

PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Trattamento delle infezioni croniche da *Chlamydia trachomatis* con soluzioni ultradiluite di acido nitrico

3^a bozza: **22 luglio 2000**

Codice del protocollo: *da definire*

SPERIMENTATORE: _____

CENTRO: _____

RESPONSABILE GENERALE DEL PROGETTO:

Dott. Angelo MICOZZI – Nobile Collegio Omeopatico

SUPERVISORI ESTERNI:

Dott. Gino SANTINI – Istituto di Studi di Medicina Omeopatica, Roma

Dott.ssa Rosa FEMIA – Istituto di Studi di Medicina Omeopatica, Reggio Calabria

Questo protocollo e la scheda di rilevamento dati acclusa sono documenti confidenziali e sono di proprietà dell'Istituto di Studi di Medicina Omeopatica di Roma: le informazioni contenute in questi documenti non possono essere rivelate senza il previo consenso scritto da parte di detta struttura.



RAZIONALE DELLO STUDIO

La *Chlamydia trachomatis* si trasmette solitamente per via sessuale, dando luogo a infezioni che, nella maggior parte dei casi, risultano inapparenti dal punto di vista clinico. Meno frequenti sono infatti le condizioni rilevabili con esami colturali, le quali dipendono da infezioni produttive, la cui causa è implicita in un'alta carica batterica. Per lo più il decorso clinico procede con una sintomatologia lieve nelle fasi iniziali del processo, ma acquista una rilevanza sempre maggiore per le complicazioni conseguenti:

- riacutizzazioni di flogosi aspecifiche, difficilmente diagnosticabili con i comuni mezzi di indagine;
- malattia infiammatoria pelvica nella donna, con dolori invalidanti e altrimenti non riferibili ad altre cause accertate;
- infertilità, sia nell'uomo che nella donna;
- rischio di insorgenza di alcune forme di vasculite (es.: Kawasaki);
- alto rischio di insorgenza di spondilite anchilosante, sindrome di Reiter e uveite anteriore acuta nei soggetti predisposti (HLA-B27);
- rischio di insorgenza di artriti reattive.

La diagnosi di infezione da *Chlamydia trachomatis* poggia essenzialmente sulla rilevazione di titoli anticorpali significativi, di tipo IgG e IgA (IgM nel caso di infezione acuta) [1]. Altra metodica di indagine concerne la determinazione del genoma batterico, attraverso PCR (Polymerase Chain Reaction), ma ciò comporta costi elevati e metodiche più complesse [2]. Inoltre le infezioni da *Chlamydia trachomatis* hanno un costo sociale non indifferente, sia in termini di salute, che in termini economici [3]. Le motivazioni sono ben identificate: a) nella maggior parte dei casi la rilevazione epidemiologica è scarsa e solitamente basata su esami colturali incongrui; b) le fasi di riacutizzazione uretrale, difficilmente diagnosticate, comportano ricorrenti terapie antibiotiche, i cui esiti sono spesso incerti; c) le complicazioni, in termini di infertilità e di indicazioni chirurgiche (diagnosi laparoscopica nelle forme infiammatorie pelviche), determinano alti costi in termini di produttività nel lavoro (assenze per malattia, invalidità temporanee, accertamenti diagnostici) e di ricoveri ospedalieri. Tutti questi motivi inducono a riflettere sul ruolo che una terapia risolutiva di questa patologia può essere in grado di svolgere nella economia del paziente e in quella più generale della società.

Il modello di malattia proposto da Hahnemann (1755-1843), fondatore dell'omeopatia, si basa sull'ipotesi che le malattie croniche dipendano da un processo infettivo persistente, il quale agirebbe su un insieme di funzioni, complessivamente denominate *Forza Vitale*, da cui dipende la sintomatologia del paziente [4].

[1] Weinstock H, et al.: "*Chlamydia trachomatis* infections"; *Inf Dis Clin North Am*; **8**: 797, 1994.

[2] Lee HH, et al.: "Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine". *Lancet*; **345**: 213, 1995.

[3] Cates W IR, et al.: "Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae". *Am J Obstet Gynecol*; **164**: 1771, 1991.

[4] Hahnemann S.: "Nature of Chronic Diseases", in: *The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homoeopathic cure*. B.Jain Publishers, New Delhi, 1990: 5-6, vol.I.

La modificazione di equilibrio della Forza Vitale, innescata dal processo infettivo, procede indefinitamente nel tempo ed è responsabile di quell'insieme di sintomi che disegnano, nel loro complesso, una malattia cronica [5].

Il medicinale omeopatico, sperimentato sul volontario sano, è in grado di produrre condizioni patologiche limitate nel tempo, che devono essere messe a confronto con il quadro di sintomi del paziente. La terapia omeopatica, pertanto, si basa sulla similitudine tra gli effetti di un farmaco e quelli di una patologia naturale dell'individuo (spesso di natura infettiva cronica) [6]. Sostituendo al concetto di Forza Vitale la moderna nozione del sistema immunitario, è importante sottolineare come il quadro patologico impostato da Hahnemann sia vicino alla eziopatogenesi di alcune malattie, soprattutto di tipo autoimmune [7].

Nel caso della *Chlamydia trachomatis*, l'insieme dei sintomi, acuti e cronici, che derivano dall'infezione, sono discretamente sovrapponibili a quelli indotti, sul volontario sano, dall'acido nitrico (Nitricum acidum), il quale sarà denominato *omeopatico* alla malattia da Chlamydia. Questa sostanza è stata sperimentata da Hahnemann all'inizio del XIX secolo ed è molto utilizzata nella pratica omeopatica, soprattutto nelle infezioni genitali [8]. In base all'esperienza del nostro Istituto, questo farmaco ha dimostrato una progressiva diminuzione della risposta immunitaria fino alla completa negativizzazione degli anticorpi IgA e IgG da cui dipendono la sintomatologia e le complicazioni presentate dai pazienti [9].

Qualora si dimostrasse l'esattezza delle osservazioni riportate dal nostro Istituto, ciò avrebbe delle notevoli ripercussioni su una eventuale validazione del modello omeopatico. Questo fatto comporterebbe importanti conseguenze: a) il riconoscimento di una terapia non convenzionale nell'ambito di quei processi infettivi cronici che mostrano i limiti delle terapie convenzionali; b) l'acquisizione di una metodologia di studio, nell'ambito delle terapie non convenzionali, basata su procedure accademiche riconosciute; c) l'integrazione tra il paradigma analogico dell'omeopatia e quello analitico della scienza accreditata; d) la possibilità di rendere esportabile in futuro tale metodologia, anche nei confronti di altri agenti infettivi persistenti.

[5] Micozzi A.: "Riflessioni sul carattere infettivo delle malattie croniche", in: *Infezioni Croniche in Omeopatia*. Verduci Editore, Roma, 1993: 5-23.

[6] Hahnemann S.: "Organon dell'Arte del Guarire", §106. Traduzione dal tedesco di G.Riccamboni. Ed. Red, Como, 1985.

[7] Micozzi A.: "Immunopatologia e Omeopatia", in: *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 36-38.

[8] Hahnemann S.: "Nature of Chronic Diseases", in: *The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homoeopathic cure*. B.Jain Publishers, New Delhi, 1990: 1116-1159, vol.II.

[9] Micozzi A.: "Immunopatologia e Omeopatia", in: *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 38-43.

SCOPO DELLO STUDIO

Obiettivo primario

Con questo studio si intende valutare l'azione di un farmaco omeopatico specifico (Nitricum acidum) nei confronti della risposta immunitaria indotta dalla *Chlamydia trachomatis*, mediante verifica della variazione nel titolo anticorpale IgG e/o IgA specifico dell'agente patogeno.

Obiettivi secondari

Sono considerati obiettivi secondari: a) il miglioramento della sintomatologia soggettiva e oggettiva; b) la buona tollerabilità del medicinale rispetto agli eventi indesiderati; c) la diminuzione del consumo di farmaci concomitanti.

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato *versus* placebo. Il trattamento sarà assegnato sulla base di una lista di randomizzazione bilanciata generata tramite computer.

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Saranno inclusi nello studio un totale di ... pazienti (intention to treat), per i quali sia stata accertata la presenza quantitativamente significativa di un titolo anticorpale per la *Chlamydia trachomatis*, di tipo IgG e/o IgA, rilevata con indagine immunoenzimatica oppure mediante immunofluorescenza.

I pazienti verranno arruolati in ... centri di studio, 20 per ciascun centro. Per ogni centro verrà prodotta una lista di randomizzazione bilanciata a blocchi di 20 pazienti (10 assegnati al trattamento con Nitricum acidum, 10 assegnati al trattamento con placebo). Copia delle liste di randomizzazione verrà conservata presso l'Istituto di Patologia Generale dell'Università di Verona (prof. Paolo Bellavite). Dopo avere selezionato il paziente da arruolare nello studio, lo sperimentatore assegnerà la terapia seguendo l'ordine progressivo della lista. Il trattamento verrà iniziato immediatamente dopo la raccolta dei campioni biologici. Le liste di randomizzazione per ogni Centro coinvolto nello studio verranno aperte solo alla fine della sperimentazione e consegnate al responsabile dell'elaborazione statistica dei dati raccolti.

Criteri di inclusione

- a) Età compresa tra 18 e 70 anni.
- b) Positività anticorpale per *Chlamydia trachomatis* (IgA e/o IgG, ottenuta con indagine immunoenzimatica o mediante immunofluorescenza).
- c) Piena comprensione di obiettivi e finalità dello studio da parte del paziente.
- d) Consenso informato del paziente.

Criteri di esclusione

- a) Trattamento antibiotico o con disinfettanti delle vie urinarie effettuato nei 60 giorni precedenti all'arruolamento nello studio.
- b) Trattamento omeopatico effettuato nei 60 giorni precedenti all'arruolamento nello studio.
- c) Partecipazione ad altra sperimentazione nei 60 giorni precedenti l'inizio del presente studio.
- d) Infezione produttiva da *Chlamydia trachomatis* (rilevata mediante esame colturale o positività anticorpale di tipo IgM).

Il paziente dovrà essere escluso dallo studio se, a giudizio dello Sperimentatore, vi sono ragioni mediche che lo giustificano oppure se richiesto dallo stesso paziente. Inoltre si dovrà interrompere il trattamento in caso di intolleranza o ipersensibilità al trattamento in studio, ritiro del consenso o mancanza di collaborazione da parte del paziente.

MEDICINALE UTILIZZATO NELLA SPERIMENTAZIONE

I flaconi (*verum* e *placebo*) sono preparati dalla ditta O.T.I. di Carsoli (AQ), alla quale soltanto appartiene la possibilità di distinguere le due soluzioni, attraverso un codice numerico riportato nella lista di randomizzazione.

Il medicinale *verum* (nitricum acidum) è preparato dalla ditta sopra menzionata, secondo la farmacopea omeopatica tedesca denominata *potenza 30LM*, come previsto dal DDL 185/95. Tale preparazione, in soluzione idroalcolica, si presenta nella forma spray, che consente l'assunzione per os. Il *placebo* consiste in una semplice soluzione idroalcolica priva del principio attivo omeopatico (Nitricum acidum).

TERAPIE COLLATERALI

Per la presenza di patologie concomitanti è ammesso l'uso di qualsiasi altro farmaco, purché questo, a detta dello Sperimentatore, non alteri in maniera significativa la risposta dei pazienti al trattamento o non rientri nei criteri di esclusione riportati nel protocollo.

PATOLOGIE CONCOMITANTI

E' ammessa la coesistenza di altre patologie, ad eccezione di quelle riportate nei criteri di esclusione. Lo sperimentatore dovrà comunque indicare, nell'apposita parte della scheda raccolta dati del paziente, la presenza di alcune patologie ricollegabili ad un'infezione cronica da *Chlamydia trachomatis*: malattia infiammatoria pelvica, infertilità, malattia di Kawasaki, spondilite anchilosante, sindrome di Reiter, artrite reattiva, uveite anteriore acuta, epi didimite, proctite, cervicite mucopurulenta.

SCHEMA DI TRATTAMENTO

Il trattamento omeopatico con Nitricum acidum 30LM spray prevede l'assunzione di due nebulizzazioni per os una volta al giorno, avendo cura di dinamizzare il prodotto con 10 forti succussioni prima dell'assunzione, che avverrà a non meno di 30 minuti di distanza da caffè, the, pasti principali, uso del dentifricio e/o altri farmaci.

Il trattamento dovrà essere effettuato per l'intero periodo previsto per la sperimentazione, anche in caso di regressione della eventuale sintomatologia clinica prima di tale termine. In caso di comparsa di effetti collaterali, a giudizio dello Sperimentatore, il trattamento può essere sospeso.

TERAPIA ADDIZIONALE

E' possibile utilizzare, a giudizio dello Sperimentatore, farmaci di altro tipo, ad esclusione di quelli in grado di modificare (almeno in via teorica) i titoli anticorpali. Farmaci con tale azione possono essere considerati i macrolidi, che hanno la capacità di esercitare la loro azione antibiotica su agenti patogeni endocellulari, quali la *Chlamydia trachomatis*. Tale azione risulta spesso

insufficiente, almeno sul rischio di recidive, nonché imprevedibile sui titoli anticorpali specifici, in quanto i diversi pazienti rispondono in maniera individuale. Per questi motivi, unitamente al fatto che il trattamento omeopatico prevede una durata limitata nel tempo (due mesi) può essere giustificato soprassedere temporaneamente alla prescrizione antibiotica. Nel caso in cui insorgano infezioni concomitanti, dovute ad agenti patogeni diversi dalla *Chlamydia trachomatis*, che a giudizio dello Sperimentatore richiedano l'assunzione di macrolidi, il paziente uscirà dallo studio sperimentale.

PARAMETRI DI OSSERVAZIONE

Esami di laboratorio

Dosaggio del titolo anticorpale (IgG e IgA) per la *Chlamydia trachomatis*, con metodo immunoenzimatico o mediante immunofluorescenza (il tipo di metodica utilizzata dovrà essere indicato nella scheda rilevamento dati).

Parametri clinici

Valutazione della eventuale sintomatologia clinica (espressa mediante la seguente scala di valutazione: assente, lieve, moderata, severa) con particolare attenzione alla rilevazione di segni e sintomi **soggettivi** (dispareunia, disuria, pollachiuria, dolore pelvico) ed **oggettivi** (secrezione uretrale, congiuntivite da corpi inclusi, eritema uretrale e prurito uretrale).

TEMPI DI RILEVAMENTO

T0 Arruolamento del paziente nello studio (randomizzazione)

- Verifica dei criteri di inclusione/esclusione
- Consenso informato
- Trattamenti e patologie concomitanti
- Anamnesi ed esame obiettivo
- Valutazione della sintomatologia clinica
- Esami di laboratorio
- Consegna del farmaco

T1 Controllo intermedio (dopo 30 giorni dall'inizio della terapia)

- Verifica dell'aderenza al trattamento
- Valutazione della sintomatologia clinica
- Trattamenti e patologie concomitanti
- Registrazione di eventuali eventi avversi

T2 Controllo finale (dopo 60 giorni dall'inizio della terapia)

- Verifica dell'aderenza al trattamento
- Valutazione della sintomatologia clinica
- Trattamenti e patologie concomitanti
- Registrazione di eventuali eventi avversi
- Esami di laboratorio

T3 Controllo post-studio

(follow-up, dopo 60 giorni dal termine del trattamento)

- Valutazione della sintomatologia clinica
- Trattamenti e patologie concomitanti
- Registrazione di eventuali eventi avversi

- Esami di laboratorio
- Compilazione della pagina di fine studio

Sarà cura dello Sperimentatore inviare al Centro raccolta dati la documentazione clinica in due momenti: a) i dati raccolti subito dopo la fase T0; b) tutto il resto della documentazione dopo la fase T3. Ciò permette di valutare ogni paziente come *intention to treat*.

REAZIONI AVVERSE DA FARMACO

Per le reazioni avverse da farmaco (RAF) si presterà particolare attenzione a qualsiasi evento indesiderato che si verifichi nel corso del presente studio. A questo proposito dovranno essere riportate, nell'apposita parte della scheda raccolta dati del paziente, le informazioni di seguito elencate:

- Tipo di evento.
- Caratteristiche dell'evento indesiderato (severo o non severo) **[A]**.
- Data di insorgenza.
- Durata (indicando se essa viene espressa in minuti, ore o giorni).
- Intensità massima raggiunta: *lieve*, se la sintomatologia dell'evento indesiderato è avvertita, ma tollerata facilmente; *moderata*, se la sintomatologia dell'evento è causa di interferenza con l'abituale attività del soggetto; *severa*, se la sintomatologia dell'evento provoca inabilità ed incapacità al lavoro e/o allo svolgimento delle attività abituali del paziente **[B]**.
- Modalità di insorgenza (immediata, graduale o asintomatica).
- Provvedimenti riguardanti la variazione posologica del farmaco: *nessuna*, se non viene apporata alcuna variazione alla posologia; *riduzione*, se il dosaggio del farmaco in esame viene ridotto; *sospensione*, se la somministrazione viene definitivamente interrotta.
- Eventuale terapia dell'evento indesiderato.
- Esito dell'evento indesiderato: se è scomparso senza modificazione della posologia, dopo una modifica posologica, dopo l'interruzione del trattamento; se è rimasto ma lo studio è potuto continuare, dopo un'interruzione temporanea, anche dopo l'interruzione dello studio.
- Relazione di causalità con il farmaco in esame:

certa - esiste un sicuro rapporto causa/effetto tra farmaco ed evento indesiderato (precedenti anamnestici di reazioni avverse a farmaci della stessa classe, risoluzione della sintomatologia dell'evento alla sospensione del farmaco, ricomparsa dell'evento indesiderato ad una nuova somministrazione del farmaco, eventuali reperti di laboratorio caratteristici e significativi);

[A] E' considerato *severo* un evento indesiderato che rappresenti un rischio ben determinato o si traduca in un handicap per il paziente o per la sua progenie (ad es.: la riduzione dell'aspettativa di vita, la minaccia per la vita in corso di un evento acuto che pure risponda al trattamento e non lasci sequele; l'incapacità permanente o protratta a riprendere le normali abitudini di vita; la diminuzione, di qualsiasi natura, della capacità di affrontare validamente eventuali futuri problemi di salute; il decesso; etc.). E' considerato *non severo* un evento che induca alterazioni di scarsa importanza e rapidamente reversibili: in ogni caso, esso non deve rappresentare un rischio per il paziente e/o per la sua salute, od un ostacolo per le sue normali attività od una diminuzione della sua aspettativa di vita.

[B] Il termine *severa* esprime una misura di intensità. Un evento indesiderato di intensità rilevante non è necessariamente grave: ad esempio, una nausea persistente può essere considerata rilevante ma non grave. Al contrario, una reazione grave può non essere necessariamente rilevante: ad esempio, un ictus che determini soltanto una limitata riduzione funzionale pur potendo essere considerato lieve, costituisce comunque un grave evento indesiderato.

probabile - un diretto rapporto causa/effetto tra farmaco ed evento indesiderato non è chiaramente dimostrabile, in mancanza della possibilità di somministrare nuovamente il farmaco al paziente;

possibile - un diretto rapporto causa/effetto tra farmaco ed evento indesiderato non è probabile, ma può essere ipotizzato;

improbabile - un diretto rapporto causa/effetto tra farmaco ed evento indesiderato non è certo e tale relazione appare dubbia, ma non impossibile;

assente - nessuna relazione di causa/effetto può essere dimostrata.

VALUTAZIONE DEI DATI

La valutazione dell'efficacia del trattamento verrà effettuata sulla base della variazione dei titoli anticorpali per *Chlamydia trachomatis* (*end point primario*). Valutazioni accessorie saranno ottenute dalla eventuale presenza di variazioni della sintomatologia clinica (*end point secondario*). La valutazione della tollerabilità sarà basata sull'incidenza e sul tipo degli eventi indesiderati.

Criteria di valutazione clinica

1. *Guarigione* - Risoluzione della sintomatologia clinica, con nessuna evidenza sintomatologica alla sospensione del trattamento ed al follow-up.
2. *Miglioramento* - Incompleta risoluzione di segni e sintomi clinici.
3. *Fallimento* - Peggioramento delle condizioni cliniche o assenza evidente di risposta alla terapia (assenza di modificazioni della sintomatologia).
4. *Ricaduta* - Ricomparsa dei segni e/o sintomi dell'infezione iniziale al follow-up, in pazienti clinicamente guariti o migliorati al termine della terapia.
5. *Non valutabile* - Per introduzione in terapia di un farmaco non previsto durante il trattamento, oppure per violazioni rilevanti del protocollo; il motivo della mancata valutazione dovrà essere chiaramente riportato nella scheda rilevamento dati del paziente.

ANALISI DEI DATI

La gestione dei dati sarà centralizzata presso l'Istituto di Studi di Medicina Omeopatica di Roma (responsabile statistico: Dott. Elio Vitaliano).

Al termine dello studio verranno presentate allo Sperimentatore le statistiche descrittive per tutte le variabili in studio, separatamente per gruppo di trattamento. Per la descrizione di parametri espressi sotto forma di misure razionali o ordinali verranno forniti numerosità, media e deviazione standard o mediana, valori minimo e massimo; i dati espressi sotto forma di misure nominali verranno descritti invece mediante frequenze assolute e percentuali.

Limitatamente ai pazienti risultati clinicamente guariti o migliorati al termine del trattamento, verrà condotta un'analisi comparativa fra gruppi, sull'incidenza di pazienti in cui verrà diagnosticata, alla fine del periodo di follow-up (T3), una ricaduta della sintomatologia iniziale. Tale valutazione sarà effettuata mediante il test del χ^2 (con eventuale correzione di Yates) o test esatto di Fisher.

DURATA DELLA PROVA

La durata massima dello studio nel suo complesso sarà di 12 mesi. Nel caso in cui se ne ravvisasse la necessità, essa potrà essere prolungata oltre il termine suddetto, previo accordo tra i partecipanti allo studio.

CONSENSO INFORMATO

Il consenso dovrà essere ottenuto per iscritto e dopo adeguata spiegazione delle procedure, rischi e finalità dello studio (come illustrato dalla Scheda informativa, allegato 2), da tutti i pazienti (o dai loro legali rappresentanti) e prima dell'esecuzione di qualsiasi procedura inerente lo studio.

Il modulo di consenso informato scritto (in fondo alla Scheda Raccolta Dati) dovrà essere firmato e datato personalmente dal/dalla paziente (o dal proprio legale rappresentante) e dalla persona che ha condotto la discussione informativa: copia di tale consenso sarà conservata dallo Sperimentatore nei propri archivi in modo che possa essere disponibile per l'ispezione da parte del Comitato Etico o da parte di altro personale autorizzato. Copia della documentazione informativa e del modulo di consenso informato firmato e datato, dovrà inoltre essere consegnata al/alla paziente (o al suo legale rappresentante) prima della partecipazione allo studio. Durante la partecipazione allo studio, il/la paziente (o il suo legale rappresentante) dovrà ricevere copia firmata e datata di eventuali aggiornamenti alla documentazione informativa.

MONITORAGGIO DELLO STUDIO

Le visite di monitoraggio da parte di un Supervisore dell'Istituto di Studi di Medicina Omeopatica, saranno fissate in modo da essere effettuate prima dell'entrata in studio del primo paziente, ad intervalli adeguati durante lo svolgimento dello studio e dopo il termine dello studio da parte dell'ultimo paziente. Tali visite hanno lo scopo di verificare l'aderenza al protocollo e la completezza e l'esattezza dei dati riportati nelle schede di rilevamento dati di ogni paziente.

**CONFIDENZIALITÀ DELLE INFORMAZIONI E PUBBLICAZIONE
(DA FAR COMPILARE AD OGNI SPERIMENTATORE)**

Io sottoscritto _____ dopo avere letto attentamente il protocollo intitolato: "Trattamento delle infezioni croniche da *Chlamydia trachomatis* con soluzioni ultradiluite di acido nitrico" e le sue appendici, condurrò lo studio come descritto e come richiesto dalle normative etiche e regolatorie in esso contenute. In particolare condurrò lo studio secondo le linee guida contenute nel "*Good Clinical Practice: consolidated guidelines*", come stabilito nelle CPMP/ICH/135/95 e nel D.M. N. 162 del 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali", pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 18 agosto 1997.

In particolare, sono d'accordo che tutte le informazioni che mi sono state comunicate dal Coordinatore dello studio sono di proprietà dell'Istituto di Studi di Medicina Omeopatica e che io (o qualsiasi altra persona coinvolta nello studio) le considererò strettamente confidenziali e non le rivelerò a terzi senza il previo commento scritto dell'Istituto di Studi di Medicina Omeopatica.

Ogni proposta di pubblicazione o di presentazione (manoscritto, abstract o poster) da sottoporre ad una rivista oppure ad un congresso scientifico dovrà essere mandato al Coordinatore dello studio che, dopo avere esaminato tale documento, sottoporrà all'Istituto di Studi di Medicina Omeopatica la richiesta di autorizzazione alla pubblicazione o alla presentazione.

Tutti i diritti e gli interessi di qualunque invenzione, conoscenza o diritti di proprietà intellettuale o industriale che possono essere generati nel corso dello studio, come risultato di esso o comunque dalle informazioni oppure i materiali forniti secondo il presente accordo dovranno essere assegnati e rimarranno di proprietà dell'Istituto di Studi di Medicina Omeopatica.

Sperimentatore

Firma

Data

____ / ____ / ____

Questa pagina va restituita compilata in ogni sua parte prima dell'inizio dello studio

SCHEMA INFORMATIVA
(PER IL PAZIENTE)

Data: _____

CODICE DEL PROTOCOLLO: da definire

Gentile paziente,

In questa struttura è in programma una ricerca medico-scientifica dal titolo: "Trattamento delle infezioni croniche da *Chlamydia trachomatis* con soluzioni ultradiluite di acido nitrico". Questa ricerca è a carattere multicentrico e interessa diversi Ospedali e Centri di Cura sul territorio nazionale. Per svolgere tale ricerca abbiamo bisogno della collaborazione e disponibilità di persone che, come Lei, soddisfano i requisiti scientifici idonei alla valutazione che verrà eseguita. Comunque, prima che Lei prenda la decisione di accettare o rifiutare di partecipare, La preghiamo di leggere con attenzione, prendendo tutto il tempo che Le necessita, queste pagine e di chiederci chiarimenti qualora non comprendesse o avesse bisogno di ulteriori precisazioni. Inoltre, qualora lo desiderasse, prima di decidere, può chiedere un parere ai suoi familiari oppure al suo medico di fiducia.

Lo studio ha come obiettivo generale il riconoscimento di una terapia non convenzionale (di tipo omeopatico) nell'ambito di processi infettivi cronici che mostrano i limiti delle terapie convenzionali. In particolare, con la ricerca che qui presentiamo, si intendono ottenere dati relativi all'azione di un farmaco omeopatico specifico (*Acidum nitricum*), preparato secondo la metodologia omeopatica in diluizione LM (ossia diluito 1:50.000), nei confronti della risposta immunitaria indotta dalla *Chlamydia trachomatis*, mediante verifica del titolo anticorpale.

La partecipazione alla sperimentazione non comporta per Lei alcun aggravio di spese le quali saranno tutte a carico di questa struttura.

Nel caso decida di partecipare allo studio, il disegno sperimentale prevede due gruppi di pazienti: un gruppo riceverà il trattamento con acido nitrico alla potenza 30LM in confezione spray, mentre l'altro gruppo riceverà un placebo, ovvero una sostanza priva di effetti farmacologici. L'assegnazione del paziente ad uno dei gruppi di trattamento sopraindicati seguirà un criterio statistico casuale, non influenzabile dal medico o dalle Sue condizioni cliniche: né il paziente, né il medico ricercatore saranno a conoscenza della terapia assegnata fino a quando lo studio non sarà terminato. In caso di necessità sarà comunque possibile venire immediatamente a conoscenza

sarà comunque possibile venire immediatamente a conoscenza del trattamento ricevuto. Tali metodologie sono necessarie per evitare pregiudizi e ottenere risultati che siano validi, senza per questo determinare un aumento di rischio nei Suoi confronti.

Lo studio durerà complessivamente 120 giorni comprendenti un periodo di terapia della durata di 60 giorni e una visita di controllo (follow up) che sarà effettuata 60 giorni dopo il termine della terapia; parteciperanno a questa ricerca ____ pazienti, di cui 20 selezionati in questa struttura, tutti affetti dalla Sua stessa patologia. Se accetta di partecipare a questo studio Lei sarà sottoposto/a ad una prima visita (tempo T0, arruolamento allo studio) per verificare che le sue condizioni soddisfino i criteri richiesti dallo studio. In occasione di tale visita sarà raccolta la Sua anamnesi clinica ed effettuato un esame obiettivo con un esame della sua sintomatologia clinica; oltre a questo Le verrà effettuato un prelievo di sangue per la determinazione dei titoli anticorpali e Le sarà consegnato il farmaco nella quantità necessaria per mantenere il trattamento per i 60 giorni previsti. Dopo 30 giorni (tempo T1, controllo intermedio) verrà effettuata una seconda visita di controllo dove verrà effettuata una nuova valutazione della sintomatologia clinica. Dopo altri 30 giorni (tempo T2, controllo finale), alla fine del periodo di 60 giorni di trattamento, verrà effettuata una terza visita di controllo per una nuova valutazione della sintomatologia clinica e per l'esecuzione di un secondo prelievo di sangue; lo stessa procedura (visita e prelievo) verrà adottata dopo 60 giorni dal tempo T2 (tempo T3, follow up), a conclusione dello studio.

Tutte le visite e i prelievi previsti (5 ml di sangue intero) saranno effettuati presso questa struttura in giorni ed orari che saranno prefissati e concordati insieme durante la prima visita, effettuata dal Dott.

Da parte Sua è richiesta la seguente collaborazione: per il periodo di 60 giorni previsti dallo studio dovrà effettuare due nebulizzazioni per os una volta al giorno (preferibilmente nell'arco della mattinata e sempre alla stessa ora), avendo cura di dinamizzare il prodotto con 10 forti succussioni prima dell'assunzione e di assumerlo a non meno di 30 minuti di distanza da caffè, the, pasti principali, uso del dentifricio e/o altri farmaci. Nel caso decida di partecipare allo studio, confidiamo nel Suo senso di responsabilità affinché dalla Sua partecipazione a questa sperimentazione sia possibile trarre informazioni corrette e veritiere sul trattamento in esame.

Dalla Sua partecipazione a questo studio è prevedibile aspettarsi una negativizzazione degli anticorpi IgA e IgG verso la *Chlamydia trachomatis*, da cui dipendono la sintomatologia e le complicazioni presentate dai pazienti che soffrono di tali infezioni in forma cronica (malattia infiammatoria pelvica, infertilità, vasculiti, spondilite anchilosante, artriti reattive), validando al contempo l'efficacia di un trattamento di tipo omeopatico.

I dati attualmente disponibili non indicano eventi o effetti collaterali noti per il trattamento oggetto dello studio e/o le indagini di controllo previste: in ogni

caso, la partecipazione a questa sperimentazione comporta verso di Lei una maggiore attenzione dello Sperimentatore, il quale può così cogliere per tempo e limitare eventuali rischi che si presentassero e di informarLa tempestivamente di dati che possono influenzare la Sua partecipazione allo studio. La struttura e gli sperimentatori sono comunque coperti da adeguata polizza assicurativa per eventuali danni che potessero derivare dal trattamento oggetto della sperimentazione.

Pur non essendo stati accertati effetti dannosi per il feto, nel caso Lei sia una donna in età fertile e nella possibilità di una gravidanza durante lo studio, dovrà darne immediata informazione al medico responsabile e ogni trattamento sperimentale andrà sospeso.

Lei è libero/a di non partecipare allo studio. In questo caso riceverà, comunque e senza alcuna penalizzazione, tutte le terapie standard previste per la Sua patologia, mentre i medici di questa struttura continueranno a seguirla con la dovuta attenzione assistenziale, anche nel caso non ci fossero altre terapie disponibili.

La Sua adesione a questo programma di ricerca è completamente volontaria e Lei si potrà ritirare dallo studio in qualsiasi momento; allo stesso modo, la sperimentazione potrà essere interrotta se il medico constaterà che sono intervenuti effetti non desiderati. In questo caso Lei sarà tempestivamente informato/a circa ulteriori trattamenti validi per la Sua malattia e potrà discuterne con il medico.

Ai sensi dell'art. 10 della Legge n. 675 del 31.12.1996 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali, La informiamo che i suoi dati personali verranno raccolti ed archiviati elettronicamente e saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica. Lei ha il diritto di conoscere quali informazioni saranno memorizzate e di aggiornare o modificare dati erronei. L'accesso a tali dati sarà protetto dallo sperimentatore. Autorità regolatorie e personale medico addetti al monitoraggio e alla verifica delle procedure potranno ispezionare l'archivio senza che però vi sia la possibilità di risalire alla sua identità personale. Firmando il modulo di consenso informato allegato alla Scheda di Raccolta dati Lei autorizzerà l'accesso a tali dati.

I risultati dello studio a cui partecipa potranno essere oggetto di pubblicazione ma la sua identità rimarrà sempre segreta.

Se Lei è d'accordo, potrebbe essere utile informare il Suo medico di famiglia della partecipazione a questa sperimentazione, al fine di evitare interferenze con eventuali altri farmaci che potrebbe prescrivere e/o con trattamenti a cui potrebbe sottoporLa. Se Lei lo richiederà, alla fine dello studio potranno esserLe comunicati i risultati dello studio in generale ed in particolare quelli che La riguardano. Per ulteriori informazioni e comunicazioni durante lo studio sarà a disposizione il Dott. _____.

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico di _____.

Lei può segnalare qualsiasi fatto ritenga opportuno evidenziare, relativamente alla sperimentazione che La riguarda, al Comitato Etico di questa struttura, presso _____.