

# CIVITAS

## HIPPOCRATICA

ANNO XXXVI \* NUMERO 6 \* NOVEMBRE/DICEMBRE 2015

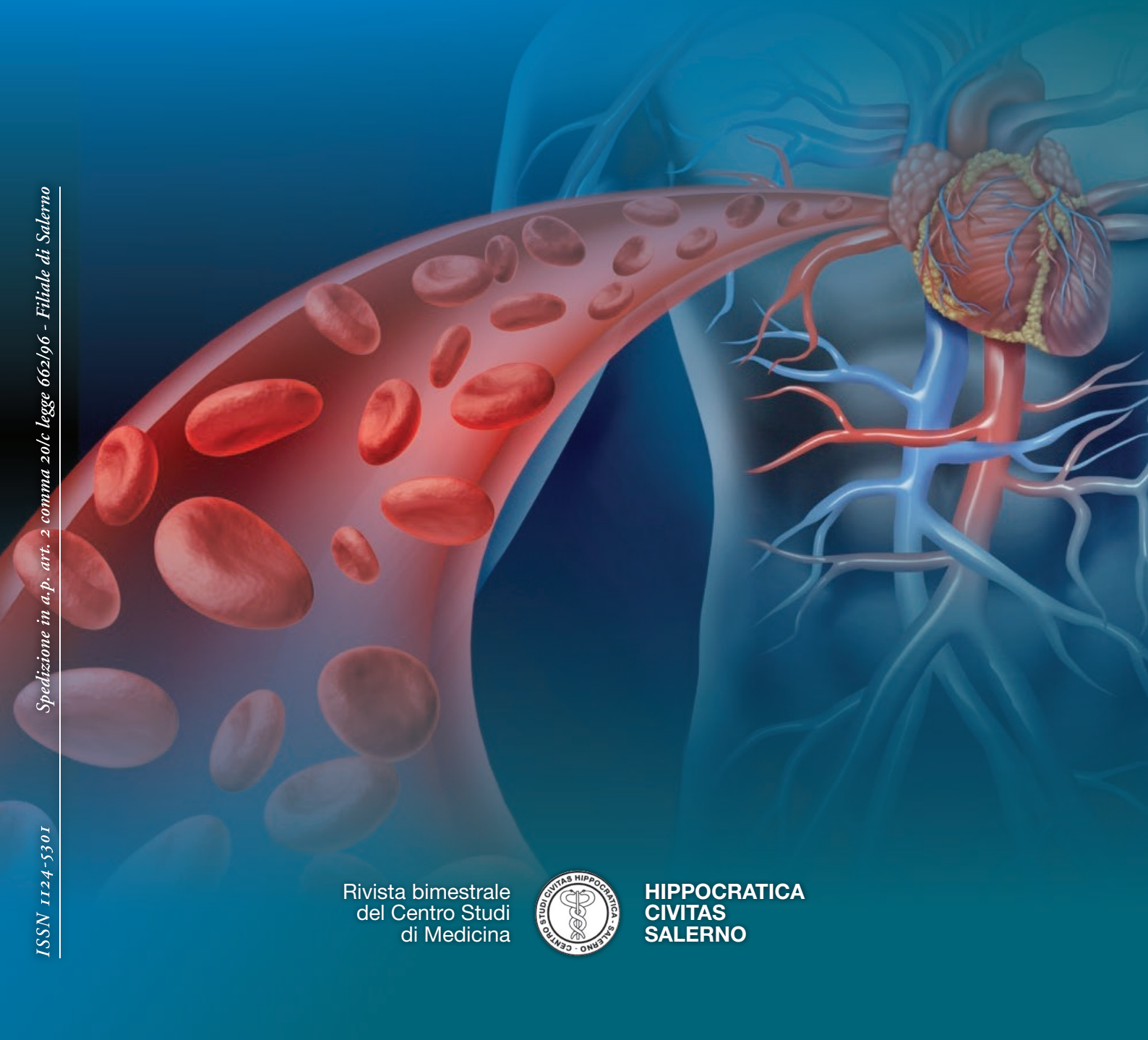
Spedizione in a.p. art. 2 comma 20/c legge 662/96 - Filiale di Salerno

ISSN 1124-5301

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO





# CIVITAS



## HIPPOCRATICA

---

ANNO XXXVI \* NUMERO 6 \* NOVEMBRE/DICEMBRE 2015



Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



**HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO**

**Pubblicazione bimestrale del Centro Studi di Medicina "Hippocratica Civitas"**

Via Gian Vincenzo Quaranta, 5 - 84122 Salerno

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

Autorizzazione del Tribunale di Salerno n. 515 del 15/12/1979

Spedizione in abbonamento postale art. 2 comma 20/c L. 662/96 - Filiale di Salerno

La Rivista viene inviata gratuitamente ai Soci del Centro Studi

Socio Ordinario € 30,00 - Socio Onorario € 60,00

Numeri arretrati e Supplementi € 10,00 - Atti Congressi € 20,00

Versamento sul c/c postale n. 13252846 intestato a Mario Colucci - Via Gian Vincenzo Quaranta, 5 - 84122 Salerno (IBAN: IT92 F076 0115 2020 0001 3252 846)

o bonifico bancario sul c/c n. 1000/989 presso Banco di Napoli

Agenzia n. 2 di Salerno (IBAN: IT38 N010 1015 2021 0000 0000 989)

intestato al Centro Studi di Medicina "Hippocratica Civitas".

**Direttore Responsabile**

Domenico Della Porta

**Direttore**

Mario Colucci

**Comitato di redazione**

Adriano Berra, Giovanni Biasucci, Corrado Caso, Alberto Catalano, Franz Cozzi de Mane, Giuseppe Lauriello, Bruno Musio, Loredana Serino, Pio Vicinanza.

**Comitato scientifico**

C. Carella / Napoli, A. Carli / Siena, A. Crisci / Salerno, C. D'Aniello / Siena, S. Formisano / Napoli, G. Girbino / Messina, S. Lombardi / Napoli, F. Piccinino / Napoli.

**Norme per i collaboratori**

Coloro che desiderano inviare scritti da pubblicare su questa Rivista debbono farli pervenire al seguente indirizzo:

**Redazione della Rivista "CIVITAS HIPPOCRATICA"**

**Via Gian Vincenzo Quaranta, 5 - 84122 SALERNO**

**e-mail: civitashippocratica@yahoo.it**

La Direzione della Rivista si riserva la scelta dei lavori da pubblicare nei vari numeri, essendo la precedenza condizionata alla migliore armonizzazione dei contenuti e di apportare modifiche strutturali al lavoro per uniformarlo alle norme redazionali.

I lavori devono essere inediti e inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio, in una sola facciata. E' auspicabile l'invio del lavoro su floppy disk o Cd Rom in Word per Windows o Macintosh. Le figure devono essere inviate, in un altro file, in formato TIF, JPG o EPS.

Nella prima pagina verranno indicati: il titolo, il nome e cognome per esteso degli Autori, l'Ospedale o Istituto di appartenenza e l'indirizzo dell'Autore al quale inviare eventuali comunicazioni, bozze ed estratti.

Ad ogni lavoro bisognerà allegare un riassunto (non più di 200-250 parole) e le parole chiave in italiano ed in inglese.

Il testo, redatto in italiano o inglese, dovrà articolarsi in: premessa, materiale (o pazienti) e metodi, risultati, discussione, conclusioni. La bibliografia dovrà essere completa secondo le norme internazionali (cognome per esteso, iniziale del nome, titolo del lavoro in lingua originale, titolo del periodico, anno, volume, pagina di inizio e di fine).

La correzione delle bozze di stampa dovrà essere limitata alla semplice revisione tipografica. Le bozze di regola vengono inviate una sola volta all'Autore: diligentemente corrette e definitivamente licenziate, debbono essere restituite a stretto giro di posta. In caso di ritardo verranno corrette in redazione. Unitamente alle bozze verrà comunicato agli Autori l'importo realtivo al contributo stampa ed estratti.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori.

Nel caso di pubblicazione di sperimentazioni eseguite su soggetti umani occorre indicare se le procedure eseguite sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975, e relative aggiunte del 1983, e comunque con la normativa etica vigente.

E' riservata la proprietà di qualsiasi articolo pubblicato nella Rivista e ne è vietata la riproduzione anche parziale senza citare la fonte.

Tipolitografia Tirrena - Via Caliri, 36 - 84013 Cava de' Tirreni (SA)

Finito di stampare nel mese di Giugno 2016.



## SOMMARIO

<b>Editoriale</b>	IV
<i>Francesco Bellomo, Lorenzo Roti, Sergio Ardis</i> <b>EBM-5. Progetto di Governance Clinica basata sull'EBM e sull'etica della responsabilità</b>	Pag. 77
<i>Alessandro Ottaiano, Valentina De Angelis</i> <b>Effetto di Candirex® sul discomfort intestinale di pazienti in follow-up post-operatorio per carcinoma del colon-retto.</b>	Pag. 81
<b>Convegni</b>	Pag. 84
<i>Giuseppe Battimelli</i> <b>I Comitati Etici tra passato e futuro Un contributo al dibattito in corso</b>	Pag. 85
<b>Libri ricevuti</b>	Pag. 88
<i>Giuseppe Lauriello</i> <b>'Come sa di sale lo pane altrui' Il sale nel dottrinario della scuola medica salernitana</b>	Pag. 89
<b>Indice dei contenuti</b>	Pag. 92
<b>Indice degli autori</b>	Pag. 94
<b>Parole chiave</b>	Pag. 95

## *Editoriale*

*Per chi non l'avesse ancora fatto, invitiamo a rinnovare l'abbonamento e, quindi, l'iscrizione al Centro Studi "Civitas Hippocratica" per il 2016.*

**Socio Ordinario: € 30,00**

**Socio Sostenitore: € 60,00**

Versamento sul c/c postale n. 13252846 intestato a Mario Colucci  
Via Gian Vincenzo Quaranta, 5 - 84122 Salerno  
(IBAN: IT92 F076 0115 2020 0001 3252 846)  
o bonifico bancario sul c/c n. 1000/989 presso Banco di Napoli  
Agenzia n. 2 di Salerno (IBAN: IT38 N010 1015 2021 0000 0000 989  
intestato al Centro Studi di Medicina "Hippocratica Civitas".

## EBM-5. Progetto di Governance Clinica basata sull'EBM e sull'etica della responsabilità

Francesco Bellomo<sup>^</sup>, Lorenzo Roti<sup>\*</sup>, Sergio Ardis<sup>^</sup>

**Parole chiave:** Governo clinico, EBM, appropriatezza, medicina difensiva, sprechi in sanità, etica della responsabilità.

**Key Words:** Clinical governance, EBM, improving the quality, the right thing in the right time, defensive medicine, waste in health care, ethics of responsibility

^S.C. GOVERNO CLINICO  
AZIENDA USL TOSCANA NORD OVET – LUCCA

\*SETTORE: ORGANIZZAZIONE DELLE CURE  
E PERCORSI DI CRONICITÀ  
REGIONE TOSCANA

Ricevuto in Redazione il 16 dicembre 2015

### RIASSUNTO

Il governo clinico (GC) è una “strategia mediante la quale le organizzazioni sanitarie si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dei servizi e del raggiungimento-mantenimento di elevati standard assistenziali, stimolando la creazione di un ambiente che favorisca l'eccellenza professionale”.

Il position statement del GIMBE su “Il governo clinico nelle aziende sanitarie” (2009) individua fra gli strumenti necessari alla governance l'Evidence-Based Practice: diffusione dell'EBP tra i professionisti sanitari, che dovrebbero essere in grado di:

- formulare quesiti clinico-assistenziali;
- ricercare, con la massima efficienza, le migliori evidenze disponibili;
- conoscere i principi del critical appraisal: validità interna, rilevanza clinica, applicabilità;
- integrare le evidenze nelle decisioni clinico-assistenziali.

L'etica della responsabilità (Weber, Jonas) è alla base di una condotta che tenga conto degli effetti di azioni e decisioni, non solo hic et nunc, ma proiettate in mondo globalizzato che considera l'eredità che sarà riservata delle future generazioni. In ambito sanitario pubblico non solo le decisioni di tipo strategico-manageriale, ma ogni decisione clinica deve tener conto delle risorse limitate. Obiettivo principale del progetto è la creazione di un sistema di “clinical governance” finalizzato al miglioramento della qualità e della performance aziendale che nasca da un processo di coinvolgimento “bottom-up” e che si basi sull'evidenze scientifiche e sull'etica della responsabilità.

Favorire lo studio e l'aggiornamento professionale.

Motivare professionalmente e creare senso di appartenenza.

Contribuire ad aumentare i livelli di benessere eudaionomici (soddisfazione per il lavoro).

Sensibilizzare i professionisti sulle scelte prioritarie nel sistema a risorse definite.

I professionisti all'interno del progetto costituiranno una rete per Evidence Based Practice (EBP). La prima rete sarà la rete per l'Evidence Based Medicine, quindi verranno via via costituite le reti dell'Evidence Based Nursing quindi degli altri professionisti sanitari (psicologi e professioni sanitarie) e per ultimo la rete dell'Evidence Based Education che coinvolgerà i professionisti della ASL che sono docenti universitari a contratto nel corso di Laurea Infermieristica.

Il progetto è riservato ai professionisti più giovani.

Dopo i primi sei mesi di funzionamento i professionisti aderenti alla Conferenza Permanente potranno collaborare con la S.C. Governo Clinico per la definizione di percorsi assistenziali e procedure cliniche basate sull'evidenza e sull'etica della responsabilità.

### SUMMARY

#### EBM-5. Clinical governance project based on EBM and ethic responsibility

Clinical governance (CG) is “a framework through which NHS organisations are accountable for continually improving the quality of their services and safeguarding high standards of care by creating an environment in which excellence in clinical care will flourish”.

Among all the governance techniques, the position statement of GIMBE in “Il governo clinico nelle aziende sanitarie” (2009) focalizes on the Evidence Based Practice: spread of the EBM among health professionals, whom should be able to:

- formulate clinical-assistencial questions;
- research, as efficiently as possible, the best available medical evidences
- know the principles of critical appraisal: internal validity, clinical relevance and applicability
- integrate the evidence in the clinical-assistencial decisions

*Ethics of responsibility (Weber, Jonas) is the basis of a behaviour that considers not only the immediate (hic et nunc) effects of one's actions and decisions, but also takes in to consideration the global heritage for future generations. In the national health service both strategic-managerial decisions and all clinical decisions have to take in to account limited resources. The main objective of the project is the creation of a clinical governance system, focused on the improvement of the quality and performances of the Local health authority. The system should begin from a bottom-up process of involvement and should be based on scientific evidence and ethic responsibility.*

*To promote professional research and update.*

*Professionally motivate and create sense of belonging.*

*To contribute to the increase of the eudaimonical levels of well-being (job satisfaction).*

*Make the professionals aware of prioritizing choices in a finite resource system.*

*The professionals that will take part in the project will establish a network for Evidence Based Practice (EBP). Evidence Based Medicine will be the first network established, then an Evidence Based Nursing network will follow and so on with other medical staff (psychologists and general medical staff) and finally an Evidence Based Education network will be set up. This will involve the professionals of the ASL who are also professors in the nursing degree.*

*The project is opened to the younger professionals.*

*Once the participants have been identified, a training start will take place in order to introduce EBM working methods to the Permanent Conference for EBP. Part of the training will focalize on ethics of responsibility. Following the first six month, the members of the Permanent Conference will have the chance to collaborate with the S.C. Governo Clinico in defining assistencial paths and clinical procedures based on evidence and ethic responsibility.*

## INTRODUZIONE

Molti paesi stanno lottando contro l'aumento dei costi in sanità, una qualità dei servizi non in linea con le aspettative e crescenti tempi di attesa. Nei paesi sviluppati, ad esempio, la spesa sanitaria sta crescendo ad un ritmo doppio della crescita economica (OECD: health data, 2005). Questo fenomeno costringe i governi a ridurre la copertura per determinati servizi e per molti cittadini è sempre più difficile potersi avvalere di cure professionali man mano che aumentano i costi delle cure mediche e la qualità dell'assistenza non sempre è in linea con le aspettative. Infine, man mano che aumentano i costi e la domanda, l'accesso all'assistenza diviene sempre più problematico (IBM Institute for Business Value, 2015).

I sistemi sanitari devono risolvere le cause principali dei loro problemi, ovvero costi in rialzo, qualità discontinua o scarsa possibilità di ottenere assistenza in tempi accettabili, oltre che fronteggiare il consumismo, l'invecchiamento della popolazione, il cambiamento dello stile di vita, malattie più costose da curare (ad es. malattie croniche) e la proliferazione di tecnologie e trattamenti medici.

La questione della sostenibilità dei sistemi sanitari basati sulla fiscalità generale e fondati su i principi di equità di accesso ai servizi e su la copertura universale dell'assistenza rappresenta la sfida che gli attuali sistemi di welfare devono affrontare.

Negli ultimi anni è stata posta particolare attenzione ai costi sostenuti dai servizi sanitari pubblici e causati da sovrautilizzo (overuse), cattivo utilizzo (misuse) e sottoutilizzo (underuse) di interventi sanitari o da processi non clinici organizzativi, amministrativi (operational) che aggiungono costi senza generare valore per il paziente (value). Questi costi non produttivi di valore sono stati identificati secondo la tassonomia di Don Berwick, in differenti categorie di sprechi <sup>(1)</sup>; in particolare gli sprechi da sovrautilizzo di interventi sanitari inefficaci/inappropriati o caratterizzati da low value, sommati al fenomeno della medicina difensiva impattano sulla spesa sanitaria nazionale, secondo stime del Ministero della Salute, per circa 20 miliardi di euro per anno.

Nell'ultimo decennio il termine **appropriatezza** è stato il filo conduttore dei principali atti di programmazione sanitaria oltre ad essere il criterio guida per la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) dove *“le prestazioni che fanno parte dell'assistenza erogata, non possono essere considerate essenziali, se non appropriate”*.

Tuttavia il termine “appropriatezza” riferito ad interventi, servizi e prestazioni sanitarie, richiede un preciso inquadramento concettuale al fine di definire un linguaggio comune a tutti gli attori del sistema sanitario: professionisti, decisori, utenti.

Sono numerosi gli ostacoli che impediscono alle organizzazioni sanitarie di documentare adeguatamente l'appropriatezza (o l'inappropriatezza) dell'assistenza erogata: la mancanza di robuste evidenze scientifiche per tutti gli interventi sanitari, la complessità della casistica, la scarsa diffusione dell'audit clinico tra i professionisti, l'inadeguatezza dei sistemi informativi rispetto alla misurazione degli esiti, rappresentano limiti all'introduzione di concreti sistemi di governance e di sostegno al miglioramento del comportamento prescrittivo dei professionisti e all'ottimizzazione dei profili di cura.

Al fine di realizzare concrete azioni per il conseguimento di obiettivi di appropriatezza è quindi necessario che il sistema sanitario pubblico si avvalga dell'apporto attivo delle categorie professionali impegnate nelle attività clinico-assistenziali oltre che del mondo accademico, ponendo particolare attenzione alle esperienze sia internazionali (Choosing Wisely, ABIM Foundation) che nazionali (Movimento Slow Medicine: fare di più non significa fare meglio) che hanno affrontato il tema dell'appropriatezza con il supporto e la partecipazione delle società scientifiche. Questa metodologia di approccio ha permesso di identificare le prestazioni/procedure e definirne un elenco dal basso valore (value) e attivare politiche di disinvestimento-investimento liberando risorse che possono essere utilmente reinvestite nei settori di bisogno prioritario o per finanziare attività di ricerca e sviluppo.



## Il Progetto EBM-5

Il Governo Clinico (GC) è una “strategia mediante la quale le organizzazioni sanitarie si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dei servizi e del raggiungimento-mantenimento di elevati standard assistenziali, stimolando la creazione di un ambiente che favorisca l’eccellenza professionale”.

Il position statement del Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE) su “Il governo clinico nelle aziende sanitarie” (2009) individua fra gli strumenti necessari alla governance l’Evidence-Based Practice: diffusione dell’EBP tra i professionisti sanitari, che dovrebbero essere in grado di:

- formulare quesiti clinico-assistenziali;
- ricercare, con la massima efficienza, le migliori evidenze disponibili;
- conoscere i principi del critical appraisal: validità interna, rilevanza clinica, applicabilità;
- integrare le evidenze nelle decisioni clinico-assistenziali.

L’etica della responsabilità (Weber, Jonas) è alla base di una condotta che tenga conto degli effetti di azioni e decisioni, non solo hic et nunc, ma proiettate in mondo globalizzato che considera l’eredità che sarà riservata delle future generazioni. In ambito sanitario pubblico non solo le decisioni di tipo strategico-manageriale, ma ogni decisione clinica deve tener conto delle risorse limitate.

## OBIETTIVI

### > Obiettivo principale

Obiettivo principale del progetto è la creazione di un sistema di “clinical governance” finalizzato al miglioramento della qualità e della performance aziendale che nasca da un processo di coinvolgimento “bottom-up” e che si basi sull’evidenze scientifiche e sull’etica della responsabilità.

### > Obiettivi secondari

- Favorire lo studio e l’aggiornamento professionale.
- Motivare professionalmente e creare senso di appartenenza.
- Contribuire ad aumentare i livelli di benessere eudaionomici (soddisfazione per il lavoro).
- Sensibilizzare i professionisti sulle scelte prioritarie nel sistema a risorse definite.

## METODI

### > Azione 1 - Costituzione della rete dei professionisti.

I professionisti all’interno del progetto costituiranno una rete per Evidence Based Practice (EBP). La prima rete sarà la rete per l’Evidence Based Medicine, quindi verranno via via costituite le reti dell’Evidence Based Nursing quindi degli altri professionisti sanitari (psicologi e professioni sanitarie) e per ultimo la rete dell’Evidence Based Education che coinvolgerà i professionisti della ASL che sono docenti universitari a contratto nel corso di Laurea Infermieristica.

Il progetto è riservato ai professionisti più giovani.

### > Azione 2 - Start formativo

Dopo aver individuato i partecipanti al progetto, si procederà con uno start formativo con il duplice obiettivo di introdurre all’EBM e al metodo di lavoro della Conferenza

Aziendale Permanente dell’EBP. Una parte della formazione sarà sull’etica della responsabilità.

### > Azione 3 - Conferenza aziendale permanente delle Evidence Based Practice. (CAP dell’EBP)

La CAP dell’EBP è concepita come un luogo di discussione permanente tra professionisti dell’Azienda sulle tematiche relative alla propria professione adottando l’evidenza scientifica e l’etica della responsabilità come base metodologica.

Ad ogni professionista che fa parte della CAP dell’EBP è richiesto di approfondire un argomento inerente il proprio ambito professionale concordato ed inserito nel programma dei lavori della Conferenza.

La Relazione della CAP dell’EBP è organizzata ogni tre mesi. Si tratta di una giornata di formazione obbligatoria accreditata (ECM) alla quale partecipa il personale sanitario aziendale. Nella giornata i professionisti presentano il loro approfondimento e discutono con i colleghi sull’argomento. Dopo la conferenza i testi e le diapositive saranno messe a disposizione di tutto il personale aziendale.

### > Azione 4 - Collaborazione alla definizione di percorsi aziendali e procedure.

Dopo i primi sei mesi di funzionamento i professionisti aderenti alla Conferenza Permanente potranno collaborare con la S.C. Governo Clinico per la definizione di percorsi assistenziali e procedure cliniche basate sull’evidenza e sull’etica della responsabilità.

## RISULTATI

Valutazione dei risultati

Costituzione dei gruppi nei tempi indicati nel cronoprogramma.

Realizzazione delle Relazioni della Conferenza Aziendale permanente EBP.

Indicatore: n. conferenze realizzate/anno

Risultato atteso:  $\geq 3$

Numero di approfondimenti EBM per anno.

Indicatore: n. approfondimenti/anno

Risultato atteso:  $\geq 20$

Implementazione, monitoraggio e revisione

Numero percorsi (PDTAr) implementati, monitorati e revisionati 3/anno

## CONCLUSIONI

Il riferimento all’appropriatezza per finanziare servizi e prestazioni sanitarie richiede che:

- i professionisti, riconoscendo che numerosi interventi sanitari sono evidentemente inappropriati, contribuiscano ad identificare gli sprechi conseguenti alla prescrizione ed erogazione di interventi inefficaci e dal low value (VALUE = OUTCOMES: esiti su i pazienti/COSTI: economici-ambientali-sociali dell’intero percorso di cura), valorizzino l’appropriatezza come qualità professionale e valore etico della professione.

Le competenze e le professionalità di tutti i professionisti sanitari devono integrarsi in percorsi assistenziali condivisi, basati sulle evidenze e centrate sul paziente (Carta GIMBE).

- i decisori perseguino l'appropriatezza non per ottenere la riduzione dei costi ma per ottimizzare le risorse. Nella pratica clinica il giudizio di appropriatezza dovrebbe essere condizionato dal **profilo rischio/beneficio** degli interventi sanitari e dalle preferenze/aspettative individuali del paziente senza essere influenzato dai costi (Muir Gray).

Inoltre, secondo la teoria di Donabedian, all'aumentare delle risorse disponibili il risultato dell'aumento dell'offerta incrementa l'inappropriatezza in eccesso e come effetto collaterale aumenta le diseguaglianze nella popolazione. All'aumentare delle prestazioni prodotte i benefici tendono progressivamente a ridursi e i rischi crescono in maniera esponenziale.

Perseguire l'appropriatezza prevede un approccio sistematico che necessita di implementare in forma integrata i processi di governo aziendale di tipo organizzativo, finanziario e professionale su un obiettivo clinico.

E' inoltre necessario il coinvolgimento attivo dei cittadini e delle comunità locali nella gestione della salute: "Le persone devono iniziare a prendersi cura attivamente della loro salute; pertanto la partecipazione e il coinvolgimento di cittadini e pazienti devono essere visti come valori chiave" (Commissione Europea).

In futuro l'introduzione di sistemi di finanziamento che premiano le performance (pay for performance, pay for fit) contribuiranno a consolidare il processo di miglioramento continuo.

#### RIFERIMENTI

- Carta Gimbe per la tutela della salute e del benessere dei cittadini italiani
- Choosing Wisley, Abim foundation, Crossing the quality
- Evidence-based decision-making: integrare le evidenze scientifiche nelle decisioni professionali e decisionali
- Care pathways: produrre, implementare e monitorare i percorsi assistenziali condivisi
- Piano Integrato Sanitario Sociale Regione Toscana (2013-2015)
- Atto di indirizzo 2016 Ministero della Salute: punto 5 Promozione della qualità e dell'appropriatezza dell'assistenza sanitaria 5.1 Costi e fabbisogni standard nel settore sanitario- D.L. 6 maggio 2011, n° 68 " il fabbisogno sanitario standard, compatibilmente con i vincoli di finanza pubblica e degli obblighi assunti dall'Italia in sede comunitaria, costituisce l'ammontare di risorse necessarie ad assicurare i livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza ed appropriatezza"
- L'accordo finanziario e programmatico tra Governo e le Regioni di valenza triennale Patto per la Salute per gli anni 2014-2016 è finalizzato a migliorare la qualità dei servizi, a promuovere l'appropriatezza delle prestazioni e a garantire l'unitarietà del sistema ,definendo i tetti di spesa. Il Patto per la Salute in vigore mira ad un generale efficientamento del nostro SSN, proprio nell'ottica dell'appropriatezza.
- D.L. 70/2015 "definizione degli standards qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera"

#### BIBLIOGRAFIA

1. Pillole di Governo Clinico. *Appropriatezza: istruzioni per l'uso*. GIMBE News, 2009;1: 4-5
2. BERWICH D.M., HACKBARTH A.D.: *Eliminating Waste in US Health Care*. JAMA, 2012; 307 (14): 1513-1516

Indirizzo per corrispondenza:

**Dott. Francesco Bellomo**

e-mail: f.bellomo@usinordovest.toscana.it

## Effetto di Candirex® sul discomfort intestinale di pazienti in follow-up post-operatorio per carcinoma del colon-retto.

Alessandro Ottaiano\*, Valentina De Angelis\*\*

**Parole chiave:** Disbiosi, cancro del colon-retto, prebiotici, probiotici.

**Key Words:** Dysbiosis, colorectal cancer, prebiotics, probiotics.

Ricevuto in Redazione il 6 Maggio 2016

### RIASSUNTO

Negli ultimi anni si sono accumulate numerose evidenze scientifiche sul ruolo della flora microbica intestinale simbiotica (microbiota) e del suo coinvolgimento in numerose patologie (allergie, sindromi infiammatorie croniche, patologie immunitarie, cancro). I segni e sintomi clinici più frequenti di una disbiosi (alterazione dell'equilibrio del microbiota) sono il gonfiore addominale, il dolore e la diarrea. I pazienti che subiscono una resezione intestinale per carcinoma del colon-retto spesso hanno una sindrome post-operatoria (gonfiore, dolore, diarrea) che in parte può essere ascrivibile a un'alterazione iatrogena del microbiota (asportazione dell'intestino, utilizzo di antibiotici, alterazione della motilità intestinale, chemioterapia adiuvante). Al fine di verificare l'efficacia sui sintomi dell'utilizzo di pre- e probiotici in questa categoria, 77 pazienti operati per cancro del colon-retto e con un punteggio valutato con VAS (Visual Analogic Scale, da 0 a 10) di almeno 4, sono stati trattati con Candirex® (Inositol 2000 mg, Inulin 1300 mg, Lactobacillus Acidophilus DDS-1 10 mld UFC/g 50 mg, Lactobacillus Acidophilus La-14 200 mld UFC/g 50 mg) somministrato 1 volta al dì lontano dai pasti per 15 giorni al mese. Le differenze tra le medie dei punteggi sono state valutate con il test t e i risultati riportati come medie+2 SD (Standard Deviation). Per la VAS g (gonfiore addominale) la media pre-trattamento è 5,76 (+2,38), dopo il trattamento il punteggio migliora a 3,16 (+2,10) ( $p<0.001$ ). Per quanto riguarda la VAS d (diarrea) il punteggio migliora da 6,34 (+2,48) a 2,95 (+2,64) ( $p<0.001$ ). Per il dolore addominale (VAS p: pain) il punteggio passa da 4,88 (+1,90) a 3,70 (+2,46) ( $p=0.03$ ). Alla luce dei nuovi dati in letteratura e dei dati preliminari di questo studio le associazioni di pre- e probiotici possono trovare un loro campo di utilizzo nelle terapie di supporto dei pazienti affetti da cancro del colon-retto che hanno subito una resezione intestinale. Nuovi studi prospettici, numerosi e associati alla caratterizzazione molecolare del microbiota sono necessari.

### SUMMARY

The role of the intestinal microbiota in human health is gaining more and more attention. Dysbiosis are seen in patients with inflammatory bowel disease, allergy,

autoimmune disease, and some lifestyle-related illnesses (including cancer). Surgical resection of colorectal cancer may disrupt the normal gut environment and cause dysbiosis; related symptoms are diarrhea, bloating and abdominal pain. This abdominal discomfort is frequently seen in patients who undergo to resection of colon cancer. Manipulation of the intestinal microbiota in these patients with pre- and probiotics might help to maintain a healthy intestinal environment. In this study we have treated with Candirex® (Inositol 2000 mg, Inulin 1300 mg, Lactobacillus Acidophilus DDS-1 10 mld UFC/g 50 mg, Lactobacillus Acidophilus La-14 200 mld UFC/g 50 mg) seventy-seven colorectal cancer patients reporting symptoms of dysbiosis (after 6-months from the surgery). The patients filled three Visual Analogic Scales (VAS) from 0 to 10 about bloating (VAS g), diarrhea (VAS d) and pain (VAS p) at enrolment and after three months of therapy (15 days on – 15 days off). The results were analyzed with the t test and reported as means+2SD (Standard Deviation). Interestingly, the treatment with Candirex®(EllevaPharma) was associated to improvements of bloating (VAS 5,76+2,38 vs 3,16+2,10;  $p<0.001$ ), diarrhea (6,34+2,48 vs 2,95+2,64;  $p<0.001$ ) and abdominal pain (4,88+1,90 vs 3,70+2,46;  $p=0.03$ ). The exploratory data reported herein suggest that the implementation of diet with pre- and probiotics could ameliorate disbiosis-related symptoms occurring after surgery in colorectal cancer patients.

### INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si sono accumulate numerose evidenze scientifiche sul ruolo della flora microbica intestinale simbiotica (microbiota). E' noto che l'intestino umano è abitato da numerose specie microbiche (più di 500), per l'80% Lactobacillus e Bifidobacteria, che contribuiscono alla maturazione e alla funzione immunologica della mucosa intestinale, e all'effetto barriera nei confronti di patogeni, condizionano la motilità intestinale, la sintesi (vitamina K) e l'assorbimento di alcuni nutrienti (cartilagini, cellulosa, polisaccaridi vegetali). La maggior parte del microbiota (1010-1012 CFU/ml) è presente nel colon; tuttavia anche duodeno (102-103 CFU/ml), digiuno e ileo (104-108 CFU/ml) ne rappresentano una parte.

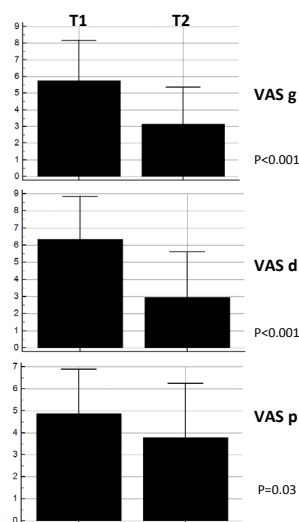
\*\* PSICOLOGA E PSICOTERAPEUTA

Numerosi ricercatori affermano che il microbiota dovrebbe essere considerato come un organo vero e proprio. L'equilibrio del microbiota può essere alterato (disbiosi) da diverse condizioni: antibiotici, interventi chirurgici, alimenti, alterazioni immunologiche, motilità intestinale, pH, acidi biliari, etc. risultando in una crescita eccessiva della flora putrefattiva o lieviti, muffe e altri microrganismi quali il *Clostridium Difficile*. I segni e sintomi clinici più frequenti della disbiosi sono il gonfiore addominale, il dolore e la diarrea. L'uso di probiotici, cioè microrganismi vivi somministrati in quantità adeguate, ha da sempre attratto la comunità scientifica nell'intento di ristabilire i benefici associati a una corretta flora intestinale. Benefici sono stati descritti in numerose patologie intestinali quali diarree indotte da infezioni, da antibiotici, e nelle sindromi infiammatorie croniche.

Alcuni ricercatori hanno messo in relazione il microbiota intestinale con il rischio di cancro del colon-retto; l'effetto sarebbe mediato dalla capacità di alcune specie di indurre infiammazione cronica o produrre metaboliti che favoriscono la progressione cancerosa colica. I pazienti che subiscono una resezione intestinale per carcinoma del colon-retto spesso hanno una sindrome post-operatoria, anche molto duratura, che solo in parte può essere ascrivibile a una sindrome dell'intestino corto ma che potrebbe dipendere da un'alterazione iatrogena del microbiota (asportazione dell'intestino, utilizzo di antibiotici, alterazione della motilità intestinale, chemioterapia adiuvante). Partendo da questo presupposto, una coorte di pazienti in follow-up post-operatorio per carcinoma del colon-retto che ha subito una resezione intestinale oncologicamente radicale (R0) è stata trattata con Candirex® 1 bustina al dì per 15 giorni al mese. Ai pazienti è stata somministrata una scala analogica visiva (VAS: Visual Analogic Scale) graduata (da 0 a 10) per ciascuno dei segni e o sintomi riportati: gonfiore addominale (VAS g), dolore (VAS p), diarrea (VAS d). Il presente studio riporta i risultati di questa osservazione prospettica.

## METODI

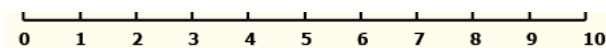
Al fine di verificare l'efficacia dell'integrazione dei probiotici della specie *Lactobacillus*, in associazione con prebiotici inositolo e inulina (che favoriscono la crescita e l'attività dei lacto- e bifidobatteri), è stato condotto uno studio prospettico basato sulla somministrazione di Scale Analogiche Visive (VAS: Visual Analogic Scale) (Figura 1) a una coorte di pazienti con segni soggettivi di *discomfort* intestinale (VAS g, p e d  $\geq 4$ ) perduranti a 6 mesi dall'intervento chirurgico. La VAS indica la presenza dei sintomi soggettivamente percepiti da 0 (assenti) a 10 (peggiori). I soggetti con ileostomia sono stati esclusi. I pazienti avevano subito una resezione colica per carcinoma coloretale ed erano sottoposti a un *follow-up* basato su visita clinica, esami strumentali (ecografie o TAC), esami ematobiochimici comprensivi di CEA e CA19.9 ogni 3 mesi nei primi due anni e pancoloscopia annuale. Candirex® è stato somministrato 1 volta al dì lontano dai pasti per 15 giorni al mese. Le VAS sono state somministrate prima dell'inizio della terapia con Candirex® e al successivo follow-up dopo tre mesi. I dati sono espressi come medie  $\pm$  2SD (*Standard Deviation*), la significatività statistica è stata analizzata con il t test.



**Figura 1.** Effetto di Candirex al tempo T1 (basale) e dopo 3 mesi (T2) sulle VAS g (percezione del gonfiore addominale), VAS d (percezione della diarrea) e VAS p (dolore addominale). I risultati sono riportati come medie+2SD (*Standard Deviation*). Per ciascun grafico è riportata la P (tes t).

## RISULTATI

Sono stati arruolati 105 pazienti, tuttavia per ragioni di scarsa *compliance* [alcuni pazienti avevano assunto meno di 10 bustine di Candirex® in toto], 28 pazienti sono stati esclusi dall'analisi. Su 77 pazienti valutati, tutti hanno compilato le VAS. In **Tabella 1** sono indicati i dati anagrafici e clinici della coorte di pazienti. Nei 77 pazienti con una *compliance* al Candirex® sufficiente da poter analizzare i dati (almeno il 90% della dose totale), l'intervento chirurgico più frequente è stata l'emicolectomia sn (25/77). Gli stadi AJCC sono così rappresentati: I (22/77), II (32/77), III (23/77). Gli stadi III sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante nell'87,4% dei casi. In **Figura 2** sono riportati i risultati delle VAS prima e dopo 3 mesi di trattamento con Candirex® (15 giorni on seguiti da 15 giorni off). Nella Figura 2, inoltre, sono riportati i risultati relativi alle VAS. Per la VAS g la media pre-trattamento è 5,76 ( $\pm 2,38$ ), dopo il trattamento il punteggio migliora a 3,16 ( $\pm 2,10$ ) ( $p < 0.001$ ). Per quanto riguarda la VAS d il punteggio migliora da 6,34 ( $\pm 2,48$ ) a 2,95 ( $\pm 2,64$ ) ( $p < 0.001$ ). Per il dolore addominale (VAS p) il punteggio passa da 4,88 ( $\pm 1,90$ ) a 3,70 ( $\pm 2,46$ ) ( $p = 0.03$ ).



**Figura 2.** Si rappresenta la scala analogica visiva (VAS Visual Analogic Scale). Essa è stata utilizzata affinché il paziente descrivesse le proprie sensazioni o percezioni (indicando da 0 «assenza» a 10 «massima» o «peggiore percezione») in termini di gonfiore addominale (VAS g), diarrea (VAS d) e dolore (VAS p).

## CONCLUSIONI

E' sempre più chiaro che il microbiota umano ha un ruolo nella fisiologia dell'intestino e nel mantenimento dell'omeostasi di numerose altre funzioni connesse con il sistema immunitario. Questo studio esploratorio è stato condotto in una popolazione che può essere presa a modello di alterazione iatrogena del microbiota. La resezione intestinale, infatti, aggredisce direttamente l'ambiente microbico intestinale e

Variabile	No.	%
<b>Età, anni</b>		
Mediana	64	
Intervallo	28-78	
<b>Genere</b>		
Maschi	39	50.6
Femmine	38	49.4
<b>Istologia</b>		
Non mucinoso	73	94.8
Mucinoso	4	5.2
<b>Grado</b>		
Basso/Moderato	35	45.4
Alto	42	54.6
<b>Stadio AJCC</b>		
I	22	28.6
II	32	41.5
III	23	29.9
<b>Sito</b>		
Retto	11	14.3
Sigma	12	15.6
Colon sn	25	32.4
Trasverso	13	16.9
Colon dx/cieco	16	20.8

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche generali dei pazienti rispetto al tumore coloretale.

innesca una serie di danni indiretti alterando per esempio la motilità intestinale e il pH. Infatti, i pazienti operati per tumore dell'intestino hanno di frequente una sindrome clinica caratterizzata da gonfiore addominale, feci più frequenti, non formate e maleodoranti (alvo tendenzialmente diarroico), associati talvolta a dolore addominale.

Il trattamento con Candirex® ha avuto un effetto benefico sia sul gonfiore addominale che sulla diarrea. Un effetto meno evidente è stato osservato sul dolore addominale che potrebbe dipendere anche dalla presenza di cicatrici viscerali,

da alterazioni dei plessi nervosi intestinali e anche da un differente ricorso a farmaci analgesici. Lo spirito esploratorio di questo studio non è scevro tuttavia da alcuni bias. L'utilizzo stesso delle VAS (strumento soggettivo) potrebbe tendere a sopravvalutare o sottovalutare taluni aspetti sulla base delle caratteristiche personali del paziente (pregresse esperienze, personalità, etc.). I risultati potrebbero essere anche influenzati da farmaci concomitanti (soprattutto analgesici e anti-aerofagici) anche se al rilievo anamnestico non vi sono state modifiche rilevanti.

Inoltre, nel presente studio, non è stata attuata alcuna caratterizzazione del microbiota; attualmente è possibile ottenere, con tecniche di biologia molecolare, "mappe" molecolari che identificano il microbiota sia riguardo alle specie prevalenti, sia alle caratteristiche tipiche di ogni individuo. La meta-genomica da informazioni sul DNA collettivo del microbiota, la meta-trascrittomica caratterizza l'RNA e, quindi, i trascritti genetici, offrendo quindi il profilo di espressione della comunità microbica metabolicamente attiva. La meta-proteomica accerta il tipo di proteine espresse in un dato momento e in un certo ecosistema, consentendo, ad esempio, l'identificazione di differenti proteine in un determinato stato dell'ospite (per esempio prima e dopo un intervento chirurgico). La metabolomica analizza invece la moltitudine di metaboliti sintetizzati dal microbiota in un determinato ecosistema.

Alla luce dei nuovi dati in letteratura e dei dati preliminari di questo studio le associazioni di pre- e probiotici possono trovare un loro campo di utilizzo nelle terapie di supporto dei pazienti affetti da cancro del colon-retto che hanno subito una resezione intestinale. Nuovi studi prospettici, numerosi e associati alla caratterizzazione molecolare del microbiota sono necessari.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMBALAM P, RAMAN M, PURAMA RK, DOBLE M.: *Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30: 119-131.
2. CHANG C, LIN H.: *Dysbiosis in gastrointestinal disorders*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30: 3-15.
3. HOLD GL.: *Gastrointestinal Microbiota and Colon Cancer*. Dig Dis. 2016; 34: 244-250.
4. KATAOKA K.: *The intestinal microbiota and its role in human health and disease*. J Med Invest. 2016; 63: 27-37.
5. RAKOFF-NAHOUM S, FOSTER KR, COMSTOCK LE.: *The evolution of cooperation within the gut microbiota*. Nature. 2016; 25.

Indirizzo per corrispondenza:  
**Dr. Alessandro Ottaiano**  
 e-mail: ale.otto@libero.it

## Convegni

- 11-12 marzo 2016 – Salerno  
**“Il MMG, l’Ospedale ed il Territorio: quali prospettive per una migliore integrazione”**  
*Segreteria Scientifica:* M. Rispoli, R. Sorrentino  
*Segreteria Organizzativa:* Synergie  
Tel. 089.241670 – e-mail: [synergie.sa@virgilio.it](mailto:synergie.sa@virgilio.it)
- 16-17 marzo 2016 – Vietri sul Mare (SA)  
**“I virus epatitici e l’HIV”**  
*Segreteria Scientifica:* N. Boffa  
*Segreteria Organizzativa:* K Link  
[www.klinksolutions.it](http://www.klinksolutions.it)
- 16-23-30 aprile 2016 – Salerno  
**“Incontri di Tossicologia Clinica”**  
*Segreteria Scientifica:* N. M. Vitola  
Tel. 089.672142  
*Segreteria Organizzativa:* Antonella Maisto  
[www.sangiovannieruggi.it/piano-aziendale-della-formazione-2016](http://www.sangiovannieruggi.it/piano-aziendale-della-formazione-2016)
- 28 maggio 2016 – Vietri sul Mare (SA)  
**“Gestione del paziente con problemi gastroenterologici”**  
*Segreteria Amministrativa:* M. Rispoli, P. Ciamarra  
*Segreteria Organizzativa:* Synergie  
Tel. 089.241670 – e-mail: [synergie.sa@virgilio.it](mailto:synergie.sa@virgilio.it)
- 9 giugno 2016 – Salerno  
**“Professionalità, appropriatezza, qualità e sicurezza delle cure”**  
*Segreteria Scientifica:* CIMO Campania  
*Segreteria Organizzativa:* CIMO Campania  
Tel. 081.281273 – e-mail: [info@cimocampania.it](mailto:info@cimocampania.it)
- 5-9 settembre 2016 – Buenos Aires (Argentina)  
**“45th Congress of the International Society for the History of Medicine”**  
*Segreteria Scientifica:* A.M. Rosso, S. Provenzano  
*Segreteria Organizzativa:* Ana Juan Congressos  
[infoajc@anajuan.com](mailto:infoajc@anajuan.com)

## I Comitati Etici tra passato e futuro Un contributo al dibattito in corso

Giuseppe Battimelli

Vice Presidente Nazionale per il Sud dell'Associazione Medici Cattolici Italiani (AMCI)  
Vice Presidente Nazionale della Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici (SIBCE)

**Parole chiave:** Comitati di etica, sperimentazione farmaceutica, etica clinica, bioetica.

Ricevuto in Redazione il 28 febbraio 2016

**Key Words:** Ethics committees, drug testing, clinical ethics, bioethics.

### RIASSUNTO

L'Autore, svolge una riflessione sulla funzione, gli scopi, le attività dei Comitati Etici (CE) in Italia alla luce della riorganizzazione della Legge «Balduzzi» (L. 189/2012, art. 12, c.10) e del decreto ministeriale dell'8 febbraio 2013 (pubblicato sulla G.U. n. 96 del 24 aprile 2013) con cui si vuole intervenire per rendere la loro attività più efficiente e produttiva. Inoltre, viene anche esaminato il recente regolamento (U.E.) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE e prevede il parere di un unico Comitato Etico per ogni Stato membro dell'Unione Europea (anche se la ricerca si può svolgere in diversi centri nazionali). Infine, viene auspicata la costituzione in ogni struttura sanitaria di un servizio di etica clinica al letto dell'ammalato e di consulenza nella prassi assistenziale.

### SUMMARY

The Author reflects on the function, purpose and activities of the Ethics Committee (EC) in Italy in the light of the reorganization of the Law "Balduzzi" (Law 189/2012, art.12, c.10) and the Ministerial decree of 8 February 2013 (published in the Official Gazette no.96 of 24 April 2013, with which it wants to intervene to make their activities more efficient and productive. Moreover the author also examines the recent Regulation (EU) n. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 relating to clinical trials of medicines for human use, abrogating Directive 2001/20/EC and involving the opinion of a single ethics committee for each EU member state (although research can be done in various national centers). Finally it is hoped for the constitution in every health facility of a clinical ethics service at the of the sick and consultation in the healthcare practices.

Ai primi di gennaio 2016 nel corso di una sperimentazione di un nuovo farmaco in fase I (in cui si cerca di stabilire quale sia la dose non tossica per l'uomo) condotto dal centro di ricerca francese Biotrial per conto di una casa farmaceutica, la portoghese Bial, è morto in Francia un volontario che si era sottoposto ai test, mentre altri quattro hanno subito gravi problemi neurologici.

Per la cronaca, la molecola sperimentata è un prodotto che agisce come antidolorifico e per il trattamento dei disturbi dell'umore nei pazienti affetti da Parkinson e che va ad agire sui recettori dei cannabinoidi.

La vicenda, al di là degli sviluppi e delle indagini ancora da approfondire, ci permette una riflessione sui Comitati Etici (CE), sulle sue funzioni e attribuzioni come previste dalla legge in Italia<sup>1</sup> e quindi sulla sperimentazione clinico-farmacologica, riguardo agli aspetti bioetici.

La scienza bio-medica, come del resto altre discipline scientifiche, deve il costante progresso delle sue conoscenze al metodo sperimentale, che pertanto diventa imprescindibile e che è basato sull'osservazione, misurazione, riproducibilità, affidabilità, divulgazione, condivisione dell'oggetto o del fenomeno.

Tra i compiti dei comitati etici, rientra naturalmente il controllo della sperimentazione farmaceutica, a garanzia da un lato della necessità, dell'utilità, della rilevanza e dell'efficacia della sperimentazione stessa e dall'altro della tutela della salute e dell'integrità del soggetto (sano o ammalato) coinvolto nella ricerca.

Organo quindi di difesa e di tutela dell'ammalato<sup>2</sup> (ed anche del medico) che potrebbe vedere lesi i suoi diritti da una prevaricazione dello sperimentatore, della struttura all'uopo deputata o dell'azienda farmaceutica, anche per scopi prettamente economici e di profitto.

Come è noto le problematiche – umane, etiche e scientifiche – dell'uomo oggetto della sperimentazione sono state storicamente l'incipit della riflessione bioetica, giacché "la medicina si occupa della salute e della malattia dell'uomo e perciò il suo oggetto corrisponde al soggetto della ricerca, cioè all'uomo indagato ed indagatore ad un tempo"<sup>3</sup>.

Questa premessa ci sembra ineludibile per intervenire nell'attuale dibattito sui comitati etici alla luce del regolamento (U.E.)

n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE e che dovrebbe attuarsi, poiché pubblicata sulla G.U. dell'U.E, a partire da maggio 2016, ma a discrezione degli Stati dell'U.E entro il 2019.

Allo scopo è anche utile ricordare che in Italia di recente è intervenuta la riorganizzazione, a cura di ogni Regione, dei comitati etici prevista da una norma della Legge «Balduzzi» (L. 189/2012, art. 12, c.10), secondo il decreto ministeriale dell'8 febbraio 2013 (pubblicato sulla G.U. n. 96 del 24 aprile 2013), i cui punti salienti sono: 1) riduzione del numero dei comitati etici, uno per milione di abitanti, con la possibilità di prevederne uno in più per gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS); 2) riconferma dei CE, tenendo conto della quantità di pareri unici per la sperimentazione clinica emessi negli ultimi tre anni; 3) gestione telematica della documentazione relativa alle sperimentazioni cliniche ed invio all'Osservatorio Nazionale sulla sperimentazione clinica dell'AIFA.

La ratio del succitato decreto, oltre agli aspetti organizzativi (rete più snella e competente) è sembrata soprattutto essere quella di risolvere le difficoltà della ricerca scientifica individuando le cause nella eccessiva numerosità dei CE (da 243 ridotti a 91 fino ad oggi), valutazioni plurime per lo stesso protocollo, lungaggini per firmare un contratto di sperimentazione (prima fino a 300 giorni oggi non più di 3 giorni), ritardi procedurali e carenze nei tempi dei pareri per l'immissione in commercio di nuovi farmaci, con conseguente scarso interesse delle aziende farmaceutiche multinazionali ad investire in questo campo in Italia, a favore di altre nazioni dove le autorizzazioni sarebbero più rapide.

Nell'attuale dibattito, quest'ultima valutazione (i CE ritarderebbero la ricerca e la sperimentazione di nuovi farmaci) viene sostenuta da autorevoli personalità<sup>4</sup> che ben recepiscono quanto disposto dal Regolamento del Parlamento europeo di cui s'è detto e che in sintesi prevede il parere di un unico Comitato Etico per ogni Stato membro dell'Unione Europea (anche se la ricerca si può svolgere in diversi centri nazionali), con il vantaggio di uno snellimento delle procedure, rapidità nell'esprimere pareri sui protocolli, ecc. avendo così a disposizione nuovi importanti farmaci.

Al di là di pur condivisibili critiche alla eccessiva burocratizzazione, alla non verificata competenza e specializzazione in determinati casi, individuare, tra le tante, quale ulteriore causa della inefficiente attività dei Comitati Etici, la bioetica in generale e i bioeticisti che frenerebbero la ricerca e una rapida valutazione sui protocolli e sugli altri aspetti della sperimentazione, è sembrato un giudizio ingiusto ed infondato, come evidenziato da autorevoli esponenti del mondo scientifico ed accademico<sup>5</sup>.

Alla luce di quanto esposto, la nostra riflessione in merito ci induce ad affermare quanto segue:

1. L'accentuazione della dimensione prettamente burocratica/normativa di validazione della sperimentazione farmacologica da parte dei CE ne configurerebbe una funzione esclusivamente di tipo regolatoria, attenuando o misconoscendo la funzione di garanzia e controllo etico a tutela della salute dei volontari coinvolti sulla ricerca stessa.
2. I Comitati di Etica, se ricordiamo le ragioni storiche della loro istituzione (codice di Norimberga del 1949; Dichiarazione di Helsinki del 1964 fino alla più recente del 2013 della World Medical Association, WMA), che rappresenta lo standard mondiale per l'etica nella ricerca sugli esseri umani; norme di "Good Clinical Practice"; sentenza storica della Corte suprema del New Jersey del 31 marzo 1976 in merito al caso Karen Ann Quinlan; Convenzione di Oviedo, leggi nazionali ed internazionali; ecc.) sono organi indipendenti a cui tocca valutare inscindibilmente sia la valenza scientifica sia gli aspetti etico-morali-deontologici della ricerca proposta.
3. La scissione dei CE in un organismo prettamente scientifico e in un altro etico, sarebbe pregiudizievole e inopportuno, per le finalità istituzionali dei CE, così come affermato dal CNB nel 2001<sup>6</sup>, e da autorevoli Autori<sup>7</sup> già da molti anni, e di recente di nuovo dal Comitato Nazionale per la Bioetica nella mozione, approvata all'unanimità il 25 settembre 2015, sull'attuazione del regolamento (U.E.) N. 536/2014, dove "evidenzia i rischi di questa possibile separazione" perché "i Comitati Etici devono verificare che gli interessi dell'industria, della scienza e della società non prevalgano sul benessere del soggetto". Pertanto il CE non può che essere un luogo di verifica della legittimità, legalità, liceità dei vari interessi coinvolti, in primis la salvaguardia dell'integrità psico-fisica delle persone arruolate nella sperimentazione.
4. Se la costituzione di un unico Comitato Etico centrale stesse a significare l'assorbimento e lo svuotamento nei fatti dei CE periferici e territoriali, secondo una non univoca e forse equivoca interpretazione<sup>8</sup> del Regolamento (U.E.) N. 536/2014, tale evenienza non sembra percorribile per quanto precedentemente detto, come del resto paventato giustamente da eminenti esperti della materia<sup>9</sup>, ricordando anche che la competenza dei CE è molto più ampia, secondo quanto prevede la legge, perché infatti "può riguardare, oltre alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ogni altra questione sull'uso di medicinali e dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche, sullo studio sull'uomo di prodotti alimentari"<sup>1</sup>.
5. A tale proposito ci piace auspicare che nella riorganizzazione dei CE, trovi finalmente posto un servizio di etica clinica al letto dell'ammalato e di consulenza nella prassi assistenziale, magari come sezione specifica dello stesso CE, con l'eventuale integrazione di volta in volta di esperti, come proposto dal Gruppo Nazionale di Etica Clinica e Consulenza Etica in ambito Sanitario nel "Documento di Trento", approvato dal gruppo il 10 ottobre 2013.
6. Appare pertanto ineludibile che una consulenza etica sia presente in ogni struttura sanitaria, giacché trattasi di "un servizio svolto da un individuo o un gruppo per rispondere alle domande poste da pazienti, familiari, tutori, operatori sanitari o altre persone coinvolte nell'assistenza, in ordine a incertezze o conflitti tra valori che emergono nella pratica clinica" (vedi: "The Report of the American Society for Bioethics and Humanities, *Core competencies for Healthcare*



*Ethics Consultation*, 2a ed., 2011”). Né è da meno sottolineare come questo particolare servizio “*garantirebbe continuità e sostenibilità delle attività riguardanti, oltre alla consulenza etica nei diversi ambiti, la formazione degli operatori, il supporto al lavoro dei comitati etici, la ricerca in ambito bioetico, lo sviluppo dell’etica nell’ente sanitario*”<sup>10</sup>.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Art. 1 Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 (Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici): “*I comitati etici sono organismi indipendenti che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela*”.
2. SGRECCIA E.: *Manuale di Bioetica*. Vol. I, pagg.315-361, Vita & Pensiero, Milano 2007
3. MORDACCI R.: *Bioetica della Sperimentazione*. Franco Angeli, Milano 2007
4. IL Sole 24Ore: PANI (Aifa): *Comitati etici, ne basta uno ma buono*. 15 maggio 2015
5. IL Sole 24Ore: SPAGNOLO A.G.: *Un unico parere e tanti Comitati*. 14 giugno 2015
6. Governo Italiano, Comitato Nazionale per la Bioetica: “*Orientamenti per i comitati etici in Italia*”. 13 luglio 2001
7. SPAGNOLO A.G.: *Un nuovo ruolo per il comitato etico istituzionale*. In Spagnolo-Sacchini-Pessina-Lenoci. *Etica e giustizia in Sanità*. Mcgraw-hill , Edizione 2004
8. ROMANO L., ANZANI A., BUCCELLI C., DONISI C., SPAGNOLO A.G.: Conferenza stampa Senato della Repubblica: *Comitati etici: quale futuro? Un invito al dibattito pubblico*. Roma 10 dicembre 2015
9. SPAGNOLO A.G.. *Verso lo smantellamento dei Comitati Etici?* *Medicina e Morale* 2015; 2
10. Gruppo Nazionale di Etica Clinica e Consulenza Etica in ambito Sanitario: “*Documento di Trento*”. 10 ottobre 2013

*Indirizzo per corrispondenza:*  
**Dott. Giuseppe Battimelli**  
e-mail: [battimelligiuseppe@libero.it](mailto:battimelligiuseppe@libero.it)

## Libri ricevuti

Anna Piro, Antonio Tagarelli

*Alois Alzheimer*

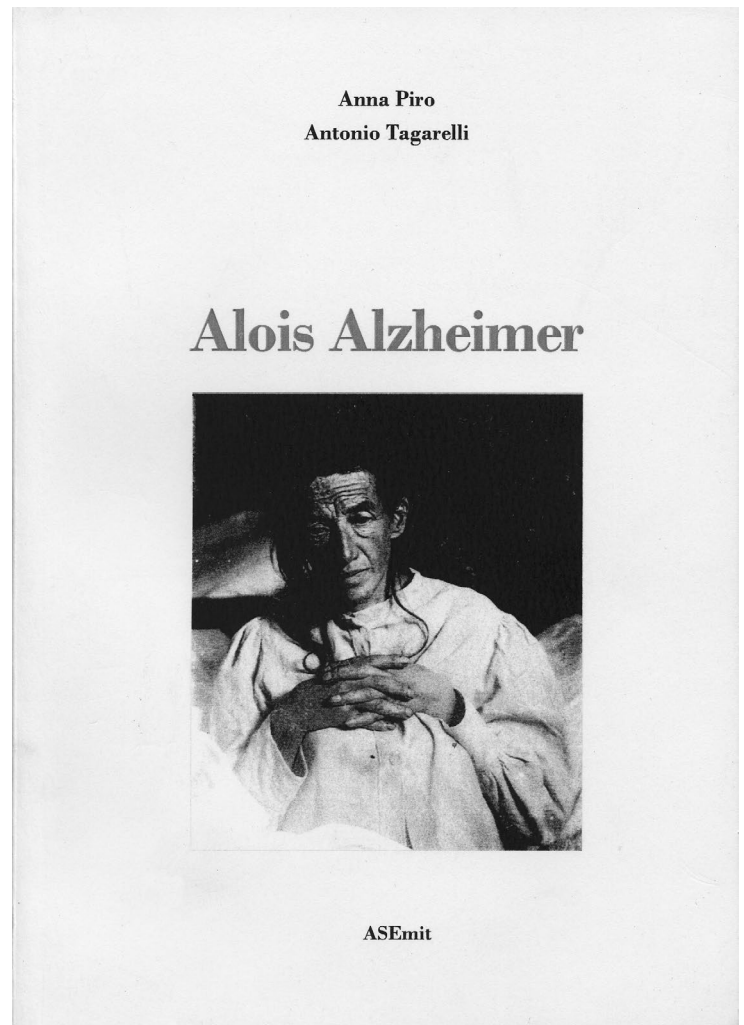
ASEmit Edizioni, 2015, pag. 88

Chiedersi chi fosse Alzheimer non credo sia una domanda del tutto peregrina, dal momento che, mentre per esperienza professionale diretta o per cognizione acquisita questa grave forma di demenza senile è ampiamente nota, soprattutto nelle sue manifestazioni esteriori, sono molti quelli che ignorano l'identità del personaggio che ne contrassegna l'eponimo. A colmare tale lacuna e ad agevolare la conoscenza di questo illustre ricercatore, sono intervenuti gli storici della medicina Anna Piro e Antonio Tagarelli con un illuminante saggio dal titolo: *Alois Alzheimer*. E' un volumetto di recentissima pubblicazione (settembre 2015), che riporta la vita e le opere di questo studioso tedesco, medico neuropsichiatra, che ha dedicato gran parte della sua attività scientifica e di ricerca all'investigazione clinica e anatomopatologica delle demenze. Allievo del celebre Emil Kraepelin, svolge la sua attività di clinico e di ricercatore negli Istituti per alienati mentali di Francoforte, Monaco e Breslavia, dando inizio proprio a Francoforte alle prime indagini riguardanti la malattia che oggi porta il suo nome, e concludendole a Monaco. A Breslavia infine chiude la sua carriera, dopo un lusinghiero cursus honorum, come Ordinario della Cattedra di Clinica psichiatrica e neurologica della locale Università.

Il breve saggio di Piro e Tagarelli illustra le varie tappe della vita di questo benemerito studioso germanico e della sua attività scientifica e professionale, il tutto tratteggiato con gusto e con una pregevole propensione per l'approfondimento biografico, il richiamo bibliografico e la citazione erudita a sostegno del ragguaglio saliente e della notizia particolare. Accompagnata peraltro da una prosa felicemente narrativa, la lettura ne risulta quanto mai piacevole e accattivante. Di estremo interesse la riproduzione di una serie di interviste condotte dall'Alzheimer a una sua paziente, peraltro, sembra proprio quella che diede spunto alle sue prime ricerche, colloqui che segnano con impressionante realismo lo sviluppo nel tempo della malattia e il progressivo scadimento delle funzioni mentali fino alla comparsa conclamata della demenza.

Il libro è corredato dall'elenco dei suoi scritti più significativi e dai sommari di alcuni di questi lavori, da una breve bibliografia e da una suggestiva e rara documentazione iconografica, elementi tutti che non solo arricchiscono di ulteriore rilevanza il contributo offerto alla storia della scienza, ma mostrano un non comune e appassionato impegno nello svolgimento della ricerca certamente meritevole e degno di attenzione.

Giuseppe Lauriello



## Storia della Medicina

# ‘Come sa di sale lo pane altrui’ Il sale nel dottrinario della scuola medica salernitana

Giuseppe Lauriello  
Centro Studi Civitas Hippocratica

**Parole chiave:** Cuore, insufficienza cardiaca, scuola medica salernitana.

**Key Words:** Heart, heart failure, salernitan medical school.

Ricevuto in Redazione il 13 gennaio 2016

‘Come sa di sale lo pane altrui’ è la nota frase esclamata da Dante, evidentemente non abituato a consumare il pane salato presente sulle mense dei suoi mecenati, lui fiorentino assuefatto al pane sciapo in uso in Toscana. Il realtà il verso è riferito alle predizioni di Cacciaguada al Poeta, cui profetizza tra l’altro le umiliazioni e i disagi che dovrà provare in terra straniera (canto XVII Paradiso). Battuta a parte, vi sono effettivamente comunità che non usano aggiungere sale all’impasto del pane, laddove in genere la presenza di tale composto è ritenuta necessaria non solo per la conservazione, ma per la sapidità stessa dell’alimento: motivi che ne giustificano l’impiego in tutte le tradizioni culinarie del mondo oltre che nell’industria conserviera come mezzo di conservazione dei cibi.

Tale ingrediente infatti, in concentrazione adeguata, essendo un composto igroscopico e richiamando acqua dalle cellule microbiche e disidratandole per un effetto osmotico, ne provoca la devitalizzazione arrestandone lo sviluppo: un effetto biofisico che per l’elevato potere essiccante preserva il pane da inevitabili processi putrefattivi. La salatura infatti utilizzata per la conservazione degli alimenti, se in concentrazione salina superiore al 6%, arresta la proliferazione dei microrganismi.

Due sono i metodi di salagione più largamente diffusi: la salamoia e a secco. La *salamoia* consiste nell’utilizzo di una soluzione di acqua e sale in varia concentrazione, nella quale vengono immersi gli alimenti, che saranno lentamente penetrati dal sale. A *secco*, invece, si ottiene la medesima azione semplicemente cospargendo di sale l’alimento.

Le convinzioni dei Maestri salernitani sulle proprietà del sale sono riassunte in un breve commentario, redatto nella seconda metà del ‘500 da Michele Vicinanza, membro dell’Almo Collegio della Scuola. Il manoscritto *Commentarius de salis natura ac sale cum panibus commiscendo*, conservato presso la Biblioteca nazionale di Napoli, tradotto e chiosato dal concittadino collega Bartolomeo Olivieri, storico della medicina, fu pubblicato a Salerno nel 1992 nei *Quaderni* del Centro Studi e Documentazione della Scuola medica Salernitana. Dedicato a papa Sisto V ed elaborato probabilmente tra il 1585 e il 1590, il trattatello, sempre secondo le ricerche dell’Olivieri, si vuole sia appartenuto ad Antonio Mazza, priore della Scuola tra il 1685 e il 1692, quindi al medico napoletano Domenico Cotugno ed infine alla Real Biblioteca Borbonica, oggi Biblioteca Nazionale.

Secondo il Vicinanza la proprietà primaria del sale è quella antiputrefattiva legata alla sua azione deumidificante, cioè disidratante sulla materia vivente: un concetto condiviso e incontestato, valido però non per tutte le specie microbiche; è inefficace infatti per il botulino, lo stafilococco aureo enterotossico e le spore.

Nel trattatello l’Autore passa in rassegna alcune varietà di frumento: da quelli cruscosi, che nutrono poco, fanno molte scorie e vengono facilmente eliminati, ma che tuttavia per l’azione lenitiva della crusca giovano agli intestini irritati, al pane puro, che invece è di gran peso, di lunga cottura e poco digeribile: ancora oggi il pane bianco non è molto consigliato, perché formando una specie di colla, si attacca alle pareti intestinali impedendo l’assorbimento delle sostanze nutritive. Il migliore pane per il Vicinanza, veramente nutriente, è quello di spelta: *Triticum spelta*, da identificarsi con il cosiddetto grano tenero. Con la spelta ancora oggi si preparano alcune forme di pane e di dolci, come il cosiddetto panpepato confezionato a Terni e a Ferrara. Meno nutriente è quello di semola, il cosiddetto grano duro, *Triticum turgidum*, con il quale prepariamo la pasta. Il migliore pane comunque resta quello ben cotto e adeguatamente lievitato.

Sempre secondo il *magister* salernitano l’aggiunta di sale all’impasto del pane è fondamentale, perché neutralizza gli umori viscosi che vi si producono sotto l’azione del calore e lo rendono indigeribile. E’ una constatazione già evidenziata da Aristotele, Galeno, Ezio e Paolo d’Egina, oltre che dai medici arabi quali Rhazes, Avicenna e Averroè.

Procedendo nel suo discorso e allineato ai dettami consegnati da Ippocrate nel libro *Sulla dieta sana*, e ancora da Galeno *Sulle proprietà degli alimenti*, Vicinanza sostiene che ai fanciulli ed agli adolescenti conviene dare pane poco salato, sia per evitare loro i rischi di fenomeni putrefattivi, sia quelli di una eccessiva disidratazione. Ritiene infatti che un simile comportamento alimentare potrebbe favorire la perdita di acqua e quindi di umidità in un organismo già naturalmente disposto per effetto della



crescita e dell'innata attitudine al movimento: un concetto oggi errato e inaccettabile, essendo noto che i giovani e gli atleti, proprio perché dediti allo sport e ad esercizi fisici, eliminano sali in eccesso con il sudore, sali che vanno necessariamente integrati.

Sempre in ossequio alle idee di Galeno, che nel trattato *Sulle proprietà degli alimenti* incoraggia un consumo di pane ben lievitato e salato per tutti, tranne che per i giovani, il nostro Autore suggerisce di dare pane salato ad adulti e vecchi, perché gli umori viscosi prodotti nel pane in via naturale, se non neutralizzati dal sale, sarebbero causa di deleterie ostruzioni viscerali: altro concetto erroneo ed oggi decisamente proscritto, almeno per i vecchi, ben conoscendo i danni che potrebbe indurre il sale sulla funzione renale e cardio vascolare di questi ultimi.

Continua il Vicinanza, pedissequamente ligio all'autorità degli antichi, che il pane sciapo è da sconsigliare, perché di scarsa sostanza e dannoso e, di tanto convinto, rampogna la cattiva abitudine dei romani e degli abitanti dello Stato pontificio di mangiare pane sciapo (In Umbria e nelle Marche infatti ci si alimenta ancora con pane senza sale).

Loda infine la presenza del lievito nel pane, perché lo rende gonfio, soffice e digeribile, e, non conoscendone il perché, conclude candidamente che, se non fosse necessario, 'Galeno non ne avrebbe parlato'.

Il trattatello del cinquecentesco *magister*, è un esempio di come alcune idee di assoluta attualità già si profilavano sul giusto sentiero del progresso, mentre altre per la vieta e ostinata riverenza all'autorità degli antichi ne rallentavano nefastamente il percorso.

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott. Giuseppe Lauriello**

e-mail: giuseppelauriello@libero.it



# INDICI

Rivista bimestrale del  
Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica" - Salerno

## *Indice dei Contenuti*

<b>Volume XXXVI</b>	<b>Gennaio - Febbraio 2015</b>	<b>n. 1</b>
<b>La vertigine parossistica posizionale benigna</b> <i>Capuano L.</i>		pag. 1
<b>Diagnosi e follow-up delle tendinopatie del tendine di Achille: ruolo della diagnostica per immagini</b> <i>Natella R., Ciccone V., Buonocore R., Carbone M., Rossi E.</i>		pag. 5
<b>Interventi precoci e buone prassi in Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza</b> <i>Diavoletto A., Palma D., Bove D., Galeota M., Savino R., Scarpa C.</i>		pag. 9
<b>Le Benzodiazepine nella pratica clinica: uso e abuso</b> <i>Pellegrino F., Del Buono G.</i>		pag. 15
<b>Sulla malattia e sulla morte di Poliziano: una rivisitazione medica di due manoscritti nel quadro clinico della sifilide al suo esordio in Europa</b> <i>Tagarelli A., Piro A.</i>		pag. 17
<b>Volume XXXVI</b>	<b>Marzo - Aprile 2015</b>	<b>n. 2</b>
<b>Studio della ipercoagulabilità del sangue in pazienti affetti da neoplasia del polmone, del pancreas, dello stomaco</b> <i>Frigino M., Vaccaro E., Charlier B., Savastano C.</i>		pag. 25
<b>Fecondazione con DNA di tre genitori: tecnica risolutiva o sperimentazione rischiosa?</b> <i>Battimelli G.</i>		pag. 29
<b>Salerno-Montpellier: un gemellaggio che viene da lontano</b> <i>Lauriello G., Colucci M.</i>		pag. 31
<b>Che cosa pensano oggi i pediatri italiani delle vaccinazioni e delle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni</b> <i>Pinto L., Di Mauro G., Liguori R.</i>		pag. 35
<b>Volume XXXVI</b>	<b>Maggio - Giugno 2015</b>	<b>n. 3</b>
<b>Atti del Convegno "La responsabilità medica nella società che cambia"</b>		
<b>Approccio clinico e terapeutico ai disturbi del sonno in età pediatrica</b> <i>Serino D.</i>		pag. 41
<b>La cura del malato tra scienza, etica ed economia</b> <i>Battimelli G.</i>		pag. 45
<b>La sifilide neurologica in alcune opere letterarie tra Ottocento e Novecento</b> <i>Tagarelli A., Piro A.</i>		pag. 47
<b>Fare il medico: le ragioni di una scelta</b> <i>Provenza N., Grosso F.</i>		pag. 50

Volume XXXVI

Luglio - Ottobre 2015

n. 4 - 5

**Atti del Convegno  
“La professione e la professionalità del medico al servizio della salute del cittadino”**

<b>Saluti</b> <i>Cassi R.</i> <i>De Falco A.</i>	pag. 53
<b>Introduzione</b> <i>Guglielmi R.</i>	pag. 54
<b>Le recenti novità legislative che incidono sull’esercizio della professione del dirigente medico del SSN</b> <i>Faletti G.</i>	pag. 55
<b>L’attività professionale del medico alla luce del Codice Deontologico</b> <i>Ravera B.</i>	pag. 58
<b>Le ultime affermazioni giurisprudenziali in tema di responsabilità professionale del medico (responsabilità contrattuale, responsabilità da deficit organizzativi)</b> <i>Lepre M.</i>	pag. 65
<b>Il rischio da radiazioni: la professionalità fa le differenze</b> <i>Cecchini G.A., Petrogalli F.</i>	pag. 68
<b>Auto-tutela e gestione dell’emergenza</b> <i>Iannotti M.</i>	pag. 71
<b>Proposta CIMO per una nuova carriera del medico</b> <i>Quici G.</i>	pag. 73

Volume XXXVI

Novembre - Dicembre 2015

n. 6

<b>EBM-5. Progetto di Governance Clinica basata sull’EBM e sull’etica della responsabilità</b> <i>Bellomo F., Toti L.</i>	pag. 77
<b>Effetto di Candirex® sul discomfort intestinale di pazienti in follow-up post-operatorio per carcinoma del colon-retto</b> <i>Ottaiano A., De Angelis V.</i>	pag. 81
<b>I Comitati Etici tra passato e futuro, Un contributo al dibattito in corso</b> <i>Battimelli G.</i>	pag. 85
<b>‘Come sa di sale lo pane altrui’. Il sale nel dottrinario della scuola medica salernitana</b> <i>Lauriello G.</i>	pag. 89

*Libri ricevuti*

<b>Non ho tempo per ...</b> <b>Come logora curare: operatori sanitari sotto stress</b> <i>Pellegrino F.</i>	pag. 39
<b>La sifilide attraverso i suoi sintomi</b> <i>Tagarelli A.</i>	pag. 40
<b>Elogio della omeopatia</b> <i>Gorga G.</i>	pag. 44
<b>Alois Alzheimer</b> <i>Piro A., Tagarelli A.</i>	pag. 88

## *Indice degli Autori*

<b>A</b>		<b>N</b>	
Ardis Sergio	77	Natella Raffaele	5
<b>B</b>		<b>O</b>	
Battimelli Giuseppe	29, 45, 85	Ottaiano Alessandro	81
Bellomo Francescp	77		
Bove Domenico	9	<b>P</b>	
Buonocore Roberta	5	Palma Donatella	9
<b>C</b>		Pellegrino Ferdinando	15, 39
Capuano Luigi	1	Petrogalli Floriana	68
Carbone Mattia	5	Pinto Luciano	35
Cassi Riccardo	53	Piro Anna	17, 47, 88
Cecchini Giulio Antonio	68	Provenza Nicola	50
Charlier Bruno	25	<b>Q</b>	
Ciccone Vincenzo	5	Quici Guido	73
Colucci Mario	31	<b>R</b>	
<b>D</b>		Ravera Bruno	58
De Angelis Valentina	81	Rossi Eugenio	5
De Falco Antonio	53	Roti Lorenzo	77
Del Buono Gianfranco	15	<b>S</b>	
Di Mauro Giuseppe	35	Savastano Clementina	25
Diavoletto Aldo	9	Savino Rosario	9
<b>F</b>		Scarpa Chiarina	9
Faletti Giancarlo	55	Serino Domenico	41
Frigino Massimo	25	<b>T</b>	
<b>G</b>		Tagarelli Antonio	17, 40, 47, 89
Galeota Mirella	9	<b>V</b>	
Gorga Giovanni	44	Vaccaro Emilia	25
Grosso Franca	50		
Guglielmi Raffaele	54		
<b>I</b>			
Iannotti Mario	71		
<b>L</b>			
Lauriello Giuseppe	31, 89		
Lepre Mario	65		
Liguori Roberto	35		



## Parole Chiave

<b>A</b>		<b>G</b>	
Achille, tendine di	5	Genetica, ingegneria	29
-- , -- --, ecografia	5	Genitori	35
-- , -- --, elastosonografia	5	Governo clinico	77
Adolescenza, neuropsichiatria	9	Gravità della sifilide nel Cinquecento	17
Alzheimer	88		
Ansiolitici	15	<b>I</b>	
Anticoagulante	25	Immunizzazione	35
Appropriatezza	77	Infanzia, neuropsichiatria	9
Attività professionale del medico	58	Ingegneria genetica	29
		Insufficienza cardiaca	89
<b>B</b>		Interventi precoci	9
Benzodiazepine	15	Ipercoagulabilità	25
Bioetica	29,85		
Buone prassi	9	<b>L</b>	
		Letteratura	47
<b>C</b>			
Canali semicircolari	1	<b>M</b>	
Cancro	25	Malato	45
Cancro del colon-retto	81	Malattia e morte di Poliziano	17
Carriera del medico	73	Malattia tromboembolica	25
Coagulazione	25	Manovre liberatorie	1
Codice deontologico	58	Medicina difensiva	77
Colon.retto, cancro	81	Medicina, facoltà di	50
Comitati di etica	85	-- , storia della	31
Cuore	89	Montpellier	31
Cura	45	Medico	50
		-- , attività professionale del	58
<b>D</b>		-- , carriera del	73
De scabie	17	-- , dirigente	55
Dipendenza	15	-- , responsabilità professionale del	65
Dirigente medico	55	Morte, di Poliziano	17
Diritto alla vita	29	Muscolo-tendinea, ecografia	5
Disbiosi	81		
Disturbi del sonno	41	<b>N</b>	
DVT	25	Neuropsichiatria infanzia e adolescenza	9
<b>E</b>		<b>O</b>	
EBM	77	Omeopatia	44
Ecografia muscolo-tendinea	5	Operatori sanitari	39
Economia	45	Otoliti	1
Elastosonografia tendine di Achille	5		
Emergenza	71	<b>P</b>	
Etica	45	Parasonnie	41
Etica clinica	85	Pediatria	35,41
Etica della responsabilità	77	Perplexità	35
		Poliziano, malattia e morte	17
<b>F</b>		Prebiotici	81
Facoltà di medicina	50	Presa in carico	9

Principio di responsabilità	29	Sifilide neurologica	47
Probiotici	81	Sylva in scabiem	17
Procoagulanti	25	Sonno, disturbi del	41
Professione medica	50	Sperimentazione farmacologica	85
-- -- , esercizio della	55	Sprechi in sanità	77
		Storia della medicina	31
		Stress	39
<b>R</b>			
Radiazioni, rischio da	68		
Rapporto medico-paziente	50	<b>T</b>	
Responsabilità, principio di	29	Tendine di Achille	5
-- -- , professionale del medico	65	-- -- -- , ecografia	5
Responsabilità contrattuale	65	-- -- -- , elastosonografia	5
Responsabilità da deficit organizzativi	65	Tendinopatie	5
Rischio da radiazioni	68	Test coagulativi	25
RM tendine di Achille	5	Trombosi	25
<b>S</b>		<b>V</b>	
Scabbia	17	Vaccinazioni	35
Scienza	45	Vaccini	35
Scuola medica salernitana	31,89	Vertigine parossistica posizionale benigna	1
Sifilde	17,40	Vita, diritto	29
-- -- , gravità nel Cinquecento	17	VVPB	1



20 bustine  
da 4 g

# Candirex

Forte



Candirex  
Forte

20 bustine

Integratore alimentare  
simbiotico a base di  
fermenti lattici



Elleva PHARMA S.r.l.  
Via San Francesco 5/7 - 40064 - Sesto San Giovanni (BO)



CANDIREX FORTE 20 BUSTINE