

## 12. IL REPERIMENTO DELLE INFORMAZIONI

Il caso della talidomide (Dally 1998, Horton 2001) ha pesantemente condizionato la prescrizione di farmaci in gravidanza, lasciando in eredità un atteggiamento definito nichilismo terapeutico. Il consiglio – che molti professionisti danno alle donne che assistono – di astenersi dalla assunzione di farmaci in gravidanza può, in alcuni casi, danneggiare il feto invece di proteggerlo (Anonymous 1998, ACOG 2001).

I professionisti hanno quindi bisogno di informazioni sulle quali fondare le loro prescrizioni, preferibilmente in formato agile, facilmente comprensibili, rintracciabili in modo semplice e immediatamente disponibili (Doering et al 2002).

La medicina fondata su prove di efficacia privilegia, quando è disponibile, la sintesi sistematica e strutturata delle prove, come le revisioni sistematiche e le pubblicazioni secondarie (ACP Journal Club, Evidence-based Medicine o i POEMs), che non contengono articoli originali, ma valutano, selezionano e sintetizzano per i clinici la letteratura. Questo modello di trasferimento dei risultati della ricerca – che definisce l'utilità dell'informazione a partire dalla sua rilevanza nella pratica quotidiana, dalla validità e dal tempo richiesto per essere ottenuta (Grandage et al 2002) – trova tuttavia difficoltà di applicazione nel campo della prescrizione in gravidanza. Oltre a ragioni etiche e limitazioni legali, è improbabile condurre studi clinici controllati con una potenza sufficiente a riconoscere l'effetto teratogeno di un farmaco. Se l'incidenza di uno specifico difetto fetale è 1 ogni 1000 nati, per dimostrare che l'assunzione di un determinato farmaco raddoppia il rischio di quello stesso difetto (2 ogni 1000 nati) sarebbe necessario uno studio clinico controllato randomizzato in doppio cieco con oltre 20 000 donne nel gruppo di trattamento e altrettante nel gruppo di controllo (Mitchell 2000). La valutazione del rischio è quindi quasi sempre fondata su altri tipi di studio: segnalazione di casi, studi di casistica e studi epidemiologici. Le inferenze che è possibile trarre dalla segnalazione di casi sono molto limitate, pur avendo le segnalazioni contribuito a identificare circa i due terzi dei 29 farmaci o gruppi di farmaci attualmente classificati come teratogeni umani. Raramente è possibile ricavare prospetticamente una quantità sufficiente di dati per identificare un incremento nel tasso di eventi avversi e, quindi, gli studi formali necessari per verificare l'ipotesi di una associazione fra farmaco e danno fetale, generata dalla segnalazione di casi o da studi di casistica, sono quasi sempre studi caso-controllo o studi di coorte.

Alle caratteristiche degli studi disponibili sono legate ulteriori criticità, come la difficoltà di determinare il preciso livello di rischio o di sicurezza di un determinato farmaco e, ancora più, quale livello di rischio è accettabile (Doering et al 2002).

## Dove reperire le informazioni

### **I foglietti illustrativi dei farmaci**

Le informazioni comunemente contenute nei foglietti illustrativi che corredano le confezioni dei farmaci – prodotte per rispettare dei requisiti normativi e, verosimilmente, per proteggere il produttore da possibili contenziosi – sono in massima parte di scarsa utilità per i professionisti.

### **I libri**

I libri a stampa rappresentano una fonte potenzialmente esaustiva e a portata di mano, ma richiedono spesso molto tempo per essere preparati e pubblicati e, quindi, possono contenere informazioni incomplete o datate e non possono essere facilmente aggiornati. Inoltre, i libri vengono molto raramente sottoposti a una revisione fra pari e, come risultato, possono contenere errori o riflettere opinioni personali piuttosto che rigorose valutazioni di prove di efficacia (Einarson 2001).

La prescrizione in gravidanza è affrontata nel *British National Formulary*, pubblicato congiuntamente da British Medical Association e Royal Pharmaceutical Society del Regno Unito, che viene regolarmente aggiornato due volte l'anno. Le indicazioni terapeutiche che vi sono contenute riflettono, dove possibile, una valutazione critica delle prove di efficacia e sono coerenti con le raccomandazioni contenute in linee guida fondate sulle prove.

*Breastfeeding and maternal medication* è il testo integrale gratuito della guida sulla compatibilità con l'allattamento dei farmaci ritenuti essenziali, prodotta congiuntamente da Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e da UNICEF.

#### **BRITISH NATIONAL FORMULARY**

<http://bnf.org/>

È l'edizione originale, disponibile gratuitamente in linea, della Guida all'uso dei farmaci, edita e distribuita in Italia dal Ministero della salute.

- Il testo è organizzato in 15 capitoli, suddivisi in base al distretto anatomico o alla condizione clinica. La prescrizione in gravidanza è affrontata in appendice (accessibile attraverso il pulsante *Pregnancy*), dove vengono indicati sicurezza o rischio di ogni farmaco.

**UNICEF, World Health Organization. BREASTFEEDING AND MATERNAL MEDICATION. Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs. Geneva, CH: World Health Organization; 2003**

[http://www.who.int/child-adolescent-health/New\\_Publications/NUTRITION/BF\\_Maternal\\_Medication.pdf](http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/NUTRITION/BF_Maternal_Medication.pdf)

- I farmaci sono suddivisi in cinque classi:
  1. Compatibili con l'allattamento al seno

2. *Compatibili con l'allattamento al seno. Sorvegliare il bambino per i possibili effetti collaterali*
3. *Da evitare, se possibile. Sorvegliare il bambino per i possibili effetti collaterali*
4. *Da evitare, se possibile. Può inibire la lattazione*
5. *Da evitare*

**Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SY. DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION: A REFERENCE GUIDE TO FETAL MONITORING. 6th ed. Baltimore, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002**

Versione online a pagamento attraverso il sito: [www.ovid.com](http://www.ovid.com)

- *È giudicato il testo di riferimento per la prescrizione di farmaci in gravidanza e durante l'allattamento, offrendo una informazione pratica e aggiornata su oltre 800 farmaci.*

### **Le riviste biomediche**

Agli articoli pubblicati sulle riviste biomediche dopo un processo di revisione fra pari viene comunemente attribuito un ruolo chiave nella raccolta, diffusione e aggiornamento della informazione. In realtà, l'accesso diretto dei professionisti alle fonti, attraverso la revisione della letteratura, è un processo che richiede tempo, denaro e probabilmente competenze nella ricerca e nella valutazione critica dell'informazione (Ely et al 2002). Una consultazione diretta della letteratura deve inoltre tenere conto del *publication bias*: una distorsione delle conoscenze conseguente al fatto che gli studi negativi, in cui viene dimostrata l'assenza di un aumento del rischio riproduttivo associato all'assunzione di un farmaco, hanno difficoltà ad essere pubblicati e l'accesso a questa informazione può essere impossibile (Doering et al 2002).

Una volta formulato il quesito, per identificare gli studi rilevanti si interrogano le banche dati. Oltre a MEDLINE/PubMed, una banca dati utile nella prescrizione in gravidanza è DART®/ETIC.

#### **MEDLINE/PubMed**

**<http://www.pubmed.gov>**

È la banca dati bibliografica gratuita dell'agenzia governativa degli Stati Uniti National Library of Medicine. Contiene attualmente circa 14 milioni di citazioni di articoli scientifici pubblicati dal 1950 ad oggi e viene aggiornata quotidianamente.

- *Permette di recuperare una grande quantità di studi pubblicati. Può essere interrogata con ricerca libera o attraverso parole chiave utilizzando i termini MeSH. È possibile accedere a MEDLINE con una strategia di ricerca predefinita attraverso i siti [www.perinatology.com](http://www.perinatology.com) e MedlinePlus, rispettivamente in ambito farmacologico e delle malformazioni congenite.*

**DART®/ETIC – Developmental and Reproductive Toxicology/  
Environmental Teratology Information Center Database**  
<http://toxnet.nlm.nih.gov>

La banca dati bibliografica prodotta dalle agenzie governative US Environmental Protection Agency, National Institute of Environmental Health Sciences, National Center for Toxicological Research of the Food and Drug Administration copre i settori della teratologia e altri aspetti legati alla tossicologia riproduttiva e dello sviluppo. Contiene più di 100 000 citazioni pubblicate dal 1965.

• *È consultabile gratuitamente, attraverso il Toxicology Data Network (TOXNET®). Vi si può accedere attraverso il pulsante DART®/ETIC nel menu di sinistra. Consente di recuperare pubblicazioni selezionate di teratologia e tossicologia. Può essere interrogata tramite il nome commerciale del farmaco o il principio attivo.*

Le revisioni sistematiche comprendono tutti gli studi condotti su un determinato trattamento e, quando disponibili, offrono una affidabile sintesi delle conoscenze sui rischi e benefici di un farmaco. I risultati di studi diversi condotti sullo stesso argomento possono anche essere combinati fra di loro, in una stima quantitativa complessiva (metanalisi) dell'effetto di un farmaco. Poiché la maggior parte degli studi di teratologia sono di dimensioni limitate, le metanalisi che combinano i risultati di studi di uguale disegno vengono sempre più frequentemente utilizzate per quantificare i rischi potenziali (Addis et al 2001). Le oltre trenta metanalisi di studi disponibili sugli effetti teratogenici di alcuni farmaci (ad esempio: aspirina, cumarinici, inibitori di pompa protonica, carbamazepina, formaldeide, cocaina, ciclosporina, beta-bloccanti, corticosteroidi, fluoxetina) offrono al professionista la possibilità di accedere ad un dato unico e conclusivo, ricavato dall'analisi di studi che singolarmente possono avere prodotto risultati discordanti o le cui dimensioni non sono sufficienti per produrre risultati. Per circoscrivere alle revisioni sistematiche la ricerca in MEDLINE può essere utilizzato il limite *Meta-Analysis* come *Publication Type*. La *Cochrane Library* è la principale raccolta di revisioni sistematiche, ma contiene quasi esclusivamente revisioni sistematiche di studi clinici controllati randomizzati che, come abbiamo veduto, sono raramente disponibili in teratologia. Una banca dati utile e gratuita è DARE, prodotta e mantenuta dal Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York (UK).

**DARE – Database of Abstracts of Reviews of Effects**  
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm>

• *Sintetizza in forma strutturata e valuta metodologicamente revisioni sistematiche pubblicate in letteratura.*

## Internet

Benché la rete costituisca una fonte di informazione facilmente accessibile per il clinico, solo una minoranza di professionisti la utilizza per recuperare informazioni teratologiche (Einarson et al 2004). La criticità legata alla consultazione della rete discende principalmente dalla difficoltà a identificare la fonte informativa utile e dalla difficoltà a valutarne la qualità. Benché le iniziative siano numerose (Risk et al 2001), non disponiamo di strumenti validati di misurazione della qualità dei siti che forniscono informazioni sulla salute (Gagliardi et al 2002); neppure la trasparenza sulle fonti e sugli aggiornamenti e la classificazione gerarchica delle prove di efficacia (Kunst et al 2002) o l'affiliazione pubblica del sito (Jørgensen et al 2004) rappresentano di per sé una garanzia di qualità.

In ambito teratologico, documenti di agenzie pubbliche di salute o siti web possono trasferire l'informazione attraverso una categorizzazione del rischio, ad esempio in classi definite sulla base della disponibilità di studi su animali e nell'uomo (Meadows 2001) o sulla frequenza di utilizzo del farmaco da parte di donne in gravidanza dove non sono disponibili studi formali (Kungsbacka 1993). Questa informazione viene giudicata insufficiente per poter prendere decisioni informate sulla prescrizione in gravidanza o su come rispondere a una involontaria esposizione fetale. Un ulteriore nodo problematico è rappresentato dalla incoerenza fra classificazioni elaborate da agenzie diverse. Chi le consulta deve inoltre valutare i differenti tipi di rischio associati all'uso di ciascun farmaco in gravidanza e considerare che gli effetti teratogeni e fetotossici sono generalmente dose-dipendenti e legati al periodo di assunzione, elementi che le diverse classificazioni, nello sforzo di facilitare e semplificare la lettura, non sempre rendono trasparenti (Addis et al 2001).

Sulla scorta di queste considerazioni, proponiamo come strumento di lavoro nove siti, identificati al termine di un processo di interrogazione di motori di ricerca, consultazione di siti indicati da altri siti e dopo una valutazione della validità e della rilevanza delle informazioni contenute.

### Siti a libero accesso

#### PERINATOLOGY.COM

<http://www.perinatology.com>

È un portale sulla perinatologia.

- La sezione *Exposures*, nel menu di sinistra, fornisce informazioni sul rischio associato alla esposizione ad agenti fisici, chimici, infettivi e a farmaci. Per i farmaci, di ogni principio attivo viene riportata la classificazione di Food and Drug Administration (FDA). Il sito ha predisposto una strategia predefinita di ricerca per MEDLINE, che si può lanciare automaticamente dal pulsante *SEARCH LITERATURE* presente alla fine di ogni scheda.

**ENTIS – European Network on Teratology Information Services**

<http://www.entisorg.com/>

Rete europea di servizi di informazione teratologica (TIS).

- *Oltre al catalogo (citazioni in ordine alfabetico per autore) delle pubblicazioni prodotte dai vari centri, attraverso il pulsante MEMBERS della prima pagina, consultando la cartina interattiva, si accede all'elenco dei quattro TIS italiani (con le relative schede informative) che aderiscono alla rete.*

**OTIS – Organization on Teratology Information Services**

<http://www.otispregnancy.org/index.html>

Organizzazione internazionale (US e Canada) che offre una serie di risorse multidisciplinari sugli agenti teratogeni.

- *Attraverso il pulsante FACT SHEETS è possibile accedere a fogli di informazione per i cittadini, ognuno dei quali illustra gli effetti teratogeni di un composto farmaceutico, di un vaccino o di una medicina non convenzionale.*

**ICBD – International Centre for Birth Defects**

<http://www.icbd.org/icbd.htm>

È il centro di coordinamento, con sede a Roma, di International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), una organizzazione non governativa che, in relazione ufficiale con l'Organizzazione mondiale della sanità, raccoglie i programmi mondiali di monitoraggio di 39 malformazioni.

- *Il sito contiene una guida ai siti web che forniscono informazioni essenziali sulle principali anomalie congenite. Di tutti quelli disponibili in rete, dopo una rigorosa analisi, sono stati selezionati per ogni malformazione i 3-4 siti maggiormente rilevanti per contenuto scientifico e informativo.*

**MARCH OF DIMES**

<http://www.marchofdimes.com/home.asp>

Sorto dalla organizzazione di lotta alla poliomielite fondata nel 1938, il sito ospita attualmente informazioni suddivise in due sezioni distinte, una per i professionisti (Professional & Researchers) e l'altra per i cittadini (Pregnancy & Newborn).

- *La ricerca può essere attivata attraverso il pulsante SEARCH o la funzione BROWSE by TOPICS, all'interno della sezione Professional & Researchers. Per ciascun argomento viene fornita una scheda riassuntiva con bibliografia e data di aggiornamento.*

**MEDLINEplus – Birth Defects**

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/birthdefects.html>

È la sezione dedicata alle anomalie congenite del portale della National Library of Medicine rivolto ai cittadini.

- *Consente di accedere da un unico punto a risorse informative diverse, suddivise per categoria: generali, clinical trials, diagnosi/sintomi, prevenzione/screening, condizioni specifiche, trattamento, organizzazioni, dati statistici.*

*Il sito mette a disposizione una strategia predefinita, che ricerca gli articoli apparsi negli ultimi 150 giorni, attraverso Search MEDLINE for recent research articles on.*

*Altre pagine del sito che trattano argomenti correlati si possono raggiungere da You may also be interested in these MEDLINEplus related pages.*

**Banche dati a pagamento****EMBASE**

<http://www.embase.com>

Banca dati bibliografica prodotta dalla casa editrice Elsevier, contiene più di 9 milioni di record di articoli pubblicati in oltre 4000 riviste, prevalentemente europee, dal 1974; viene aggiornata settimanalmente.

- *Prevalentemente orientata alla farmacologia e alla tossicologia, comprende molte riviste non indicizzate in MEDLINE.*

**REPROTOX®**

<http://reprotox.org>

Prodotta da Reproductive Toxicology Center (RTC) di Washington, offre informazione completa e aggiornata sugli effetti riproduttivi (inclusi fertilità e allattamento) della prescrizione farmaceutica, dell'utilizzo di prodotti acquistabili senza ricetta medica, di sostanze d'abuso, di prodotti chimici e inquinanti ambientali

- *Consente di recuperare gli studi pubblicati limitatamente al settore della teratologia e tossicologia. Inoltre l'utente può richiedere informazioni su nuovi farmaci e inviare commenti o suggerimenti direttamente allo staff di RTC.*

**TERIS – Teratogen Information System**

<http://depts.washington.edu/terisweb/teris/index.html>

Richiede una sottoscrizione che consente l'accesso anche a Shepard's Catalog of Teratogenic Agents, con informazioni su oltre .393 agenti teratogeni.

- *Permette di consultare schede su più di .000 agenti teratogeni. Per ogni farmaco è disponibile una scheda che sintetizza i risultati degli studi pubblicati.*

### **Servizi di informazione teratologica**

Come conseguenza della limitata disponibilità di conoscenze sul rischio teratogeno dei farmaci, per rispondere alla richiesta di informazioni sono sorti in diversi paesi servizi di consulenza, convenzionalmente definiti *Teratology Information Services* (TIS), in cui operano équipes multidisciplinari in grado di accedere a tutte le fonti rilevanti di dati. A questi servizi, che operano prevalentemente sul modello domanda/risposta e possono essere interpellati per telefono, possono in genere rivolgersi sia i professionisti che le donne (Addis et al 2001).

Esiste una rete europea di TIS (Clementi et al 2002); in Italia, i servizi ai quali è possibile rivolgersi sono, per l'assunzione di farmaci in gravidanza:

- Centro antiveleni degli Ospedali Riuniti di Bergamo, tel. 800883300, attivo 24 ore;
- Tossicologia Perinatale della Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze, tel. 055.4277731, attivo lunedì ore 14.00-16.00; mercoledì e venerdì ore 10.00-12.00;
- Telefono Rosso del Policlinico Universitario A Gemelli di Roma, tel. 3050077, attivo da lunedì a venerdì ore 9.00-13.00 e 14.00-16.00.

Per l'assunzione di farmaci in allattamento: Centro regionale di informazione sui farmaci in allattamento e in età pediatrica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano, tel. 02.39005070, attivo da lunedì a venerdì, ore 9.30-15.00.

### **Da dove partire**

I quesiti che il professionista si può porre sono molteplici e la ricerca della risposta sarà più o meno efficace in base alla natura e alla formulazione della domanda (Craig et al 2001) e alla risorsa che sceglierà di utilizzare.

Informazioni sugli effetti di un farmaco in gravidanza possono essere raccolte a partire, tra i siti indicati, da [www.perinatology.com](http://www.perinatology.com) o da banche dati bibliografiche, specialistiche e generali.

Per essere aggiornati, ad esempio, sulla assunzione in gravidanza di acido valproico, è possibile consultare per primo [www.perinatology.com](http://www.perinatology.com), che mette a disposizione questa scheda sintetica, documentata e con classificazione FDA:

Valproic acid

CATEGORY: D

Incidence of neural tube defect (spina bifida) after first trimester exposure is approximately 1% [1].

BREAST FEEDING: Compatible With Breastfeeding

NEONATAL SIDE EFFECTS: Hepatitis, hemorrhagic pancreatitis

SEARCH LITERATURE

1.Teratology. ACOG technical bulletin number 236 - April 1997

La necessità di un approfondimento può essere soddisfatta lanciando direttamente dalla scheda, attraverso il pulsante SEARCH LITERATURE, una ricerca su MEDLINE/PubMed, che utilizza la stringa

valproic AND (human breast milk OR lactation OR human pregnancy)

e recupera, quindi, pubblicazioni sull'assunzione del farmaco sia in gravidanza che allattamento. Un'altra possibilità è interrogare direttamente una diversa banca dati, come DART/ETIC o Meline/PubMed. Per una ricerca in MEDLINE/PubMed si può utilizzare la stringa:

valproic acid AND "pregnancy"IMESHI AND ("Teratogens"IMESHI OR "teratology"IMESHI OR "Embryo and Fetal Development/drug effects"IMeSHI OR "Abnormalities, Drug-Induced"IMESHJ OR birth defect\*)

In MEDLINE/PubMed (attraverso i pulsanti *Limits* sulla prima pagina e *Publication Types* sulla successiva) la ricerca può essere ulteriormente circoscritta, scegliendo di recuperare solo le rassegne (*Review*) o le revisioni sistematiche (*Meta-Analysis*).

Per effettuare una ricerca su un diverso composto in gravidanza è possibile utilizzare la stessa stringa sostituendo semplicemente "valproic acid" con il nuovo farmaco/principio attivo.

Per informazioni su di una anomalia congenita il punto di partenza ideale sono i siti specializzati. ICDB, ad esempio, fornisce per le principali malformazioni una scelta – frutto di un lungo processo di identificazione e valutazione – annotata di siti selezionati per il loro contenuto scientifico e informativo e per la loro affidabilità

Per effettuare invece direttamente una ricerca bibliografica, ad esempio, per difetti del tubo neurale (DTN), una strategia in MEDLINE/PubMed è:

"Neural Tube Defects" IMeSHI AND ("Abnormalities, Drug-Induced" IMeSHI OR "Embryo and Fetal Development/drug effects" IMeSHI)

Per condurre una ricerca su di una diversa anomalia congenita è sufficiente utilizzare la stessa stringa sostituendo unicamente "Neural Tube Defects" con il termine MeSH della nuova anomalia.

## Bibliografia

- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (suppl): 177-85.
- Addis A, Bonati M, Schiiler L, et al. Teratogen information services around the world. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology*. Third ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc, 2001; 733-45.
- Addis A, Magrini N, Mastroiacovo P. Drug use in pregnancy [Letter]. *Lancet* 2001; 357: 800.
- Anonymous. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia* 1998; 39: 1226-31.
- Classification of medicinal products for use during pregnancy and lactation: the Swedish system. Kungsbacka, S: LINFO 1993, Drug Information Ltd.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. *Community Genet* 2002; 5: 8-12.
- Craig JC, Irwig LM, Stockler MR. Evidence-based medicine: useful tools for decision making. *Med J Australia* 2001; 174: 248-253. URL: [http://www.mja.com.au/public/issues/174\\_05\\_050301/craig/craig.html](http://www.mja.com.au/public/issues/174_05_050301/craig/craig.html) (ultimo accesso 08.05.04)
- Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 1998; 351: 1197-9.
- Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 333-9.
- Einarson A, Park A, Koren G. How physicians perceive and utilize information from a teratogen information service: The Motherisk Program. *BMC Med Educ* 2004, 4: 6. URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6920/4/6> (ultimo accesso 08.05.04).
- Einarson TR. Evaluating the effects of drugs in pregnancy. In: Koren G, ed. *Maternal-fetal toxicology*. Third ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc 2001; 797-806.
- Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, et al. Obstacles to answering doctors' questions about patient care with evidence: qualitative study. *BMJ* 2002; 324: 710. URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/324/7339/710> (ultimo accesso 08.05.04).
- Gagliardi A, Jadad AR. Examination of instruments used to rate quality of health information on the internet: chronicle of a voyage with an unclear destination. *BMJ* 2002; 324: 569-73. URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/324/7337/569> (ultimo accesso 08.05.04).
- Grandage KK, Slawson DC, Shaughnessy AF. When less is more: a practical approach to searching for evidence-based answers. *J Med Libr Assoc* 2002; 90: 298-304.
- Horton R. Il ritorno del talidomide. *La rivista dei libri* 2001; 7-8: 14-16.
- Kunst H, Groot D, Latthe PM, et al. Accuracy of information on apparently credible web-

sites: survey of five common health topics. *BMJ* 2002; 324: 581-2. URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/324/7337/581> (ultimo accesso 08.05.04).

- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *BMJ* 2004; 328: 148. URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7432/148> (ultimo accesso 08.05.04).
- Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma U.S. Food and Drug Administration. *FDA Consumer magazine* May-June 2001. URL: [http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301\\_preg.html#categories](http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html#categories) (ultimo accesso 08.05.04).
- Mitchell AA. Special considerations in studies of drug-induced birth defects. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Third ed. New York, NY: Wiley, 2000; 749-63.
- Risk A, Dzenowagis J. Review of internet health information quality initiatives. *J Med Internet Res* [serial online] 2001, 3: e28. URL: <http://www.jmir.org/2001/4/e28/index.htm> (ultimo accesso 08.05.04).

