

**LINEE GUIDA DELLA FEDERAZIONE ITALIANA SOCIETÀ DI AGOPUNTURA  
(F.I.S.A.)  
PER PROPORRE E DIFFONDERE IN ITALIA  
LA RICERCA CLINICA SULL'AGOPUNTURA**

a cura del

**Comitato Coordinamento della Ricerca in Agopuntura della F.I.S.A.**

(M. Romoli, G. Allais, S. Baccetti, B. Bucci, F. Ceccherelli, C. Di Stanislao, P. Nasta, G. Picozzi)

## **Introduzione**

Non si può iniziare un documento ufficiale dedicato alle linee guida della ricerca senza far riferimento a quelle dell'Unione Europea di buona pratica clinica contenute nel decreto ministeriale n. 162 del 15-7-97.

Il documento suddetto apre con le seguenti parole:

"La Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice – GCP) è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico".

In materia di linee guida è bene citare anche alcuni paragrafi del decreto del 18-3-98 sull'istituzione e il funzionamento dei comitati etici, in particolare:

- 1.4 - la valutazione scientifico/metodologica delle ricerche avrà come riferimento, oltre che la GCP per la sperimentazione dei medicinali, la larga bibliografia esistente sull'argomento, sia su testi che su riviste: è indispensabile che i componenti dei comitati abbiano documentata conoscenza ed esperienza nelle materie di competenza del comitato
- 3.4 - ai fini della approvazione della sperimentazione il comitato etico prenderà inoltre in considerazione:
  - il razionale del progetto di sperimentazione; l'adeguatezza del protocollo con riferimento agli obiettivi, al disegno, alla conduzione e alla valutazione dei risultati nonché la competenza e l'idoneità dei ricercatori e di tutte le persone coinvolte nella sperimentazione
  - la fattibilità della sperimentazione, con riferimento alla possibilità di arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio, agli spazi, alle risorse di personale, strutturali e tecnologiche e alla sostenibilità e convenienza dei costi per l'Istituzione
- 3.6 - il comitato è tenuto a valutare gli aspetti etici della sperimentazione, con particolare attenzione al consenso informato e all'eventuale uso di un placebo. I soggetti coinvolti a qualunque titolo nella sperimentazione non possono essere sottoposti a indagini o terapie non necessarie per la loro patologia se tali indagini o terapie arrecano danno, o sofferenza, o espongono a rischi. Essi non possono essere inclusi in una sperimentazione se non avranno dato preliminarmente un consenso informato, ritenuto idoneo dal comitato etico per contenuti informativi e per modalità di richiesta.

Ogni progetto di ricerca clinica poggia su criteri importanti per raggiungere un livello di qualità accettabile e sufficientemente condivisibile da parte della comunità scientifica. Gli stessi criteri sono anche i requisiti minimi perché lo studio, una volta portato a termine, possa essere pubblicato da parte di una rivista recensita sulle banche dati maggiori.

La medicina basata sulle evidenze (EBM) negli anni '90 ha rivoluzionato la ricerca clinica proponendo dei criteri quantitativi/qualitativi da utilizzare in ogni processo di revisione sistematica della letteratura che debba valutare l'efficacia di una determinata terapia.

Anche le Medicine Non Convenzionali (MNC) non sono sfuggite alla richiesta di evidenze malgrado alcune di esse come la medicina ayurvedica e quella tradizionale cinese (MTC) poggino su basi

consolidate nel corso di millenni tanto da poterle tranquillamente definire "medicine basate sull'esperienza".

Per quanto riguarda l'agopuntura, pilastro importante della MTC, si sostiene da una parte che la metodologia della ricerca in questo campo debba seguire i canoni e le raccomandazioni della medicina convenzionale per essere considerata appropriata e sufficiente.

Dall'altra parte si sostiene invece che il seguire in modo semplicistico le raccomandazioni di cui sopra non basti per verificare l'efficacia di un sistema complesso di cura come la MTC\* e che sia necessario considerare i problemi specifici di una sperimentazione con l'agopuntura (per es. l'adeguatezza del trattamento e la personalizzazione dell'intervento sul singolo paziente).

Entrambi i punti di vista sono accettabili per cui si rende necessario predisporre una lista ragionata di criteri utile a livello teorico e pratico per le associazioni aderenti alla F.I.S.A. e per il singolo ricercatore italiano che desiderino proporre, progettare e portare a termine uno studio clinico sull'agopuntura.

*\*La MTC si propone di mantenere/riportare l'individuo in equilibrio da un punto di vista energetico per mezzo di aghi, moxa, coppette, fitoterapici, massaggio, educandolo inoltre ad alimentarsi meglio scegliendo la natura e il sapore di alimenti consoni sia alla sua costituzione che alla sintomatologia in corso e invitandolo infine a fare ginnastica tradizionale cinese come il Tai Chi Chuan o lo Qi Gong.*

### **LISTA DEI CRITERI NECESSARI PER LA PROGETTAZIONE DI STUDI CLINICI DI TIPO DIVERSO IN AGOPUNTURA**

La lista che segue è stata presa e adattata dall'articolo di Steve Birch (*Clinical research on acupuncture: Part 2. Controlled clinical trials, an overview of their methods, J Altern Complement Med 2004; 3: 481-498*).

Si consiglia comunque il lettore di consultare anche l'articolo originale per quanto riguarda i riferimenti, per ogni singolo criterio, ai tre tipi di ricerca proposti:

- agopuntura vs. agopuntura sham o placebo
- agopuntura vs. terapia standard/convenzionale
- agopuntura vs. nessun trattamento o lista di attesa

1	<b>Consultazione e citazione della letteratura rilevante:</b> nel progetto di ricerca ci deve essere un chiaro riferimento alla letteratura rilevante attinente il sintomo/malattia scelti per la sperimentazione
2	<b>Identificazione del quesito dello studio e scelta del modello di ricerca:</b> è fondamentale il quesito dello studio ma è anche importante la scelta del modello di ricerca più appropriato per rispondere al quesito posto tenendo in mente le caratteristiche specifiche dell'agopuntura. Tra i modelli possibili lo studio clinico randomizzato (RCT), lo studio di coorte, lo studio osservazionale, lo studio del caso singolo (Single Case Study Research) ecc.
3	<b>Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione:</b> sono indispensabili soprattutto per gli RCT per selezionare gruppi di pazienti omogenei per una serie di parametri come sesso, età, diagnosi medica convenzionale, durata della malattia ecc. e per escludere invece pazienti in condizioni fisiologiche come l'allattamento e la gravidanza o pazienti affetti da condizioni patologiche, con o senza complicanze, che possono interferire sulla risposta all'agopuntura e falsare i risultati dello studio (per es. il diabete con complicanze). Tra le altre possibili cause di esclusione ci può essere l'assunzione di determinati farmaci o la presenza di disturbi psico-sensoriali, l'analfabetismo e la scarsa motivazione a partecipare allo studio che deve essere messa in luce al momento della firma del consenso informato.  Per la definizione dei criteri di inclusione ed esclusione, soprattutto in caso di un RCT in cui si voglia confrontare l'efficacia dell'agopuntura con una terapia standard convenzionale, è necessaria la collaborazione e il consenso preliminare tra specialisti della materia e agopuntori esperti che conoscono l'argomento o che hanno già svolto ricerche in precedenza.

4	<p><b>Descrizione delle modalità di reclutamento e del "setting" di trattamento:</b></p> <p>il reclutamento dei pazienti è sempre difficile in qualsiasi studio e ne condiziona la fattibilità. Ogni strategia deve quindi essere tentata per garantire un flusso sufficiente e costante di pazienti o volontari sani da inserire nello studio. Il reclutamento può avvenire attraverso il passaparola, i contatti con il medico di famiglia, i comunicati stampa, le associazioni di malati, gli ambulatori di agopuntura pubblici e privati ecc.</p> <p>Il "setting" del trattamento è relativo al luogo dove si svolge la ricerca e viene erogato il trattamento: università, ospedale, ambulatorio ASL, ambulatorio di medicina generale, ambulatorio privato ecc.</p> <p>In letteratura si sostiene che le modalità di reclutamento e il "setting" del trattamento possono influire sul risultato della ricerca e vanno quindi prese in considerazione e descritte per controllare gli effetti non specifici dell'agopuntura ( vedi criterio 18).</p>
5	<p><b>Scelta del gruppo di controllo:</b></p> <p>occorre definire con cura il gruppo di controllo da scegliere soprattutto per quanto riguarda il tipo di agopuntura da adottare per il confronto con ago sham-placebo. Le opzioni sono diverse:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) il gruppo non trattato o in lista di attesa rappresenta un'ottima scelta, non solo per la ricerca in agopuntura, ed è accettabile da un punto di vista etico soprattutto quando al paziente venga offerta la possibilità di fare il trattamento oggetto dello studio al termine del periodo di attesa o di osservazione</li> <li>2) il trattamento standard/convenzionale per quel sintomo o patologia è importante nei RCT ma richiede di essere fattibile, appropriato per lo studio, adeguatamente descritto e presente in letteratura. Il o i trial clinici relativi al trattamento standard devono essere chiaramente citati nella bibliografia del progetto</li> <li>3) il trattamento standard/convenzionale associato all'agopuntura è l'opzione fondamentale di un RCT in cui si voglia misurare il valore aggiunto del trattamento combinato per quanto riguarda i tempi di riduzione della sintomatologia e della disabilità che ne deriva, il miglioramento della qualità della vita (QoL) e delle attività quotidiane della vita (ADL) e la valutazione del costo-beneficio</li> <li>4) quando si adotti per il confronto con l'agopuntura vera un tipo di agopuntura non vera tale da avere le caratteristiche del placebo bisogna distinguere il tipo da utilizzare e riportarne la denominazione esatta citando l'autore e/o l'articolo della letteratura: L'agopuntura può essere "sham" * (normale profondità ma in punti <u>non</u> d'agopuntura con o senza manipolazione dell'ago): in assenza di dati sicuri in letteratura si possono proporre nuove soluzioni specificando esattamente numero di punti, sede, profondità di infissione, manipolazione dell'ago e durata della stessa, ottenimento del <i>De Qi</i>. Sulla sede dei punti scelti ci deve essere un consenso tra agopuntori qualificati per evitare di cadere su punti extra-meridiano</li> <li>5) agopuntura "pseudosham" *(normale profondità, punti <u>reali</u> di agopuntura non idonei a curare la condizione oggetto della sperimentazione, con o senza manipolazione dell'ago)</li> <li>6) agopuntura superficiale o "minimal acupuncture" di Vincent (1-2 mm di profondità, punti <u>non</u> di agopuntura e aghi <u>non</u> manipolati)</li> <li>7) agopuntura "dummy"* o placebo in cui si simula il trattamento senza infiggere l'ago nella cute. Usare i dispositivi citati in letteratura (Streitberger, Park) oppure proporre nuove soluzioni dopo averne misurato l'efficacia e la credibilità nel paziente con uno studio pilota.</li> </ol> <p>* <b>NB</b> la definizione "sham", "pseudosham" e "dummy" sono di White P.J. (<i>Methodological concerns when designing trials for the efficacy of acupuncture for the treatment of pain</i>. In: <i>Complementary and Alternative Approaches to Biomedicine</i>. Ed. L. Cooper, N. Yamaguchi. Kluwer Academic/Plenum Publishers 2004).</p> <p>Birch invece non fa differenze tra la sham e la pseudosham e le considera entrambi "invasive sham" da distinguere da quella placebo vera che chiama "sham"</p>
6	<p><b>Adeguatezza del trattamento agopunturale:</b></p> <p>il trattamento proposto deve essere adeguato a curare il sintomo o la malattia oggetto della sperimentazione per quanto riguarda i punti scelti, il numero e la frequenza delle sedute, il tipo di aghi impiegati, la profondità e la durata dell'infissione, il tipo di manipolazione dell'ago,</p>

	<p>l'ottenimento del <i>De Qi</i>. Se si impiega la corrente elettrica il trattamento deve essere adeguato per quanto riguarda il numero e la frequenza delle sedute, il tipo di apparecchio usato e i parametri di stimolazione adottati (durata in minuti, frequenza in Hz, forma e durata dell'onda ecc).</p>
7	<p><b>Descrizione della procedura agopunturale:</b> oltre all'adeguatezza del trattamento agopunturale bisogna tenere conto anche della descrizione della procedura agopunturale, al momento della presentazione/pubblicazione dei dati, che deve essere chiara e completa utilizzando le linee guida STRICTA (<b>ST</b>andards for <b>R</b>eporting <b>I</b>nterventions in <b>C</b>ontrolled <b>T</b>rials of <b>A</b>cupuncture) di Mac Pherson H. et al. (<i>Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: the STRICTA recommendations. J Altern Complement Med 2002; 8: 85-89</i>) (allegato1)</p>
8	<p><b>Formazione e titoli dell'agopuntore:</b> non esiste ancora a livello internazionale un consenso sui requisiti formativi minimi che deve avere un agopuntore per partecipare a uno studio sull'agopuntura. In Italia per una ricerca progettata, eseguita e pubblicata a nome della F.I.S.A., si propone come requisito minimo il possesso dell'Attestato Italiano di Agopuntura o dell'Attestato Italiano di Agopuntura Auricolare. Poiché in ogni trial clinico è richiesta anche una competenza/esperienza specifica nei riguardi del sintomo/malattia da trattare è necessario che l'agopuntore o gli agopuntori in caso di studio multicentrico ricevano una formazione da parte di colleghi esperti della materia per quanto riguarda la diagnosi in agopuntura, la localizzazione dei punti, la tecnica di stimolazione e l'uso dei dispositivi placebo su citati. Nel caso in cui l'agopuntore che propone uno studio non sia iscritto nel registro dei medici agopuntori F.I.S.A. sarà il presidente e/o il Comitato Coordinamento della Ricerca in Agopuntura a giudicare dell'esperienza del collega in base ai suoi titoli, pubblicazioni, docenze ecc.</p>
9	<p><b>Razionale dell'agopuntura adottata:</b> esiste una notevole variabilità di stili e metodi di agopuntura a seconda del paese, la scuola e i testi classici di riferimento. Questa variabilità si riflette negli articoli della letteratura che correttamente riportano la sigla internazionale e/o il nome cinese in <i>Pinyin</i> dei punti utilizzati ma non spiegano in modo esauriente la provenienza della procedura diagnostica/terapeutica utilizzata citando per esempio i testi classici o le fonti della letteratura. Occorre quindi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) definire lo stile di agopuntura adottato nello studio (per es. cinese, giapponese ecc.)</li> <li>2) definire il rationale per il trattamento scelto (sindrome MTC, livello metamerico, punti trigger) e personalizzazione dei punti se usata</li> <li>3) citare le fonti della letteratura per giustificare il rationale</li> </ol>
10	<p><b>Descrizione degli "endpoints" primari e secondari:</b> per verificare l'effetto dell'agopuntura sul sintomo o la malattia oggetto dello studio occorrono strumenti di misura appropriati, standardizzati e validati come per esempio il diario e la scale per il dolore, i questionari per l'ansia e la depressione, i "Range of Motion" (ROM) per la mobilità articolare ecc. Di ogni strumento di misura va citata la provenienza e le fonti della letteratura riportando anche i limiti di variabilità del punteggio relativo. Quando è possibile è meglio inserire più di un parametro di misura (per es. per il dolore) per ottenere dallo studio delle conclusioni più solide sull'efficacia del trattamento</p>
11	<p><b>Consenso informato:</b> come risaputo ogni studio clinico che coinvolge soggetti umani deve seguire gli standard internazionali per la ricerca e tra questi è fondamentale l'ottenimento del consenso informato. Da un punto di vista strettamente formale alla fine del modulo deve essere riportata la seguente formula:</p> <p><b>Io sottoscritto/a ..... sono stato/a informato/a dal Dottor ..... e ho compreso pienamente le caratteristiche dello studio in questione e acconsento volontariamente a parteciparvi.</b></p> <p><b>Data ..... Firma del/della paziente .....</b></p> <p><b>Data ..... Firma del medico .....</b></p>

Da un punto di vista sostanziale il paziente per comprendere appieno le caratteristiche dello studio deve essere informato in modo semplice e comprensibile su tutti gli aspetti della ricerca.

E' utile perciò aggiungere al modulo di consenso informato un foglio o scheda informativa come quella riportata in allegato 2. Le informazioni devono vertere:

- sugli scopi della ricerca
- sull'efficacia delle terapie proposte (agopuntura, trattamento standard/convenzionale)
- sulle modalità di confronto tra gruppi e l'assegnazione casuale ad uno di essi
- la durata dello studio, la frequenza delle sedute e i materiali impiegati
- l'eventualità o meno di effetti avversi
- la possibilità di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento anche senza motivo
- la protezione dei dati sensibili che riguardano il paziente (legge 675/96 a tutela della privacy)
- l'esistenza di una polizza assicurativa che prevede il risarcimento di eventuali danni subiti dai soggetti per tutta la durata dello studio.

Alcuni comitati etici insistono che il paziente venga esattamente informato a quale trattamento viene assegnato per randomizzazione: se si tratta di agopuntura placebo non c'è però unità di vedute se la parola "sham" o "placebo" debba essere obbligatoriamente usata.

Dal punto di vista del ricercatore si obietta che la descrizione esplicita della procedura placebo al paziente lo renderebbe riluttante a partecipare allo studio o influirebbe sui risultati finali.

Quando si va a pubblicare lo studio è necessario affermare che il consenso informato è stato ottenuto: è possibile che il comitato editoriale della rivista chieda gli estremi/copia del documento di approvazione.

12 **Dimensione del campione:**

uno degli aspetti importanti nella progettazione di un trial clinico con l'agopuntura è calcolare la dimensione del campione. Un numero troppo piccolo di pazienti per gruppo (per es. 15-20) può impedire una corretta valutazione statistica e addirittura causare, in uno studio controllato, una sottostima delle possibilità dell'agopuntura (errore di tipo II).

Il calcolo della dimensione del campione può essere fatto:

1. sui dati di uno studio pilota che riteniamo spesso necessario per osservare la tendenza (trend) di risposta e che richiede un numero inferiore di pazienti rispetto allo studio vero e proprio
2. sulla stima del numero teorico di pazienti richiesti per dimostrare una differenza di effetto nei gruppi a confronto.

Uno dei problemi riportati dalla letteratura è il calcolo della dimensione più appropriata quando si confronti l'agopuntura vera contro l'agopuntura placebo nelle sua diversa tipologia.

Mentre infatti all'agopuntura "dummy" o placebo vera viene attribuito convenzionalmente un 30-35% di efficacia, all'agopuntura "sham" e "pseudosham" di White o "invasive sham" di Birch viene attribuita un'efficacia di almeno il 50% dovuta alla somma dell'effetto placebo vero e proprio con quello di fattori non specifici come le aspettative del paziente, le precedenti esperienze con l'agopuntura ecc.

Un altro fattore importante di cui tenere conto è che il calcolo della dimensione del campione ci viene sempre richiesto dai nostri comitati etici al momento della presentazione del progetto.

13 **Stratificazione:**

precede la randomizzazione e consiste nella distribuzione bilanciata dei soggetti da studiare in strati o sottogruppi per quanto riguarda i diversi parametri rilevanti per la prognosi come il sesso, l'età, la precedente esperienza con l'agopuntura ecc.

Uno studio pilota è spesso necessario allo scopo di individuare i caratteri della popolazione non ancora identificati per i quali sarà opportuno eseguire una stratificazione.

Nel caso in cui i parametri scelti non permettano una stratificazione è possibile ricorrere sotto particolari condizioni alla "post-stratificazione" ossia la stratificazione a posteriori dei soggetti partecipanti allo studio.

14	<p><b>Randomizzazione:</b></p> <p>la randomizzazione è tuttora considerata un metodo essenziale per controllare una serie di variabili che possono influire sulla interpretazione dei risultati di un qualsivoglia studio clinico controllato*.</p> <p>Due sono gli aspetti della randomizzazione da tenere di conto nella progettazione di un trial:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. il tipo di randomizzazione (lancio della moneta, estrazione di numeri o lettere, lista randomizzata generata da computer ecc.)</li> <li>2. la procedura utilizzata per l'assegnazione dei pazienti nei vari gruppi senza che possa essere influenzata/manipolata dai ricercatori (concealed allocation) per es. con l'uso di buste sigillate non trasparenti o con randomizzazione centralizzata mediante operatore telefonico, se per esempio si tratta di uno studio multicentrico.</li> </ol> <p>* <b>NB</b> si ricorda che le revisioni sistematiche della letteratura prendono in considerazione solo gli RCT e che la scala di Jadad, spesso utilizzata per misurare la qualità di un trial clinico, su un totale di 5 punti conferisce 1 all'uso della randomizzazione e 1 alla descrizione della procedura utilizzata</p>
15	<p><b>Cecità dei partecipanti allo studio:</b></p> <p>una delle condizioni ideali per un'adeguata ricerca in agopuntura sarebbe che tutti i partecipanti (l'operatore, il paziente, il valutatore/misuratore, il personale addetto a processare i dati compreso lo statistico), alla fine della terapia o alla fine della serie di sedute previste dallo studio, fossero impossibilitati a riconoscere il trattamento somministrato/ricevuto dai singoli pazienti. In agopuntura però, come per altre tecniche come la chirurgia, la <b>cecità dell'operatore</b> è impossibile e il medico al momento dell'infissione dell'ago (che è stato definito strumento chirurgico dalla FDA americana) non può fingere di non riconoscere il dispositivo placebo, l'esatta localizzazione dei punti e la corretta tecnica di stimolazione. Il doppio-cieco quindi è impossibile e si parlerà di singolo cieco riferendosi al solo paziente. Nel corso della sperimentazione, escludendo l'operatore, è però importante che gli altri partecipanti allo studio mantengano il più possibile la loro cecità:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. la <b>cecità del paziente</b> è importante soprattutto negli studi in cui si confrontano due tipi diversi di agopuntura. Il paziente è a conoscenza dal modulo di consenso informato che verrà casualmente assegnato ad uno dei due trattamenti ma non dovrebbe avere preconcetti o ricordi da precedenti terapie con l'agopuntura che condizionino la sua credibilità nel metodo e nelle possibilità di miglioramento dei suoi disturbi. L'operatore dovrebbe mantenere con lui una equidistanza e dargli delle informazioni contenute ed essenziali sul trattamento in corso. I pazienti di un gruppo dovrebbero per quanto possibile essere tenuti separati da quelli dell'altro (o trattati in orari/giorni diversi) per prevenire lo scambio di informazioni soprattutto quando si confronti l'agopuntura vera con quella placebo</li> <li>2. la <b>cecità del valutatore/misuratore</b>, che non deve essere coinvolto direttamente nel trattamento del paziente, è considerata essenziale in agopuntura e rappresenta quando è combinata con la cecità del paziente un'alternativa accettabile allo studio in doppio-cieco</li> <li>3. la <b>cecità del personale</b> addetto a raccogliere e processare i dati compreso lo statistico è anch'essa importante per eliminare un'altra possibile fonte di "bias".</li> </ol>
16	<p><b>Condiscendenza (compliance) del paziente al trattamento assegnato:</b></p> <p>la potenza di uno studio è ridotta nella misura in cui il paziente non aderisce al protocollo di ricerca sia che si tratti di agopuntura sia che si tratti del trattamento convenzionale o standard (farmaci, fisioterapia ecc.) scelto per il confronto. Ogni sforzo dovrebbe essere fatto per ridurre il numero di pazienti che escono dallo studio (dropouts) o non si presentano alle visite di controllo (follow-up). Alcuni autori riportano in letteratura una percentuale del 20% che non dovrebbe essere superata. Anche in questo caso uno studio pilota può essere utile per identificare i fattori di rischio alla base dei dropouts e per studiare delle strategie per ridurre al minimo tale perdite.</p> <p>Da parte del <b>paziente</b> c'è l'impegno, sottoscritto sul documento di consenso informato, di presentarsi con regolarità nei giorni e negli orari previsti per la terapia e per i controlli successivi. In caso di ritiro dallo studio dovrebbe essere invitato a darne il motivo che va riportato in cartella.</p>

	<p>Da parte degli <b>organizzatori</b> della ricerca oltre alla abituale gentilezza degli operatori deve essere previsto:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. spazio, tempo e personale sufficiente per accogliere i pazienti programmati e per evitare le attese</li> <li>2. programmazione per tempo della data delle sedute e dei controlli. E' consigliabile ricordare al paziente la data dell'incontro uno o due giorni prima</li> <li>3. eventuale rimborso per le spese di viaggio.</li> </ol> <p>Anche quando si tratta di pazienti assegnati al gruppo convenzionale o standard è importante mantenere la compliance perché una ridotta adesione del paziente al protocollo potrebbe essere la spia di una modalità di controllo non adeguata o semplicemente non efficace.</p>
17	<p><b>"Follow up" a 3 – 6 – 12 mesi:</b></p> <p>è importante che ci sia un adeguato follow up di almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento. Quando si voglia studiare l'efficacia dell'agopuntura in condizioni croniche/recidivanti è meglio progettare un follow up fino a 6-12 mesi. Per non perdere i pazienti al follow up è bene incaricare la stessa persona a tenere un elenco dei controlli e a ricordare l'appuntamento ai singoli pazienti alcuni giorni prima. Un follow up lungo è interessante anche per lo studio del caso singolo (Single Case Study Research), invece può non essere adatto per il disegno in "crossover" randomizzato in cui lo stesso paziente viene sottoposto prima ad un trattamento e poi all'altro. Infatti l'effetto di un trattamento rischia di prolungarsi nel tempo e di sovrapporsi a quello dell'altro (effetto "carry over").</p>
18	<p><b>Controllo degli effetti non specifici dell'agopuntura:</b></p> <p>ogni trattamento è la somma di una serie di fattori che sono in parte legati alla terapia stessa (effetti specifici) e in parte sono dovuti ad effetti incidentali o associati definiti in vario modo (placebo, non specifici, effetti del contesto). Per alcuni autori è difficile separare gli effetti specifici da quelli non specifici dell'agopuntura, per altri invece è importante, soprattutto per gli studi controllati con agopuntura placebo, differenziare l'effetto placebo vero e proprio da altri effetti non specifici come:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) le convinzioni del paziente nei riguardi dell'agopuntura e la sua credibilità nel trattamento a cui viene sottoposto</li> <li>b) le sue aspettative dal trattamento</li> <li>c) le sue precedenti esperienze con l'agopuntura</li> <li>d) la sua percezione delle capacità professionali del medico agopuntore</li> <li>e) il setting terapeutico</li> <li>f) l'interazione medico-paziente nei diversi gruppi ecc.</li> </ol> <p>Tralasciando il punto <u>d</u> che è molto complesso e riguarda un po' tutta la medicina e l'arte di curare si può controllare i punti <u>e</u> e <u>f</u> mantenendo il più possibile la cecità del paziente (vedi sopra). Per quanto riguarda il punto <u>a</u>, quando vengono messi a confronto due tipi diversi di agopuntura, si può utilizzare il test di credibilità adottato dagli anglosassoni che comprende quattro domande:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. quanta fiducia hai che questo trattamento possa alleviare i tuoi disturbi?</li> <li>2. quanta fiducia hai nel raccomandare questo trattamento a un amico che ha disturbi simili ai tuoi?</li> <li>3. quanto logico ti sembra questo trattamento?</li> <li>4. quanto successo potrebbe avere questo trattamento nell'alleviare altri disturbi?</li> </ol> <p>Per misurare invece le aspettative del paziente (<u>b</u>) il metodo più semplice è di chiedere al paziente: <u>che cosa ti aspetti dall'agopuntura?</u> e registrare la risposta su una scala VAS che abbia ad una estremità le parole <u>nessun miglioramento</u> e all'altra il <u>massimo miglioramento</u>.</p> <p>Il controllo degli effetti non specifici comunque non è facile e resta un'area che richiede ulteriori ricerche e discussioni.</p>
19	<p><b>Presentazione dei dati ed elaborazione statistica:</b></p> <p>i dati descrittivi e l'analisi statistica relativa agli endpoints primari e secondari dovrebbero essere presentati in modo chiaro e sufficiente perché siano facilmente interpretati e controllati dal lettore. Si dovrebbe inoltre dare al lettore, nei limiti del possibile per es. per problemi di privacy e "disclosure", l'opportunità di fare calcoli statistici inferenziali.</p> <p>La collaborazione con uno statistico/epidemiologo è comunque essenziale già nella fase di</p>

	<p>progettazione dello studio e di messa a punto della scheda clinica. La collaborazione si traduce nella descrizione, analisi e creazione di tabelle relative alle:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. caratteristiche demografiche dei pazienti (sesso, età ecc.)</li> <li>2. confronto delle caratteristiche di partenza (baseline) nei gruppi a confronto (dolore, limitazione funzionale, disabilità ecc.) e verifica di omogeneità di base</li> <li>3. variazioni dei parametri scelti per la misura dell'efficacia dell'agopuntura (dolore, limitazione funzionale, punteggio dei test psicometrici, punteggio dei test relativi alla qualità della vita o alle attività quotidiane della vita - Activities of Daily Living - ecc.) nei vari tempi della sperimentazione e del follow up (T0, T1, T2 ecc. dove T0 = baseline)</li> <li>4. caratteristiche dei pazienti che si ritirano dallo studio (dropouts) e del motivo del loro ritiro</li> <li>5. caratteristiche del numero e del tipo di effetti collaterali nei vari gruppi</li> <li>6. numero e tipo di farmaci assunti durante lo studio per es. a scopo antalgico.</li> </ol>
20	<p><b>Uso di farmaci:</b></p> <p>l'assunzione di farmaci per es. per il dolore, in uno studio che voglia misurare l'efficacia dell'agopuntura in una sindrome dolorosa, non può essere impedita al paziente per motivi etici. Si può invece consigliare l'uso della stessa molecola da parte dei partecipanti in modo da rendere più agevole il calcolo della quantità assunta. Non è facile invece confrontare l'attività di molecole diverse. Qualora il paziente, come spesso succede, sia affezionato allo stesso farmaco si può allora considerare come end-point secondario il consumo di farmaci indipendentemente dalla loro composizione chimica e confrontare il numero di analgesici di un periodo prima dell'inizio della sperimentazione (per esempio un mese) con quella del periodo di trattamento e del follow-up.</p>
21	<p><b>Registrazione di altri trattamenti (farmacologici e non) effettuati dal paziente:</b></p> <p>è importante interrogare il paziente e registrare eventuali altri trattamenti effettuati durante il periodo di sperimentazione e nel follow up. Il paziente che non trova giovamento da uno dei trattamenti a cui è sottoposto (perché è un "non responder" o perché il trattamento è meno efficace) tende a rivolgersi verso altri trattamenti farmacologici e non. Monitorare questo aspetto è importante per la corretta analisi dei risultati e può essere d'altra parte interessante per una valutazione e un confronto del costo-beneficio dei trattamenti proposti dallo studio.</p>
23	<p><b>Misura della qualità della vita (QoL), della salute in genere o delle attività quotidiane della vita (Activities of Daily Living - ADL):</b></p> <p>sono misure interessanti per sistemi di cura complessi come la MTC che mira a curare il paziente in senso olistico e non solo per i suoi sintomi. E' necessario però ancora selezionare e validare gli strumenti più idonei e sensibili per misurare le variazioni di QoL (Quality of Life) e ADL durante/dopo il trattamento agopunturale.</p>
24	<p><b>Commento sugli effetti collaterali:</b></p> <p>gli eventuali effetti collaterali vengono registrati sulla scheda clinica del paziente e la loro incidenza viene confrontata nei diversi gruppi da parte dello statistico.</p> <p>Nel descrivere e nel commentare la tipologia di questi effetti collaterali è importante però ricorrere alle classificazioni presenti in letteratura cercando di distinguere:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. gli eventi avversi minori da quelli maggiori</li> <li>2. gli effetti collaterali dell'agopuntura eseguita correttamente da quella somministrata in modo improprio.</li> </ol>
25	<p><b>Riconoscimento/ricevuta delle fonti di finanziamento:</b></p> <p>ormai su quasi tutte le riviste recensite sulle banche dati e che abbiano un "impact factor" gli autori sono tenuti a dichiarare oltre alla provenienza dei fondi utilizzati per la ricerca anche l'assenza di conflitti di interesse. Nella ricerca in agopuntura non ci sono apparenti conflitti di interesse in quanto le aziende farmaceutiche non hanno mai sponsorizzato studi in cui si confronti l'efficacia dell'agopuntura con quella di un farmaco convenzionale.</p> <p>È comunque importante, anche per motivi di immagine per il ricercatore stesso, per la società a cui appartiene e per la F.I.S.A., dichiarare l'utilizzazione di fondi pubblici e privati nella ricerca.</p>

**Allegato 1**

<b>RACCOMANDAZIONI STRICTA:</b>		
<b>items da includere quando si diffondono/pubblicano le caratteristiche degli interventi di uno studio clinico randomizzato (RCT) sull'agopuntura</b>		
<b>INTERVENTO</b>	<b>ITEM</b>	<b>DESCRIZIONE</b>
<b>Razionale dell'agopuntura</b>	1	Stile di agopuntura adottato
		Razionale per il trattamento scelto (sindrome MTC, livello metamero, punti trigger) e personalizzazione dei punti se usata
		Fonti della letteratura per giustificare il razionale
<b>Dettagli dell'agopuntura</b>	2	Punti impiegati (mono/bilaterali)
		Numero di punti infissi
		Profondità di infissione (livello tissutale, mm. o cun)
		Risposta ottenuta alla stimolazione ( <i>De Qi</i> o contrazione muscolare)
		Stimolazione dell'ago (manuale o elettrica)
		Durata dell'infissione dell'ago
		Tipo di ago (diametro, lunghezza, fabbricazione o materiale)
<b>Tipo di trattamento</b>	3	Numero di sedute
		Frequenza delle sedute
<b>Co-interventi</b>	4	Altri interventi (moxibustione, coppettazione, erbe, ginnastica, consigli sullo stile di vita)
<b>Formazione dell'agopuntore</b>	5	Durata della formazione
		Durata dell'esperienza clinica
		Esperienza specifica nella condizione/patologia oggetto dello studio
<b>Intervento(i) di controllo</b>	6	Effetto atteso dall'intervento di controllo e sua appropriatezza per il quesito della ricerca. In caso affermativo, cecità dei partecipanti (confronto attivo, confronto inerte, agopuntura minima o sham senza penetrazione)
		Spiegazioni date ai pazienti in trattamento o del gruppo di controllo
		Dettagli dell'intervento di controllo (descrizione esatta come per l'item 2 o per altri items se diverso)
		Fonti della letteratura che giustificano la scelta dell'intervento di controllo

## **Allegato 2**

### **MODULO DI CONSENSO INFORMATO**

Questo ambulatorio della Unità Operativa Recupero e Rieducazione Funzionale sta partecipando ad uno studio clinico, insieme ad altri centri di alcune città italiane, in cui si vuole confrontare l'efficacia di 3 terapie diverse per la spalla dolorosa.

Lo studio è denominato:

"STUDIO MULTICENTRICO NAZIONALE SUL CONFRONTO DI TRE MODALITÀ TERAPEUTICHE NELLA RIABILITAZIONE DELLA SPALLA DOLOROSA (CHINESITERAPIA, CHINESITERAPIA + AGOPUNTURA, CHINESITERAPIA + AGOPUNTURA AURICOLARE)".

La chinesiaterapia consiste in mobilizzazioni attive/passive della spalla, della durata di 30 minuti circa, 2 volte la settimana per 9 volte, la seconda terapia consiste nelle stesse mobilizzazioni di cui sopra associate all'agopuntura, 2 volte la settimana per 2 settimane e 1 la settimana per le restanti 3, la terza terapia nelle stesse mobilizzazioni associate all'agopuntura auricolare con le stesse modalità appena elencate. Lo scopo della ricerca è di capire quale terapia è più efficace e rapida nel ridurre il dolore e la limitazione funzionale che sono caratteristiche della spalla dolorosa.

La mobilizzazione della spalla fatta da un fisioterapista diplomato non presenta inconvenienti e neppure l'agopuntura, nelle due modalità, ha controindicazioni o presenta inconvenienti se fatta da un medico agopuntore qualificato.

Se Lei è d'accordo nel partecipare al nostro studio, verrà assegnato/a casualmente a uno dei 3 gruppi. Dopo il periodo di trattamento della durata di 4 settimane e mezzo è previsto un controllo dei risultati della terapia come pure a 3 e 6 mesi di distanza. Qualora Lei avesse dolore in questo periodo di tempo è libero/a di assumere il farmaco antidolorifico che Le verrà segnalato dal medico.

In qualsiasi momento Lei voglia sospendere la sua partecipazione allo studio è libero/a di farlo.

I risultati dello studio e i dati che La riguardano sono a sua completa disposizione e verranno utilizzati in modo anonimo.

**Io sottoscritto/a ..... sono stato informato/a  
dal Dottor ..... e ho compreso pienamente le  
caratteristiche dello studio in questione e acconsento volontariamente a parteciparvi**

**Data ..... Firma del/della paziente .....**

**Data ..... Firma del medico .....**

## **SCHEDA INFORMATIVA PER IL SOGGETTO**

### **Studio multicentrico nazionale sul confronto di tre modalità terapeutiche nella riabilitazione della spalla dolorosa (chinesiterapia, chinesiterapia + agopuntura, chinesiterapia + agopuntura auricolare)**

Gentile paziente,

Lei è stato invitato a prendere parte a uno studio clinico.

Prima di decidere è importante per Lei capire perché la ricerca viene fatta e quello che implicherà.

Per favore legga attentamente le informazioni seguenti e le discuta, se lo desidera, con amici, parenti e con il Suo medico di famiglia.

Ci domandi se c'è qualche cosa che non è chiaro o se desidera maggiori informazioni.

Prenda tempo per decidere se desidera o meno prendere parte a questo studio.

Ci rendiamo conto che potrà avere delle domande al riguardo e speriamo che queste pagine possano rispondere alla maggior parte di esse.

### **LEGGA ATTENTAMENTE**

#### **1. Cos'è questo studio?**

Questo studio mette a confronto modalità di trattamento diverse per la terapia della spalla dolorosa. Le modalità sono la riabilitazione (chinesiterapia) da sola oppure associata a 2 tipi diversi di agopuntura, quella somatica nella quale si applicano alcuni aghi nella regione della spalla e quella auricolare nella quale gli aghi vengono applicati su alcune zone riflesse del padiglione auricolare.

#### **2. Che cosa vuole dimostrare?**

Questo studio valuterà, ad una visita iniziale, alla fine del periodo previsto di studio, dopo 3 e 6 mesi dalla fine dello stesso, l'eventuale beneficio, inteso come miglioramento del dolore e della limitazione funzionale della spalla.

#### **3. Ci sono dei rischi o degli effetti collaterali nel sottoporsi a questi trattamenti?**

Sia la chinesiterapia che l'agopuntura nelle due versioni sono metodi di cura che hanno dato prova di efficacia e non presentano rischi o inconvenienti importanti.

#### **4. La mia partecipazione a questo studio è volontaria?**

Sì, solo Lei può decidere se prendere parte o meno a questo studio. Se decide di prenderne parte Le sarà dato questo Foglio Informativo che dovrà conservare e Le sarà chiesto di firmare e datare il Consenso Informato. Inoltre, sempre se deciderà di prenderne parte, sarà libero di interrompere la Sua partecipazione allo studio in ogni momento e senza dare una ragione. Questa decisione non altererà lo standard di cura che riceverà.

#### **5. Sono l'unico soggetto in questo studio?**

No, saranno inclusi in totale 90 soggetti. 30 saranno trattati solo con la chinesiterapia, 30 con chinesiterapia ed agopuntura somatica e 30 con chinesiterapia ed agopuntura auricolare. L'assegnazione ad uno dei tre trattamenti sarà casuale per tutti i pazienti che partecipano allo studio.

#### **6. Quanto durerà lo studio e cosa devo fare?**

Lo studio durerà al massimo 4 settimane e mezzo. Se accetterà di parteciparvi, Lei sarà sottoposto ad una visita (visita iniziale) che prevederà la raccolta di alcune informazioni mediche che la riguardano: precedenti malattie, esame fisico, terapie effettuate e quelle in corso. Le verrà effettuata una misurazione del livello di dolore e dell'ampiezza dei movimenti della spalla prima e dopo la terapia. Per due volte la settimana per circa 4 settimane e mezzo dovrà tornare per continuare il trattamento. Il tempo necessario per una seduta di agopuntura associata alla chinesiterapia è di 1 ora circa. Alla fine del ciclo di sedute verrà

effettuata un'altra misurazione del livello di dolore e dell'ampiezza dei movimenti della spalla. Le stesse misurazioni verranno ripetute a distanza di 3 e 6 mesi e Lei si deve impegnare fin da ora a tornare in occasione di queste scadenze.

**7. Posso cambiare idea dopo che ho accettato di partecipare?**

Sì, la Sua partecipazione è totalmente volontaria. Lei potrà decidere di ritirarsi dallo studio in qualunque momento, senza dare spiegazioni e senza pregiudicare la possibilità di essere curato in altra maniera. Le chiediamo gentilmente, nel caso dovesse prendere questa decisione, di avvertire il medico che la seguirà durante lo studio.

**8. Qualcuno saprà che sto partecipando allo studio?**

Sì, alcune delle persone che collaborano con il medico responsabile dello studio e che lo aiutano (le fisioterapiste, un altro medico).

Tutti gli aspetti clinici di questo studio sono stati esaminati ed approvati da un Comitato Etico Indipendente. In caso di una verifica dei dati di questo studio, persone autorizzate dalle Autorità Regolatorie italiane o estere (per esempio il Ministero della Sanità), potranno avere ACCESSO DIRETTO ai suoi dati clinici.

Le viene tuttavia assicurato che i Suoi dati clinici personali, nonché i Suoi dati identificativi raccolti per lo studio, saranno utilizzati solamente per scopi di ricerca; che verrà mantenuta la confidenzialità su di essi, conformemente a quanto richiesto dalla legislazione vigente in materia di protezione delle persone rispetto al trattamento dei dati personali (L. 675/96 e successive modificazioni ed integrazioni, legge da ora in poi denominata Legge sulla "Privacy"), e che non saranno rivelati ad altri, nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili. Se i risultati dello studio dovessero essere utilizzati a scopo di pubblicazione, l'identità dei soggetti dovrà in ogni caso essere considerata confidenziale.

I risultati di questo studio potranno essere pubblicati su riviste scientifiche o presentati alle Autorità Regolatorie, ma Lei non sarà identificato.

Lei potrà decidere se informare il Suo medico di famiglia della Sua partecipazione allo studio.

**Altre informazioni**

Non ci aspettiamo che Lei abbia a soffrire di alcun problema di salute collegato allo studio. Tuttavia, qualora, a causa dello studio, dovesse soffrire di problemi fisici o dovesse avere delle ripercussioni dal punto di vista della salute, sarà coperto da una polizza assicurativa che offre una copertura per l'intera durata dello studio, prevedendo il risarcimento di eventuali danni subiti dai soggetti.

Tale risarcimento coprirà anche le eventuali spese che si renderanno necessarie per trattamenti e cure successive, fino al ripristino delle condizioni cliniche del soggetto stesso.

Perché possa godere dei Suoi diritti assicurativi, Lei dovrà avvertire il Suo medico sperimentatore di tutti i segni o sintomi che osserverà durante il trattamento.

Nel caso in cui Lei assumerà altri farmaci durante lo studio, ne dovrà informare il Suo medico sperimentatore.

Se ha altre domande circa lo studio, gli effetti collaterali, i Suoi diritti o altro può chiedere al suo medico sperimentatore Dott. ....

Se non ha altre domande e vuole partecipare allo studio clinico, firmi il Consenso Informato. Le verrà consegnata una copia di questo Foglio Informativo e del modulo di Consenso Informato.

Grazie della collaborazione

---