



XIV Riunione Annuale Cochrane



WORKSHOP N. 2

**La medicina non convenzionale:  
il ruolo delle revisioni sistematiche**

Perugia, 20 Novembre 2009 ore 10.00-13.00

## **Fasi della ricerca nelle Medicine non Convenzionali**

**FRANCESCO CARDINI**

**Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Emilia Romagna**

**Università di Verona – Corso di Laurea in Ostetricia**

# Terapie non Convenzionali

Un insieme **vasto** di pratiche **già disponibili**, più o meno estesamente utilizzate, con basi teoriche diverse da quelle dominanti nel sistema sanitario di riferimento in un particolare momento e all'interno di una specifica società.

(Raschetti R. ISS, 2005)

PAROLE CHIAVE:

- ETEROGENEITA'
- DISPONIBILITA'

**Ann Ist Super Sanità 2004;40(4):455-461**

**Caratteristiche individuali e familiari degli utilizzatori di terapie non convenzionali in Italia**

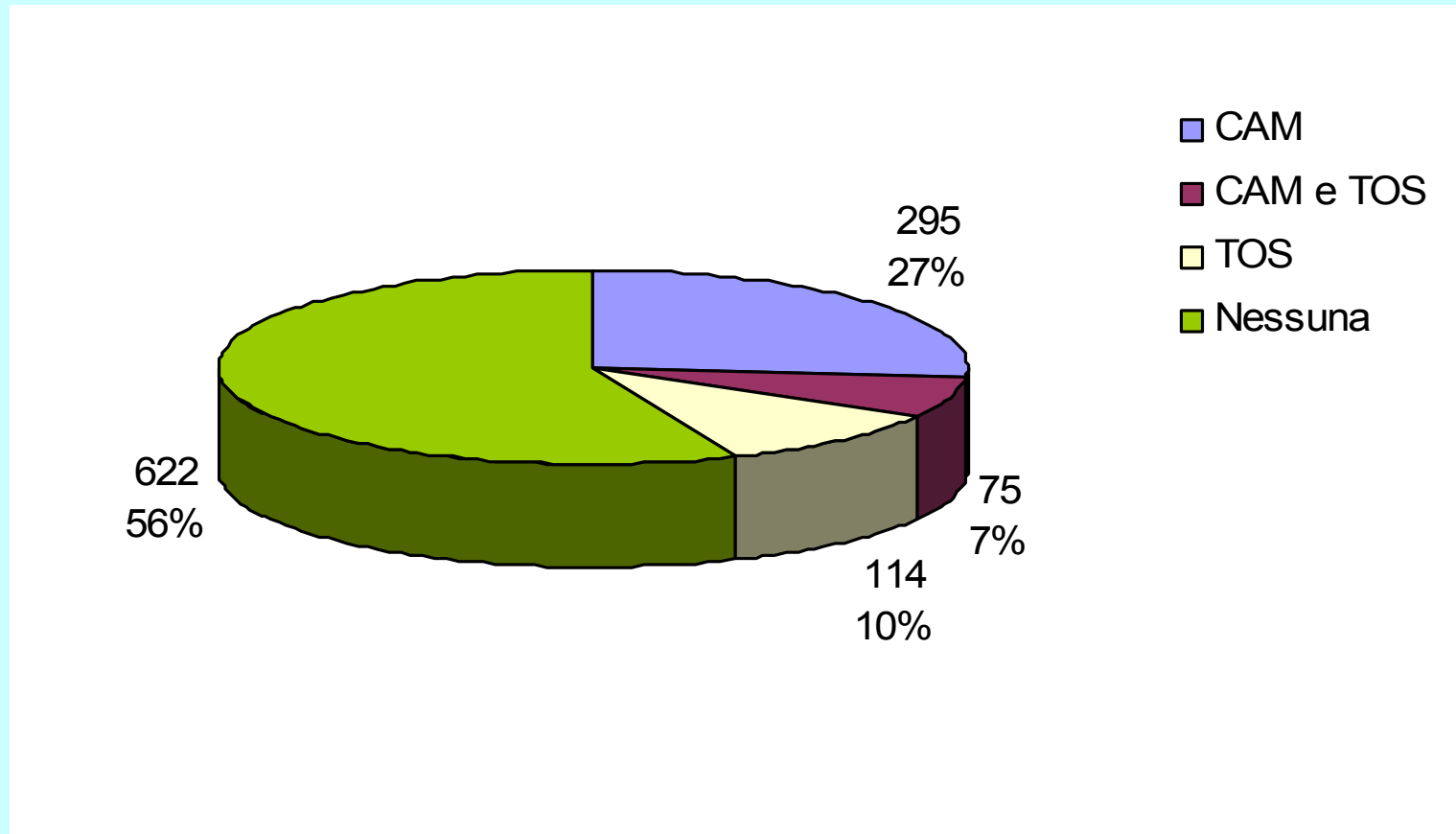
**Campione rappresentativo della popolazione nazionale  
(52.332 famiglie per un totale di 140.011 individui)**

---

	1999	2005
	%	%
<b>Almeno un tipo di TnC: (negli ultimi 3 anni)</b>	<b>15,8</b>	<b>13,6</b>

•	Omeopatia	8,2	7,0
•	Trattamenti manuali	7,0	6,4
•	Fitoterapia	4,8	3,7
•	Agopuntura	2,9	1,8
•	Altre Tnc	1,3	0,4

## Distribuzione dell'utilizzo di terapie per i sintomi della menopausa



**1106 donne afferenti ai Consultori o ai Centri Menopausa - AUSL Bologna**  
(submitted to BMC – Women')

# Qualità delle evidenze disponibili

- La maggior parte delle revisioni sistematiche non è conclusiva
- Gli studi condotti sono spesso di ridotte dimensioni, con disegni non adeguati e risultati variabili od inconsistenti.
- Esiste un **problema di formazione alla ricerca e di infrastrutture deboli.**

**scarsa qualità**

***N.B.:*** naturalmente il problema della qualità della ricerca riguarda, in misura diversa, ***anche i trattamenti convenzionali***

# Valutare le TnC

Dato il frequente uso da parte della popolazione, la valutazione di sicurezza ed efficacia delle TnC si impone come grande **questione di salute pubblica...**

...da affrontare in ogni caso, ma a maggior ragione se stiamo considerando una loro **possibile integrazione nel servizio pubblico**

# Non partiamo da 0...

## (Cochrane Reviews on Acupuncture)

**AI 16.3.09:** **33 revisioni sistematiche di RCT sull'agopuntura (o comprendenti l'agopuntura tra i trattamenti esaminati), il cui utilizzo è stato giudicato:**

- **efficace** prevenzione della nausea postoperatoria, emicrania, cefalea idiopatica, dolore cervicale, come trattamento aggiuntivo ad altre terapie per il dolore lombare cronico;
- **promettente** dismenorrea, dolore pelvico e lombare in gravidanza, induzione del travaglio di parto, dolore in travaglio di parto, moxibustione per la presentazione podalica, insufficienza respiratoria in stadi avanzati di malattie maligne e non maligne;
- **di efficacia incerta** ictus cerebrale (acuto), riabilitazione dopo ictus cerebrale, disfagia dopo ictus, incontinenza urinaria dopo ictus, demenza vascolare, paralisi di Bell, asma cronica, depressione, depressione antenatale, dolore alla spalla, dolore laterale del gomito, cessazione del fumo, glaucoma, insonnia, colon irritabile (IBS), nausea post-chemioterapia, restless legs syndrome, enuresi
- **non efficace** artrite reumatoide, epilessia, schizofrenia, dipendenza da cocaina (agopuntura auricolare)

## Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis

Eric Manheimer, research associate,<sup>1</sup> Grant Zhang, assistant professor,<sup>1</sup> Laurence Udoff, assistant professor,<sup>2</sup> Aviad Haramati, professor,<sup>3</sup> Patricia Langenberg, professor and vice-chair,<sup>4</sup> Brian M Berman, professor,<sup>1</sup> Lex M Bouter, professor and vice chancellor (rector magnificus)<sup>5</sup>

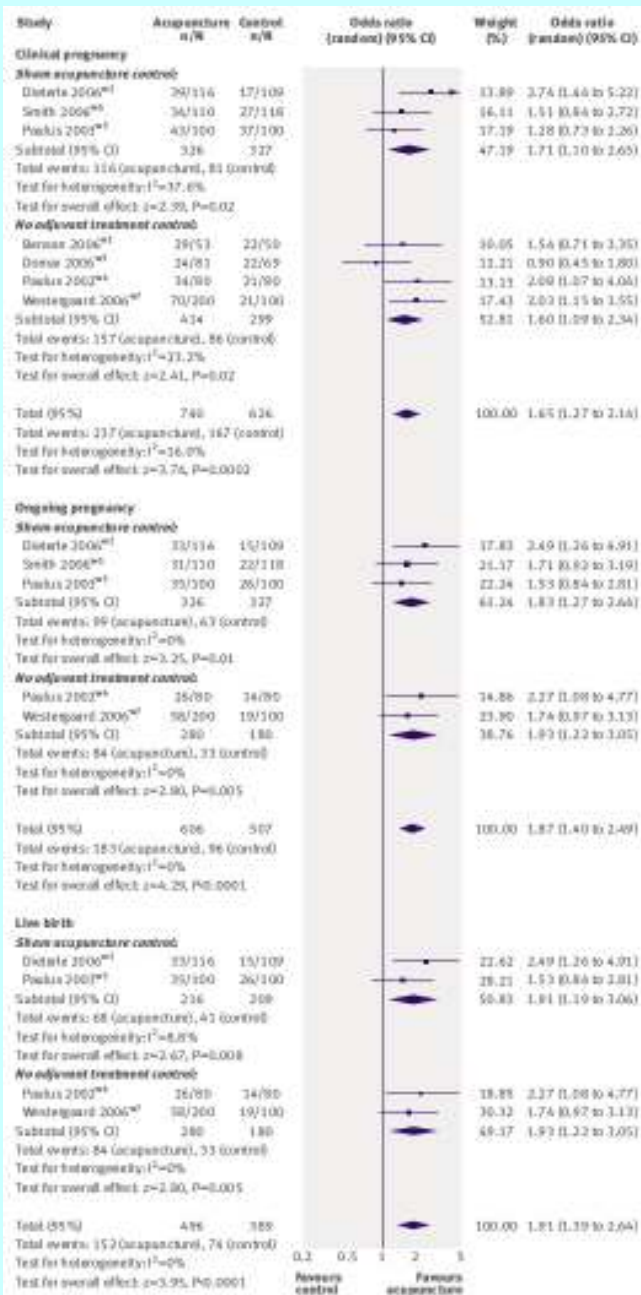


Fig 2: Effects of acupuncture on clinical pregnancy, ongoing pregnancy, and live birth outcomes

### WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

In vitro fertilisation is lengthy, expensive, and stressful

Safe, low cost, adjuvant treatments to improve success rates would benefit patients and reduce costs

### WHAT THIS STUDY ADDS

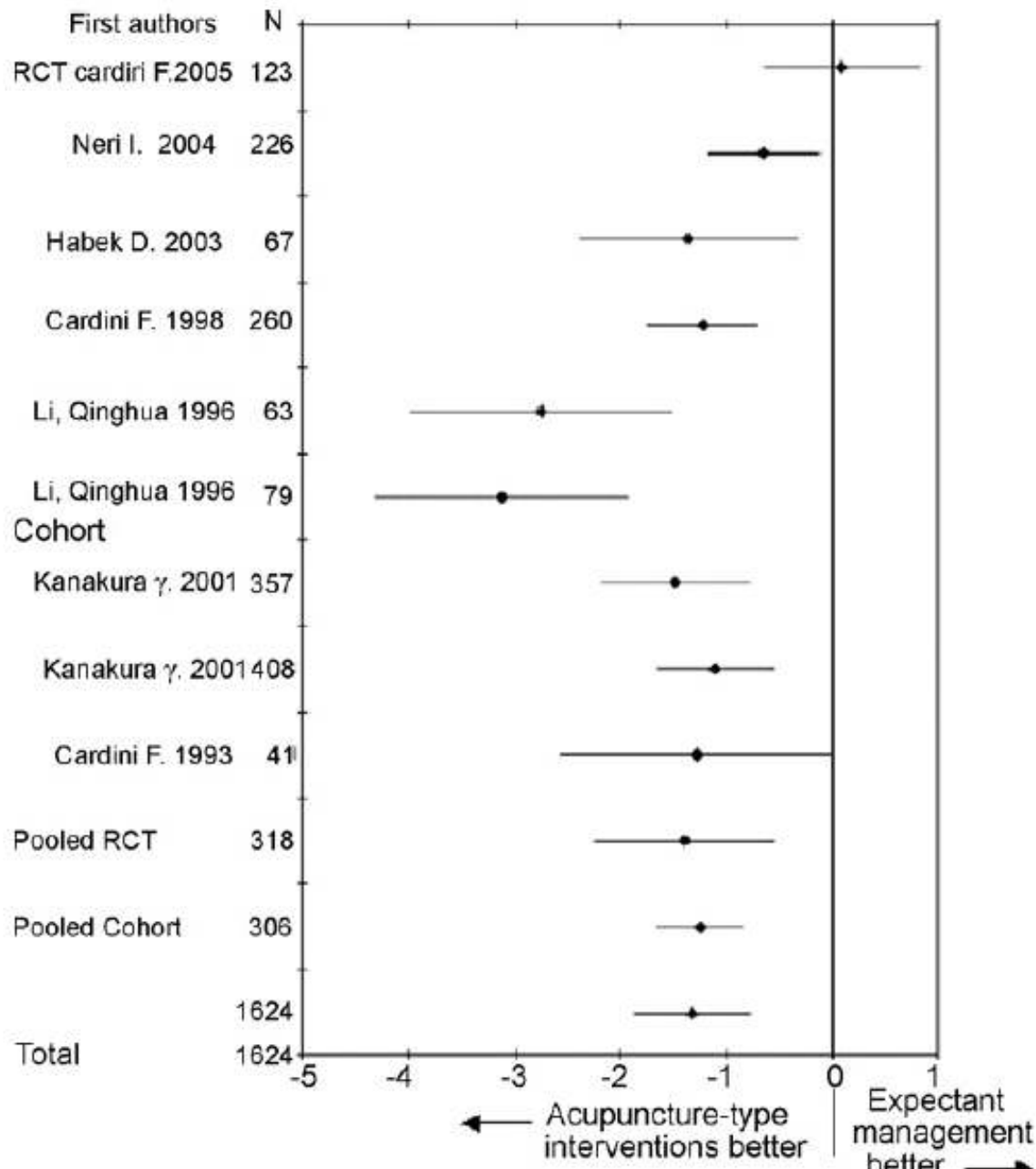
Current evidence from methodologically sound trials showed an odds ratio of more than 1.6 for clinical pregnancy after in vitro fertilisation with adjuvant acupuncture

On average, 10 women would need to be treated with acupuncture to bring about one additional clinical pregnancy

The magnitude of this effect depended on the baseline pregnancy rate



## Acupuncture for correcting breech presentation



Effectiveness of acupuncture-type interventions versus expectant management to correct breech presentation: a systematic review.

*van den Berg I, et Al.  
Compl Ther Med 2008*

# NICE on acupuncture for persistent low back pain

- **“Ai pazienti con persistent low back pain dovrebbero essere offerti AGOPUNTURA, MASSAGGI o ESERCIZI FISICI nel National Health Service”**
- Per la prima volta il NICE supporta esplicitamente l'uso di terapie complementari nel NHS.
- “L'evidenza suggerisce che possono aiutare, e che risulteranno COST EFFECTIVE se i medici smetteranno di fornire servizi di utilità meno provata, come i Raggi X”:



Quali caratteristiche (punti di forza, key messages) delle MnC non possono essere “perse per strada” in un percorso di valutazione?

- Salutogenesi (mantenimento della salute, stretto rapporto tra prevenzione e cura, ricerca dell'equilibrio)
- RCT (= Relazione, Cura, Trattamento)
- Massima individualizzazione dell'approccio
- Attenzione ai fattori culturali e di contesto
- .....

# Integrazione di MnC nel SSR dell'Emilia-Romagna: strategia basata sulla ricerca

2 programmi sperimentali (2006-7 e 2008-9)

Attività formative e approfondimenti metodologici hanno influenzato in particolare il 2° Programma sperimentale, orientando la priorità verso studi:

- multicentrici
- **pragmatici**
- con outcomes quantitativi **e qualitativi**

“terapie già in uso” ...

peculiarità delle Medicine Tradizionali  
(e più in generale delle TnC)

Nel campo delle Medicine **Tradizionali**, la procedura convenzionale per la messa a punto, la valutazione e l'introduzione nella pratica clinica di un nuovo trattamento dovrebbe essere invertita:

	<u>Trattamento Convenzionale</u>	<u>Trattamento Tradizionale</u>
<u>Requisito per essere considerato</u>	solide basi fisio-patologiche (il meccanismo d'azione è chiarito, dovrebbe funzionare anche nella pratica)	ampio e prolungato impiego nella pratica clinica (sembra che funzioni)
<u>Step 1</u>	valutazione di efficacia e sicurezza (funziona in un setting sperimentale?)	valutazione (pragmatica) di efficacia e sicurezza (funziona davvero, nel normale setting clinico?)
<u>Step 2</u> (se confermato sicuro ed efficace allo step 1)	introduzione nella pratica clinica (funziona nel normale setting clinico?)	ricerca del meccanismo fisio-patologico (perchè e come funziona?) (setting sperimentale)

## Sequenza Razionale delle Fasi della Ricerca Clinica e Modelli per Studi in Medicina Tradizionale

Cardini F, Wade C et Al. Clinical Research in Traditional Medicine: Priorities and Methods. Compl Ther Med 2006;14:282-287

Fase	Scopo	Strumento
I	Documentazione e descrizione di un Trattamento Tradizionale	Survey, ricerca etnomedica, studi di casistica, revisione dei dati osservazionali disponibili
II	Valutazione preliminare di sicurezza, efficacia e <b>trasferibilità</b> su piccoli gruppi di soggetti con una definita indicazione	Studio pilota prospettico, pragmatico, interculturale - osservazionale, orientato alla messa a punto del protocollo di un RCT, oppure - randomizzato e controllato, se possibile
III	Valutazione comparativa di sicurezza, efficacia e trasferibilità	RCT pragmatico multicentrico, verso trattamento convenzionale o nessun trattamento (se nessun trattamento è disponibile)
IV a	Ricerca sul meccanismo d'azione	RCT esplicativo, ricerca di base
IV b	Sorveglianza dopo l'inserimento nel nuovo setting clinico, o come parte integrata nella pratica clinica convenzionale, o come opzione addizionale per il/la paziente	Follow up a lungo termine, farmaco-sorveglianza, studi rischio-beneficio e costo-beneficio

***Researching complementary and alternative treatments –  
the gatekeepers are not at home.***

*Fønnebø V et Al. BMC Med Res Methodol. 2007; 7:7*

- “ Diversamente dalla medicina convenzionale, le CAM non hanno *regulatory or financial gatekeepers* che controllino le loro terapie prima dell'immissione sul mercato, **dato che i trattamenti vengono diffusamente utilizzati ben prima che i ricercatori vengano a sapere della loro esistenza.**
- Proponiamo una strategia in 5 fasi per la valutazione delle CAM, costruita sul riconoscimento delle inerenti e peculiari caratteristiche dei trattamenti CAM e del loro stato regolatorio nella maggior parte dei paesi Occidentali.“



Screening of chemical substances



Biological mechanisms



Phase I trials



Phase II trials



Phase III trials



Clinical practice

Biological mechanisms



Component efficacy



Comparative effectiveness



Safety status



Context, paradigms,  
philosophical understanding,  
and utilization



Clinical practice

Studi  
pragmatici

Studi  
osservazionali

***Research strategies in drug trials and CAM (proposed).***

***Fønnebø V et Al. Researching complementary and alternative treatments  
– the gatekeepers are not at home. BMC Med Res Methodol. 2007; 7: 7***

## Perché trials pragmatici?

### trial pragmatico vs. trial esplicativo:

- compara il trattamento in esame così come è somministrato nella vita reale (non in settings artificiali) con il migliore trattamento disponibile in Medicina Convenzionale (trattamento standard)
- è più semplice e meno costoso del trial esplicativo (pone meno problemi di fattibilità, permette follow up più prolungati)
- è un disegno rispettoso delle modalità abituali di esecuzione del trattamento tradizionale; l'approccio complesso della TnC viene standardizzato / semplificato il meno possibile
- risponde alla domanda clinica fondamentale: “questo trattamento è utile al paziente?” (ricerca patient-centered vs. ricerca treatment-centered)

# Rispetto dell'integrità del trattamento tradizionale

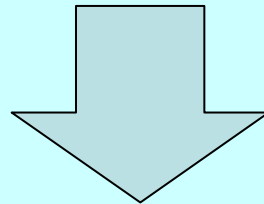
## Problema:

- qual'è la migliore agopuntura disponibile?
- incertezza, disaccordo tra gli esperti, difficile raggiungere il consenso
- **ruolo essenziale delle Società Scientifiche nella definizione della “best clinical practice” da sottoporre a valutazione**
- necessità di **trials “head to head?”**

*White A, Cummings M, Barlas P, Cardini F, Filshie J, Foster NE, Lundeberg T, Stener-Victorin E, Witt C. Defining an adequate dose of acupuncture using a neurophysiological approach – a narrative review of the Literature. ACUPUNCTURE IN MEDICINE 2008; 26: 111-120*

**ovviamente ...**

**la ricerca clinica può valutare  
solo alcuni selezionati trattamenti tradizionali,  
non le intere Medicine Tradizionali**



**rischio di adottare solo  
“porzioni limitate” di Trad Med,  
o trattamenti “derivati da” una tradizione**

# Integrità delle Tradizioni nell'epoca della globalizzazione

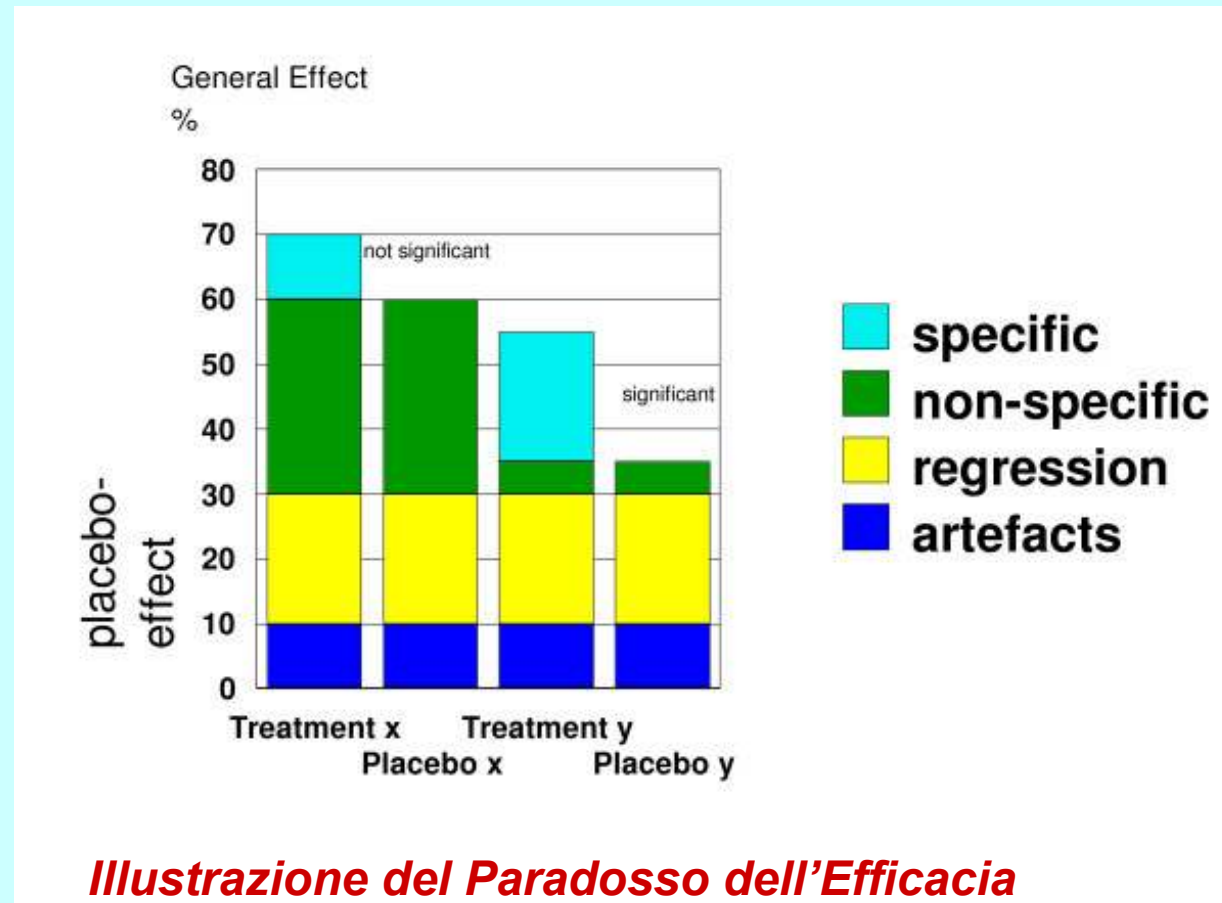
- Rapida circolazione di informazioni e di gruppi di popolazione
- Evoluzione delle tradizioni sia nei contesti originali che in quelli adottivi
- Esiste un rischio obbiettivo di omologazione e di obliterazione della knowledge diversity... ma la contaminazione è solo un processo negativo o ha anche aspetti positivi?

*NB: la filosofia Cinese antica e la MTC enfatizzano le trasformazioni...*

*NB: in ogni caso sembra che il melting pot sia il nostro destino...*

- **La memoria è fondamentale per conservare le strutture concettuali che sono alla base delle identità culturali, ma...**
- **...la difesa dell'integrità non dovrebbe essere usata per evitare lo screening (efficacia, sicurezza, trasferibilità) e per rallentare l'equità nell'accesso ai trattamenti migliori**

**Walach H, Falkenberg T, Fønnebo V, Lewith G, Jonas WB**  
**Circular instead of hierarchical: methodological principles for the evaluation**  
**of complex interventions. BMC Med Res Methodol. 2006; 6: 29.**



**specific** = componenti specifiche del trattamento

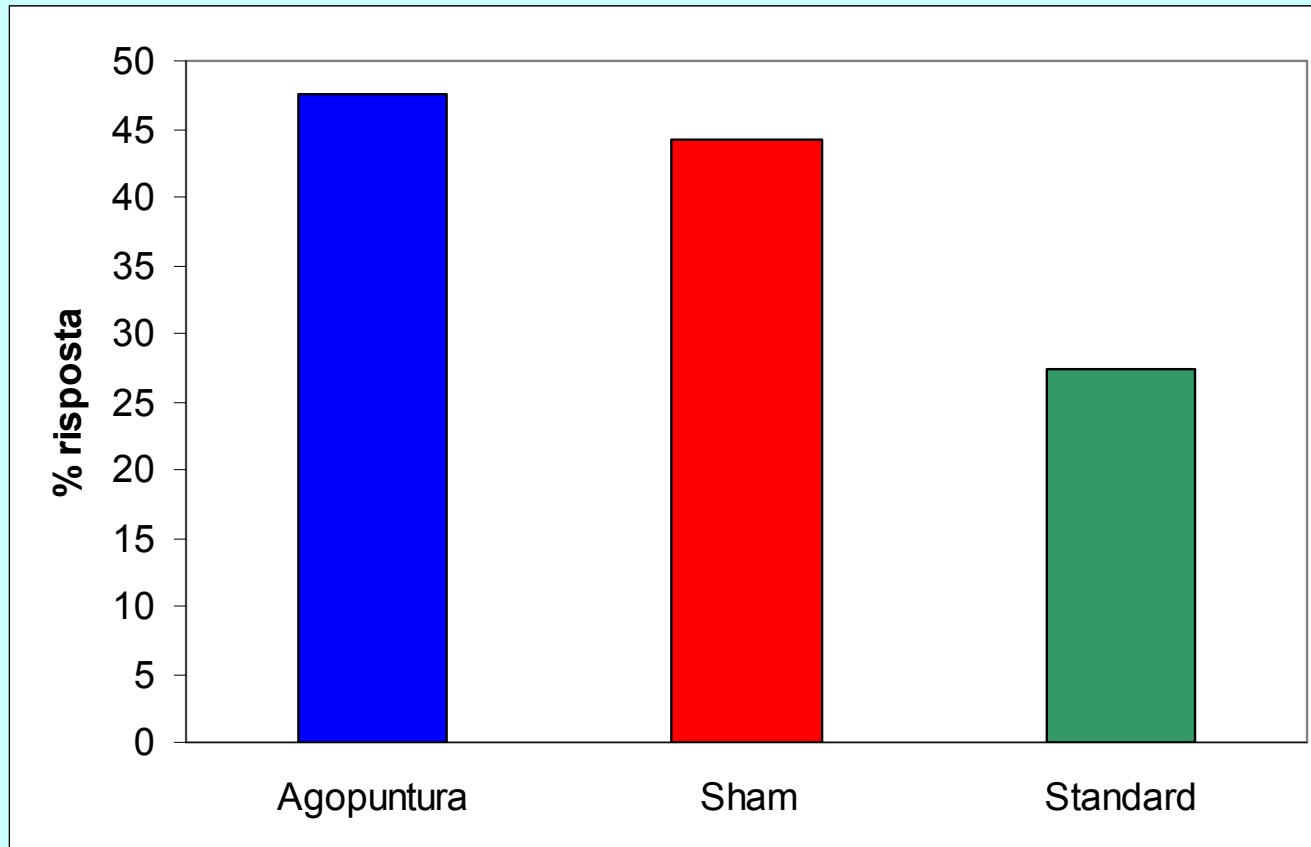
**non-specific** = componenti non-specifiche del trattam.

**regression** = regressione alla media, remissione naturale della malattia

**artefacts** = artefatti di misurazione che mimano effetti terapeutici

- Il **trattamento X** può avere un effetto totale maggiore del **trattamento Y**, benchè solo il trattamento Y mostri un effetto specifico misurabile e significativo.
- Effetti non specifici, artefatti e regressione sono le componenti dell'effetto placebo negli RCT.

## GERAC chronic low back pain (mal di schiena cronico) (Haake et al. Arch Intern Med 2007;167:1892)



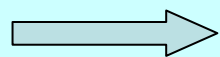
N = 1162; outcome principale: risposta dopo 6 mesi

*Ringrazio Klaus Linde per questa slide*

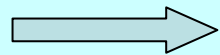
# Tipi di Agopuntura placebo usati in studi randomizzati

- pungere punti classici ma non adeguati alla malattia
- pungere al di fuori dei punti classici (più o meno vicino)
- pungere al di fuori dei punti classici e superficialmente (no deqi)
- mettere “aghi placebo” nei punti adeguati
- mettere “aghi placebo” nei punti non adeguati per la malattia
- mettere “aghi placebo” al di fuori dei punti classici (più o meno vicino)

*Dincer F & Linde K. Compl Ther Med 2003;11:235*



***tecniche diverse, effetti differenti, eterogeneità degli studi,  
disaccordo tra gli esperti***



***alcune di queste tecniche producono degli effetti  
inferiori ma non significativamente differenti da quelli  
dell'agopuntura vera  
( non agopuntura finta, ma... cattiva agopuntura! )***



## *inoltre....*

“Un disegno di studio con controllo sham si basa sul presupposto che gli effetti del contesto (aspecifici) e quelli specifici del trattamento siano separati e additivi.

**Ma questo presupposto è inapplicabile a trattamenti di tipo complesso, come l'agopuntura.”**

*Paterson C, Dieppe P. BMJ 2005; 330: 1202-5  
Characteristic and incidental (placebo) effects  
in complex interventions such as acupuncture.*

# ***Effetti non specifici: problema dei problemi...***

- I fattori di contesto e la relazione medico-paziente influenzano i risultati di qualsiasi trattamento...
- ...per quanto finora sappiamo, l'agopuntura (che qui utilizziamo come esempio paradigmatico di MnC) non possiede un singolo meccanismo d'azione ed un singolo effetto, ma meccanismi ed effetti multipli...
- ... inoltre, secondo gli esperti, la qualità del trattamento è strettamente correlata alla sua individualizzazione...
- **...agopuntura come intervento complesso...** proviamo ad affrontare il problema della valutazione di efficacia da questa prospettiva?

*BMJ* 2008; 337: 979-983

Open Access: free full text available online  
For the full versions of these articles see [bmj.com](http://bmj.com)

**RESEARCH METHODS  
& REPORTING**

Developing and evaluating complex interventions:  
the new Medical Research Council guidance

Peter Craig,<sup>1</sup> Paul Dieppe,<sup>2</sup> Sally Macintyre,<sup>3</sup> Susan Mitchie,<sup>4</sup> Irwin Nazareth,<sup>5</sup> Mark Petticrew<sup>6</sup>

# What makes an intervention complex?

*Craig et Al. BMJ 2008; 337: 979-983*

- » Numero delle componenti e le interazioni tra esse all'interno dell'intervento sperimentale e di controllo
- » Il numero e la difficoltà dei comportamenti richiesti a coloro che erogano o ricevono l'intervento
- » Numero dei gruppi o livelli organizzativi coinvolti nell'intervento
- » Numero e variabilità degli outcomes
- » Grado di flessibilità o di "tailoring" dell'intervento consentito

## ***How to research a complex intervention?*** *(again BMJ 2008; 337: 979-983)*

- » Il processo di sviluppo e valutazione di un intervento complesso passa per **parecchie fasi, non necessariamente in sequenza lineare**
- » I disegni sperimentali sono da preferire a quelli osservazionali nella maggior parte dei casi, **ma non sempre sono praticabili**
- » Comprendere i processi è importante, **ma non sostituisce la valutazione degli outcomes**
- » I reports degli studi dovrebbero includere una **descrizione dettagliata** dell'intervento, che ne consenta la replicazione, la sintesi delle evidenze, e la più ampia implementazione

# ***Come si fa ricerca su un intervento complesso?***

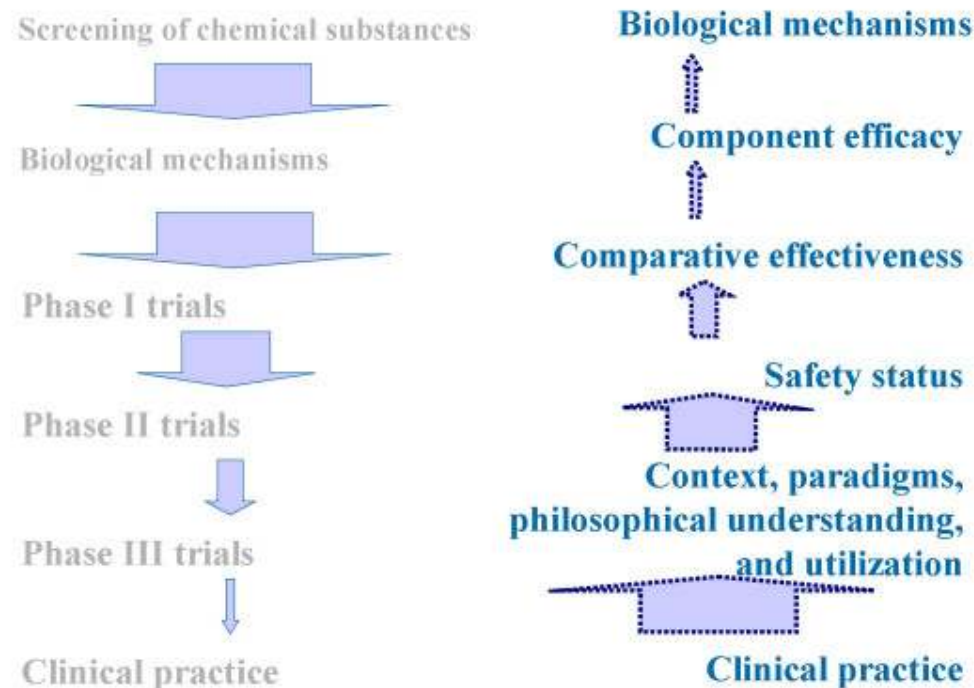
*(NB: complesso e complicato sono due concetti diversi)*

***..... test with appropriate methodology:  
not only quantitative,  
but also qualitative, narrative, innovative***

***Enkin M. et Al. Beyond the evidence: the complexity of  
maternity care. Birth 2006; 33:265-269***

# Per riassumere (1)

Priorità agli studi pragmatici non significa disinteresse per il meccanismo biologico e la specificità dell'effetto



**Trials pragmatici** ben disegnati generano domande che possono essere affrontate da **trials esplicativi** e **ricerca di base**

Vogliamo terapie efficaci & scientifiche !  
Alternative Medicine meets Science.  
Fontanarosa PB, Lundberg GD.  
JAMA 1998; 280:1618

# Per riassumere (2)

Va affrontata l'incongruenza tra...

...la **connotazione negativa** del concetto di PLACEBO nel campo delle valutazioni di efficacia

e il **vasto utilizzo** del PLACEBO nella pratica clinica (convenzionale e non)

## Per riassumere (3)

- Nel valutare l'efficacia di interventi complessi, oltre agli outcomes di tipo quantitativo, vanno indagati **preferenze, aspettative, significati, outcomes qualitativi, compliance, soddisfazione**
- Servono **disegni di studio quali-quantitativi e strategie di ricerca adeguate per interventi complessi**
- Individuare metodi, strumenti e indicatori, **innovare!**



# Per concludere (e per iniziare)

I **clinici - ricercatori** coinvolti nella ricerca accettano il rischio di confrontarsi con gli standard di terapia convenzionale e, all'occorrenza, di dichiarare risultati negativi:

**si tratta di un salto culturale di importanza cruciale in un percorso di integrazione**



RANDOM ALLOCATION TRAINING  
Women's Hospital Nanchang (Cina) - August 1995

# Per concludere (e per iniziare)

D'altra parte, è opportuno che i **valutatori** dei progetti siano consapevoli degli **specifici problemi della ricerca clinica in MnC**



**Grazie dell'attenzione!**

