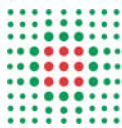


 Regione Emilia-Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA



Agenzia  
sanitaria  
e sociale  
regionale



**cambrella**

Pan-European Research Network  
for Complementary and  
Alternative Medicine (CAM)

# **Problemi pratici della ricerca clinica sulle CAM**

Questo documento è la traduzione italiana dell'Appendice del Deliverable n. 10 (pag. 123-138) del Progetto CAMbrella, ed è anche una parte esplicativa importante (sebbene non pubblicata per ragioni di spazio) dell'articolo:

Felix Fischer, Florian Junne, Claudia Witt, Klaus von Ammon, Francesco Cardini, Vinjar Fønnebø, Helle Johannessen, George Lewith, Bernhard Uehleke, Wolfgang Weidenhammer, Benno Brinkhaus. Key Issues in Clinical and Epidemiological Research in Complementary and Alternative Medicine: a Systematic Literature Review. *Forsch Komplementmed* 2012;19(suppl 2):51–60

Il testo completo dell'articolo, che riteniamo molto utile per la pratica della ricerca clinica in CAM e per il relativo dibattito metodologico, è disponibile online (in inglese) al sito web [https://heinz.sdu.dk:8443/ws/files/69313180/Fischer\\_et\\_al\\_2012.pdf](https://heinz.sdu.dk:8443/ws/files/69313180/Fischer_et_al_2012.pdf)

Gli autori, e le loro affiliazioni sono:

H. Felix Fischer	Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charite University Medical Center, Berlin
Florian Junne	Department for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Tübingen
Claudia Witt	Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charite University Medical Center, Berlin
Klaus von Ammon	Institute of Complementary Medicine KIKOM, University of Bern
Francesco Cardini	Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, Bologna
Vinjar Fønnebo	National Research Center in Complementary and Alternative Medicine, University of Tromsø
Helle Johannessen	Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense
George Lewith	Complementary and Integrated Medicine Research Unit, University of Southampton
Bernhard Uehleke	Universitätsspital Zurich, and Hochschule for Health and Sports, Berlin
Wolfgang Weidenhammer	Competence Centre for Complementary Medicine and Naturopathy, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Benno Brinkhaus	Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charite University Medical Center, Berlin

La traduzione in italiano è stata curata da Ada Arduini e Francesco Cardini

Stampa

Centro Stampa Regione Emilia-Romagna

febbraio 2013

## Indice

<b>Problemi pratici della ricerca clinica sulle CAM</b>	<b>5</b>
Complessità degli interventi	5
Valutazione degli effetti specifici e non specifici	6
Standardizzazione verso e individualizzazione del trattamento	7
Randomizzazione	8
Scelta del gruppo o dei gruppi di controllo	8
(Doppio) cieco	9
Come affrontare i diversi quadri diagnostici	10
Arco temporale dei risultati previsti	10
Scelta degli outcomes	11
Contesti di studio e operatori CAM	11
Mancanza di conoscenze di base	12
Risultati non conclusivi degli studi	12
Bibliografia	13



## **Problemi pratici della ricerca clinica sulle CAM**

Le pubblicazioni incluse nella bibliografia di questo documento riguardano i problemi pratici relativi alle ricerche cliniche sulle CAM. Da esse abbiamo identificato i problemi seguenti:

- Complessità degli interventi
- Valutazione degli effetti specifici e non specifici
- Standardizzazione verso individualizzazione del trattamento
- Randomizzazione
- Scelta del gruppo o dei gruppi di controllo
- (Doppio) cieco
- Come affrontare i diversi quadri diagnostici
- Definizione del trattamento;
- Arco temporale dei risultati previsti
- Scelta degli outcomes
- Contesti di studio e operatori CAM

A livello più generale, la mancanza di conoscenze di base e i risultati non conclusivi degli studi sono affrontati come problemi pratici nella ricerca clinica sulle CAM.

Questi problemi saranno illustrati nelle sezioni successive, come punto di partenza per la discussione sulla generale idoneità dei metodi di ricerca sulle CAM. Segnaliamo che in alcune pubblicazioni vengono presentate discussioni dettagliate sui problemi affrontati durante uno studio clinico nel campo delle CAM [81, 101, 102, 107].

### **Complessità degli interventi**

Nelle CAM, le terapie consistono in una serie di interventi diversi [25, 37, 108], come per esempio consigli sullo stile di vita, suggerimenti sulla dieta e prescrizione di medicinali. Inoltre, un singolo intervento CAM, come l'agopuntura, può consistere in una serie di componenti diverse, per esempio la procedura diagnostica, l'atto del pungere, la stimolazione degli aghi e l'interazione tra paziente e operatore [50]. Inoltre, nelle CAM l'effetto globale di un intervento complesso dovrebbe essere maggiore delle parti che lo compongono, perché sono considerate sinergiche e in grado di provocare cambiamenti sistemici ad ampio raggio [51, 108]. Questo rende più complicata l'adozione di metodi utilizzati nella ricerca medica convenzionale [15, 97, 108], perché la frammentazione di un intervento complesso nelle parti che lo compongono potrebbe portare a un "errore riduzionista" negli studi e a una sottovalutazione degli effetti reali [51]. Di conseguenza, si suggerisce una ricerca sugli effetti globali dei trattamenti complessi [15,

43, 44, 97], per esempio con gli studi di efficacia comparativa [77, 108]. Per la valutazione degli effetti delle singole componenti delle terapie multicomponenti, che resta in ogni caso importante, sono necessari approcci metodologici raffinati e più complicati, [113].

Il problema della ricerca su interventi complessi è strettamente legato alle due sezioni successive, "Valutazione degli effetti specifici e non specifici" e "Individualizzazione del trattamento", in cui viene ulteriormente approfondito.

### **Valutazione degli effetti specifici e non specifici**

Un effetto è considerato "specifico" quando è attribuibile a un meccanismo comprensibile grazie ad una componente specifica di un intervento [12, 97]. Tuttavia non esiste alcuna definizione chiara di cosa siano gli "effetti non specifici". Da un lato è stato detto che tutti gli effetti non specifici possono essere ritenuti effetti placebo [75], mentre dall'altro è stato detto che gli effetti non specifici vanno oltre gli effetti placebo [85] e includono tutti gli effetti del contesto [12, 77]. Spesso l'interazione tra paziente e operatore e le aspettative del paziente sono incluse negli effetti non specifici in biomedicina [77]. Inoltre, gli effetti non specifici possono facilmente diventare effetti specifici, quando viene formulata una teoria di base [56]. E, ancora, è stato dimostrato che gli effetti specifici e gli effetti non specifici sono correlati in maniera considerevole [85, 105].

Finora, lo scopo principale degli RCT (trial clinici controllati) nelle CAM è stato quello di individuare gli effetti specifici relativi al trattamento e stabilire relazioni causali [63]. Però spesso gli studi erano sottodimensionati e quindi possono non essere riusciti a dimostrare l'importanza statistica degli effetti specifici [96]. Questo può rivelarsi particolarmente rilevante per le CAM, in cui piccoli effetti specifici possono provocare ampi effetti clinici [51]. Inoltre, gli effetti non specifici (come gli effetti dell'interazione tra paziente e terapeuta) sono considerati parte integrante e importante delle CAM [24, 30, 72]; se vengono esclusi (come negli RCT esplicativi) ne risulta una perdita di validità esterna e quindi scarsità di informazioni sull'efficacia clinica nei risultati a contesto clinico [16, 30, 50, 57, 63, 72, 105]. Questi effetti di trattamento non specifici possono anche superare gli effetti specifici nelle CAM [5, 11, 50]; quindi, gli interventi con effetti ampi ma non specifici possono avere un effetto complessivo più grande degli interventi con effetti piccoli, ma specifici [85, 96, 97]. Da questo punto di vista, alcuni autori auspicano una assegnazione delle priorità negli studi di efficacia comparativa in un contesto clinico definito [5, 105]. D'altra parte, è anche possibile l'utilizzo degli RCT come metodo per escludere gli effetti non specifici, se lo si desidera [23, 75, 106], per esempio implementando bracci di studio diversi per separare gli effetti specifici da quelli non specifici [12].

## **Standardizzazione e individualizzazione del trattamento**

Secondo gli articoli inclusi, per quasi tutte le modalità CAM la standardizzazione del trattamento all'interno degli studi clinici è considerata difficile [20, 100], perché in genere il trattamento consiste in una serie di interventi differenti (come dieta, esercizio fisico, pratica spirituale) [16, 25, 37], o perché esistono diversità di trattamento all'interno di una specifica modalità CAM (per esempio, tra operatori di "scuole" diverse, con competenze ed esperienze diverse, o a causa di un'assenza di standard anche nei trattamenti convenzionali) [1, 16, 46, 69, 100, 102, 107] o perché, come nell'omeopatia, la scelta del trattamento dipende soprattutto da fattori che vanno oltre i sintomi [27, 31]. Sfortunatamente, mentre l'implementazione di questi trattamenti individualizzati aumenta la validità esterna degli studi, essa intralcia la riproducibilità dei risultati di questi stessi studi [46], mentre una rigorosa standardizzazione del trattamento potrebbe portare a una perdita di effetti sinergici, che nei trattamenti CAM sono dati per scontati e riducono la generalizzabilità [8, 30, 46, 50, 51, 106]. Inoltre, i trattamenti individualizzati che mirano a parametri individuali possono causare problemi al momento di scegliere le misure di outcome [48]. Nei testi pubblicati sulle ricerche sulle CAM questi problemi vengono affrontati in maniere diverse; essi possono essere collocati in un punto del continuum tra l'individualizzazione completa e la rigorosa standardizzazione del trattamento. I trattamenti individualizzati possono essere studiati quando le modalità CAM sono valutate come interventi complessi [43, 45, 51, 85, 106]. Per esempio nell'omeopatia, è possibile una prescrizione individualizzata dei rimedi e una successiva allocazione a gruppi trattati con verum o placebo [27, 69]. In generale, i trattamenti individualizzati riflettono il trattamento nel "contesto quotidiano" ed enfatizzano la validità esterna [83]; tuttavia, per facilitare la riproducibilità è necessaria una documentazione rigorosa del trattamento [25]. Può essere utile una standardizzazione rigorosa quando si affrontano meccanismi di trattamento specifici e si desidera un'alta validità interna [83]; questo risultato si può ottenere con un protocollo per il trattamento standardizzato [81], con un training intensivo dei terapeuti [101], quando l'assegnazione a gruppi sperimentali si basa sul quadro diagnostico della modalità CAM in questione [8, 87, 88] o, nell'omeopatia, trattando i pazienti che soffrono degli stessi sintomi con un rimedio solo [27, 69]. Un altro articolo ha sottolineato che quando si standardizza il trattamento, bisogna controllare attentamente l'adesione ai protocolli [101].

Inoltre, nella letteratura scientifica si suggerisce uno sviluppo degli interventi semi standardizzati, cosiddetti "manualizzati", come regime generico di trattamento, invece che come indicazioni precise di trattamento, come scelta intermedia tra una standardizzazione rigorosa e l'individualizzazione totale [1, 59, 78, 83]. Questo approccio mette in equilibrio la validità interna e quella esterna e assicura qualità di trattamento, relativa libertà all'operatore, il trattamento più adeguato e facilita la riproducibilità dei risultati degli studi [8, 16]. Tuttavia, viene spesso sottolineato che i trattamenti condotti vanno documentati rigorosamente [1, 8, 25, 89, 107] e quando si pianificano gli interventi va tenuto conto delle opinioni degli esperti riguardo alle tecniche di trattamento più adeguate [35, 39].

Infine, per valutare gli effetti dell'individualizzazione del trattamento viene proposta, come possibilità, l'implementazione di due braccia di trattamento, standardizzato e individualizzato [25, 36, 80] e c'è chi sostiene che il processo dell'individualizzazione del trattamento possa essere una priorità per futuri progetti di ricerca [45].

## **Randomizzazione**

In generale, gli autori concordano sul fatto che la randomizzazione sia una scelta auspicabile [109, 114]. Lo scopo della randomizzazione è assicurare l'equivalenza tra gruppi negli studi clinici e prevenire l'effetto di selezione nei dati di riferimento; quindi le differenze tra i gruppi possono essere attribuite al trattamento [6, 9, 24, 29, 73, 75, 102]. È stato dimostrato che i risultati degli studi non randomizzati si differenziano da quelli dagli studi randomizzati e possono non avere bisogno di puntare a effetti significativamente maggiori o minori [24, 49, 114]. Se è vero che la randomizzazione è spesso tecnicamente possibile, per esempio in erboristeria [87], la mancanza di equipose (indifferenza riguardo al tipo di trattamento) [97] è considerata un grosso problema per la randomizzazione negli studi sulle CAM. I pazienti che preferiscono un trattamento specifico possono non acconsentire a essere randomizzati e i pazienti che desiderano essere randomizzati possono non essere rappresentativi. Quindi la randomizzazione può intralciare il reclutamento e aumentare la percentuale di abbandono [10, 37, 61, 68, 108, 112, 114]. In parecchi studi è stato dimostrato che questi effetti sono sostanziali [49]. Inoltre, quando l'aspettativa positiva è considerata importante, come in molte modalità CAM, l'assegnazione casuale può provocare degli errori se al gruppo di intervento sono allocati molti pazienti privi di aspettative positive [85, 92, 105]. In alcuni articoli qui inclusi, spesso viene proposto un approccio con "patient preference design" in cui i pazienti con preferenze sono assegnati al braccio d'intervento da loro prescelto, mentre i pazienti che non hanno espresso una preferenza sono randomizzati. Questo approccio permette la valutazione dell'interazione tra l'espressione di una preferenza nel trattamento e il risultato del trattamento stesso [10, 85, 92, 101]. Si tratta di un tema discusso anche per le terapie della medicina convenzionale. Nel caso di preferenze, si propone di offrire il trattamento prescelto anche dopo la conclusione dello studio, per aumentare l'aderenza allo studio e al trattamento attribuito (compliance) [68]. Quando non è possibile la randomizzazione, per ridurre la possibilità di errore sistematico (bias), vanno valutate le differenze tra i gruppi rispetto ai dati all'ingresso nello studio (baseline) usando procedure statistiche adeguate [14, 15, 19, 59, 75].

## **Scelta del gruppo (o dei gruppi) di controllo**

La scelta del gruppo di controllo dipende soprattutto dallo scopo della ricerca; l'argomento più discusso è la scelta del gruppo di controllo per la ricerca sui meccanismi e per la ricerca sull'efficacia comparativa degli interventi CAM [42, 72, 101]. Nell'efficacia sperimentale, che mira alla valutazione degli effetti di una singola parte di un trattamento, la condizione di controllo dovrebbe differenziarsi almeno in un dettaglio dalla procedura d'intervento; ciò è difficile da ottenere per trattamenti complessi; di conseguenza non è possibile stabilire un legame tra variabili dipendenti e indipendenti e i meccanismi restano oscuri [42]. Inoltre,



spesso le ricerche sui meccanismi soffrono di una mancanza di validità esterna a causa della rigorosa standardizzazione necessaria a costruire un valido gruppo di controllo e quindi possono non riflettere la pratica clinica [4, 30, 40, 75, 76, 92, 99].

Negli articoli pubblicati vengono esaminati diversi possibili gruppi di controllo; soprattutto per gli studi sull'agopuntura [9, 34, 50, 54, 75, 83, 91, 100, 104, 107], ma anche per la medicina energetica [2, 83], l'erboristeria [38] e il massaggio [26]. Esistono numerose opzioni per le condizioni di controllo (tra cui lista d'attesa, trattamenti placebo e interventi simulati, cure standard, trattamenti coadiuvanti alle cure standard) e all'interno di uno studio se ne può usare più d'una [25, 34, 42, 54, 61, 80, 109].

Tuttavia, alcune pubblicazioni sostengono che la scelta dei gruppi di controllo appropriati dipenda dalle domande poste in sede di ricerca [2, 8, 38, 42, 54, 69, 72, 102, 107]. In alcuni casi, l'utilizzo di specifici gruppi di controllo può non essere praticabile, per esempio la lista d'attesa sarebbe poco etica rispetto al trattamento standard [25] o associato ad aspetti negativi specifici, per esempio la necessità di campionature molto ampie per individuare effetti di ridotte dimensioni nel corso di trials comparativi con trattamenti alternativi efficaci [69].

Un aspetto particolare discusso nella letteratura scientifica qui valutata è l'utilizzo del placebo nei gruppi di controllo. Si afferma che l'utilizzo del placebo sia auspicabile per ridurre il margine d'errore e quando è necessario controllare gli effetti non specifici [22, 37, 61, 113]. Tuttavia, nelle CAM gli effetti non specifici possono essere straordinariamente importanti [30, 47, 70, 102], come nella pratica clinica [21, 72]. Perciò, esiste la preoccupazione che un paragone con i trattamenti con placebo possa fornire scarse informazioni sulla loro efficacia clinica complessiva, in presenza di effetti non specifici [85, 99]. Un altro problema sollevato nella letteratura scientifica è che a volte non è possibile utilizzare il placebo, per esempio per ragioni etiche, o perché non può esserne sviluppato uno credibile [16, 25, 61, 105, 113]. Inoltre, gli effetti placebo possono essere sostanzialmente maggiori quando vengono valutate misure di outcome soggettive [37]. L'uso e lo sviluppo di diverse procedure placebo e le loro conseguenze sono illustrati in maniera approfondita nella ricerca in agopuntura [9, 66, 70, 72, 75]. Tuttavia, gli stessi problemi si possono manifestare anche nel campo della medicina convenzionale [22, 72].

### **(Doppio) cieco**

In generale, tutti concordano sul fatto che il (doppio) cieco negli studi e nei trial clinici sia auspicabile per ridurre la percentuale di errore, ma il (doppio) cieco non è praticabile in tutti gli studi sui trattamenti CAM [2, 9, 10, 17, 20, 22, 25, 61, 75, 81, 89, 91, 100, 101, 106, 107, 114]. Per esempio, è considerato quanto meno difficile tenere all'oscuro un agopuntore sul tipo di trattamento somministrato [16, 17, 66, 75, 81, 101, 107]. Inoltre, negli studi clinici sull'omeopatia, il terapeuta può sospettare l'allocazione del paziente quando quest'ultimo non reagisce al rimedio somministrato [106]. Si ritiene che la cecità (blinding) del paziente sia più facilmente ottenibile, ma anche qui può essere inficiata quando non si verificano effetti collaterali [99], per esempio negli studi clinici sull'erboristeria, o a causa della difficoltà di costruire una procedura placebo credibile, indistinguibile e senza effetti terapeutici, per esempio

nell'agopuntura [100]. Tuttavia questi problemi non sono specifici delle CAM e si presentano anche nella ricerca in medicina convenzionale, in campo farmacologico, chirurgico, o nella psicoterapia [17, 22].

Deve essere sottolineato anche che il (doppio) cieco non è necessario per ottenere uno studio clinico di qualità con risultati validi, ma è un elemento importante per ridurre il margine d'errore [75, 100]. Se in una ricerca viene proposto il (doppio) cieco, si raccomanda anche che la probabilità di successo della procedura sia attentamente valutata [9, 61, 81, 91, 107]. Per ridurre il margine d'errore quando il cieco è (in parte) impossibile, si propongono diverse strategie. Se il cieco non è possibile per il terapeuta, può essere possibile per il diagnosta, il valutatore del risultato e/o chi dovrà analizzare i dati [17, 25, 61, 73, 80, 101, 102, 107]. Dal momento che la cecità dovrebbe contribuire a ridurre al minimo l'influsso delle aspettative di pazienti o terapeuti sul successo del trattamento, queste aspettative vanno valutate e incluse nell'analisi statistica [61].

### **Come affrontare i diversi quadri diagnostici**

Per la maggior parte delle CAM l'approccio diagnostico è differente da quello della medicina convenzionale. Ciò è particolarmente vero per i cosiddetti "sistemi" medici tradizionali come quelli della medicina araba, cinese o giapponese [1, 7, 8, 22, 25, 33, 75, 100, 103]. Poiché i sistemi diagnostici biomedico e tradizionale differiscono, a seconda del sistema diagnostico utilizzato può cambiare anche l'allocazione a gruppi di trattamento all'interno di uno stesso studio. La medesima diagnosi convenzionale può condurre a trattamenti CAM diversi, a seconda della diagnosi relativa alla CAM sotto studio e viceversa [1, 8, 25, 103]; quindi alcuni autori sottolineano che l'utilizzo della sola diagnosi di medicina convenzionale non è sufficiente e può condurre a una sottovalutazione delle capacità di una terapia di offrire beneficio ai pazienti [7]. Inoltre, vanno approfondite le differenze tra sistemi diagnostici [32].

Molti autori raccomandano un'integrazione dei quadri diagnostici delle CAM all'interno degli studi clinici. Sono stati proposti diversi approcci: la distribuzione e la valutazione dei gruppi combinando i due quadri diagnostici [8, 100, 102, 103], il coinvolgimento di un esperto per garantire la selezione adeguata del trattamento [25] o perfino l'abbandono delle categorie diagnostiche [22, 33].

### **Arco temporale dei risultati previsti**

Sette pubblicazioni hanno argomentato che il tempo di osservazione all'interno degli studi clinici sulle CAM dovrebbe essere più prolungato rispetto a quello degli studi di medicina convenzionale [22, 25, 37, 51, 59, 68, 114]. Questo è vero soprattutto per il trattamento delle malattie croniche – scopo per cui spesso si utilizzano le CAM [51, 59], e quando è cruciale distinguere tra cambiamento naturale dei sintomi e vero e proprio miglioramento dovuto all'intervento [25, 68, 114]. Vengono quindi suggerite un'estensione della durata dello studio [51, 114] o l'integrazione con follow up regolari [25, 68].

## **Scelta degli outcomes**

Rispetto agli studi sulla medicina tradizionale, gli studi sulle CAM si concentrano più spesso su outcomes soggettivi come carico complessivo dei sintomi soggettivi (subjective symptom burden), qualità della vita o benessere, piuttosto che sulla mortalità o su misure cliniche oggettive [7, 25, 37, 77, 81]. Visto che spesso i trattamenti CAM sono considerati interventi complessi, gli effetti di un dato trattamento possono essere multidimensionali, piuttosto soggettivi e molto diversi da un paziente all'altro [15, 71]; di conseguenza è inappropriato basarsi esclusivamente sulle misure cliniche oggettive [41, 48, 68, 71, 74] e in letteratura le misure soggettive della soddisfazione del paziente sono considerate importanti quanto la valutazione delle misure oggettive e soggettive della malattia [6, 18, 39, 59, 74]. Inoltre, concetti basati su modalità specifiche come il "movimento verso l'interezza" (wholeness), le "relazioni migliorate" e simili sono considerati outcomes possibili per le CAM [13, 28, 36, 64, 101], anche se non vanno utilizzati come unico parametro primario per valutare i risultati [51]. Per le CAM, outcomes come l'utilizzo del servizio sanitario (prescrizione di farmaci, degenza ospedaliera) possono essere significativi e contribuire a collocare gli effetti in un contesto quotidiano [13, 81]. L'importanza e il peso dell'ambito di ogni outcome vanno valutati attentamente [7]. Negli studi iniziali, va raccolta un'ampia gamma di dati sugli outcomes potenzialmente rilevanti [3]. In generale, in questi ambiti sono disponibili o possono essere sviluppate misure appropriate [7, 11, 13, 22, 28, 48, 51, 56, 90] che dovrebbero essere valide per ambiti diversi [7, 15, 53, 56, 71, 75, 92]. Tuttavia, nel caso che si utilizzino outcomes multipli va prestata molta attenzione all'accumulo di errori di tipo I [82, 102].

Gli outcomes vanno definiti prima di condurre uno studio clinico [102] e vanno tenuti in considerazione i punti di vista specifici dei pazienti e dei terapeuti [65, 74, 92]. Per valutare gli effetti dei trattamenti CAM al di là delle misure oggettive relative al disturbo, vanno presi in considerazione gli studi qualitativi [7, 53, 59, 65] o i modelli teorici dei meccanismi relativi al trattamento [64, 82]. La valutazione qualitativa delle "risposte inattese" può contribuire a chiarire l'effetto complessivo di un trattamento [79].

## **Contesti di studio e operatori CAM**

Un altro problema che viene discusso è il fatto che le CAM possano essere applicate da operatori in contesti ambulatoriali piuttosto che in ospedali [31, 52]. In Europa l'applicazione delle CAM da parte di medici e non medici è differenziata, e dipende da leggi e tradizioni nazionali (vedi i risultati di CAMbrella WP 2). Tuttavia, coinvolgere gli operatori negli studi può rivelarsi problematico, per esempio può richiedere un ampio numero di operatori per ottenere la quantità necessaria di soggetti (pazienti) o nella standardizzazione del trattamento [31]. Inoltre, gli operatori possono avere scarsa esperienza nella ricerca, o essere condizionati dalle proprie convinzioni o sistemi di fede [52]; si suggerisce quindi che le ricerche siano condotte in collaborazione con ricercatori e clinici esperti [35, 39, 95].

## **Mancanza di conoscenze di base**

Parte delle teorie che stanno alla base di alcune modalità CAM sono considerate insostenibili dalla medicina tradizionale, come nel caso dell'agopuntura, dell'omeopatia o della guarigione a distanza [10, 46, 60, 82, 93, 98]. Sebbene sia possibile includere nella pratica clinica dei trattamenti efficaci [87, 88], spesso i trattamenti mancano di fondamenti teorici e questo può complicare la pianificazione di studi validi o, a volte, renderla perfino impossibile [18, 58, 60, 94]. Inoltre, studi privi di una teoria di base, per esempio nel caso della preghiera per intercessione [82], possono generare risultati non conclusivi [98] o controversie [10, 93]. Infine, spesso la mancanza di conoscenze dettagliate e specifiche da parte di operatori e ricercatori sui trattamenti (per esempio dose ottimale, popolazione target) [10, 26, 161], sui disturbi dei pazienti (per esempio, i dati sulla morbilità) [62] e sui metodi di ricerca in generale [51, 55] spesso ostacola lo svolgimento di ricerche significative sulle CAM.

## **Risultati non conclusivi degli studi**

Fino a oggi, buona parte degli studi riguardanti le terapie CAM hanno prodotto risultati contraddittori, per esempio nel caso dell'omeopatia [93], dell'agopuntura [100] e delle integrazioni alimentari [84], rendendo difficile stabilire se un trattamento specifico abbia un effetto specifico [110]. Questo ovviamente influenza le decisioni su ulteriori ricerche in questo campo. Come motivazioni di base della non conclusività dei risultati di questi studi, sono state esaminate: 1) i diversi approcci metodologici [84], 2) la scarsa qualità metodologica e l'infrastruttura della ricerca [1, 53, 67, 86, 100, 111] e 3) il bias di pubblicazione e 4) le interpretazioni non obiettive dovute alle aspettative dei ricercatori [70, 93, 99].

Alcune linee guida su come condurre gli studi clinici, come le raccomandazioni relative alle risposte, potrebbero contribuire a ridurre le differenze negli studi clinici, facilitando la confrontabilità dei risultati [84]. Inoltre, si fa presente che una preregistrazione degli studi può contribuire a valutare ulteriormente l'esistenza e il ruolo del bias di pubblicazione [93] in relazione al quadro generalmente non conclusivo dei risultati della ricerca sulle CAM.

## **Bibliografia**

- [1] A. Ahn and T.J. Kaptchuk, Advancing acupuncture research, *Altern Ther Health Med*, 11 (2005), pp. 40–45.
- [2] A.L. Ai, C. Peterson, B. GILLESPIE, S. Bolling, M. Jessup, A. Behling, and F. Pierce, Designing clinical trials on energy healing: ancient art encounters medical science, *Altern Ther Health Med*, 7 (2001), pp. 83–90.
- [3] M. Aickin, The importance of early phase research, *J Altern Complement Med*, 13 (2007), pp. 447–50.
- [4] M. Aickin, Editorial Comparative Effectiveness Research and CAM, *J Altern Complement Med*, 16 (2010), pp. 1–2.
- [5] J. Amundson, A. Alladin, and E. Gill, Efficacy vs. effectiveness research in psychotherapy: implications for clinical hypnosis, *Am J Clin Hypn*, 46 (2003), pp. 11–24.
- [6] R. Anderson, The efficacy of ethnomedicine: research methods in trouble, *Med Anthropol*, 13 (1991), pp. 1–17.
- [7] I.R. Bell, O. Caspi, G.E.R. Schwartz, K.L. Grant, T. W. Gaudet, D. Rychener, V. Maizes, and A. Weil, Integrative medicine and systemic outcomes research: issues in the emergence of a new model for primary health care, *Arch Intern Med*, 162 (2002), pp. 133–40.
- [8] A. Bensoussan, Contemporary Acupuncture: The Difficulties of Research Across scientific Paradigms, *American Journal of Acupuncture*, 19 (1991), pp. 357–365.
- [9] B.M. Berman, Seminal studies in acupuncture research, *J Altern Complement Med*, 7 Suppl 1 (2001), pp. S129–37.
- [10] J.D. Berman and S.E. Straus, Implementing a research agenda for complementary and alternative medicine, *Annu Rev Med*, 55 (2004), pp. 239–54.
- [11] S. Birch, Clinical Research on Acupuncture: Part 2. Controlled Clinical Trials, an Overview of Their Methods, *J Altern Complement Med*, 10 (2004), pp. 481–498.
- [12] S. Brien, L. Lachance, and G.T. Lewith, Are the therapeutic effects of homeopathy attributed to the consultation, the homeopathic remedy, or both? A protocol for a future exploratory feasibility trial in patients with rheumatoid arthritis, *J Altern Complement Med*, 10 (2004), pp. 499–502.
- [13] C.K. Brown, Methodological Problems of Clinical Research into Spiritual Healing: The Healer's Perspective, *J Altern Complement Med*, 6 (2000), pp. 171–176.
- [14] O. Caspi and I.R. Bell, One size does not fit all: aptitude x treatment interaction (ATI) as a conceptual framework for complementary and alternative medicine outcome research. Part I What is ATI research?, *J Altern Complement Med*, 10 (2004), pp. 580–586.

- [15] O. Caspi and I.R. Bell, One size does not fit all: aptitude x treatment interaction (ATI) as a conceptual framework for complementary and alternative medicine outcome research. Part II—research designs and their applications, *J Altern Complement Med*, 10 (2004), pp. 698–705.
- [16] O. Caspi and K.O. Burlinson, Methodological challenges in meditation research, *Adv Mind Body Med*, 21 (2005), pp. 4–11.
- [17] O. Caspi, C. Millen, and L. Sechrest, Integrity and research: introducing the concept of dual blindness. how blind are double blind clinical trials in alternative medicine?, *J Altern Complement Med*, 6 (2000), pp. 493–8.
- [18] I.D. Coulter and R. Khorsan, Is health services research the holy grail of complementary and alternative medicine research?, *Altern Ther Health Med*, 14 (2008), pp. 40–44.
- [19] M.E. Dean, More trials, fewer placebos, please, *Br Homeopath J*, 89 (2000), pp. 191–4.
- [20] H. Endres, M. Zenz, C. Schaub, A. Molsberger, M. Haake, K. Streitberger, G. Skipka, and C. Maier, Zur Problematik von Akupunkturstudien am Beispiel der Methodik von gerac, *Schmerz*, 19 (2005), pp. 201–213.
- [21] E. Ernst, Research priorities in CAM, *Complement Ther Med*, 9 (2001), pp. 186–7.
- [22] E. Ernst, What's the point of rigorous research on complementary/alternative medicine?, *J R Soc Med*, 95 (2002), pp. 211–3.
- [23] E. Ernst and P. Canter, Interactions between specific and non-specific treatment effects, *Homeopathy*, 94 (2005), pp. 67–67.
- [24] E. Ernst and A.R. White, A review of problems in clinical acupuncture research, *Am J Chin Med*, 25 (1997), pp. 3–11.
- [25] D. Eskinazi, Methodologic considerations for research in traditional (alternative) medicine, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 86 (1998), pp. 678–81.
- [26] J. Ezzo, What can be learned from Cochrane systematic reviews of massage that can guide future research?, *J Altern Complement Med*, 13 (2007), pp. 291–5.
- [27] P. Fisher, The development of methodology in homoeopathy, *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, 1 (1995), pp. 168–174.
- [28] K.L. Florczak, Gathering information on spirituality: from whose perspective?, *Nurs Sci Q*, 23 (2010), pp. 201–5.
- [29] R. Gatchel and A. Maddrey, Clinical Outcome in complementary and alternative medicine: an overview of experimental design and analysis, *Altern Ther Health Med*, 4 (1998), pp. 36–42.
- [30] M.I. Gatterman, A patient centered paradigm: a model for chiropractic education and research, *J Altern Complement Med*, 1 (1995), pp. 371–86.

- [31] W. Gaus AND J. Hoegel, Studies on the efficacy of unconventional therapies: problems and designs, *Arzneimittelforschung*, 45 (1995), pp. 88–92.
- [32] J. Giordano, J. Engebretson, AND M.K. Garcia, Challenges to complementary and alternative medical research: focal issues influencing integration into a cancer care model, *Integr Cancer Ther*, 4 (2005), pp. 210–8.
- [33] B. Graz, J. Falquet, AND P. Morency, Rapid assessment of alternative medicine through a comparison of the expected and observed progress of patients: a feasibility study of the prognosis/follow up method, *J Altern Complement Med*, 9 (2003), pp. 755–761.
- [34] R. Hammerschlag, Methodological and ethical issues in clinical trials of acupuncture, *J Altern Complement Med*, 4 (1998), pp. 159–71.
- [35] D. Hammond, The need for clinically relevant research, *Am J Clin Hypn*, 41 (1998), pp. 2–6.
- [36] M. Hardy, Research in Ayurveda: where do we go from here?, *Altern Ther Health Med*, 7 (2001), pp. 34–36.
- [37] W.R. Harlan, New opportunities and proven approaches in complementary and alternative medicine research at the National Institutes of Health, *J Altern Complement Med*, 7 Suppl 1 (2001), pp. S53–9.
- [38] A. Hart, What is the research question? A case study in the early stages of design of a randomised controlled trial for a complementary therapy, *Complement Ther Med*, 11 (2003), pp. 42– 45.
- [39] C. Hawk, R. Khorsan, A.J. Lisi, R.J. Ferrance, and M.W. Evans, Chiropractic care for nonmusculoskeletal conditions: a systematic review with implications for whole systems research, *J Altern Complement Med*, 13 (2007), pp. 491–512.
- [40] P. Heusser, Probleme von Studiendesigns mit Randomisation, Verblindung und Placebogabe, *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde*, 6 (1999), pp. 89–102.
- [41] D. Hufford, Culturally grounded review of research assumptions, *Altern Ther Health Med*, 2 (1996), pp. 47–53.
- [42] M. Hyland, Methodology for the scientific evaluation of complementary and alternative medicine, *Complement Ther Med*, 11 (2003), pp. 146–153.
- [43] M. Hyman, The evolution of research, part 1: meeting the needs of systems medicine, *Altern Ther Health Med*, 12 (2006), pp. 10–11.
- [44] M. Hyman, The evolution of research, part 2: the clinician’s dilemma treating systems, not diseases, *Altern Ther Health Med*, 12 (2006), pp. 10–13.
- [45] J. Jacobson, S. Workman, and F. Kronenberg, Research on complementary and alternative therapies for cancer: issues and methodological considerations, *Journal of the American Medical Women’s Association*, 54 (1999), pp. 177–180.

- [46] W.B. Jonas, Building an evidence house: challenges and solutions to research in complementary and alternative medicine, *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde*, 12 (2005), pp. 159–67.
- [47] C.R. Joyce, Placebo and complementary medicine, *Lancet*, 344 (1994), pp. 1279–81.
- [48] R. Khorsan, A. York, I.D. Coulter, R. Wurzman, J.A.G. WALTER, and R.R. Coeytaux, Patient based outcome assessment instruments in acupuncture research, *J Altern Complement Med*, 16 (2010), pp. 27–35.
- [49] Y. Koog and B. Min, Does Random Participant Assignment Cause Fewer Benefits in Research Participants? Systematic Review of Partially Randomized Acupuncture Trials, *J Altern Complement Med*, 15 (2009), pp. 1107–1113.
- [50] H.M. Langevin, P.M. Wayne, H. Macpherson, R. Schnyer, R.M. Milley, V. Napadow, L. Lao, J. Park, R.E. Harris, M. Cohen, K.J. Sherman, A. Haramati, and R. Hammerschlag, Paradoxes in Acupuncture Research: Strategies for Moving Forward, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011 (2011).
- [51] J. Levin, T. Glass, L. Kushi, J. Schuck, L. Steele, and W.B. Jonas, Quantitative methods in research on complementary and alternative medicine: A methodological manifesto, *Med Care*, 35 (1997), pp. 1079–94.
- [52] G.T. Lewith, Can practitioners be researchers?, *Complement Ther Med*, 12 (2004), pp. 2–5.
- [53] G.T. Lewith and S. Holgate, CAM research and development, *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, 6 (2000), pp. 19–24.
- [54] G.T. Lewith and C. Vincent, Evaluation of the Clinical Effects of Acupuncture, *Pain Forum*, 4 (1995), pp. 29–39.
- [55] G.T. Lewith, P.J. White, and T.J. Kaptchuk, Developing a research strategy for acupuncture, *Clin J Pain*, 22 (2006), pp. 632–8.
- [56] A.F. Long, Outcome measurement in complementary and alternative medicine: unpicking the effects, *J Altern Complement Med*, 8 (2002), pp. 777–86.
- [57] H. Macpherson, D. Peters, and C. Zollman, Closing the evidence gap in integrative medicine, *Br Med J*, 339 (2009), pp. b3572–b3572.
- [58] A. Margolin, Liabilities involved in conducting randomized clinical trials of CAM therapies in the absence of preliminary, foundational studies: a case in point, *J Altern Complement Med*, 5 (1999), pp. 103–4.
- [59] S. Mason, Evaluating complementary medicine: methodological challenges of randomized controlled trials, *Br Med J*, 325 (2002), pp. 832–834.
- [60] K.S. Masters and G.I. Spielman, Prayer and health: review, meta-analysis, and research agenda, *J Behav Med*, 30 (2007), pp. 329–38.



- [61] W. E. Mehling, Z. Diblasi, and F. Hecht, Bias control in trials of bodywork: a review of methodological issues, *J Altern Complement Med*, 11 (2005), pp. 333–42.
- [62] P. C. Meier and C. Rogers, The need for traditional Chinese medicine morbidity research, *Complement Ther Med*, 15 (2007), pp. 284–8.
- [63] D. Melchart, Universitäre Forschung in Naturheilkunde und Komplementärmedizin. Perspektiven und Standortbestimmung, *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde*, 10 (2003), pp. 176–178.
- [64] W. Miller, B. Crabtree, M. Duffy, R. Epstein, and K. Stange, Research guidelines for assessing the impact of healing relationships in clinical medicine, *Altern Ther Health Med*, 9 (2003), pp. A80–A95.
- [65] A. Mitchell, Researching healing: a psychologist's perspective, *J Altern Complement Med*, 6 (2000), pp. 181–6.
- [66] A. Moroz, Issues in Acupuncture Research: The Failure of Quantitative Methodologies and the Possibilities for Viable, Alternative Solutions, *American Journal of Acupuncture*, 27 (1999), pp. 95–103.
- [67] R. L. Nahin and S. E. Straus, Research into complementary and alternative medicine: problems and potential, *Br Med J*, 322 (2001), pp. 161–4.
- [68] M. Oberbaum and G. Vithoulkas, Clinical trials of classical homeopathy: reflections on appropriate research designs, *J Altern Complement Med*, 9 (2003), pp. 105–11.
- [69] K. Oberle and M. Allen, Clinical trials with complementary therapies, *West J Nurs Res*, 27 (2005), p. 232239.
- [70] N.E. O'connell, B.M. Wand, and B. Goldacre, Interpretive bias in acupuncture research?: A case study, *Eval Health Prof*, 32 (2009), pp. 393–409.
- [71] C. Paterson, C. Baarts, L. Launsø, and M.J. Verhoef, Evaluating complex health interventions: a critical analysis of the 'outcomes' concept, *BMC Complement Altern Med*, 9 (2009), p. 18.
- [72] C. Paterson and P. Dieppe, Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture, *Br Med J*, 330 (2005), pp. 1202 – 1205.
- [73] S. Ramaratnam, Yoga for epilepsy: methodological issues, *Seizure*, 10 (2001), pp. 3–6.
- [74] P. Ribeaux and M. Spence, CAM evaluation: what are the research questions?, *Complement Ther Med*, 9 (2001), pp. 188–93.
- [75] J. Richardson, The use of randomized control trials in complementary therapies: exploring the issues, *J Adv Nurs*, 32 (2000), pp. 398–406.
- [76] D. Riley and B. Berman, Complementary and alternative medicine in outcomes research, *Altern Ther Health Med*, 8 (2002), pp. 36–37.

- [77] C. Ritenbaugh, O.M. Verhoef, S. Fleishman, and A. Leis, Whole systems research: a discipline for studying complementary and alternative medicine, *Altern Ther Health Med*, 9 (2003), pp. 32–36.
- [78] R.N. Schnyer and J.J.B. Allen, Bridging the Gap in Complementary and Alternative Medicine Research: Manualization as a Means of Promoting Standardization and Flexibility of Treatment in Clinical Trials of Acupuncture, *J Altern Complement Med*, 8 (2002), pp. 623–634.
- [79] D. Schulman, The Unexpected Outcomes of Acupuncture: Case Reports in Support of Refocusing Research Designs, *J Altern Complement Med*, 10 (2004), pp. 785–9.
- [80] K. Sherman and D. Cherkin, Developing methods for acupuncture research: rationale for and design of a pilot study evaluating the efficacy of acupuncture for chronic low back pain, *Altern Ther Health Med*, 9 (2003), pp. 54–60.
- [81] A. Sikorskii, G. Wyatt, D. Victorson, G. Faulkner, and M. Rahbar, Methodological Issues in Trials of Complementary and Alternative Medicine Interventions, *Nurs Res*, 58 (2009), pp. 444–451.
- [82] R. Sloan and R. Ramakrishnan, Science, Medicine and Intercessory prayer, *Perspect Biol Med*, 49 (2006), pp. 504–514.
- [83] W.B. Smith, Research methodology: implications for CAM pain research, *Clin J Pain*, 20 (2004), pp. 3–7.
- [84] P.R. Solomon and D.E. Michalczuk, Toward establishing guidelines for evaluating cognitive enhancement with complementary and alternative medicines, *Eval Health Prof*, 32 (2009), pp. 370–92.
- [85] R. Staud, Effectiveness of CAM therapy: understanding the evidence, *Rheum Dis Clin North Am*, 37 (2011), pp. 9–17.
- [86] C. Tamayo, H. Boon, F. Ghishan, and K. Trinh, Research Methodology: evaluating complementary and alternative therapies, *Drug Inf J*, 36 (2002), pp. 535–548.
- [87] J.L. Tang, Research priorities in traditional Chinese medicine, *Br Med J*, 333 (2006), pp. 391–4.
- [88] J.L. Tang and P.C. Leung, An efficacy driven approach to the research and development of traditional Chinese medicine, *Hong Kong Medical Journal*, 7 (2001), pp. 375–80.
- [89] D. Targ, Research methodology for studies of prayer and distant healing, *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, 8 (2002), pp. 29–41.
- [90] E.A. Thompson, T. Quinn, C. Paterson, H. Cooke, D. Mcquigan, and G. Butters, Outcome measures for holistic, complex interventions within the palliative care setting, *Complement Ther Clin Pract*, 14 (2008), pp. 25–32.
- [91] K. Trinh, The challenges of nonpharmacological trials: blinding and other issues using acupuncture research as an example, *Drug Inf J*, 36 (2002), pp. 509–511.

- [92] M.J. Verhoef, G.T. Lewith, C. Ritenbaugh, H. Boon, S. Fleishman, and A. Leis, Complementary and alternative medicine whole systems research: beyond identification of inadequacies of the RCT, *Complement Ther Med*, 13 (2005), pp. 206–12.
- [93] A. Vickers, Clinical trials of homeopathy and placebo: analysis of a scientific debate, *J Altern Complement Med*, 6 (2000), pp. 49–56.
- [94] A. Vickers, B. Cassileth, E. Ernst, P. Fisher, P. Goldman, W B. Jonas, S. Kang, G.T. Lewith, K. Schulz, and C. Silagy, How Should we Research Unconventional Therapies? A Panel Report from the Conference on Complementary and Alternative Medicine Research Methodology, National Institutes of Health, *Int J Technol Assess Health Care*, 13 (1997), pp. 111–121.
- [95] N. Vuckovic, Integrating qualitative methods in randomized controlled trials: the experience of the Oregon Center for Complementary and Alternative Medicine, *J Altern Complement Med*, 8 (2002), pp. 225–7.
- [96] H. Walach, The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere: beware of the placebo trap, *J Altern Complement Med*, 7 (2001), pp. 213–8.
- [97] H. Walach, T. Falkenberg, V. Fø Nnebø, G.T. Lewith, and W.B. Jonas, Circular instead of hierarchical: methodological principles for the evaluation of complex interventions, *BMC Med Res Methodol*, 6 (2006), p. 29.
- [98] H. Walach, W.B. Jonas, J. Ives, R. Van Wijk, and O. Weingärtner, Research on homeopathy: state of the art, *J Altern Complement Med*, 11 (2005), pp. 813–29.
- [99] H. Walach, W.B. Jonas, and G.T. Lewith, The role of outcomes research in evaluating complementary medicine alternative medicine, *Altern Ther Health Med*, 8 (2002), pp. 88–95.
- [100] R. Walji and H. Boon, Redefining the randomized controlled trial in the context of acupuncture research, *Complement Ther Clin Pract*, 12 (2006), pp. 91–6.
- [101] L. Walker, Testing complementary and alternative therapies within a research protocol, *Eur J Cancer*, 35 (1999), pp. 1614–1618.
- [102] S. Warber, A. Gordon, B. Gillespie, M. Olson, and N. Assefi, Standards for conducting clinical biofield energy healing research, *Altern Ther Health Med*, 9 (2003), pp. A54–A64.
- [103] K. Watanabe, K. Matsuura, P. Gao, L. Hottenbacher, H. Tokunaga, K. Nishimura, Y. Imazu, H. Reissenweber, and C. M. Witt, Traditional Japanese Kampo Medicine: Clinical Research between Modernity and Traditional Medicine: The State of Research and Methodological Suggestions for the Future, *Evid Based Complement Alternat Med*, (2010).
- [104] P.M. Wayne and R. Hammerschlag, Resolving Paradoxes in Acupuncture Research: A Roundtable Discussion, *J Altern Complement Med*, 15 (2009), pp. 1039–1044.
- [105] P.M. Wayne and T.J. Kaptchuk, Challenges inherent to t'ai chi research: part I–t'ai chi as a complex multicomponent intervention, *J Altern Complement Med*, 14 (2008), pp. 95–102.

- [106] E. Weatherley Jones, E. Thompson, and K. Thomas, The placebo controlled trial as a test of complementary and alternative medicine: observations from research experience of individualized homeopathic treatment, *Homeopathy*, 93 (2004), pp. 186–189.
- [107] A. White, J. Filshie, and T. Cummings, Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding, *Complement Ther Med*, 9 (2001), pp. 237–245.
- [108] C.M. Witt, Weitere Forschung ist die Basis für Integration in die Versorgung, *Deutsches Ärzteblatt*, 106 (2009), pp. 1786–1789.
- [109] C.M. Witt, Clinical research on acupuncture Concepts and guidance on efficacy and effectiveness research, *Chin J Integr Med*, 17 (2011), pp. 166–72.
- [110] G. Wyatt and J. Post White, Future direction of complementary and alternative medicine (CAM) education and research, *Semin Oncol Nurs*, 21 (2005), pp. 215–24.
- [111] R. Zachariae and H. Johannessen, A Methodological Framework for Evaluating the Evidence for Complementary and Alternative Medicine (CAM) for Cancer, *Cancers*, 3 (2011), pp. 773–788.
- [112] M. Zander, M. Wargovich, and J. Herbert, Methodological considerations in the study of diet as part of complementary and alternative medicine modalities, *Altern Ther Health Med*, 10 (2004), pp. 56–61.
- [113] S.M. Zick, H. Schwabl, A. Flower, B. Chakraborty, and K. Hirschhorn, Unique aspects of herbal whole system research, *Explore*, 5 (2009), pp. 97–103.
- [114] R. Ziegler, Mistletoe Preparation Iscador: Are there Methodological Concerns with Respect to Controlled Clinical Trials?, *Evid Based Complement Alternat Med*, 6 (2009), pp. 19–30.