si deve attenere a quanto previsto dal menzionato articolo 11, comma 12, *se corredato da sintetica motivazione.*

Si passa dal concetto di farmaco “equivalente” a quello di “principio attivo” sostituibile, non solo con il suo equivalente, ma addirittura tra equivalenti a prescindere dalle schede tecniche dei singoli farmaci. Monitorare la terapia diventa impossibile se il medico non conosce con esattezza il preparato assunto dal proprio assistito.

La scelta di difendere la terapia dichiarandone la “non sostituibilità”, unita alla breve indicazione della motivazione “necessita monitoraggio terapia”, ad avviso di chi scrive, è l’unico modo che possiede il medico per tutelare se stesso, il paziente e coloro che si relazionano con lo stesso.

Il tema della responsabilità del medico nei confronti dei pazienti psichiatrici e i numerosi coinvolgimenti giudiziari per atti compiuti dall'assistito, verso di sé e/o verso propri familiari, è drammatico e può causare gravi conflitti di coscienza.

*La cura farmacologica è la principale arma che lo psichiatra possiede per adempiere al proprio dovere di garanzia, assumendosi il carico di indicare al paziente il corretto uso e dosaggio del farmaco, ciò limita e/o impedisce che il paziente per errore assuma dosi di farmaco non adatte.*

Lo psichiatra assume su di sé una posizione di garanzia non solo nei confronti del paziente ma anche di coloro che potrebbero essere colpiti da fatti delittuosi commessi dallo stesso. Numerose sono le controversie giudiziarie sorte in relazione a fatti commessi da persone affette da gravi patologie mentali (sindrome depressiva grave, schizofrenia paranoide), o con precedenti tentativi di suicidio, quasi sempre già noti all'atto della presa in carico da parte del servizio psichiatrico.

La responsabilità permane anche quando il malato non sia sottoposto a ricovero coatto. Conseguentemente il medico ha l'obbligo di monitoraggio della terapia quando sussista in concreto il rischio di condotte auto lesive, anche suicidarie, di apprestare specifiche cautele (Cass. pen. n. 48292/2008).

Posizione di controllo che impone all'operatore sanitario l'obbligo di assicurare che determinate fonti di rischio, prevedibili ed evitabili, secondo esperienza clinica, non producano danni o altre situazioni contrarie alla legge alle persone che con esse operano quotidianamente.

Allo psichiatra la collettività chiede non solo una diagnosi e una prognosi, richieste a tutti i medici, ma anche una prognosi di condotta e una terapia che sia efficace nel condizionare la condotta.

Questa richiesta è sproporzionata, ma non può essere sottovalutata nel percorso clinico che porta alla scelta della terapia farmacologica più appropriata e accettata dal paziente.

Il medico, in un caso, è stato ritenuto responsabile per omicidio colposo per modifica della terapia sulla base della considerazione che il paziente psichiatrico è affetto da una patologia di così elevata gravità e spesso non cosciente della sua patologia, quindi con un atteggiamento di limitata accettazione (se non rifiuto) della terapia stessa. I giudici così si sono testualmente espressi: *"il medico che ha ridotto la terapia ha violato il divieto di somministrare le terapie farmacologiche in modo congruo prima con un'immotivata*

*riduzione alla metà del farmaco neurolettico e poi addirittura sospendendo, senza un adeguato periodo di osservazione, la terapia in tempi troppo ravvicinati e senza un approfondito esame delle conseguenze della modifica terapeutica. Non monitorando la terapia il medico ha introdotto nel quadro clinico del paziente un fattore di rischio poi effettivamente concretizzatosi. Si badi, non si tratta di un riferimento alla non condivisibile (e ormai ampiamente superata) teoria dell'aumento del rischio ma di una ricostruzione che tiene conto della introduzione di un fattore causale che ha certamente cagionato, o contribuito a cagionare, l'evento (Cass. pen. 10795/2007).*

Una sostituzione selvaggia del farmaco può determinare anche l'incapacità del paziente di destreggiarsi tra nomi commerciali diversi del medesimo principio attivo con conseguente rischio di alterate istruzioni.

In questo senso, si sono espresse le raccomandazioni n. 7 per la prevenzione della morte, coma o grave danno dagli errori in terapia farmacologica del 7 marzo 2008, che indica i farmaci di cui si discorre “ad alto rischio”, nonché la n. 12 agosto 2010, che individua nello scambio dei farmaci la più frequente fonte di rischio per somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni.

Tali errori possono verificarsi in qualsiasi fase della gestione del farmaco sia in ambito ospedaliero sia territoriale. È quindi evidente che un errore di questo tipo, in ambito psichiatrico, potrebbe avere conseguenze devastanti in quanto può comportare la mancata assunzione e/o l'assunzione di dosi multiple dello stesso principio attivo con conseguente alterazione delle capacità del soggetto trattato.

Interpretando la normativa secondo una lettura costituzionalmente orientata dall'art. 32, il paziente deve essere posto al centro dell'attenzione e quando è in gioco la salu-

**Ministero della Salute**  
**Raccomandazione ministeriale n. 7, marzo 2008,**  
**per la prevenzione della morte, coma o grave danno**  
**derivati da errori in terapia farmacologica (p. 4)**

“Farmaci ad alto rischio o ad alto livello di attenzione”\*

Sono quei farmaci che richiedono particolare attenzione nella gestione e uso, a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico e dell'alta possibilità di interazioni, ad esempio: agonisti adrenergici, anestetici generali endovena, anestetici locali iniettabili, bloccanti neuromuscolari, anticoagulanti, eparina, warfarin, antiaritmici, antineoplastici, stupefacenti, oppioidi, benzodiazepine endovena, digossina, insulina, ipoglicemizzanti orali, sodio nitroprussiato, soluzioni concentrate di sodio cloruro, soluzioni concentrate di potassio cloruro, soluzioni concentrate di potassio, soluzioni di calcio, soluzioni di magnesio.

---

\* Adattato da: ISMP's List of High-Alert Medications, Institute for Safe Medication Practices, USA.

te del singolo e quella della collettività, il medico non deve avere remore e scegliere l'approccio terapeutico che ritiene più appropriato. La scadenza dei brevetti di molti preparati ha allineato i prezzi e, conseguentemente, permette di contenere anche l'obiettivo dell'economicità che, secondo gli insegnamenti della Corte dei Conti della Lombardia, si raggiunge quando *“il medico integra i dati della doverosa conoscenza degli approdi della letteratura scientifica con le peculiari caratteristiche dei singoli pazienti ... quando le conclusioni del medico coincidono con le esigenze sanitarie, si realizza l'appropriatezza sia all'interno della relazione medico/malato che della logica beneficio/costo sostenibile* (Sent. n. 427/2009; n. 9, n. 302, n. 404/2010, 83/2011).”

### **Scheda prescrizione per il paziente (esempio)**

Egregio Signor/Gent.ma Signora,  
al fine di permetterle di assumere in modo corretto i farmaci, le consegno il seguente promemoria.

Si raccomanda di evitare farmaci in automedicazione e/o fito-preparati senza averlo comunicato al medico curante.

Si raccomanda di tenere separati i farmaci, spesso hanno confezioni simili ma indicazioni terapeutiche o forme di somministrazione differenti.

Controllare regolarmente la data di scadenza dei farmaci e attenersi scrupolosamente ai dosaggi, modi e tempi di somministrazione indicati.

È opportuno mostrare questa scheda al farmacista all'atto dell'acquisto dei farmaci.

Particolari avvertenze: paziente allergico a ...../diabetico

| Farmaco | Ora   | Regole / controindicazioni  | Note                                      |
|---------|-------|-----------------------------|---|
| xy      | 8,00  | A stomaco pieno             | Non sostituire/<br>sostituire<br>solo con |
| xz      | 18,00 | Mezz'ora prima di coricarsi | Non mettersi alla guida/lavori pericolosi |



# La responsabilità professionale in ambito psichiatrico

*Paolo Galeazzi*

La materia psichiatrica, pur riportata culturalmente e legalmente con la legge 180 del 13 maggio 1978, sul medesimo piano delle altre patologie, sia per quanto attiene al diritto alla salute sia in riferimento al rispetto della persona e della dignità dell'individuo, costituisce senza dubbio una branca medica che si diversifica in modo sostanziale da ogni altra specialità clinica.

La recente proposta di modifica approvata dalla Commissione Affari Sociali della Camera nella seduta del 17 maggio 2012 che, di fatto, introduce variazioni quali il TSN (Trattamento Sanitario Necessario che andrebbe a sostituire il TSO), la sua durata di 15 giorni (anziché dei 7 precedenti) con la possibilità che essa possa giungere a 12 mesi rinnovabili di 6 mesi in 6 mesi, ma, soprattutto, l'eventualità d'assistenza extra ospedaliera ("... se le condizioni lo permettono ..."), pone ancora più in luce l'evidente responsabilità che grava sul soggetto deputato ad assumere le decisioni strategico-terapeutiche. Se poi si considera, da un lato, l'indispensabile lavoro d'équipe, volto all'assunzione di dette disposizioni, con conseguente coordinazione delle varie figure professionali coinvolte (psichiatri, medici di famiglia, psicologi, assistenti sociali, ecc.) e, dall'altro, la cronica carenza strutturale e amministrativa messa a disposizione dalla pubblica amministrazione, si comprende come l'attività in ambito psichiatrico sia gravata da onerosi rischi professionali sia in ambito civilistico, sia in ambito penalistico. È comprensibile quindi come, a una fisiologica esposizione propria di tutte le pratiche sanitarie, il professionista in am-

bito psichiatrico sia esposto anche a rischi di procedimenti giudiziari per azioni commissive od omissive non sempre e non solo a esso direttamente imputabili.

Appare pertanto indispensabile, nell'affrontare il paziente psichiatrico, non solamente un ineccepibile iter diagnostico-comportamentale-terapeutico proprio di ogni specialità medica ma, soprattutto, una non sempre facile strategia che sia attenta a prevedere e prevenire gli imprevisti insiti in una materia clinica per definizione basata, più di ogni altra, su percezioni, sensazioni, esperienza e capacità critica. Se si considera, infatti, l'esistenza di contenziosi legati a branche cliniche apparentemente rigorose e scientificamente quantificabili, ancor più si comprende il rischio di uno specialista psichiatra chiamato, per esempio, a decidere se sussistano i presupposti affinché il paziente affetto da psicopatologia sia gestibile, o meno, in ambito familiare.

Occorre quindi, al fine di non esporre la professione sanitaria psichiatrica a richieste risarcitorie frequentemente pretestuose (ma altrettanto frequentemente difficilmente controvertibili per carenze metodologiche talvolta macroscopiche), soffermarsi sui cardini medico-legali ormai noti ma, malauguratamente, troppo spesso dimenticati.

È noto come ogni atto in ambito sanitario debba necessariamente originare dall'incontro col paziente e proseguire con la stesura scritta di una diagnosi (sia nel semplice certificato, sia nell'eventuale consenso informato), indi di una successiva strategia terapeutico-clinica; orbene, tale aspetto assume caratteristiche del tutto particolari in ambito specialistico psichiatrico ove, a un obbligo Costituzionale (art. 31: "... Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge ...") che impone al sanitario d'informare il proprio paziente, si contrappone frequentemente o la mancanza del concetto stesso di mantenimento della volontà (insita, per definizione, in alcune patologie psichiatriche), ovvero l'assoluta aleatorietà della delega di tale volontà ai congiunti del soggetto, talvolta in contesti familiari inad-

guati, o, peggio ancora, interessati. Orbene, proprio in questo atto, erroneamente considerato “esclusivamente formale” e secondario rispetto alla “cura del paziente”, sta il primo (e talvolta “unico”) fortilizio in grado di opporsi a un'accusa di “malpractice”. Ecco perché ogni certificazione, come noto, deve essere comprensibile, collocabile, temporalmente e dimostrare non tanto e non solo un corretto inquadramento diagnostico ma, soprattutto, una logica procedurale che, anche se errata, segna un obiettivabile iter anamnestico, sintomatico e terapeutico. Ininfinitamente più difficile appare, infatti, il compito del legale e del medico-legale chiamati alla difesa del sanitario, nel caso debbano sostenere una prescrizione non motivata o, peggio ancora, illeggibile o priva di data, rispetto a un accurato processo prescrittivo pur a fronte d'errata diagnosi. Talvolta, a chi scrive viene espressa da parte del clinico, la convinzione che una certificazione redatta in modo sommario e confuso possa non dimostrare l'errore perché non esprime un preciso giudizio: è falso; *la miglior difesa del medico risiede nella possibilità della dimostrazione di aver seguito un logico flusso di pensiero, pur errato, ma rigoroso.*

Orbene, ognuno di questi aspetti che, come si rileva, esulano apparentemente dalla capacità clinica specifica del singolo operatore sanitario, rivestono senza alcun dubbio un ruolo fondamentale e dominante rispetto alle capacità stesse, per quanto attiene alle responsabilità specifiche, tanto che la grande maggioranza dei contenziosi medico-legali in ambito di responsabilità professionale nascono e, talvolta culminano, con la condanna del clinico, proprio in virtù di macroscopici errori od omissioni all'interno dei comportamenti sopra descritti.

A questi aspetti si deve aggiungere l'ovvio e comune rischio prescrittivo farmacologico che assume, in ambito psichiatrico, rilevanza particolare sia per l'azione chimico-biologica (comune a ogni terapia) dello psicofarmaco stesso sia, soprattutto, per la frequente scarsa compliance del paziente;

basti pensare all'annoso problema dell'insorgenza di eventi avversi nell'uso non controllato di farmaci antidepressivi, soprattutto nel soggetto anziano spesso gravato da copiosa farmacoterapia concomitante o, ancora, al rischio d'abuso degli ipnotici (prescritti anche qui nella maggioranza dei casi a soggetti con più di 65 anni d'età). In quest'ambito *lo specialista dovrebbe*, oltre che per assicurare un trattamento ottimale e prevedibile al proprio paziente, anche per limitare rischi di natura medico-legale, *utilizzare nelle proprie prescrizioni farmaci profondamente e personalmente conosciuti, limitando l'utilizzo di preparazioni "alternative", necessariamente testate nel principio attivo (secondo le normative di farmacovigilanza vigenti) ma, purtroppo, scarsamente studiate, ad esempio, negli eccipienti, spesso causa di reazioni "crossate" con altri composti assunti in concomitanza.*

Ecco perché in ambito psichiatrico, ancor più che in altre branche mediche, l'esatta e puntigliosa documentazione di ogni atto deve essere compiuta senza lesinare qualsivoglia informazione che possa, in caso di necessità, essere usata per confutare l'accusa non solamente d'Imperizia ("mancanza di competenza nel fare") del sanitario ma, soprattutto, d'Imprudenza ("mancata considerazione di eventuali rischi") e Negligenza ("omesso compimento di un'azione").

È infatti esperienza di chi scrive che se il Magistrato, e il proprio Consulente Tecnico, sono portati ad adottare un comportamento talvolta indulgente verso un pur censurabile errore tecnico-diagnostico-terapeutico, tendono a censurare con il massimo rigore un'ingiustificata omissione, percepita come segno di superficialità, indolenza o malafede. Tale corrente di pensiero, del resto, appare confermata dalla recentissima giurisprudenza (art. 3 decreto legge n. 158/2012) che riporta: "L'esercente la professione sanitaria che nello svolgimento delle proprie attività si attiene a linee guida e buone pratiche ospedaliere, risponde dei danni derivanti solo in caso di dolo e colpa grave".

# Appendice

a cura di P.M. Ferrari

## La posizione di garanzia dello psichiatra

### *Sentenza*

Cass. pen. 29/12/2008, n. 48292.

### *La questione*

Posizione di garanzia dello psichiatra.

### *Cosa dicono i giudici*

Il medico psichiatra è titolare di una posizione di garanzia nei confronti del paziente, anche se questi non sia sottoposto a ricovero coatto, e ha, pertanto, l'obbligo – quando sussista il concreto rischio di condotte autolesive, anche suicidarie – di apprestare specifiche cautele.

In applicazione del principio, la corte ha confermato l'affermazione di responsabilità del primario e dei medici del reparto di psichiatria di un ospedale pubblico per omicidio colposo in danno di un paziente che, ricoveratosi volontariamente con divieto di uscita senza autorizzazione, si era allontanato dal reparto dichiarando all'infermiera di volersi recare a prendere un caffè al distributore automatico situato al piano superiore, e ivi giunto si era suicidato gettandosi da una finestra.

## Il contenuto della responsabilità

### *Sentenza*

Cass. pen. 10/06/1998, n. 11024.

### *La questione*

Decesso dovuto a erronea diagnosi formulata a detenuto da psichiatra convenzionato con l'istituto di pena e confermata più volte, con relativa, inadeguata terapia, a onta dell'esito di accertamenti che avrebbero dovuto suggerire ipotesi di patologie diverse e del conseguente intervento chirurgico eseguito, peraltro, tardivamente

e, perciò, inutilmente ai fini della guarigione, che sarebbe sicuramente sopraggiunta in caso di formulazione tempestiva della corretta diagnosi.

### ***Cosa dicono i giudici***

In tema di responsabilità per colpa professionale del sanitario, il margine di discrezionalità di quest'ultimo in ordine alla diagnosi e alla terapia si riduce, fino ad annullarsi, allorché le manifestazioni della malattia sono così vistose e univoche, che il non rilevarle appaia incompatibile con il minimo di preparazione ed esperienza richiesto dalla specializzazione conseguita.

## **Responsabilità per reato verso terze persone**

### ***Sentenza***

Cass. pen. 14/11/2007, n. 10795.

### ***La questione***

Il paziente ha aggredito con un coltello un educatore che prestava servizio presso la comunità, cagionandone la morte.

Al medico psichiatra, che svolgeva la sua attività terapeutica presso la comunità, era stato addebitato di aver omesso di valutare adeguatamente i sintomi di aggressività manifestati da M. Gli veniva contestato, inoltre, di aver ridotto – e poi sospeso – la somministrazione di una terapia farmacologica di tipo neurolettico in modo tale da renderla inidonea a contenere la pericolosità del paziente e di aver omesso di richiedere il trattamento sanitario obbligatorio in presenza di sintomi che rendevano necessaria tale iniziativa.

In sintesi l'elemento fondamentale di violazione delle leggi dell'arte medica psichiatrica è costituito dalla drastica riduzione (alla metà) e, successivamente, dall'eliminazione della terapia farmacologica in precedenza assunta da M. Dalla sentenza impugnata emerge che il dott. P. prese in carico il paziente negli ultimi mesi del 1999 (la data precisa non è stata accertata) e il primo intervento documentato è del 1° ottobre 1999. Dopo alcuni mesi – il 16 marzo 2000 – il dott. P. riduceva della metà il farmaco neurolettico (Moditen) di tipo “depot” (ad assorbimento graduale del principio attivo, la flufenazina); avendo ritenuto che la riduzione non avesse avuto effetti negativi l'imputato, decideva, quindi, il 24 aprile 2000, di sospendere la somministrazione del farmaco.

### ***Cosa dicono i giudici***

Il fondamento della posizione di garanzia è da ricercare nei principi solidaristici che impongono (oggi anche in base alle norme contenute negli artt. 2 e 32 Cost. e art. 41 Cost., comma 2) una tutela rafforzata e privilegiata di determinati beni – non essendo i titolari di essi in grado di proteggerli adeguatamente – con l’attribuzione, a determinati soggetti, della qualità di “garanti” della salvaguardia dell’integrità di questi beni ritenuti di primaria importanza per la persona; a questa qualità, naturalmente, devono contestualmente accompagnarsi poteri impeditivi dell’evento.

Alla luce delle considerazioni svolte non possono esservi dubbi sulla natura commissiva della causalità nel caso in esame.

Il dott. P. non ha violato un comando omettendo di intervenire in un caso che richiedeva la sua attivazione ma ha violato il divieto di somministrare le terapie farmacologiche in modo congruo prima con un’immotivata riduzione alla metà del farmaco neurolettico e poi addirittura sospendendo, senza un adeguato periodo di osservazione, la terapia in tempi troppo ravvicinati e senza un approfondito esame delle conseguenze della modifica terapeutica.

E, anche richiamando la più recente ricostruzione ricordata, può affermarsi che il medico abbia introdotto nel quadro clinico del paziente un fattore di rischio poi effettivamente concretizzatosi. Si badi, non si tratta di un riferimento alla non condivisibile (e ormai ampiamente superata) teoria dell’aumento del rischio, ma di una ricostruzione che tiene conto dell’introduzione di un fattore causale che ha certamente cagionato, o contribuito a cagionare, l’evento.

Se dunque nel caso in esame la causalità ha natura commissiva e se l’evento è da ritenere causalmente ricollegabile alla condotta dell’imputato in termini di sostanziale certezza, è evidente che non è necessario porsi la domanda su che cosa sarebbe avvenuto se la modifica terapeutica non fosse avvenuta; domanda che trova la sua ragione nella circostanza che è statisticamente accertato che una certa percentuale di scompensi nei pazienti psicotici avviene anche con il mantenimento della terapia. Questa domanda sarebbe legittima se si trattasse di causalità omissiva: il medico che non ha somministrato il farmaco salvifico risponde della morte del paziente se, in base al giudizio controfattuale, può ritenersi, in termini di elevata credibilità razionale, che l’evento non si sarebbe verificato se il medico avesse compiuto l’azione richiesta.

## **Responsabilità del primario per fatto dei collaboratori**

### ***Sentenza***

Cass. pen. 11/08/2011, n. 38132.

### ***La questione***

Responsabilità del primario per fatti delittuosi commessi sui pazienti da parte di personale del proprio reparto.

### ***Cosa dicono i giudici***

In realtà il principio è del tutto corretto perché nel valutare l'elemento soggettivo dell'agente responsabile ex art. 40 cpv. c.p. non si deve incorrere nel rischio di confondere la coscienza e volontà, da parte del preposto, della propria posizione di garanzia nonché dell'omissione della condotta doverosa (con conseguente anche semplice accettazione del rischio che, da tale omissione, derivi come conseguenza la commissione di altrui illeciti) e la coscienza e volontà (da parte di altro soggetto) del delitto che questi commette e che, poi, viene ascritto anche al responsabile, per il suo omesso intervento.

## **Responsabilità nella prescrizione farmaceutica – interazioni tra terapie – intervento di più sanitari**

### ***Sentenza***

Cass. pen. 29/04/2011, n. 33154.

### ***La questione***

In base ai risultati della consulenza autoptica è stato accertato che la causa del decesso risaliva al "mix di farmaci" assunti da S. e non già al solo metadone che, verosimilmente, ove non associato agli altri farmaci, non avrebbe determinato la morte. In conclusione, in altre condotte attive od omissive facenti capo agli altri sanitari in servizio, quel giorno, nel carcere di risalenti a epoca posteriore al manifestarsi dei primi malori di S. – a ore – tali però da non indurre il medico di guardia a disporre l'immediato trasferimento del paziente in ospedale, avrebbero dovuto ravvisarsi, secondo i Giudici d'appello, altrettante cause dell'evento mortale.

### ***Cosa dicono i giudici***

Non poteva invero sfuggire, da, l'incontestabile obbligatorietà, scaturente quantomeno da fonte deontologica oltretché giuridica, di "porsi il problema della compatibilità tra il metadone e farmaci sedativi o comunque impegnativi del sistema nervoso centrale, a prescindere dal contenuto delle annotazioni presenti nel diario clinico" (cfr. sentenza di primo grado), poste le patologie psichiatriche da cui S. era affetto. Né le eventuali responsabilità di altri sanitari ai quali avrebbero dovuto risalire omissioni colpose nel disporre con ritardo il trasferimento in ospedale del detenuto, all'insorgere dei primi sintomi della crisi respiratoria – cui accenna la motivazione della sentenza impugnata –, avrebbero potuto rivestire effetto "scriminante" rispetto a quella dell'imputato, tutt'al più dovendosi ritenere la sussistenza di altrettante concause colpose del medesimo evento, atteso il principio sancito dall'art. 41 c.p., comma 1.

## **Prescrizione *off-label*. Consenso informato**

### ***Sentenza***

Cass. pen. 24/06/2008, n. 37077.

### ***La questione***

Il medico veniva chiamato a rispondere del reato di lesioni dolose aggravate in danno della minore R. V. ex artt. 582 e 583 c.p., consistite in sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, eccitabilità e un episodio di allucinazioni, oltre che nell'insorgenza di calcolosi renale, di disturbi oculari e di colecistopatia, per una durata superiore a giorni 40 anche se il capo di imputazione dava atto che alcune delle patologie risultavano ancora in corso. Alla stessa veniva contestato di avere provocato le predette lesioni per avere prescritto, nella qualità di medico, alla minore sopra indicata, per la cura dell'obesità, l'assunzione del farmaco Topamax, quale terapia sperimentale, in mancanza di adeguata informazione ed espresso consenso del paziente o di chi esercitava la patria potestà, in dosaggi superiori a quelli consenti (200 mg al giorno, dose in seguito raddoppiata), senza seguire il lento incremento della dose raccomandata.

### ***Cosa dicono i giudici***

In proposito, non è discutibile che l'attività medico-chirurgica, per essere legittima, presuppone il "consenso" del paziente, che non si identifica con quello di cui all'art. 50 c.p., ma costituisce un presupposto di liceità del trattamento: infatti, il medico, di regola è al di

fuori di taluni casi eccezionali (allorché il paziente non sia in grado per le sue condizioni di prestare un qualsiasi consenso o dissenso, ovvero, più in generale, ove sussistano le condizioni dello stato di necessità di cui all'art. 54 c.p.), non può intervenire senza il consenso o malgrado il dissenso del paziente. In questa prospettiva, il "consenso", per legittimare il trattamento terapeutico, deve essere "informato", cioè espresso a seguito di un'informazione completa, da parte del medico, dei possibili effetti negativi della terapia o dell'intervento chirurgico, con le possibili controindicazioni e l'indicazione della gravità degli effetti del trattamento. Il consenso informato, infatti, ha come contenuto concreto la facoltà non solo di scegliere tra le diverse possibilità di trattamento medico, ma anche di eventualmente rifiutare la terapia e di decidere consapevolmente di interromperla, in tutte le fasi della vita, anche in quella terminale. Tale conclusione, fondata sul rispetto del diritto del singolo alla salute, tutelato dall'art. 32 Cost. (per il quale i trattamenti sanitari sono obbligatori nei soli casi espressamente previsti dalla legge), sta a significare che il criterio di disciplina della relazione medico-malato è quello della libera disponibilità del bene salute da parte del paziente in possesso delle capacità intellettive e volitive, secondo una totale autonomia di scelte che può comportare il sacrificio del bene stesso della vita e che deve essere sempre rispettata dal sanitario.

Ciò in quanto l'acquisizione del consenso non è preordinata in linea generale a evitare fatti dannosi prevedibili (ed evitabili), ma a tutelare il diritto alla salute e, soprattutto, il diritto alla scelta consapevole in relazione agli eventuali danni che possano derivare dalla scelta terapeutica in attuazione di una norma costituzionale (art. 32, comma 2).

Applicando questi principi al caso di specie, in cui la determinazione di adottare una prescrizione *off-label* per la cura dell'obesità era stata correttamente assunta sulla base di circostanze non controverse (il disturbo alimentare aveva origini nervose e psichiche; precedenti diete alimentari non avevano ottenuto alcun risultato), la violazione della norma cautelare imputabile all'imputata (tale cioè da determinare quell'aumento del rischio non consentito di cui si è detto) è stata correttamente individuata dai Giudici di appello nell'inosservanza della regola di condotta che impone in ogni caso al medico di sottoporre ad attenta verifica l'originaria prescrizione proprio per evitare quel superamento del rischio non consentito dall'ordinamento. È evidente che l'obbligo di monitoraggio assume delle connotazioni ancora più pregnanti qualora si tratti, come nel caso, di farmaci prescritti per un'indicazione terapeutica diversa

da quella contenuta nell'autorizzazione ministeriale d'immissione in commercio, in quanto la scelta terapeutica *off-label* adottata dal medico, non può prescindere dal perseguire il beneficio del paziente, anche attraverso l'osservanza del rapporto rischio-beneficio, che passa ineludibilmente attraverso un'attenta valutazione dei dati clinici.

## **Trattamento sanitario obbligatorio**

### ***Sentenza***

Cass. Civile 10/11/1997, n. 11038.

### ***La questione***

Venivano chiamate in giudizio innanzi il Tribunale di Grosseto il medico e l'ASL per chiedere la condanna al risarcimento dei danni subiti da una paziente che ricoverata per un grave stato d'ansia, si gettava dalla finestra riportando lesioni gravissime e irreversibili.

### ***Cosa dicono i giudici***

Continua a operare il principio generale della volontarietà in materia di accertamenti e di trattamenti sanitari, come espressamente prevede l'art. 1 al comma 1, ma l'ambito del trattamento obbligatorio si è ristretto notevolmente, potendosi a esso ricorrere solo come estrema "ratio" nel rispetto di rigorose procedure previste dalla stessa legge e con l'auspicio che l'unità sanitaria locale operi per ridurne il ricorso (art. 33 comma 5 della legge n. 833 del 1978).

Ma tali principi, che costituiscono all'evidenza il frutto di una maggiore sensibilità al rispetto della dignità della persona e dei suoi diritti civili (art. 1 comma 2) e, relativamente alle malattie mentali, anche dell'intento di adeguare la legislazione alle nuove teorie affermatesi in materia in ambito scientifico, non interferiscono sull'obbligo di sorveglianza che incombe su coloro che in concreto sono incaricati di tale compito a seguito di una precisa diagnosi, anche fuori dall'ambito del trattamento sanitario volontario, in quanto diversamente a una maggiore tutela della personalità finirebbe per corrispondere, senza che la norma nulla dica al riguardo, una tutela minore della persona. Trattasi del resto di due aspetti ben diversi volti alla stessa finalità nell'ambito della quale l'obbligo della sorveglianza trascende l'obbligatorietà del trattamento, permanendo in tutti i casi in cui esso sia stato o avrebbe dovuto essere ritenuto necessario.

### *Bibliografia di riferimento*

Chindemi D. *Responsabilità del medico e della struttura sanitaria pubblica e privata*. Altalex 2009, pp. 162-3.

Comminiti R. *Ruolo delle linee guida e loro utilizzo nella medicina difensiva*. Maggioli, pp. 79-116.

Piras P, Sale C. *Atti auto ed eterolesivi e responsabilità dello psichiatra*, in Cass. pen., 27-11-2008, n. 48292, sez. IV.

*Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica*. Raccomandazione n. 7, marzo 2008. [http://www.salute.gov.it/mgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_675\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/mgs/C_17_pubblicazioni_675_allegato.pdf)

*Prevenzione degli errori in terapia con farmaci "Look-alike/sound-alike"*. Raccomandazione n. 12, agosto 2010. [http://www.salute.gov.it/mgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1307\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/mgs/C_17_pubblicazioni_1307_allegato.pdf)