

# Assistenza ostetrica alla gravidanza fisiologica: il modello dell'Istituto Superiore di Sanità

V. Basevi<sup>a</sup>, C. Morciano<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centro di documentazione on line sulla salute perinatale e riproduttiva (SaPeRiDoc), Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), Modena

<sup>b</sup>Istituto Superiore di Sanità (ISS), Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), Roma

## Riassunto

Le linee guida rappresentano uno strumento riconosciuto per migliorare gli esiti dell'assistenza. Processi di adozione e adattamento di linee guida prodotte da altre agenzie di salute possono facilitare la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica. Questo articolo illustra il razionale della produzione di linee guida e le modalità attraverso le quali il *Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)* dell'*Istituto Superiore di Sanità (ISS)* e uno dei suoi centri collaborativi, il *Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS)*, hanno condotto un processo di adozione e adattamento di raccomandazioni fondate su prove di efficacia per l'assistenza alla gravidanza fisiologica.

## Summary

**Evidence-based recommendations for physiological pregnancy care: the Istituto Superiore di Sanità (ISS) model**

Clinical practice guidelines represent an established tool for improving the outcome of care. Adoption and adaptation of guidelines produced by other health agencies can facilitate the production of recommendations for clinical practice. This paper describes the rationale and the methodology of the adaptation process applied by the *Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG)* of the *Istituto Superiore di Sanità (ISS)* and one of its collaborative centres, the *Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS)*, to elaborate evidence-based recommendations for the care of physiological pregnancy.

*Key-words:* pregnancy, guidelines, recommendations, evidence-based medicine, adaptation process.

L'idea di disporre di raccomandazioni per la pratica clinica non è nuova e per molti anni i clinici hanno utilizzato indicazioni di trattamento, algoritmi, libri di testo e pubblicazioni pratiche nella loro attività di assistenza e cura. In anni più recenti, tuttavia, è stata conferita una crescente attenzione alla sintesi sistematica dei risultati della ricerca, al fine di sviluppare raccomandazioni fondate su prove di efficacia. Questo approccio, maggiormente rigoroso di quello adottato in passato, implica la costituzione di gruppi multidisciplinari - rappresentanti i diversi portatori di interesse e le diverse prospettive coinvolte - che sistematicamente ricercano, valutano e selezionano le migliori prove di effica-

cia disponibili e formulano raccomandazioni fondate sulle prove, organizzandole all'interno di documenti denominati Linee Guida (LG)<sup>1</sup>.

## Le linee guida

L'ultima versione (2009) del manuale per la produzione di LG dell'Agenzia governativa del Regno Unito *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* definisce le proprie LG come "raccomandazioni, fondate sulle migliori prove disponibili, per l'assistenza fornita da professionisti sanitari". Le LG sono rilevanti per i clinici, gli amministratori di strutture appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale, i pazienti, le loro

famiglie e le persone che li assistono. LG valide modificano il processo di assistenza, migliorano l'esito dei pazienti e assicurano un utilizzo efficiente delle risorse.

Le LG possono essere anche "utilizzate per definire e sviluppare gli standard con i quali valutare la pratica clinica e l'assistenza sanitaria, per l'addestramento e la formazione continua dei professionisti, per aiutare i pazienti a fare scelte informate, per migliorare la comunicazione fra pazienti e professionisti e assisterli nella condivisione delle scelte assistenziali"<sup>2</sup>.

Le LG trovano la loro origine nella *medicina fondata su prove di efficacia* (*Evidence-Based Medicine*, EBM), generata da considerazioni critiche sulla qualità e sulla variabilità dell'assistenza sanitaria. Nascono anche come risposta alla difficoltà del singolo clinico di gestire il crescente volume di informazioni prodotte dalla ricerca clinica<sup>3-5</sup>.

L'attività iniziale di *The Evidence-Based Medicine Working Group*, il gruppo promotore dell'EBM, si è focalizzata sull'identificazione, valutazione critica e sintesi delle prove di efficacia, con una particolare attenzione ai componenti che determinano questa qualità: il disegno e i limiti dello studio, la coerenza nella direzione dei risultati fra gli studi, la precisione dello studio e la misura in cui le prove possono essere trasferite direttamente ai pazienti, agli interventi praticati e agli esiti di interesse. Il passo successivo è stato il riconoscimento che "le prove, da sole, non sono sufficienti a prendere decisioni cliniche"<sup>6</sup>. Questo riconoscimento ha portato a formulare il secondo fondamentale principio dell'EBM: congiuntamente alle prove, valori e preferenze sono impliciti in ogni decisione clinica.

Attualmente, nel nuovo contesto che riconosce il ruolo di valori e preferenze nel processo decisionale clinico, la metodologia di produzione delle raccomandazioni prevede che, accanto alla definizione della qualità delle prove e alla stima della dimensione dell'effetto dei trattamenti, vengano esplicitati i valori di riferimento e le preferenze che determinano in quale misura l'adesione alla raccomandazione produrrà più rischi che benefici<sup>7</sup>.

Il processo sistematico di sviluppo di una LG è finalizzato quindi ad assicurare la produzione di uno strumento strutturato di sintesi, che rifletta tutte le *migliori prove di efficacia disponibili* e comprenda l'*esperienza clinica e i valori e le preferenze* del paziente<sup>8</sup>. *The Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation Working Group* (GRADE) ha sviluppato un *framework* per la formulazione di raccomandazioni di trattamento basato su questi principi<sup>9</sup>.

## Produzione, adozione e adattamento di linee guida

Le LG si sono affermate e moltiplicate nel tempo. La banca dati governativa degli Stati Uniti *The National Guideline Clearinghouse* conteneva – il 13 aprile 2010 – 2.370 LG prodotte da oltre 250 diverse organizzazio-

ni. Questa ampia disponibilità può rappresentare un vantaggio: le agenzie di salute produttrici di LG possono decidere di adottare o modificare raccomandazioni prodotte in contesti organizzativi e culturali diversi, ma che attingono ad un *corpus* di prove di efficacia (revisioni sistematiche e studi primari) comunque valido. Il fine è quello di evitare una duplicazione degli sforzi, risparmiando risorse che possono meglio essere impiegate favorendo l'implementazione locale di raccomandazioni fondate sulle prove.

Questo processo viene definito come *adattamento* di una LG e può essere utilizzato sia come alternativa alla produzione *ex novo* di una LG sia come processo sistematico di adeguamento delle raccomandazioni della LG originaria al contesto locale<sup>10</sup>. La sistematicità del processo di adattamento di una LG ha lo scopo di assicurare che le modifiche, introdotte per tener conto dei bisogni, delle priorità, delle *policies* e delle risorse del contesto locale, non vadano a discapito della validità e della riproducibilità delle raccomandazioni<sup>11</sup>.

Una criticità di questo processo è costituita dall'osservazione di una qualità non uniforme delle LG: non esiste uno standard internazionalmente accettato e condiviso per il loro sviluppo e solo alcune organizzazioni forniscono dettagliate descrizioni della metodologia utilizzata nella produzione di raccomandazioni<sup>12</sup>.

Benché il processo di identificazione delle prove di efficacia sia diventato più rigoroso, il sistema di *grading* più sofisticato e il rapporto fra prove di efficacia e forza della raccomandazione più trasparente, vi sono casi di raccomandazioni relative allo stesso argomento fra loro conflittuali<sup>13</sup>. Questo limite è stato accertato anche in LG di ambito ostetrico<sup>14-16</sup>.

La necessità di una valutazione critica dei documenti definiti LG è emersa quasi immediatamente dopo la loro introduzione come dispositivo per il trasferimento di informazioni dalla ricerca ai clinici<sup>17,18</sup>. Uno strumento per affrontare questo processo è rappresentato da *The AGREE Instrument*, che costituisce una sistematizzazione degli elementi chiave da considerare preliminarmente, da un punto di vista esclusivamente metodologico, nella valutazione critica di una LG. AGREE contiene 23 *item* categorizzati in sei aree, ciascuna delle quali intende focalizzare una dimensione definita della qualità della LG<sup>19</sup>.

## La linea guida "La gravidanza fisiologica"

Alle attività del SNLG dell'ISS contribuiscono Centri collaborativi; alla elaborazione della LG *La gravidanza fisiologica* ha partecipato il CeVEAS della Regione Emilia-Romagna. Nel modello del SNLG, la prima fase nella elaborazione di una LG è quella di *progetto*, nella quale viene:

- identificato il tema della LG;
- costituito un gruppo di sviluppo (GDS) con compiti di coordinamento;
- formato un panel multidisciplinare;

- definiti gli obiettivi, i destinatari, i temi principali da affrontare.

Per la LG "La gravidanza fisiologica", il panel multidisciplinare comprende professionisti di discipline diverse indicati dalle società scientifiche, professionisti indipendenti individuati dal GDS, rappresentanti di donne/cittadini. Il GDS ha inizialmente condotto una revisione sistematica delle LG sulla gravidanza fisiologica, limitata a banche dati di LG, agenzie di salute produttrici di LG, banche dati bibliografiche con limite *Practice Guideline*. Obiettivo di questa prima attività è stato la ricognizione della disponibilità di LG potenzialmente adottabili nello specifico contesto italiano. I criteri di inclusione della ricerca sono stati: LG fondate su prove di efficacia, caratterizzate da:

- multidisciplinarietà;
- documentata ricerca sistematica delle prove;
- definizione del livello delle prove;
- disponibilità di indicatori di monitoraggio.

Criteri di esclusione sono stati: LG con raccomandazioni limitate a interventi specifici, segmenti assistenziali o condizioni non fisiologiche circoscritte della gravidanza; pubblicazioni antecedenti la data 01.01.2003. I risultati di questa ricerca sono descritti in Tabella I.

Dopo una valutazione critica<sup>19</sup> dei documenti rispondenti ai criteri di inclusione, il GDS ha proposto al

panel, e il panel ha condiviso la proposta, di adottare la LG *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman*<sup>20</sup>, in quanto - fra le LG identificate - corrisponde a tutti i criteri di inclusione individuati e affronta integralmente il percorso assistenziale della gravidanza.

*Sviluppo.* La fase successiva nella produzione di una LG è quella di sviluppo. In questa fase, le raccomandazioni contenute nella LG *Antenatal care*<sup>20</sup> sono state valutate rispetto a elementi di rilievo quali:

- contenuto (coerenza fra prove di efficacia, sintesi e interpretazione delle prove);
- aggiornamento (l'edizione 2008 della LG include alcune raccomandazioni per le quali la ricerca sistematica della letteratura non è stata aggiornata dopo aprile 2003; inoltre, nuove prove di efficacia sono state pubblicate nell'arco di tempo intercorso fra l'edizione 2008 e l'adattamento della LG originaria<sup>20</sup> successivamente prodotto da SNLG);
- trasferibilità (sono state considerate le potenziali differenze rilevate fra il contesto del Regno Unito e quello italiano rispetto a rischio di base delle condizioni prese in esame, disponibilità di interventi associati, organizzazione, risorse, valori, preferenze).

Questa valutazione ha condotto a distinguere, fra le 56 condizioni considerate nella LG, 34 condizioni per

**Tabella I.** Ricerca sistematica di linee guida.

Banca dati	Limiti/parole chiave (documenti disponibili)	Documenti non esclusi
NGC – US	Antenatal (78) Pregnancy (737)	NICE. Antenatal care [draft] 2008
NHL – UK	Guidance/Antenatal (76) Pregnancy (84)	NICE. Antenatal care [draft] 2008
GIN	Health Topics Collection (0)	
NZGG - NZ	Gynaecology/obstetrics (4) Antenatal (1) Pregnancy (10)	
CMA Infobase - CA	Antenatal (6) Pregnancy (40)	British Columbia Reproductive Care Program. Guidelines... 2003
HAS – F	Grossesse (60)	HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes... 2007
PubMed	Limits: Practice Guideline/ Antenatal (71) Pregnancy (1021)	
Embase	Antenatal (0) Pregnancy (0)	

**Legenda.** NGC: National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>); NHL: NHS Evidence Health Information Resources, precedentemente National Library for Health (<http://www.library.nhs.uk>); GIN: Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>); NZGG: New Zealand Guidelines Group (<http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?>); CMA Infobase: database di Canadian Medical Association (<http://www.cma.ca/cpgs>); HAS: Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr>); PubMed: database di U.S. National Library of Medicine e National Institutes of Health (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>); Embase: database di Elsevier BV (<http://www.embase.com/home>).

le quali *adottare* le raccomandazioni formulate in *Antenatal care*<sup>20</sup> e 22 condizioni per le quali le raccomandazioni dovevano invece essere *adattate*.

Date le dimensioni del materiale da esaminare, il panel si è articolato in 5 gruppi, ciascuno dei quali ha approfondito una diversa condizione o un diverso elemento assistenziale:

- gruppo 1 - assistenza centrata sulla donna e scelta informata (capitolo 3 della linea guida *Antenatal Care*<sup>20</sup>); erogazione e organizzazione dell'assistenza (capitolo 4); stili di vita (capitolo 5);
- gruppo 2 - trattamento dei comuni sintomi della gravidanza (capitolo 6); valutazione clinica della donna in gravidanza (capitolo 7); screening delle malattie ematologiche (capitolo 8);
- gruppo 3 - screening delle anomalie fetali (capitolo 9); crescita e benessere fetali (capitolo 12);
- gruppo 4 - screening delle infezioni (capitolo 10);
- gruppo 5 - screening di specifiche condizioni cliniche (diabete gestazionale, pre-eclampsia, nascita pretermine, placenta praevia; capitolo 11); assistenza in specifiche condizioni cliniche (gravidanza oltre 41 e oltre 42 settimane, presentazione podalica; capitolo 13).

Il GDS ha quindi proceduto a integrare le informazioni disponibili nella LG originaria<sup>20</sup> con altre reperite attraverso un aggiornamento della revisione sistematica della letteratura. Per rispondere alle diverse esigenze informative delle raccomandazioni da *adottare* o da *adattare*, i nuovi dati sono state organizzati in due diverse modalità:

- per le raccomandazioni da *adottare*, la revisione sistematica è stata condotta replicando quesiti clinici e strategia di ricerca utilizzati nella LG originaria<sup>21</sup>, per l'arco di tempo maggio 2003-ottobre 2008 per le raccomandazioni non aggiornate, aprile 2007-ottobre 2008 per tutte le altre; congiuntamente a quelle già disponibili, le nuove informazioni reperite sono state valutate all'interno dei gruppi del panel;
- per le raccomandazioni da *adattare*, il panel ha identificato i quesiti clinici e gli outcomes rilevanti rispetto ai quali condurre la revisione sistematica *gerarchica* della letteratura<sup>22</sup>, senza limiti di tempo; in questo caso, le informazioni reperite sono state tabulate e valutate nei gruppi del panel utilizzando la metodologia GRADE per la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica<sup>9,23-29</sup>.

Allo stato attuale del processo (aprile 2010), il materiale elaborato dai diversi gruppi deve essere sottoposto alla valutazione plenaria e alla condivisione del panel. La fase di *sviluppo* prevede ancora la revisione esterna del testo della LG e, da ultimo, la sua elaborazione nella versione definitiva.

*Diffusione.* Ultima fase del processo sarà quella di diffusione della LG, con la presentazione del documento al pubblico e alla stampa, la sua disseminazione e divulgazione.

## Conclusioni

Le LG rappresentano uno strumento per migliorare gli esiti dell'assistenza e possono svolgere un ruolo decisivo nel definire i contenuti assistenziali di un'area rilevante come la gravidanza fisiologica. Le informazioni raccolte, valutate, selezionate e organizzate secondo criteri rigorosi in LG prodotte da agenzie di salute possono essere utilizzate, all'interno di processi sistematici di adozione/adattamento, per produrre raccomandazioni per la pratica clinica in contesti diversi. L'esperienza del SNLG dell'ISS e dei suoi Centri collaborativi rappresenta un contributo alla progressiva definizione di questa opportunità nella produzione e disseminazione di LG fondate su prove di efficacia.

## Bibliografia

1. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. New Zealand: NZGG; 2001. Disponibile su: [http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg\\_guideline\\_handbook.pdf](http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf) (data di consultazione: 17.4.2010).
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developing-nice-clinical-guidelines/clinical-guideline-development-methods/GuidelinesManual2009.jsp> (data di consultazione: 17.4.2010).
3. Dickersin K, Straus SE, Bero LA. Evidence based medicine: increasing, not dictating, choice. *BMJ* 2007; 334:s10.
4. Programma nazionale per le linee guida (PNLG). Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Roma: PNLG; 2002. Disponibile su: [http://www.snlg-iss.it/cms/files/Manuale\\_PNLG\\_0.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/Manuale_PNLG_0.pdf) (data di consultazione: 17.4.2010).
5. Oxman A, Guyatt G, Cook D, Montori V. Summarizing the evidence. In: Guyatt G, Drummond R, eds. *Users' guides to the medical literature*. Chicago: American Medical Association; 2002. p. 155-173. Disponibile su: [http://medicine.ucsf.edu/education/resed/articles/jama2\\_summarizing.pdf](http://medicine.ucsf.edu/education/resed/articles/jama2_summarizing.pdf) (data di consultazione: 17.4.2010).
6. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
7. Montori VM, Guyatt GH. Progress in Evidence-Based Medicine. *JAMA* 2008; 300:1814-6.
8. Canadian Medical Association. Handbook on clinical practice guidelines. Ottawa: Canadian Medical Association; 2007. Disponibile su: <http://www.cma.ca/handbook.pdf> (data di consultazione: 17.4.2010).
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-6.
10. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006; 18:167-76.



11. ADAPTE Collaboration. Manual for guideline adaptation. Version 1.0. ADAPTE Collaboration; 2007. Disponibile su: [www.adapte.org](http://www.adapte.org) (data di consultazione: 17.4.2010).
12. Schönemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst* 2006; 4:13. Disponibile su: [www.health-policy-systems.com/content/4/1/13](http://www.health-policy-systems.com/content/4/1/13) (data di consultazione: 17.4.2010).
13. Oxman AD. What should clinicians do when faced with conflicting recommendations? *BMJ* 2008; 337:a2530.
14. Bernloehr A, Smith P, Vydelingum V. National guidelines on antenatal care: a survey and comparison of the 25 member states of the European Union. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2007; 2:213-22.
15. Hanson L, VandeVusse L, Roberts J, Forristal A. A critical appraisal of guidelines for antenatal care: components of care and priorities in prenatal education. *J Midwifery Womens Health* 2009; 54:458-68.
16. Foureur M, Ryan CL, Nicholl M, Homer C. Inconsistent evidence: analysis of six national guidelines for vaginal birth after cesarean section. *Birth* 2010; 37:3-10.
17. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G; The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? *JAMA* 1995; 274:570-4.
18. Greenhalgh T. Papers that tell you what to do (guidelines). In: Greenhalgh T, ed. *How to read a paper. The basics of evidence based medicine*. London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 139-50.
19. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. The AGREE instrument training manual. The AGREE Collaboration; 2003. Disponibile su: <http://fhswebge.csu.mcmaster.ca/pebc/agreetrust/resources.htm> (data di consultazione: 17.4.2010).
20. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf> (data di consultazione: 17.4.2010).
21. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. Search strategies. London: RCOG Press; 2008. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40148/40148.pdf> (data di consultazione: 17.4.2010).
22. Khan KS, Coomarasamy A. Searching for evidence to inform clinical practice. *Curr Obstet Gynaecol* 2004; 14:142-6.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schönemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995-8.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049-51.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336:1170-3.
26. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schönemann H, Levy MM, Kunz R; GRADE Working Group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337:a744.
27. Schönemann HJ, Cook D, Guyatt G. Methodology for antithrombotic and thrombolytic therapy guideline development: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:113-22. Disponibile su: [http://www.chestjournal.org/content/133/6\\_suppl/113S.full.pdf+hml](http://www.chestjournal.org/content/133/6_suppl/113S.full.pdf+hml) (data di consultazione: 17.4.2010)
28. Schönemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106-10.
29. De Palma R, Liberati A, Papini D, Bandieri E, Belfiglio M, Ceccarelli M, et al. Il metodo GRADE. In: De Palma R, Liberati A, Papini D, eds. *La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici - Dossier 2009*. Bologna: Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna; 2009. p.19-33. Disponibile su: [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss172.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss172.htm) (data di consultazione: 17.4.2010).