

Problemi etico-scientifici e formazione nella ricerca clinica in medicina non convenzionale

Seminario promosso da:

*Osservatorio Medicine non Convenzionali Regione Emilia-Romagna
Coordinamento Comitati Etici della Regione Emilia-Romagna*

Terapie non convenzionali: priorità e metodi della ricerca clinica

FRANCESCO CARDINI

Agenzia sanitaria e sociale regionale – Emilia-Romagna

Bologna, 30.9.2009

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'

Quali fattori hanno determinato il successo delle MnC in occidente?

- *aumento dell'incidenza di patologie croniche e degenerative*
- *aumento della richiesta di interventi preventivi e/o palliativi (alternativi o complementari)*

- *tecnicismo della Medicina moderna*
- *tendenza a rivalutare l'importanza della relazione terapeuta-paziente*

- *burocratismo della Medicina pubblica*
- *tendenza (per chi può permetterselo) a ricorrere al settore privato*

- *diffidenza nei confronti dei farmaci*
- *fiducia nel "naturale"*

- *in Italia: pletora medica degli anni '80-90 (?)*

- *altro ?*

Tali dinamiche bio-sociali e culturali sono in grado di influenzare l'offerta sul "mercato della salute", ma non è per nulla scontato che l'offerta "non convenzionale" sia più (o almeno altrettanto) sicura ed efficace di quella "convenzionale".

Valutare le TnC

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

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

Il mercato è un potente diffusore di terapie, tecniche e tecnologie, ma non è sempre il miglior selettore delle più utili e sicure per gli individui e le comunità ...

EBM per l'integrazione?

- è un metodo pratico, "laico" e non ideologico, può essere appreso e utilizzato da cultori di diverse tradizioni mediche;
- **può** essere centrato sul paziente e i suoi bisogni;
- per definizione è continuamente soggetto a revisione critica;
- è un potente stimolo alla produzione di ricerche cliniche di buona qualità;
- è stato ed è in grado di scardinare molte false certezze sia in medicina Convenzionale che in Medicina non Convenzionale;
- **nel campo delle TnC deve confrontarsi con alcune specificità**

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)

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.
- E aggiunge: “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”:

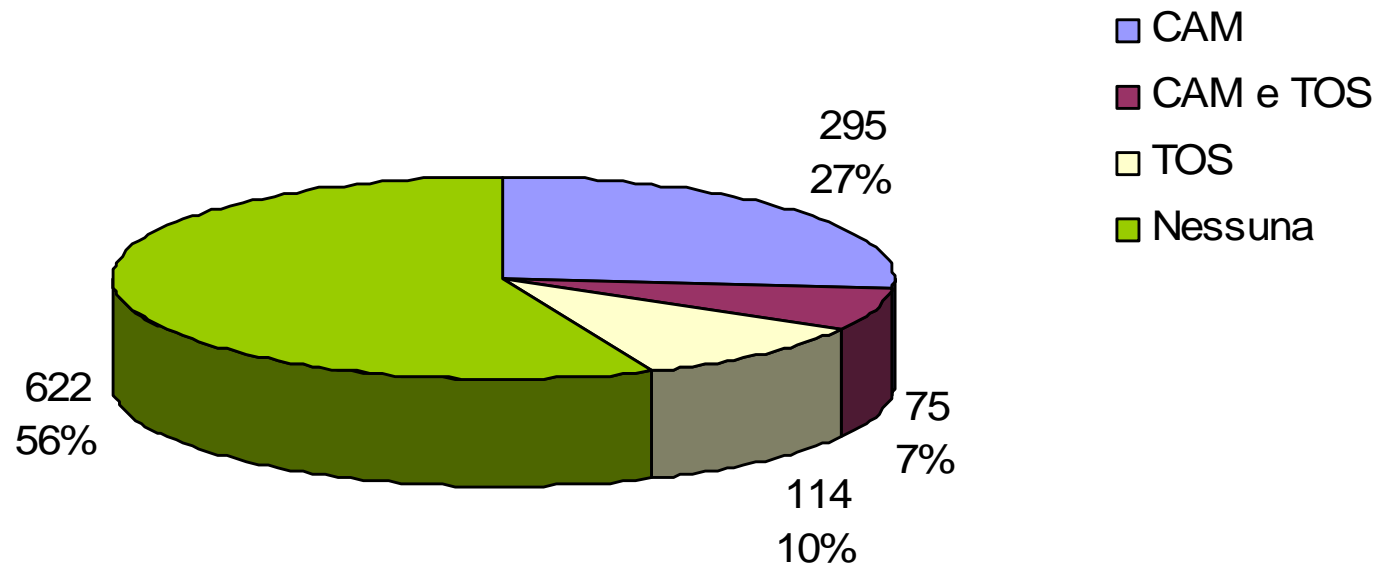


DEFINIRE le PRIORITA' **per l'allocazione delle risorse disponibili**

stiamo parlando di **terapie già in uso ...**

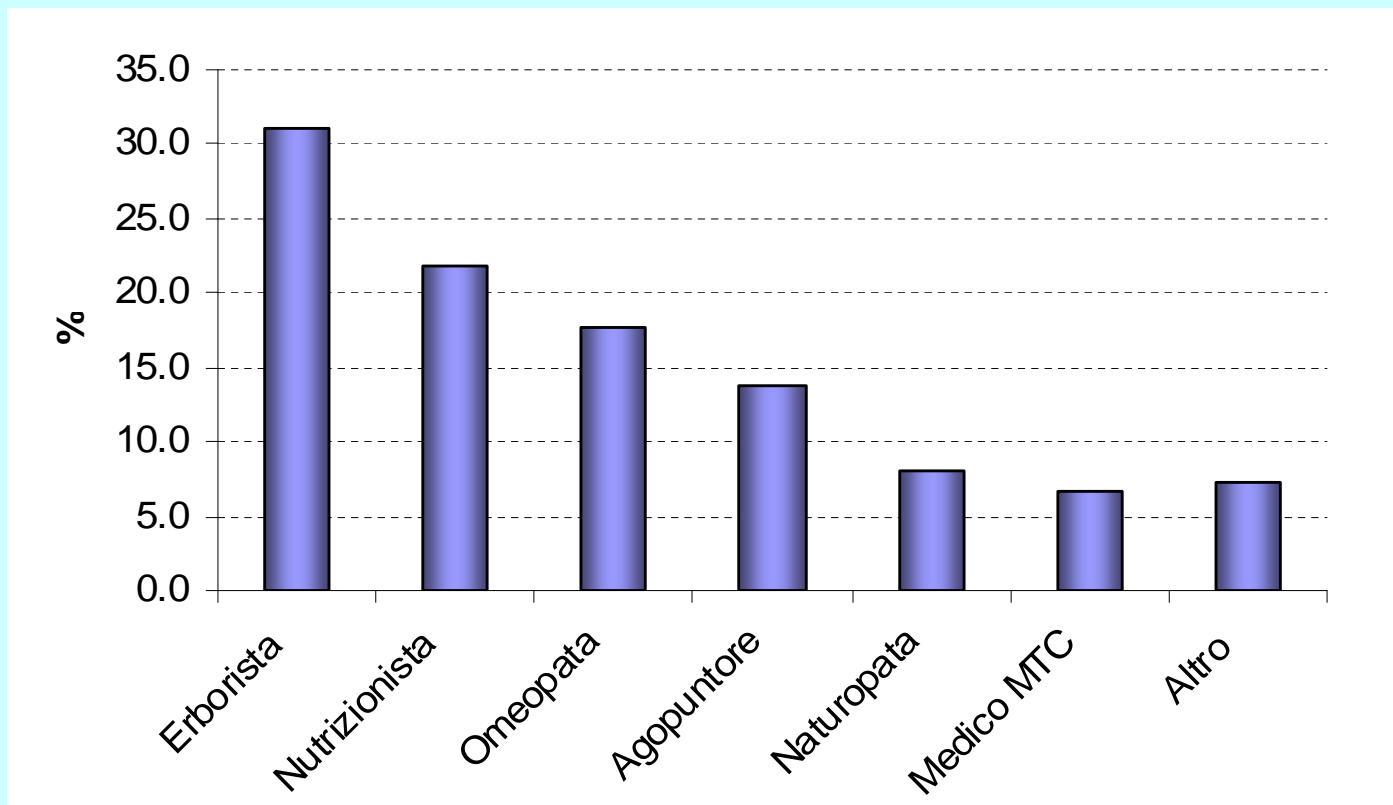
... ne discende che la ricerca epidemiologica
sulla **prevalenza di utilizzo** e sulle **preferenze**
dovrebbe giocare un ruolo nella definizione delle priorità

Distribuzione dell'utilizzo di terapie per i sintomi della menopausa



1.106 donne afferenti ai Consultori o ai Centri Menopausa - AUSL Bologna
(submitted to BMC)

Esperti consultati fra le utilizzatrici di MnC / CAM (n = 370 / 1106)



Criteria per la scelta di priorità delle opportunità di ricerca

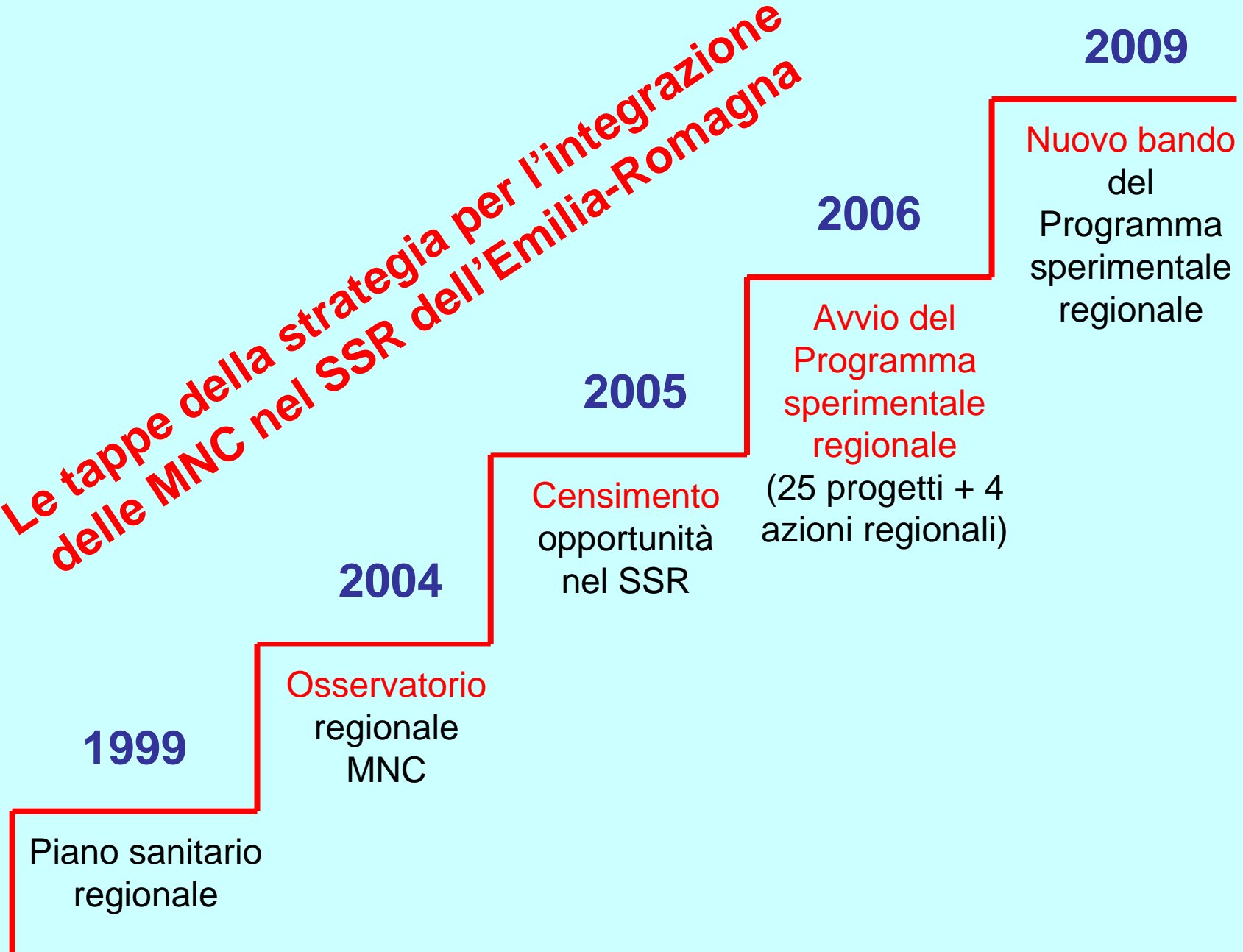
- **Quantità e qualità dei dati preliminari utili per determinare il tipo di ricerca più appropriato** (ricerca di base verso ricerca clinica, trials clinici di fase I o II vs trials di fase III)
- **Diffusione dell'uso da parte del pubblico**
(il peso maggiore deve essere dato agli interventi di largo uso)
- **Importanza in termini di Salute Pubblica della malattia trattata**
(il peso maggiore deve essere dato alle malattie con la più alta mortalità e morbilità per le quali la medicina convenzionale non si è dimostrata ottimale)
- **Fattibilità della conduzione della ricerca**
- **Costo della ricerca**

Nahin RL, Strauss SE. Research into complementary and alternative medicine: problems and potential. BMJ 2001;322:161-4

Criteria aggiuntivi per definire la priorità di allocazione delle risorse per ricerche in Medicina Tradizionale.

- *Uso continuato e documentato* del trattamento *nel suo contesto socio-culturale originale*, per un periodo di tempo durevole e da parte di ampi segmenti della popolazione.
- Disponibilità di adeguate *infrastrutture* per la ricerca clinica *sia nel contesto originale che nel contesto adottivo (trasferibilità)*.
- *Ripetibilità* del disegno della ricerca e *disponibilità di personale esperto* nel trattamento oggetto della ricerca.

**Le tappe della strategia per l'integrazione
delle MNC nel SSR dell'Emilia-Romagna**



Ringrazio Marco Biocca per questa slide

Criteria bando RER 2009

- quantità e qualità dei dati preliminari disponibili per determinare il disegno di ricerca più appropriato;
- validità e originalità scientifica della proposta; *congruità della metodologia rispetto agli obiettivi*; ripetibilità del disegno di ricerca;
- qualificazione del Responsabile scientifico del progetto;
- fattibilità della ricerca (disponibilità di infrastrutture per la ricerca clinica e di esperti del trattamento coinvolti nella progettazione e nell'esecuzione della ricerca);
- costo della ricerca.

4 progetti

approvati da Comitati Etici e OMnCER
e finanziati nel quadro del
Programma Sperimentale Regionale MnC 2008-2009

AcuMigran RCT sull'efficacia dell'agopuntura tradizionale cinese verso trattamento standard nell'emivertebra con o senza aura

Giù la testa! Studio osservazionale prospettico per la valutazione di:

- frequenza della versione cefalica spontanea nel terzo trimestre di gravidanza,
- fattori associati alla versione cefalica spontanea,
- caratteristiche della popolazione che si sottopone ad interventi per la versione cefalica,
- andamenti di frequenza di presentazione cefalica a termine dopo i trattamenti

AcCliMaT RCT sull'efficacia dell'agopuntura tradizionale cinese + self care (vs solo self care), per il trattamento dei sintomi menopausali ed il miglioramento della qualità di vita in donne con diagnosi di tumore al seno.

MEFA RCT sull'efficacia di estrogeni, fitoestrogeni o agopuntura tradizionale cinese nella terapia dei sintomi della menopausa fisiologica

4 nuovi progetti ... in estrema sintesi:

- 3 RCT sull'efficacia
- 1 studio osservazionale

Punti in comune:

- Multicentrici
- **Pragmatici**
- Outcomes quantitativi **e qualitativi**
- Follow up prolungato

Perché trials pragmatici?

Sono progettati per rispondere alla seguente domanda:

il trattamento in esame è migliore o almeno equivalente ai trattamenti esistenti?

(oppure, in assenza trattamenti efficaci, è migliore del non trattamento?)

*NB: I trials esplicativi rispondono alla domanda:
"l'effetto è attribuibile all'**azione specifica** di quella terapia
oppure a fattori aspecifici?"*

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)

Perché trials pragmatici?

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***

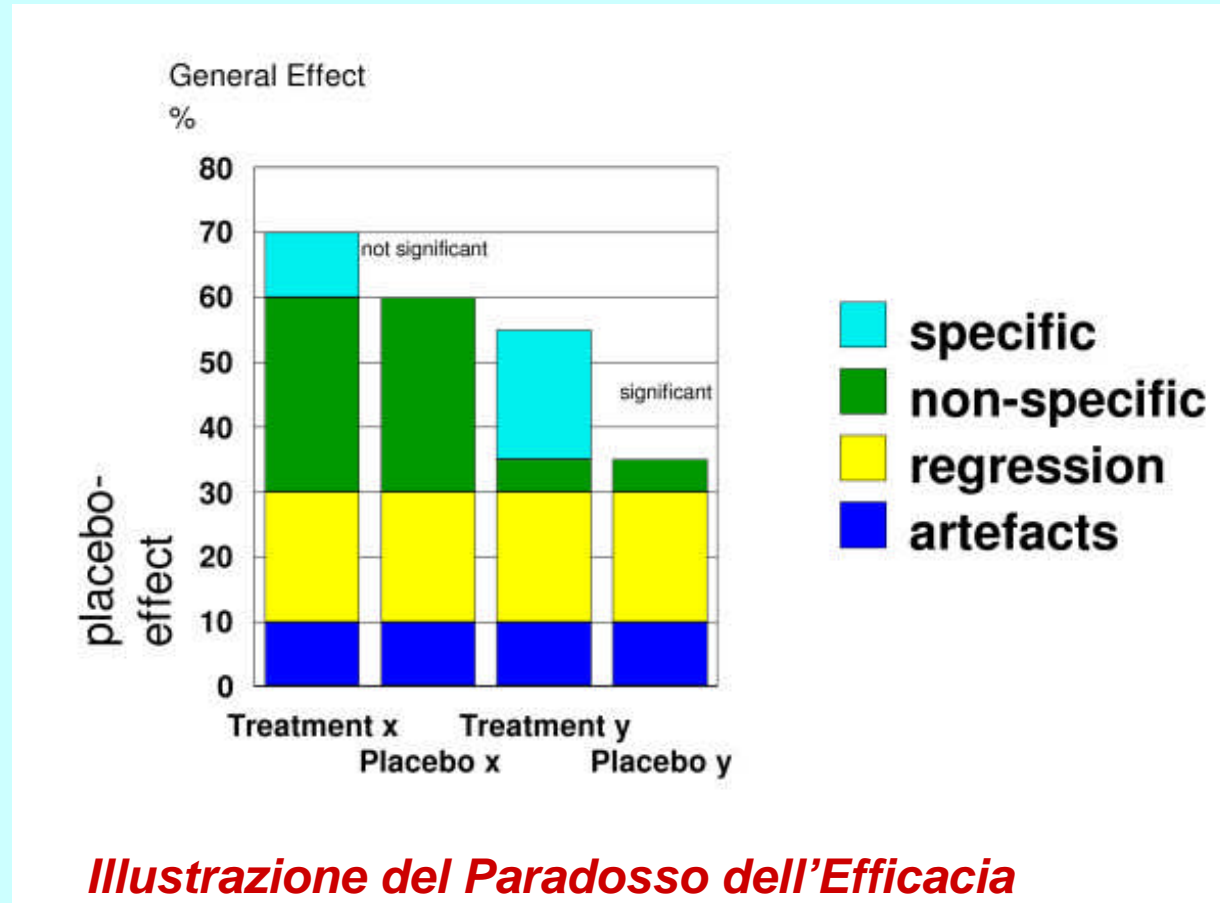
Rispetto dell'integrità del trattamento tradizionale

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**

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

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.

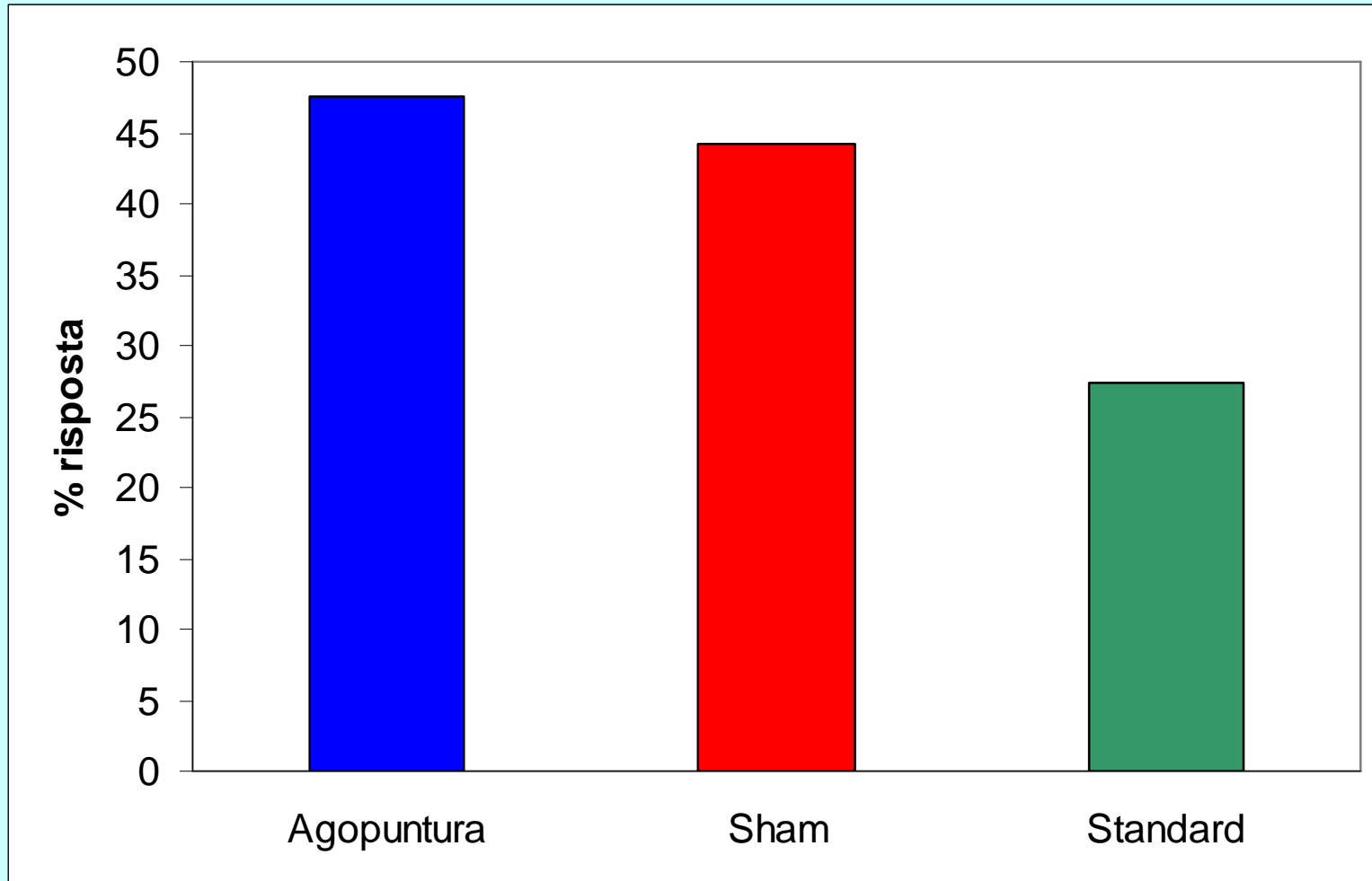
regression = regressione alla media, remissione naturale della malattia

artefacts = artefatti di misurazione che mimano effetti terapeutici

Illustrazione del Paradosso dell'Efficacia

- 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.

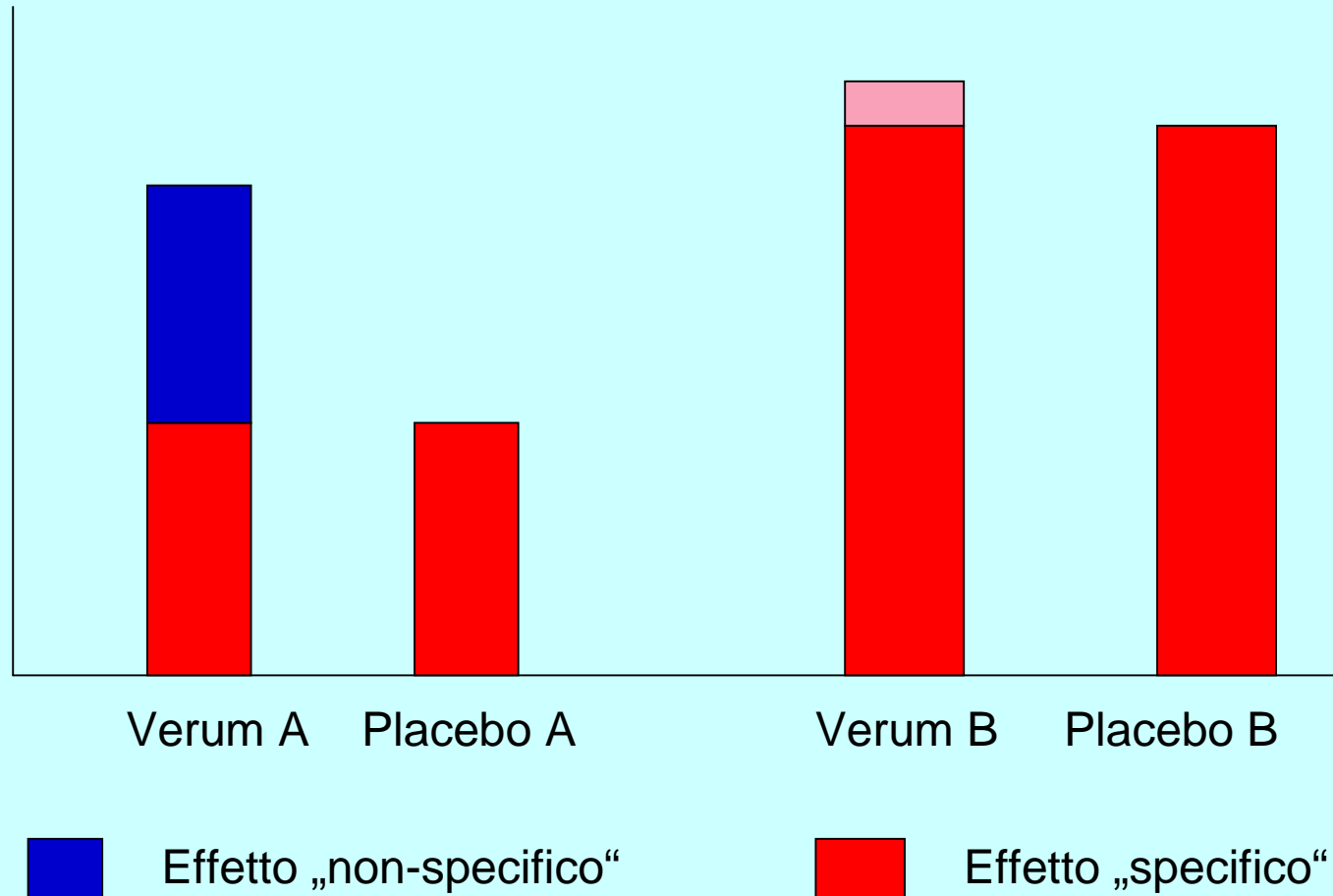
GERAC chronic low back pain (mal di schiena cronico) (Haake et al. Arch Intern Med 2007;167:1892)



N = 1162; outcome principale: risposta dopo 6 mesi

Ringrazio Klaus Linde per questa slide

Conseguenza di effetti placebo variabili



Da due studi con controllo placebo indipendenti non è possibile dire quale trattamento è migliore

Ringrazio K. Linde per questa slide

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 ma meccanismi multipli ...
- ... 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

**RESEARCH METHODS
& REPORTING**

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

Peter Craig,¹ Paul Dieppe,² Sally Macintyre,³ Susan Mitchie,⁴ Irwin Nazareth,⁵ Mark Petticrew⁶

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***

Ricerca qualitativa

Qualitative research aims to explore and understand human and social phenomena **which are complex** and where there is not much knowledge

(Larsson 1986; Dahlgren & Fallsberg 1991)

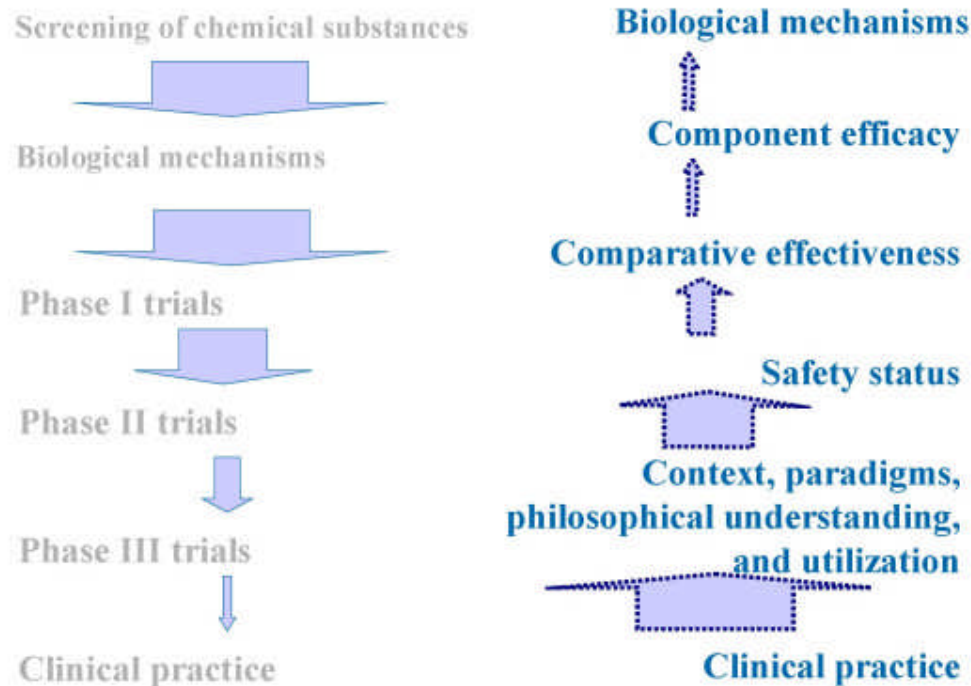
METODI QUALITATIVI DI RICERCA SOCIALE

- storie di vita
 - interviste semi-strutturate in profondità
 - interviste libere, non strutturate
 - focus group
 - metodo Delphi
-
- metodi etnografici: osservazione partecipante
 - illness narratives
 - Nominal Group Technique
 - studi di caso
 - etc.

Ringrazio Guido Giarelli per questa slide

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 e superata 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)

Chi pratica l'agopuntura sa che:

- L'agopuntura può validamente competere con la medicina occidentale per una serie di indicazioni
- Per altre indicazioni rappresenta una valida alternativa nel caso il paziente non possa curarsi con i farmaci o con la chirurgia
- Per altre indicazioni può migliorare gli effetti dei trattamenti standard se integrata nel piano terapeutico

Punto chiave: la metodologia utilizzata per la ricerca consente di salvaguardare la qualità del trattamento di agopuntura?

Se sì, non esistono seri motivi per evitare la comparazione diretta con i trattamenti standard

Per riassumere (4)

- 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**
- Individuare metodi, strumenti e indicatori, **innovare!**

Per concludere (e per iniziare)

I **clinici - ricercatori** coinvolti nella ricerca accettano il rischio di ottenere (e dover 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

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

Dialogo e confronto con i Comitati Etici

Regione Emilia-Romagna
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Agenzia Unità Sanitaria Locale di Bologna

Agenzia sanitaria e sociale regionale


osservatorio MNC

I Seminari
dell'OSSERVATORIO REGIONALE
per le MEDICINE NON CONVENZIONALI

**Il placebo
nella clinica e nella ricerca**

9 settembre 2008
ore 8.30 – 13.30

Aula Nuove Patologie
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Bologna

in collaborazione con
 ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Regione Emilia-Romagna
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Agenzia Unità Sanitaria Locale di Bologna

Agenzia sanitaria e sociale regionale


osservatorio MNC

I Seminari
dell'OSSERVATORIO REGIONALE
per le MEDICINE NON CONVENZIONALI

**Workshop
Effetto placebo e disegni di
studio: due protocolli clinici**

9 settembre 2008
ore 14.30 – 18.00

Aula 1 Padiglione Malpighi
(ingresso via Albertoni)
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Bologna

in collaborazione con
 ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Incontro tra
**Comitato Etico
dell'AUSL di Bologna**
e
**Osservatorio per le
Medicine non Convenzionali
dell'Emilia-Romagna
(OMnCER)**

Problemi metodologici e
pratici della ricerca clinica
in medicina non
convenzionale: il caso
dell'agopuntura

Giovedì 19 Marzo 2009
Bologna, Via Gramsci 12
Aula ottagonale

prossime occasioni di approfondimento ...

Incontro tra
Coordinamento Comitati
Etici della Regione
Emilia Romagna
e
Osservatorio per le
Medicine non
Convenzionali
dell'Emilia-Romagna
(OMnCER)

***“Problemi
metodologici e pratici
della ricerca clinica
in medicina non
convenzionale”***

ASSR
Bologna, 30 Settembre 2009

Riunione Annuale
Network Cochrane
Italiano

Perugia
19-21 Novembre 2009

***“Le priorità della
ricerca nei sistemi
sanitari”***

Workshop 20 Novembre

***“Le revisioni
sistematiche nel
campo delle medicine
non convenzionali”***

CAMbrella

**A pan-European
research network for
Complementary and
Alternative Medicine
(CAM)**



FP7- HEALTH-2009

Davvero misteriosi sono i princìpi della medicina...

... La flessibilità della mente è una qualità essenziale.

Usa occhi e orecchie, fai domande, prendi i polsi:
dimenticane una, e la visita sarà incompleta.

Primo, esamina i segni esterni dell'energia del paziente.

Secco? Molle? Grasso? Magro? Attivo? Dorme bene?

Secondo, ascolta se la sua voce è chiara o rauca:
e giudica se le sue parole sono vere o folli.

Terzo, devi chiedere quanto è durata la malattia,
e quanto il paziente mangia, beve, e si cura di sé.

Quarto, senti i polsi, e sii chiaro su di essi:
sono profondi? superficiali? esterni o interni?

***Se non guarderò, non ascolterò, non farò domande, e non prenderò i polsi,
mai più, nel tempo che ha da vivere, il RE potrà star bene nuovamente.***



Viaggio verso Occidente - Wu Cheng'en (1500-1582)