

Farmaci in odontoiatria: responsabilità e problematiche medico-legali

Drugs in dentistry: medicolegal responsibilities and problems

M.S. Rini^{a,*}, M.B. Bucci^b

^a Odontologo forense, Università degli Studi di Bologna

^b Odontologo forense, libero professionista in La Spezia

Ricevuto il

1° giugno 2013

Accettato il

16 dicembre 2013

*Autore di riferimento

Maria Sofia Rini

mariasofia.rini@unibo.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI. Esaminare la prescrizione dei farmaci in ambito odontoiatrico ponendo particolare attenzione alle disposizioni legislative in merito.

MATERIALI E METODI. Si analizzano i diversi aspetti del problema da un punto di vista sia clinico sia medico-legale, senza trascurare i riferimenti normativi e gli obblighi di ciascun sanitario nella sua possibile duplice veste di prescrittore e curante.

RISULTATI E CONCLUSIONI. Questa pubblicazione relativa alla necessità per gli odontoiatri di conoscere farmaci e sostanze medicamentose, il loro corretto utilizzo e i loro effetti desiderati e indesiderati nasce dalla volontà di responsabilizzare la categoria sull'appropriatezza d'uso e sull'adeguata considerazione e valutazione di tali sostanze, nonché sull'idonea previsione e gestione degli effetti delle stesse e sull'identificazione delle aree di variabilità con tutte le inevitabili ricadute di carattere clinico e medico-

legale. Quanto più si conoscono i farmaci e le disposizioni legislative, tanto meno si determineranno problemi clinici e medico-legali. Maggiore risulterà, inoltre, l'efficacia terapeutica.

PAROLE CHIAVE

- ▶ Farmaco
- ▶ Reazione avversa ai farmaci
- ▶ Evento avverso
- ▶ Complicanza/errore
- ▶ Medicina legale

ABSTRACT

OBJECTIVES. The aim of this study is to examine drug prescription in dental practice, with particular attention to the relevant law provisions.

MATERIALS AND METHODS. The various aspects of the subject are analyzed, both from a clinical point of view and from a medicolegal one, without neglecting normative standards nor the obligations held by each and every healthcare professional in their dual capacity of prescriber and attending doctor.

RESULTS AND CONCLUSIONS. *This publication discussing the need for dentists to possess an adequate knowledge of drugs and medical substances, of their correct use and of their desirable or undesirable effects is the result of a determination to make the professional category fully aware of their responsibilities in this field. Accountability involves appropri-*

ateness of use and adequate examination/evaluation of such substances, as well as suitable forecasting/management of their effects together with identification of areas of variability and of all the unavoidable clinical and medicolegal repercussions. The more one knows about drugs and legislative provisions, the fewer pertinent clinical and medicolegal

problems will arise. Moreover, this will result in a higher therapeutic efficiency.

KEY WORDS

- ▶ Drug
- ▶ Adverse Drug Reaction (ADR)
- ▶ Adverse Event (AE)
- ▶ Complication/error
- ▶ Forensic medicine

1. INTRODUZIONE

I farmaci sono un poderoso “strumento di salute” e di miglioramento della qualità di vita. L’attuale allungamento della vita media è dovuto anche a una maggiore e più mirata disponibilità di sostanze medicamentose [1-9], nonostante ogni farmaco abbia effetti negativi o indesiderati. Gli effetti “indesiderati” fanno fisiologicamente parte degli effetti della sostanza medicamentosa e del farmaco, ma rappresentano elementi di disturbo sia per il paziente sia per il prescrittore. Con il termine “farmaco” s’intende “qualsiasi sostanza utilizzata a scopo diagnostico, terapeutico o preventivo”. Il farmaco è, in parole povere, il principio attivo; il medicinale, invece, è il farmaco veicolato dagli appositi eccipienti, nelle specifiche formulazioni, accompagnato dalla sua scheda tecnica così come approvata dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), venduto, prescritto e somministrato. In sintesi, lo stesso farmaco può rientrare tra i componenti di più medicinali. Secondo Fulgraff e Palm [10], saggi farmacologi e clinici tedeschi di chiara fama, i farmaci sono “merce che influenza o potrebbe influenzare la salute e il benessere di chi la consuma”. Ciò evidentemente comporta grandi responsabilità non solo

per i produttori ma anche per gli utilizzatori, siano essi curanti o prescrittori (qualora diversi dai primi). Ne deriva che si potrà incorrere in tanti meno problemi quanto più si conoscono i farmaci e le disposizioni legislative [1-10].

2. LAUREA IN ODONTOIATRIA E FARMACI

La legge istitutiva della professione odontoiatrica, DL 409/1985, in particolare all’art. 2, recita che gli odontoiatri possono prescrivere tutti i medicinali necessari all’esercizio della professione. Presupposto apparentemente logico e di facile interpretazione.

Ovvie e scontate appaiono la prescrizione e la somministrazione di alcune classi di farmaci più comunemente necessari alla professione odontoiatrica, quali gli analgesici/antinfiammatori, gli anestetici locali, gli antibiotici attivi sulla flora patogena del cavo orale. Meno logica e giustificata potrebbe apparire la prescrizione di farmaci per la terapia di malattie non odontoiatriche. Talora, tuttavia, questi farmaci risultano necessari all’esercizio della professione odontoiatrica; è il caso, per esempio, della prescrizione di una benzodiazepina in presenza di agitazione o ansia in fase pre e postintervento

o in pazienti con particolari handicap. A maggior ragione, altrettanto giustificati e consentiti sono l’uso e la prescrizione di farmaci di emergenza in tutte quelle condizioni o situazioni che possono comportare danno grave o imminente pericolo di vita per il paziente e che potrebbero verificarsi nel corso dell’attività odontoiatrica: tipici esempi sono l’utilizzo di cortisonici in caso di reazioni allergiche o di antipertensivi in caso di crisi ipertensiva. Ne è testimonianza anche la determinazione AIFA del 29 maggio 2012 (GU n. 143 del 21 giugno 2012, rif. Titolo IV D.Lgs. 219/2006, artt. 93-94) che ha modificato il regime di fornitura, prescrizione e utilizzo (si vedano anche i chiarimenti successivi del Ministero della Salute e della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri) dei medicinali a base di atropina solfato e che prevede la prescrizione limitativa, riservata a specialisti in anestesia e rianimazione, in cardiologia, in medicina interna e in odontoiatria, nonché ai medici odontoiatri. D’altro canto, qualora la normativa italiana non avesse consentito la prescrizione, l’utilizzo e la somministrazione di tali tipologie di farmaci agli odontoiatri, avrebbe creato situazioni di rischio potenziale per beni tutelati dalla Costituzione: la salute e la vita.

Il problema che si pone è, pertanto, di natura diversa e riguarda non la possibilità di somministrare e prescrivere alcuni farmaci, ma la competenza di chi li somministra e/o li prescrive.

Stante le numerose polemiche a riguardo e le difformi posizioni assunte da medici legali ed esperti di diritto, a ragione o a torto, risulta opportuno e utile per l'odontoiatra (colui che esercita l'odontoiatria) documentare adeguatamente tali evenienze, così come il conseguimento di una specifica, comprovata competenza (iter formativi, corsi di BLS o BLS-D, esperienze cliniche e /o di reparto ecc.). Indipendentemente dalla tipologia di laurea conseguita (medicina e chirurgia o odontoiatria e protesi dentaria), tuttavia, l'utilizzo, la somministrazione e la prescrizione di farmaci o sostanze medicamentose espone i sanitari a precise responsabilità cliniche e medico-legali e presuppone sempre e comunque un'approfondita conoscenza sia del prodotto impiegato e dei suoi effetti sia delle condizioni cliniche del paziente e delle possibili interferenze/effetti collaterali. La mancata o errata utilizzazione del prodotto in assenza di procedure precauzionali e valutative corrette e convalidate configura gli estremi del comportamento colposo, tanto più se causativa di danno, e viola, oltre alla legge, precisi obblighi etici, deontologici e morali di ciascun sanitario.

Noti autori [1-11] ritengono che non sia possibile escludere il rischio di produrre danni alla persona attraverso la somministrazione di farmaci, pur sovrintendendo il concetto di somministrazione conseguente a un corretto bilanciamento tra possibilità di effetti negativi e vantaggi (calcolo probabilistico). Danno che escluderebbe, nel qual caso, dolo o colpa ("danno incolpevole", ossia non

conseguente a errore professionale ossia "complicanza"). Scientificamente la stima della possibilità e della quantificazione/qualificazione del danno si restringe – grazie a valutazioni epistemologiche, metodologiche e legate alle conoscenze specifiche – alla pratica e all'esperienza clinica. Non si può prevedere il caso particolare in cui l'evento avverso accadrà, tuttavia, a fronte di importanti benefici (bilanciamento), una corretta valutazione degli elementi di esposizione al rischio ne riduce la possibilità di accadimento. Il concetto di rischio "accettabile" scaturisce dalla piena conoscenza e dalle evidenze a lungo termine. La delicatezza dell'argomento, pertanto, impone a ciascun professionista, indipendentemente dal suo iter formativo, un aggiornamento continuo in termini di conoscenza e di approfondimenti delle più recenti acquisizioni scientifiche e delle evidenze cliniche. Elementi, peraltro, ampiamente divulgati tra gli operatori sanitari dal servizio di farmacovigilanza. Tale servizio non si fonda solo su un rigidissimo iter di verifiche e convalide premarketing [1-10], ma interviene nelle fasi successive in relazione agli eventi avversi o comunque non desiderati o desiderabili segnalati dai sanitari. La segnalazione, oltre a essere sancita da precise norme di legge (obbligatoria), rappresenta anche un dovere etico e deontologico [12,13].

Ultima, ma non per importanza, la considerazione che nell'ambito della conduzione della professione odontoiatrica la profonda conoscenza di farmaci e medicamenti di non stretto utilizzo odontoiatrico sia necessaria e opportuna al fine di evitare interferenze negative o infauste con sostanze assunte dal paziente per altrui prescrizione o per patologie o condizioni non propriamente di pertinenza odontoiatrica.

3. EVENTO AVVERSO E REAZIONE AVVERSA AI FARMACI

Anche un uso appropriato di un farmaco o di una sostanza medicamentosa può produrre risposte non note, non desiderate e involontarie (reazioni abnormi di tipo A, prevedibili, dose-dipendenti; reazioni bizzarre di tipo B, imprevedibili, non dose-dipendenti, di frequente in soggetti predisposti) [13-16]. La segnalazione spontanea delle reazioni avverse non deve essere considerata un semplice obbligo burocratico, ma costituisce uno strumento fondamentale, facile, economico, ad ampia valenza scientifica e culturale per l'identificazione dei segnali di allerta relativi alla tossicità dei farmaci, non evidenziati o evidenziabili nel corso degli studi preregistrativi (M. Magnani, Lettera Prot. 262 del 23 marzo 2004 della responsabile della Farmacovigilanza dell'AUSL di Bologna).

Con l'acronimo AE (dall'inglese "Adverse Event") si indica un "evento avverso" [17,18] osservato in occasione di un intervento medico indipendentemente dall'esistenza di un nesso di causalità con l'intervento stesso. La reazione avversa (o ADR, dall'inglese "Adverse Drug Reaction") è, invece, qualsiasi reazione nociva o non intenzionale a un farmaco somministrato a scopo preventivo, diagnostico o terapeutico [17]: si ipotizza cioè un nesso di causalità tra farmaco ed evento. Nel 2012 il concetto si è ampliato tanto da comprendere effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché associati all'esposizione per motivi professionali [9-15,19-20].

Intuitivamente si evince che AE e ADR non rappresentano errori medici, fat-

to salvo il caso in cui risultino note una pregressa individuazione e segnalazione della problematica (*Bollettino di Informazione sui Farmaci* o *BIF*, note inviate dal servizio di farmacovigilanza e altre fonti di aggiornamento specifico).

Le segnalazioni all'AIFA (rif. Circolare Ministeriale del 24 settembre 1997 attuativa del DL 18 febbraio 1997, D.Lgs. n. 219 del 2006) [13] sono possibili compilando online l'apposita "scheda elettronica", disponibile sull'intranet di tutte le Aziende Sanitarie pubbliche italiane o collegandosi direttamente al sito del Ministero [19,21] oppure compilando l'apposita "scheda cartacea" istituita del Ministero con DM del 12 dicembre 2003 (reperibile sempre in internet) (rif. Direttiva Europea 2010/84/CE).

4. ALCUNI DATI STORICI

I benefici associati alla somministrazione di sostanze medicamentose o ritenute tali sono noti sin dall'antichità, così come la possibilità che tali prodotti risultino inefficaci o addirittura nocivi. Tuttavia, solo nel 1960 la Food and Drug Administration statunitense ha promosso il registro delle ADR e sono stati varati i primi programmi intraospedalieri di farmacovigilanza (John Hopkins e Boston). In Italia il DL 18 febbraio 1997 ha istituito il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza, che attraverso un dipartimento del Ministero della Sanità si rapporta con la European Medicines Agency (EMA, ex EMEA).

Il Comitato Internazionale per la Sicurezza del Farmaco nel 1993 ha ritenuto opportuno monitorare la sicurezza delle sostanze commercializzate e sviluppare strategie per minimizzare i rischi e aumentare i benefici legati al loro utilizzo anche attraverso la diffusione e la comunicazione di informazioni su vasta scala.

In Italia tale compito è affidato al Ministero della Salute (attraverso l'AIFA), alle AUSL, alle società scientifiche, a una vasta rete di riviste specifiche e di siti internet (e fino a circa un paio di anni fa al *BIF*, ciclicamente inviato a tutti i medici, gli odontoiatri e i farmacisti italiani iscritti al relativo ordine professionale).

Il monitoraggio, la metanalisi e la diffusione dei dati aumentano le conoscenze di base di ciascun sanitario e migliorano gli standard terapeutici, riducendo le possibilità di ADR [13].

5. IL CONFINE TRA PRATICA CLINICA E USO SPERIMENTALE DEI FARMACI

Non si possono e non si devono usare farmaci o sostanze il cui utilizzo o la cui commercializzazione non siano autorizzati, fatto salvo particolari progetti di sperimentazione clinica adeguatamente autorizzati e controllati secondo le norme vigenti in materia (DM 15 luglio 1997). Tale sperimentazione è regolata da una serie molto rigida di norme che salvaguardano e tutelano coloro che volontariamente accettano di sottoporsi a uno specifico programma.

Esistono poi i cosiddetti farmaci "off-label", ossia sostanze impiegate con finalità, posologia o su popolazione diverse rispetto a quelle riconosciute alle/ per le medesime (utilizzo difforme delle autorizzazioni del Ministero della Salute o diverso da quello previsto nell'elenco predisposto dalla Commissione Unica del Farmaco), superando lo schema posologico e le controindicazioni contemplate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) [10-14]. Non si tratta di un uso sistematico di tali medicinali – nel qual caso si rientrerebbe nella nor-

mativa specifica relativa alla sperimentazione clinica (specifici protocolli, parere del Comitato di Bioetica, autorizzazioni ecc.) – bensì di un impiego occasionale e mirato di sostanze per le quali esistono chiare informazioni di efficacia e utilità (evidenze scientifiche, linee guida), ma sono commercializzate con indicazioni cliniche diverse (in Italia il riferimento è la Procedura Nazionale di Autorizzazione all'Immissione in Commercio). Il loro uso non può prescindere dall'esistenza di tali evidenze, da una corretta e precisa informativa fornita al paziente (che ovviamente deve prestare il proprio consenso) e dalla mancanza di alternative parimenti efficaci.

La prescrizione e l'utilizzo di tali farmaci amplifica le responsabilità civili e penali e gli obblighi del sanitario (anamnesi, diagnosi, prescrizione/somministrazione e vigilanza). Con la sentenza n. 37077 del 30 settembre 2008 della IV Sezione Penale della Cassazione, la Corte ha per la prima volta affrontato il tema della rilevanza penale dei farmaci off-label e in proposito ha affermato che "le eventuali lesioni derivate al paziente dalla somministrazione possono essere ascritte a titolo di colpa alla responsabilità del medico che l'ha disposta, qualora questi, ancorché la prescrizione medica fosse lecita, non abbia sottoposto a scrupolosa verifica gli effetti della cura, al fine di evitare il superamento del rischio non consentito dall'ordinamento, e non si sia attenuto al limite determinato del rapporto rischio/beneficio nell'utilizzare il farmaco".

Tipico esempio in odontoiatria è l'utilizzo del metronidazolo in parodontologia per infezioni sostenute da batteri anaerobi non altrimenti controllabili. Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) lo dispensa solo a soggetti di genere femminile e solo relativamente ad altre indicazioni

terapeutiche. Anche di questo aspetto di natura banalmente pratico-economica (farmaco non dispensabile dal SSN per soggetti con parodontopatia) i pazienti devono essere preventivamente resi edotti.

6. LA RICETTA

La prescrizione medica è un atto medico giuridicamente rilevante (“atto complesso”) [20,22-28] dal punto di vista sia clinico sia amministrativo, economico (per i farmaci a carico del SSN) e documentativo. Con la sentenza n. 13315 del 31 marzo 2011 la Cassazione ha affermato che attraverso la ricetta il medico compie un’attività ricognitiva del diritto soggettivo dell’assistito all’erogazione di medicinali, rendendo operativo tale diritto con l’emissione di un documento, che assume, così, la natura complessa di certificato [27]. L’atto del prescrivere presuppone valutazioni diagnostiche accuratamente maturate [28,29]. La ricetta è una prescrizione terapeutica, compilata e firmata dal medico o dall’odontoiatra, a mano o mediante mezzo informatico (comunque con mezzo indelebile, chiaro e leggibile e possibilmente senza correzioni, che qualora presenti andrebbero controfirmate), “contenente consigli dietetici e indicazioni di cure con relativa posologia e modalità d’uso” [23]. Tale documento rappresenta un’importante assunzione di responsabilità professionale, disciplinare-deontologica, convenzionale, civile e penale, sia in capo al prescrittore (medico o odontoiatra) sia in capo al farmacista (dispensatore del farmaco).

La ricetta medica ha la funzione essenziale di mezzo di riduzione del rischio connesso all’uso dei farmaci a tutela della salute [27] e in seconda istanza, qualora

questi risultassero dispensabili dal SSN, di controllo della spesa pubblica [10,27]. È un documento scritto dotato di propri requisiti formali [20] attraverso il quale è possibile prescrivere farmaci riconosciuti efficaci e utili [20], secondo quanto stabilito dalle disposizioni ministeriali e dello Stato. Su tale documento devono essere indicati gli estremi identificativi del prescrittore, il nome e cognome del paziente (sicuramente dove normativamente previsto, ma preferibilmente dove non obbligatorio), il nome del farmaco o del principio attivo (con l’indicazione “non sostituibile” qualora esistano validi e giustificati presupposti), il luogo e la data di compilazione e la firma autografa del medico/odontoiatra.

Non risulta obbligatoria l’indicazione della forma farmaceutica, della formulazione, della posologia e del dosaggio del preparato, anche se è altamente consigliabile e sinonimo di diligenza. In assenza di indicazioni specifiche il farmacista è tenuto a dispensare il farmaco al dosaggio inferiore. Il riferimento a formulazioni pediatriche o per adulti è altamente consigliabile onde evitare situazioni in cui a tale omissione possano essere correlati eventi negativi. Al riguardo si segnala il caso di un bimbo di 3 anni che nel 2009, a Firenze, aveva assunto una dose eccessiva di un medicinale (fortunatamente senza esiti negativi) a causa dell’omissione da parte di un pediatra dell’indicazione di uso pediatrico e del farmacista che aveva dispensato il prodotto per adulti senza verificare l’età del destinatario (riconosciute a entrambi condotta inidonea, negligenza, imprudenza e superficialità: Consiglio Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Firenze, verbale seduta del 2 ottobre 2009).

In assenza dell’indicazione di “non sostituibilità” del farmaco prescritto il farma-

cista, alla luce delle normative in vigore, è autorizzato a dispensare un prodotto equivalente o generico. La responsabilità dell’eventuale insorgenza di eventi negativi a fronte di tale sostituzione ricade, tuttavia, sempre sul prescrittore, che, con giustificata motivazione o qualora a conoscenza della possibilità di reazioni negative o avverse (per esempio allergie note a eccipienti), avrebbe l’obbligo di segnalare la non sostituibilità del prodotto. La sentenza della Cassazione n. 7529 del 29 maggio 2012 ha confermato, invece, che non sussiste alcuna responsabilità per il prescrittore nel caso in cui l’assistito non osservi le prescrizioni mediche (caso di morte di un’anziana paziente “che non ebbe la forza o la volontà di prendere le medicine prescritte, con conseguente progressivo indebolimento delle capacità respiratorie”) [30].

7. AGGIORNAMENTO E NORMATIVE

Sulla base del DL n. 502 del 30 dicembre 1992 e nello specifico degli artt. 16bis e 16ter, è un dovere per un professionista in campo sanitario aggiornarsi in materia di recenti acquisizioni medico-scientifiche e, di conseguenza, anche per quanto riguarda i farmaci. In caso di evidenza di danno da condotta erronea il sanitario avrà l’onere di provare l’estraneità del proprio comportamento a ogni ipotesi causale di danno e potrà rispondere di lesioni personali o di omicidio colposo in caso di decesso.

Normativamente non si esclude un ampio spazio decisionale del sanitario in materia di preferenze, scelte e modalità di somministrazione/utilizzazione, ma tali autonomia e autodeterminazione trovano limiti ben precisi nelle normative nazionali e comunitarie e nelle speci-

fiche autorizzative dei prodotti, nelle linee guida, nelle raccomandazioni e nella regolamentazione della sperimentazione clinica.

Non si possono porre in vendita, acquistare e somministrare/prescrivere farmaci il cui utilizzo o la cui commercializzazione non siano stati specificamente autorizzati dallo Stato. La somministrazione/utilizzo di tali prodotti farmaceutici o dispositivi medici rappresenta una condotta negligente e inadeguata, in violazione di specifiche norme dello Stato, con riconoscimento di colpa grave per il sanitario in caso di danno o complicanza. Risulterebbe invece lecito l'uso, a fini terapeutici, profilattici o diagnostici, di alcune sostanze particolarmente "delicate", legittimamente commercializzate e acquistate.

A tal riguardo si ricorda come, in ambito odontoiatrico, per esempio, sia a tutt'oggi possibile acquistare e utilizzare paste arsenicali, nitrato d'argento ecc., benché siano noti alcuni effetti tossico-lesivi degli stessi prodotti. In caso di danno e/o complicanza colposi risulterebbe rilevante un non adeguato impiego o un'errata valutazione del rapporto costi/benefici. Ancora più grave risulterebbe, in tal caso, l'assenza di indicazioni all'uso.

Particolare valenza, inoltre, anche ai fini dell'eventuale copertura assicurativa, potrebbe assumere un provato vizio di consenso (non meraviglia nel 2013 un procedimento civile per responsabilità professionale per lesione del nervo alveolare inferiore e perdita di vitalità di quasi tutti i denti del quarto quadrante per iniezione di endometasone nel canale mandibolare, in corso di trattamento endodontico). Diverso è, ovviamente, il caso della mancanza di risultati ed esiti positivi a fronte di corrette valutazioni diagnostiche e terapeutiche.

L'utilizzo di un farmaco deve rispondere a corrette e convalidate indicazioni, posologia e modalità di somministrazione, che il sanitario ha il preciso obbligo di conoscere (si consiglia un'attenta lettura della scheda tecnica del farmaco, con particolare riferimento alla sezione 4.3) [10-16,18,30,31].

8. LA SCELTA DEL FARMACO

“La scelta di un farmaco tossico senza un'attenta valutazione e comparazione degli effetti positivi del medesimo rispetto ai possibili effetti negativi gravi certamente costituisce colpa medica, dovendo questa somministrazione essere utilizzata solo in casi particolari e previo controllo delle condizioni del paziente; controllo da ripetersi nel corso della cura. La colpa, nel caso specifico, si configura con una duplice connotazione: commissiva per l'errata scelta del farmaco, aggravata dall'aspetto omissivo dovuto al mancato controllo degli effetti negativi della cura alla fine del primo ciclo” (Cassazione Penale Sezione IV, sentenza n. 17499 del 30 aprile 2008, caso di una donna con patologia neoplastica deceduta per epatite fulminante da farmaco).

9. IL CONSENSO

Anche relativamente alla somministrazione, alla prescrizione e/o all'utilizzo di farmaci e sostanze medicamentose un'adeguata informativa e la raccolta di un valido consenso rappresentano un obbligo di legge, che, evidentemente, può interferire sugli estremi del contratto medico-paziente. Difficilmente a fronte di effetti benefici e positivi emergono questioni relative al problema. Al contrario, in caso di eventi indesiderati o di danni specifici le-

gati alla sostanza utilizzata, ci si domanda fino a che punto il paziente sia stato reso edotto delle caratteristiche del farmaco, della possibilità di eventi indesiderati ecc. e fino a che punto, avendo “capito”, abbia accettato il rischio sulla base di quanto detto/promesso dal curante.

Il paziente deve essere edotto non solo dei possibili effetti indesiderati del farmaco, ma anche delle valenze di certe condotte comportamentali sulla percentuale di incidenza e sulla gravità degli stessi (tipico è l'esempio della gengivite iperplastica da difenilidantoina). Il problema riveste aspetti di particolare delicatezza soprattutto laddove la sostanza sia utilizzata per patologie gravi e invalidanti. Tipico e attuale è il problema delle osteonecrosi delle ossa mascellari o delle fratture atipiche del femore [32-36] o della comparsa di carcinoma gastrico [37,38] a seguito della somministrazione di bifosfonati, categoria di farmaci impiegata non solo al fine di prevenire e contrastare i processi osteoporotici, ma anche in alcune gravi patologie neoplastiche.

Per gli odontoiatri esistono problemi pratici, clinici, gestionali e medico-legali associati alla somministrazione di tali farmaci in relazione a questioni di scelte terapeutiche, di interventi profilattici e di corretta gestione dell'eventuale complicanza. In caso di vizio di informativa e di procedure profilattiche convalidate o per mancato riconoscimento o erronea gestione della complicanza, in caso di comparsa della complicanza/effetto indesiderato (danno), si configurerebbero gli estremi per il riconoscimento della colpa grave per imprudenza e mancanza di diligenza e imperizia.

Parimenti perseguibile è la condotta del produttore che non segnala la possibilità nota dell'evento infausto sul foglietto illustrativo o sulla scheda tecnica [32-42].

10. ACQUISIZIONI ANAMNESTICHE

L'associazione di promozione sociale Diritto e Salute riporta che "la prescrizione di un farmaco deve essere preceduta e accompagnata da idonei accertamenti e cautele, l'omissione dei quali configura responsabilità per colpa del medico, sia sotto il profilo della negligenza e imprudenza, sia sotto il profilo dell'imperizia" (Cassazione Penale Sezione IV, sentenza n. 34200 del 12 settembre 2007). Sono necessarie, in pratica, una corretta e documentata raccolta anamnestica e l'esecuzione di test e accertamenti specifici in caso di dubbi, problemi o possibilità di complicanze [42,43].

Non esistono esimenti all'acquisizione di una corretta e approfondita anamnesi, che implica anche una verifica verbale diretta di quanto eventualmente dichiarato dai pazienti sui generici moduli standard. Nella pratica quotidiana non sono rari i pazienti che indicano le patologie o i farmaci assunti con nomi di pura fantasia o ne omettono l'indicazione per i più diversi motivi (dimenticanza, remote paure ecc.). Utile e opportuno è, pertanto, porre quesiti diretti, con un linguaggio semplice ed efficace, e verificare verbalmente quanto dichiarato per iscritto. Tale fase preliminare del rapporto di cura permette l'individuazione di condizioni che potrebbero involontariamente risultare omesse dai pazienti (allergie, assunzione di sostanze particolari ecc.) o ritenute non pertinenti. Talora, soprattutto nei pazienti anziani, dal nome del farmaco assunto e/o dalla sua posologia è possibile risalire alla sussistenza di stati patologici altrimenti non comunicati.

Giuridicamente è un rifiuto debito quello del professionista che si oppone alla somministrazione o prescrizione di un farma-

co, per il quale è obbligatoria la ricetta, su richiesta del paziente, non avendo alcuna conoscenza anamnestica o clinica del soggetto. Anche nell'esercizio dell'attività medico-odontoiatrica i farmaci rappresentano una fonte di grandi responsabilità sia per chi li prescrive sia per chi non può ignorare tali prescrizioni [44]. Ignorare l'assunzione di sostanze farmacologiche e non o la sussistenza di altri stati patologici costituisce un elemento rilevante per il riconoscimento della colpa professionale, là dove dall'incauta somministrazione di altri farmaci o sostanze medicamentose o dall'esecuzione di terapie derivino interferenze negative e danni.

Non è giustificato il mancato interesse all'abitudine di bere camomilla in associazione con la somministrazione di un "banale sonnifero". L'assunzione di zolpidem tartrato acido in associazione con la camomilla produce effetti allucinogeni. Anche la "banale" assunzione di succo di pompelmo in quantità superiore a 200 mL/die interferisce con alcuni farmaci aumentandone la concentrazione plasmatica o potenziandone la biodisponibilità, l'attività e gli effetti collaterali [10-16,43]. Ne deriva, da un lato, la controindicazione alla contemporanea assunzione delle due sostanze (condotta tecnicamente erronea), dall'altro l'omissione di adeguata informativa al paziente. Si rinnova al riguardo il riferimento alla problematica bifosfonati/terapie odontoiatriche/osteonecrosi dei mascellari. Si ritiene obbligo del prescrittore (oncologo, fisiatra, internista, ortopedico, medico di base e quant'altro) informare preventivamente il paziente della sussistenza del rischio, delle eventuali valutazioni del rapporto costi/benefici, delle possibilità e delle valenze preventive e profilattiche. È obbligo dell'odontoiatra

e/o del chirurgo orale progettare e condividere scelte terapeutiche cruente con il paziente sulla base delle più recenti evidenze cliniche e della necessità di approntare ragionate e convalidate procedure profilattiche [33-39].

Importanti elementi di censura e di responsabilità sono l'assenza e/o l'acquisizione di errate o incomplete note anamnestiche, malamente giustificate dai reciproci "non ha chiesto"/"non ha detto", anche laddove risultino relative a sostanze "naturali", "omeopatiche" e perfino ad "alimenti". Non rara risulta, infatti, "l'autoprescrizione" di farmaci e sostanze da parte dei pazienti sulla base di valutazioni personali o libere interpretazioni di nozioni generiche o di consigli di amici/conoscenti. L'omeopatia non può essere esclusa "dalle professioni mediche" né può essere ignorata dalla "medicina, per così dire ufficiale" [44].

11. I RISCHI DEL NATURALE

La crescente diffusione delle cosiddette medicine naturali e in particolare dei prodotti di erboristeria, sulla cui assunzione spesso medici e odontoiatri non indagano in fase anamnestica e che i pazienti omettono di comunicare, rappresenta di fatto un reale problema. Estremamente pericolosa è l'idea che i "prodotti naturali", le "erbe" e gli "integratori alimentari" o "complementi alimentari" (ampia categoria di prodotti) per definizione facciano solo bene e non arrechino disturbi o problemi [10-16]. È falsa la credenza che ciò che è naturale non possa nuocere. Esistono, al contrario, innumerevoli effetti indesiderati relativi alla "pianta", alla "sostanza", al prodotto e al paziente [13]. Dovrebbe essere superfluo ricordare che molte sostanze di origine naturale sono potenti veleni e, banalmente, basti

considerare che la “semplice” camomilla può produrre assuefazione o, addirittura, effetti paradossi.

Gli integratori sono sostanze e alimenti naturali atti a completare l'apporto di nutrienti in caso di carenza oppure a migliorare i meccanismi fisiologici (integratori salini, energetici, di amminoacidi, di creatinina, di glutamina, di melatonina) (European Federation of Associations of Health Product Manufacturers, EHPM) con funzione anche salutistica (estratti vegetali). In questo senso anche l'acqua da bere, che favorisce molte funzionalità metaboliche, rientra in tale categoria di sostanze.

L'uso secolare di erbe e derivati più o meno purificati e miscelati non è di per sé sinonimo di efficacia e sicurezza, tanto meno presenta le caratteristiche di semplice placebo ed esiste un serio rischio di interazione con farmaci e altri fitoterapici [13]. Reazioni avverse possono svilupparsi anche a causa di contaminazioni, con rilievo di sostanze tossiche o di fitocomplessi anche in relazione al ciclo produttivo e di raccolta della “pianta”, all'utilizzo di concimi e fertilizzanti in fase di produzione e coltura (tipico esempio: il lattice), al grado di purezza del principio attivo ecc. [13]. Non è mai escluso, poi, il rischio di sofisticazioni, di variabilità di titolazione dei principi attivi o di assenza di adeguati e corretti controlli in fase di produzione, stoccaggio e vendita del prodotto (contrariamente ai “farmaci”, prodotti di sintesi, per i quali sussiste una maggiore attenzione alle norme di riferimento).

I prodotti di erboristeria non sono soggetti a valutazione delle evidenze scientifiche o all'approvazione di organismi regolatori come la FDA, l'EMA o altre organizzazioni nazionali [13], anche se esiste da tempo un'ampia serie di decreti e nor-

native di riferimento che ne dovrebbero regolare la produzione, il confezionamento, la composizione, l'etichettatura, la pubblicità ecc. Solo per citarne alcuni: i DDMM Ministero della Salute 23 febbraio 2006, 28 febbraio 2006, 26 marzo 2006, 4 maggio 2006, 21 aprile 2006, 31 luglio 2007, 3 maggio 2007, 9 luglio 2012; i provvedimenti dello stesso Ministero in data 26 gennaio 2006, 16 marzo 2006, 15 febbraio 2007; la circolare 18 luglio 2002 n. 3; le linee guida; le Direttive Europee 2002/46/CE, 2004/6/CE, 1170/2009/CE; i Regolamenti CE 1924/2006 del 20 dicembre 2006, 1137/2008, 1129/2011, fino al DM 27 marzo 2014 che modifica il precedente del 9 marzo 2012 e contiene anche la lista BelFrIt (così chiamata perché messa a punto da Belgio, Francia e Italia) che diventerà l'elenco unico delle piante utilizzabili. Tali riferimenti normativi al momento in Italia trovano, di fatto, un'applicazione meno cogente che per i farmaci [13].

Le norme che regolano l'etichettatura impediscono di attribuire agli integratori alimentari proprietà terapeutiche, capacità di prevenzione o cura delle malattie umane. Parimenti risultano di norma carenti, insufficienti, incomplete o inesistenti le informazioni sull'etichetta: non è casuale il mancato riferimento alla “scheda tecnica”, in considerazione che molti prodotti sono di fatto commercializzati in erboristeria o talora addirittura su banchetti da mercato (molto di moda oggi iperico, ginkgo e ginseng).

Particolarmente delicate al riguardo sono le problematiche relative all'utilizzo di tali sostanze in gravidanza e nella prima infanzia, alla possibilità di effetti cosiddetti “indesiderati” e di interazioni con alimenti o medicinali [1-4,13]. Molti di questi prodotti, impiegati di frequente dalle gestanti (nella convinzione che

non arrechino danni al feto o che facciano meno male dei prodotti di sintesi) per ridurre il senso di nausea, la stipsi o l'insonnia, oltre che i dolori alla schiena o le infezioni delle vie urinarie, sono in grado di attraversare la barriera placentare e/o di aumentare la contrattilità uterina [4,13]. Per esempio la propoli e gli alcaloidi pirrolizidinici (presenti in *Orchidiaceae*, *Boraginaceae*, *Asteraceae* e *Fabaceae*) sono controindicati in gravidanza, hanno tossicità cronica (per esempio utilizzo quotidiano di miele o latte contaminato) e sono mutageni [10-13]. Sempre gli alcaloidi sono epatotossici e possono provocare alcune forme di cirrosi [13].

È opportuno ricordare che tra i prodotti naturali di più comune impiego vi sono: l'artiglio del diavolo (*Harpagophytum procumbens*), che irrita la mucosa gastrica e provoca nausea; il già citato iperico o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) molto utilizzato per il trattamento della depressione, che causa fotosensibilizzazione, nausea, vomito, rash, astenia e irrequietezza, con effetti sui neurotrasmettitori cerebrali; l'efedra (*Ephedra* spp.) che determina ipertensione ed è nefrotossica [13]. Esistono casi documentati di reazioni anafilattiche alla “pappa reale” o di ipertiroidismo da assunzione di erbe marine e/o di epatotossicità e carcinogenicità di altri prodotti naturali [13,14,17,18,27,31,32,43]. Da rilevare poi che la somministrazione orale mediante gocce o compresse di fluoro, oligoelemento da decenni utilizzato con successo per la profilassi della carie dentale, ha trovato precise indicazioni a livello nazionale [45,46] e internazionale (Environment Protection Authority, EPA) in relazione al rischio concreto di sovradosaggio anche in funzione delle mutate abitudini di vita dei soggetti da

trattare (gomme da masticare, bevande arricchite di fluoro ecc.) [45].

Il meliloto (*Melilotus officinalis*) sedativo, la tintura madre di aglio (*Allium sativum*) e il ginkgo (*Ginkgo biloba*) agiscono sulla coagulazione e/o aggregazione piastrinica e non devono essere utilizzati da soggetti con difetti della coagulazione o in associazione con acido acetilsalicilico, warfarina, insulina o ticlopidina [13]. La loro assunzione ha rilevanza anche in corso di attività odontoiatrica. Di recente a un odontoiatra è stata contestata la comparsa di un'emorragia retrobulbare a seguito di estrazione dentaria in una paziente anziana di cui si ignorava l'assunzione di ginkgo. Gli alimenti ricchi di vitamina K (per esempio pesce, basilico, salvia, prezzemolo, spinaci, barbabietole) dovrebbero essere limitati in caso di assunzione di anticoagulanti, così come i prodotti caseari in caso di assunzione di antimicotici (aumentano l'assorbimento del farmaco).

Tisane diuretiche assunte a scopo dimagrante possono creare turbe elettrolitiche.

Il ginseng (*Panax ginseng*) e la guaranà (*Paullinia cupana*) hanno un effetto antagonista all'azione di alcuni ansiolitici [13]. Sono noti prodotti naturali in grado di ridurre alcuni effetti collaterali dei prodotti di sintesi, modificandone la biodisponibilità, l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione [13]. La liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*), spesso consumata da chi cerca di smettere di fumare, ha effetti ipertensivi e notoriamente provoca antipatiche pigmentazioni sui denti [13]. Tutti questi effetti e aspetti non possono e non devono essere ignorati dal clinico, che potrebbe addirittura modulare la propria attività e le proprie prescrizioni in relazione all'assunzione di tali sostanze. Per esempio i già citati 200 mL/die

di succo di pompelmo, interferendo con il metabolismo di molti farmaci assunti per via orale (attraverso l'inibizione del citocromo P450, sistema enzimatico epatico e intestinale), aumentano la concentrazione plasmatica di carbamazepina, triazolam, simvastatina, lovastatina, chinidina, atorvastatina, ciclosporina, terfenadina, ma probabilmente anche di chinino, diazepam e saquinavir. Dosi superiori (1,5 L/die) potrebbero inibire sistemi enzimatici epatici e interferire anche con farmaci assunti per via parenterale [10,13,14,16-18].

Gran parte della letteratura scientifica fa riferimento a studi di farmacocinetica e farmacodinamica condotti su prodotti di sintesi, che di rado offrono risposte a quesiti relativi ai "prodotti naturali" [13]. Il capitolo delle interazioni tra farmaci rappresenta uno dei settori più complessi della farmacologia e della medicina, peraltro in continua evoluzione in relazione al crescente numero di sostanze immesse nel mercato e all'inevitabile comparsa di "nuove interazioni", che non necessariamente comportano effetti negativi [13,14,16-18]. Non risultano, tuttavia, escluse problematiche pratiche in corso di somministrazione [13,14,16-18].

Lo scenario si complica, quindi, in relazione al crescente ricorso alle medicine alternative e ai prodotti a base di erbe, in relazione alle scarse informazioni e conoscenze in materia di interazioni con i farmaci tradizionali [10,13,14,16-18]. È indispensabile, pertanto, possedere maggiori informazioni possibile riguardo alle sostanze assunte dai pazienti e, all'occorrenza, consultare l'omeopata prescrittore e/o documentarsi per quanto possibile sul prodotto assunto. A titolo di consiglio pratico, tale attività dovrebbe essere annotata in cartella e/o nel diario clinico, in associazione, se ritenuto necessario o uti-

le, con una firma del paziente che attesti la condivisione delle scelte terapeutiche conseguenti. Si ribadisce, tuttavia, come tali condivisioni di intenti non autorizzino a condotte imperite, imprudenti o non diligenti, non giustifichino gli errori, non deresponsabilizzino il professionista e non l'autorizzino a non avere o ricercare specifiche conoscenze.

12. SCELTA DEL FARMACO NELLA VALUTAZIONE DELLA COLPA MEDICA/ ODONTOIATRICA

Nell'ambito della valutazione della colpa medica e/o odontoiatrica iniziano a delinearsi profili di colpa legati a obblighi solo apparentemente accessori, quali le indicazioni specifiche/assolute/di opportunità al trattamento, il controllo in fase di trattamento, la gestione dell'evento avverso, l'informativa offerta al paziente e il relativo consenso prestatato dallo stesso. Condizioni parafisiologiche quali gravidanza, età pediatrica o geriatrica e la sussistenza di specifici stati patologici comportano una più attenta valutazione delle prescrizioni terapeutiche e della somministrazione di farmaci, legate, di frequente, alla conoscenza/consultazione delle evidenze scientifico-cliniche (indicazioni AIFA). Particolarmente grave risulterebbe, in tali circostanze, l'omissione della relativa annotazione in cartella o sul diario clinico.

13. IL POTERE DI SCELTA

Il rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia [29], elaborato annualmente dal Ministero della Salute e delle Politiche Sociali e dagli omonimi assessorati provinciali e regionali, fornisce ai sanitari strumenti conoscitivi utili per migliora-

re l'appropriatezza d'uso e identificare le aree di variabilità, attraverso l'elaborazione di specifici indicatori. Tali indicatori hanno di frequente una valenza strettamente economica e politica (contenimento della spesa pubblica), ma promuovono una maggiore appropriatezza nell'utilizzo del farmaco. Il potere discrezionale della scelta della cura, tuttavia, spetta solo al medico o all'odontoiatra. Il farmacista può controllare che le eventuali prescrizioni risultino formalmente corrette, senza poter individuare o indicare il farmaco, i tempi, le modalità e la quantità di somministrazione. Qualora la ricetta dovesse risultare formalmente imperfetta deve rifiutare la vendita o la consegna del farmaco, fatta salva un'indiscutibile individuazione della sostanza farmacologica, delle indicazioni e delle modalità di somministrazione. Particolarmente grave risulterebbe una prescrizione illeggibile o poco chiara per erronee abitudini ortografiche del sanitario. Fonte di responsabilità è, infine, la conservazione e/o, ancor peggio, l'impiego di farmaci "guasti" o "scaduti" o tecnicamente "imperfetti", anche se non tossici o pericolosi, ma semplicemente inefficaci in maniera totale o parziale. L'art. 443 cp ne stabilisce una presunzione *iuris et de iure* di pericolosità.

14. CONCLUSIONI

Il dovere etico, deontologico e normativo (DL n. 502 del 30 dicembre 1992, artt. 16bis e 16ter) di aggiornarsi in materia di recenti acquisizioni medico-scientifiche e prove di evidenza, associato a una perita, prudente e diligente attività clinico-diagnostica, riduce il rischio di effetti indesiderati ed eventi avversi anche in materia di prescrizione e somministrazione di farmaci.

Maggiore è la conoscenza del farmaco o del dispositivo medico e delle disposizioni di legge, minori sono le problematiche legate alla responsabilità medico-odontoiatrica, unitamente, peraltro, a una maggiore efficacia del trattamento clinico e del medicamento.

L'adeguatezza della prescrizione farmacologica associata a un'opportuna considerazione dello stato clinico del paziente porta a concludere che si potranno avere tanto meno problemi clinici e medico-legali quanto più si conoscono i farmaci e le disposizioni legislative. Maggiore ne risulterà, inoltre, l'efficacia.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il professor Fabrizio De Ponti (Università degli Studi di Bologna) per aver rivisto la bozza del manoscritto.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti per il presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. **Moyer VA (ed).** Evidence-based Pediatrics and Child Health. 2nd Ed. London: BMJ Books, 2004.
2. **Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute.** Pensiamo alla salute: 20 regole per un uso corretto dei farmaci. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2005.
3. **Memo M, De Ponti F, Eandi M.** Farmacologia generale e applicata. Bologna: Monduzzi, 2008.
4. **Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
5. **Mckatly G, Watters MR.** Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oxford: Wiley-Blackwell, BMJ Books, 2013.
6. **Annunziato L, Di Renzo G.** Trattato di farmacologia. Vol. I. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2013.
7. **Annunziato L, Di Renzo G.** Trattato di farmacologia. Vol. II. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2013.
8. **Bartoccioni F, Bartoccioni S.** Terapia. Roma: La Treggia, 2013.

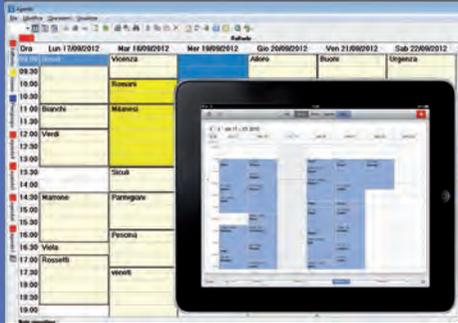
9. **AA.VV.** L'informatore farmaceutico 2013. Medicinali. Milano: EDRA, 2013.
10. **Fulgraff G, Palm D.** Farmacologia clinica e terapia medica. Roma: EMSI, 1991.
11. **Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A.** Farmacologia medica. II Ed. Padova: Piccin, 1986.
12. **FNOMCeO.** Codice di deontologia medica. 2014. www.fnomceo.it
13. **Garattini S, Nobili A.** Interazioni tra farmaci. Una valutazione della loro rilevanza clinica. Pavia: Selecta Medica, 2009.
14. **Aronson JK (ed).** Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th Ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
15. **Bettoni R.** Fentanyl trasdermico in reumatologia: efficacia e sicurezza a due anni nel trattamento del dolore cronico. *Recenti Progressi in Medicina* 2006;97(6):308-10.
16. **Baxter K (ed).** Stockley's Drug Interaction. 8th Ed. London: Pharmaceutical Press, 2007.
17. **Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL.** Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997;25:1289-97.
18. **Caputi AP, De Ponti F, Pagliaro L.** Reazioni avverse a farmaci. Sospetto e diagnosi. Milano: Raffaello Cortina, 2009.
19. **AIFA.** Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR). www.agenzia-farmaco.gov
20. **Umani Ronchi G.** Medicina legale in odontostomatologia. Roma: Edi-Lombardo, 1993.
21. **Ministero della Salute.** Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini. www.farmacovigilanza.org
22. **Macchiarelli L, Arbarello P, Cave Bondi G, Di Luca NM, Feola T.** Compendio di medicina legale. Torino: Minerva Medica, 2002.
23. **Puccini C.** Istituzioni di medicina legale. VI Ed. Rozzano, MI: Casa Editrice Ambrosiana, 2003.
24. **De Leo D, Orrico M.** Medicina legale e delle assicurazioni in odontoiatria e protesi dentaria. Verona: Cortina, 2005.
25. **Norelli GA, Buccelli C, Fineschi V.** Medicina legale e delle assicurazioni. Padova: Piccin, 2009.
26. **Norelli GA, Pinchi V, Scarpelli M, Borioli A, Garatti S, Pradella F.** Odontologia forense. Guida alla valutazione del danno odontoiatrico. Padova: Piccin, 2010.
27. **Dui P.** Prescrizione dei farmaci, disciplina e responsabilità. *Giornale della Previdenza* 2011;7:63.
28. **Merrills J, Fisher J.** Pharmacy Law and Practice. 5th Ed. Oxford: Blackwell, 2013.
29. **Gruppo di Lavoro OsMed.** L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico, 2012.

Horizon Blue

Cartella Clinica Odontoiatrica



Agenda multipoltrona sincronizzabile su Ipad e Tablet



Supporto ClniCloud

App per la fidelizzazione dei pazienti

- Cicli di cura con saldo via Paypal
- Appuntamenti e conferma in tempo reale
- Fatture, preventivi e immagini
- Chat, Promozioni e news con notifiche in tempo reale



Demo gratuita scaricabile da
<http://www.caes.it>

- Dui P.** Medico, responsabilità e prescrizioni mediche. *Giornale della Previdenza* 2012;5:70.
- Meyboom RH, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR.** The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf* 2000;23(2):95-9.
- Galli CL, Corsini E, Marinovich M.** *Tossicologia*. Padova: Piccin, 2008.
- AIFA.** Reazioni: Bollettino di Farmacovigilanza 2009;9:1-8. www.agenziafarmaco.gov
- Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.** Raccomandazioni per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati. Raccomandazione n. 10. Settembre 2009. www.salute.gov.it
- AIFA.** Nota informativa importante sull'osteonecrosi della mascella in pazienti oncologici trattati con sunitinib (Sutent) e concomitante o precedente uso di bifosfonati. Dicembre 2010. www.agenziafarmaco.gov
- European Medicines Agency.** Rare fratture atipiche del femore: un effetto di classe. Revisione di sicurezza della classe dei bifosfonati riguardo al rischio di fratture atipiche. Comunicato stampa 15 aprile 2011. www.agenziafarmaco.gov.it
- Wysowski DK.** More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *NEJM* 2009;360:1789-92.
- Wysowski DK.** Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *NEJM* 2009;360:89-90.
- Inderjeeth CA.** Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old: review of the evidence. *Bone* 2009;44:744-51.
- Anastasi G, Cutroneo G, Siniscalchi E, De Ponte SF, Oteri G, Isola G, et al.** Osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati: guida alla gestione clinica. *Corriere Medico Odontoiatria* 2010 gennaio-febbraio:38-49.
- Leghissa GC, Briata B, Demarosi F.** Chirurgia orale nei pazienti in terapia con bifosfonati orali. *Dental Clinics* 2010;IV(4):31-5.
- Donati D, Lorenzini G, Viviano F, Vinci D, Di Vece L, Picciotti M, et al.** Clorexidina e bifosfonati in pazienti oncologici. *Dental Clinics* 2012;VI(1):31-9.
- Rini MS, Borea G.** Farmaci in odontoiatria: responsabilità e problematiche medicolegali. *Bollettino Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Modena* 2010;LIX(1):13-4.
- Fulgraff G.** Assessment of risk and risk communication in environmental medicine. *Gesundheitswesen* 1998;60(Suppl 1):S4-10.
- World Health Organization.** "Natural" medicines: a Pandora's box. *WHO Drug Information* 1995;9:147-9.
- Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.** Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva. 2009. www.salute.gov.it