

MEDICINA ALTERNATIVA E COMPLEMENTARE NELLE DISABILITÀ DELLO SVILUPPO: DEFINIZIONE E METODICHE DI VALUTAZIONE

Complementary and alternative medicine in developmental disabilities: definition and methods for evaluation

G. Cioni* **

G. Sgandurra* ***

* Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS "Stella Maris", Pisa; ** Divisione di Neuropsichiatria Infantile, Università di Pisa; *** Scuola Superiore "Sant'Anna", Pisa

RIASSUNTO

La medicina alternativa e complementare (CAM) è un gruppo eterogeneo di terapie mediche e di promozione della salute, di pratiche e prodotti che attualmente non fanno parte della medicina convenzionale e per le quali, al momento, non ci sono evidenze scientifiche che ne provino l'efficacia. Molte CAM vengono definite olistiche in quanto prendono in esame l'intera persona negli aspetti fisici, mentali, emotivi e spirituali. La maggior parte di esse si basa su diverse credenze non mediche e sulle migliori evidenze aneddotiche e attualmente idee piuttosto inusuali sulla biologia delle condizioni alle quali vengono applicate. La medicina convenzionale, basata sull'evidenza (EBM), è definita come un coscienzioso, esplicito ed assennato uso delle attuali migliori evidenze nel prendere decisioni sulla cura dei pazienti e si basa sull'integrazione della expertise clinica individuale con le migliori evidenze cliniche disponibili derivanti da una ricerca sistematica. In tale ambito, infatti, vengono effettuate continuamente delle revisioni sistematiche della letteratura ed, attraverso il crescente fiorire di metodiche di valutazione quantitativa dell'efficacia e dell'effectiveness degli studi clinici, vengono fornite delle linee guida per la pratica clinica. Gli studi clinici randomizzati (RCT), condotti secondo criteri ben specifici, sono quelli con maggiore valore scientifico. Negli ultimi anni, in diverse parti del mondo ed anche in Italia, si è assistito ad un crescente ricorso alle CAM oltre che negli adulti anche in età evolutiva, soprattutto nell'ambito delle disabilità croniche quali le Paralisi Cerebrali Infantili. Molti Autori affermano che esiste una incompatibilità strutturale tra RCT, che è proprio dell'approccio scientifico biomedico e CAM, che si basano su filosofie terapeutiche lontane dall'approccio biomedico. Altri Autori, invece, stanno cercando di condurre gli studi sulle CAM secondo la metodologia dell'EBM. Per tali motivi è stato istituito il National Center for Complementary and Alternative Medicine che, in associazione con la Cochrane Collaborations, ha gli obiettivi di formare ricercatori esperti nel campo delle CAM per effettuare degli studi clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle CAM, secondo l'evidenza scientifica, diffondere i risultati e favorire l'integrazione delle CAM efficaci nella pratica della medicina convenzionale. Punto fondamentale per ottenere tali obiettivi è la definizione di misure di outcome appropriate e validate.

SUMMARY

Complementary and alternative medicine (CAM) is a group of diverse medical and health care systems, practices, and products that are not presently considered to be part of conventional Western medicine. Actually, there are not scientific evidences of their efficacy. Many CAM therapies are called holistic, which generally means they consider the whole person, including physical, mental, emotional and spiritual aspects. They are based on, at best, anecdotal evidence and at times rather unusual ideas about the biology of the conditions to which they are being applied. The conventional medicine, called Evidence-based Medicine (EBM), has been defined as the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. It also denotes the integration of individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. In fact, in the field of EBM, there is a continuous systematic review of available scientific literature that, through the growing of quantitative evaluation scale of clinical trial efficacy and effectiveness, culminates in the consensus statement. The Randomized Controlled Trials (RCT), well conducted, sits at the highest level of the hierarchy of clinical scientific evidence. The use of CAM, in the most of the world's population and also in Italy, has grown dramatically by adults and also by children, especially in those with special health care needs such as cerebral palsy. Many authors have highlighted the structural incompatibility between the RCT, which was designed for biomedical research, and CAM, which primarily comprises therapeutic philosophies that transcend the biomedical. Many others, instead, are carrying up a series of studies about CAM by EBM approach. For these reasons, it is founded the National Center for Complementary and Alternative Medicine that, with the Cochrane Collaborations, focuses on the following efforts: education and training of clinicians in the CAM field to conduct EBM research of the CAM efficacy and safety; disseminating the results and facilitating integration of effective CAM into conventional medical practices. Main point is the definition of suitable and validate outcome measures.

PAROLE CHIAVE

Terapie alternative e complementari - Paralisi cerebrale infantile - Neuroriabilitazione - Medicina basata sull'evidenza

KEY WORDS

Complementary and alternative medicine - Cerebral palsy - Neurorehabilitation - Evidence-based medicine

INTRODUZIONE

Per medicina alternativa e complementare (CAM) si intende “un gruppo eterogeneo di terapie mediche e di promozione della salute, di pratiche e prodotti che attualmente non fanno parte della medicina convenzionale”¹. In particolare si definisce *Medicina Complementare* l’uso di terapie non provate scientificamente in associazione con terapie convenzionali, mentre per *Medicina Alternativa* si intende l’esclusivo utilizzo di metodi non convenzionali. Inoltre negli ultimi anni, in accordo con le linee guida del National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) fondato dal National Institutes of Health (NIH) negli Stati Uniti, è stato coniato un nuovo termine *Medicina Integrativa* per riferirsi a forme di CAM per le quali esistono delle forti evidenze scientifiche sia per la loro sicurezza che per la loro efficacia e che vengono utilizzate in cooperazione con la medicina convenzionale al fine di promuovere la salute dell’intera persona nel contesto della sua famiglia e della comunità².

Molte CAM vengono anche definite “olistiche” in quanto prendono in esame l’intera persona negli aspetti fisici, mentali, emotivi e spirituali.

Generalmente vengono distinte 5 categorie:

- Medicina del corpo e della mente (Mind-Body Medicine): si tratta di tecniche (ad es. la meditazione, la preghiera) che hanno lo scopo di aumentare la capacità della mente di incidere sulle funzioni corporee;
- pratiche basate su principi biologici (Biologically Based Practices): si tratta dell’uso sostanze (erbe, vitamine, diete supplementari) trovate in natura la cui efficacia non è ancora stata provata scientificamente;
- pratiche di manipolazione e basate sul corpo (Manipulative and Body-Based Practices): si tratta di tecniche (ad es. massaggi, chiropratica) di manipolazione e di movimento di una o più parti del corpo;
- Medicina Energetica: terapie basate sul campo biologico (Energy Medicine: Biofield Therapies): si tratta di terapie (ad es. Qi Gong, Reiki, Agopuntura) in cui si prevede l’applicazione di pressione o la manipolazione del corpo con le mani al fine

di incidere sui campi energetici presenti nel corpo umano;

- Medicina Energetica: terapie basate sul campo bioelettromagnetico (Energy Medicine: Bioelectromagnetic-Based Therapies): si tratta di terapie che utilizzano campi elettromagnetici.

Mentre le terapie convenzionali vengono, in genere, utilizzate solo dopo che ne è stata provata la sicurezza e l’efficacia attraverso studi clinici condotti secondo rigorose linee guida scientifiche, per le CAM non è stata provata scientificamente l’efficacia ed anche se per alcune di esse sono presenti in letteratura alcuni studi scientifici, la qualità di essi è dibattuta. Purtroppo anche se non ci sono evidenze scientifiche della loro efficacia, dagli anni ‘70 si è assistito ad un crescente ricorso ad esse³. La medicina tradizionale si basa su leggi scientifiche e sull’applicazione di metodi scientifici ed è definita medicina basata sull’evidenza (EBM). Le patologie vengono riconosciute secondo dei processi patofisiologici e i trattamenti si basano su tali processi e vengono delineati secondo essi. Esiste proprio una gerarchia sul modo di condurre una ricerca e su come un trattamento prima di poter essere utilizzato venga dapprima scientificamente validato con trial clinici. La maggior parte delle CAM si basa su diverse credenze non mediche e sulle “migliori evidenze aneddotiche e attualmente idee piuttosto inusuali sulla biologia delle condizioni alle quali vengono applicate”. Occorre dunque sottolineare, come afferma Rosenbaum⁴ che “le buone intenzioni non sono un sostituto per buone evidenze scientifiche”⁵.

UTILIZZO DELLE CAM IN ETÀ PEDIATRICA E MOTIVAZIONI

L’utilizzo delle CAM nella medicina si è accresciuto notevolmente negli ultimi decenni in molte parti del mondo sia in età adulta che in quella pediatrica. In uno studio epidemiologico del Centers for Disease Control and Prevention sull’uso delle CAM è stato dimostrato che negli Stati Uniti ne hanno fatto ricorso più di un terzo degli adulti, il 20-40% circa dei bambini sani e più del 50% di quelli con patologie croniche, ricorrenti ed incurabili, sebbene spesso in associazione con le medicine convenzionali. L’uso di esse è,

infatti, molto più alto nei bambini con necessità di cura speciali per i quali è stato riportato anche un utilizzo superiore al 70%^{6,7}. In particolare fanno ricorso ad esse bambini con paralisi cerebrale infantile (PCI) oltre a quelli con asma, adhd, autismo, cancro, fibrosi cistica, malattie infiammatorie croniche intestinali ed artrite reumatoide giovanile. Per quanto riguarda le PCI, anche se è aumentato notevolmente l'utilizzo delle CAM, non ci sono attualmente studi di revisione sistematica della letteratura sulla loro efficacia né in età adulta né tantomeno in quella pediatrica^{8,9}. Lo studio effettuato nel 2003 sull'utilizzo della terapia iperbarica conclude che non ci sono sufficienti evidenze sull'efficacia e che non si può concludere che i benefici superino i rischi^{10,11}.

Diversi studi qualitativi hanno valutato il razionale dell'utilizzo delle CAM da parte dei genitori dei bambini con disabilità e le più frequenti motivazioni sono legate alla frustrazione derivante dalla prognosi scoraggiante della cronicità della patologia del loro figlio, dalla complessità, dal disagio nel comprenderne le motivazioni ed alle reali possibilità di cura con le terapie tradizionali. Molti genitori hanno, infatti, difficoltà ad accettare la prognosi della cronicità della condizione del loro figlio e desiderano fare il più possibile. Inoltre, molti provano le terapie alternative credendo che un approccio "naturale" e non dannoso sia comunque da provare e valga la pena di tentare in relazione all'incertezza della cura da parte della medicina convenzionale. I media, internet, pubblicazioni su riviste non mediche, e contatti con altri genitori offrono l'opportunità per le famiglie di conoscere le CAM. Internet, infatti, ha drammaticamente incrementato l'esposizione delle famiglie a tecniche di mercato sofisticate in cui vengono inneggiate tali terapie (non scientificamente provate); alcuni genitori sono attratti dalla semplicità della spiegazione e del loro modo di agire "naturale" ed in virtù del loro approccio olistico appaiono sicure. Per molti le CAM permettono di tentare di permettere un controllo sulla disabilità del loro figlio e migliorarne la qualità della vita⁹.

UTILIZZO DELLE CAM IN ITALIA

Nel 2007 sono stati pubblicati dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)¹² i risultati di un'ampia ricerca,

condotta con il contributo del Fondo Sanitario Nazionale su mandato della Conferenza Stato-Regioni su 60 mila famiglie italiane riguardante l'utilizzo delle CAM in Italia. Secondo i dati di tale ricerca circa 7 milioni 900 mila persone (13,6% della popolazione residente) hanno utilizzato le CAM nei tre anni precedenti l'intervista. Tra i vari tipi di CAM la più diffusa è l'omeopatia utilizzata dal 7,0% della popolazione; seguono i trattamenti manuali scelti dal 6,4% delle persone; la fitoterapia e l'agopuntura utilizzati rispettivamente dal 3,7% e dall'1,8% della popolazione e, infine, altri tipi di CAM (0,4%). Sono più le donne che gli uomini a usare le CAM. In generale sono le persone di età adulta, dai 25 ai 64 anni, a ricorrere in misura più consistente ai vari tipi di CAM e, in particolare, quelle di età compresa tra i 35 e i 44 anni: in questa fascia di età, più del 20% delle donne ha fatto ricorso a rimedi non convenzionali contro il 14,6% dei coetanei maschi. La propensione aumenta con l'elevarsi del titolo di studio e dello status sociale. Per quanto riguarda l'utilizzo delle CAM nella popolazione pediatrica, tra i bambini e ragazzi fino a 14 anni, il 9,6% è stato sottoposto a CAM e sono ovviamente inseriti in contesti familiari nei quali si ricorre più di frequente a tali terapie. Non vengono resi noti i dati sull'uso delle CAM nei bambini con patologie croniche.

EVIDENCE BASED MEDICINE

Le revisioni sistematiche

L'EBM viene definita come un "coscienzioso, esplicito e assennato uso delle attuali migliori evidenze nel prendere decisioni sulla cura dei pazienti"¹³. Essa si basa sull'"integrazione della expertise clinica individuale con le migliori evidenze cliniche disponibili derivanti da una ricerca sistematica"¹³. Il clinico nella cura del paziente si basa sulle evidenze derivanti da studi scientifici rigorosi sufficientemente ampi per permettere una stima certa dei benefici e dei rischi biologici e medici. Infatti affinché un metodo sia ritenuto efficace occorre dimostrare che esso "agisce" ("what works") ed "è sicuro" ("what is safe")^{13,14}. Inoltre deve essere possibile fare un'inferenza statistica in cui è possibile affermare che i dati derivanti da una ricerca siano generalizzabili. In particolare deve essere possibile

ottenere il passaggio dalla validità interna che valuta l'efficacy (ossia che l'intervento oggetto di valutazione è responsabile dei cambiamenti osservati o delle differenze tra i gruppi) a quella esterna che valuta l'effectiveness (ossia che i risultati possono venire generalizzati al trattamento, alle persone o ad altre variabili, e alla pratica clinica ordinaria)¹⁵. Per poter effettuare tale passaggio è necessario che, oltre all'effettuazione di studi randomizzati in cieco, venga anche effettuata una revisione sistematica della letteratura in modo tale che dall'analisi accurata degli studi disponibili e dall'assemblaggio dei dati si possano delineare delle vere e proprie linee guida sul trattamento del disturbo esaminato. Tale revisione sistematica viene effettuata secondo criteri scientifici specifici e secondo delle modalità che permettono, in modo condivisibile con gli altri ricercatori e clinici, di valutare secondo dei livelli quantitativi gli studi analizzati. In generale è stata delineata una vera e propria gerarchia degli studi clinici: si va a decrescere da studi clinici randomizzati (RCT) che stanno in alto, rappresentando il cosiddetto "gold standard", a studi non randomizzati, comparativi tra gruppi, studi prospettici di coorte, studi retrospettivi di coorte, casi-controllo, serie di casi e case report. Nella valutazione sistematica della letteratura tali studi vengono distinti secondo 5 livelli^{13 16}:

- Livello I: ampi trial clinici randomizzati con risultati chiari (e basso rischio di errore);
- Livello II: piccoli trial randomizzati con risultati incerti (e rischio di errore da moderato ad alto);
- Livello III: studi non randomizzati, con presenza di gruppo controllo;
- Livello IV: studi non randomizzati, controlli storici;
- Livello V: nessun controllo, solo serie di casi.

Sackett (1986)¹⁷ ha delineato per tali livelli 3 gradi di raccomandazione:

- Grado A per il Livello I
- Grado B per i Livelli II e III
- Grado C per i Livelli IV e V

Nel 2000 è stato fondato un gruppo di lavoro che ha stilato una nuova modalità chiara e semplice per la valutazione quantitativa della qualità dell'evidenza degli studi scientifici e della forza delle raccomandazioni per lo sviluppo delle linee guida; si tratta del Grading of Recommendations Assessment, Development and

Evaluation (GRADE)^{18 19}. In particolare si distinguono 4 livelli:

- alta qualità: ulteriori ricerche non cambierebbero la confidenza nella stima dell'effetto;
- moderata qualità: ulteriori ricerche avrebbero un impatto importante nella confidenza per la stima dell'effetto e potrebbero cambiare la stima;
- bassa qualità: ulteriori ricerche avrebbero un impatto importante nella confidenza per la stima dell'effetto e verosimilmente porterebbero ad una diversa valutazione della stima;
- qualità molto bassa: incertezza nella stima dell'effetto.

Secondo tali criteri oltre a valutare il tipo di studio occorre valutarne anche il livello di confidenza: ad uno studio RCT che parte da un'alta qualità può essere assegnato un livello più basso per diverse motivazioni, ad es. limiti dello studio, inconsistenza dei risultati, imprecisione, presenza di bias, ecc., oppure, al contrario, studi osservazionali che partono da una bassa qualità potrebbero raggiungere un grado più alto se ad es. la potenza dell'effetto del trattamento è molto alta e c'è una chiara evidenza di relazione tra l'intervento ed il suo effetto.

Secondo il processo dell'EBM per condurre una revisione sistematica della letteratura, basata sull'evidenza, da cui ottenere delle linee guida (consensus statement) occorre seguire 5 step²⁰:

1. porsi una domanda base della ricerca che concerne il problema della popolazione, il tipo di intervento, la comparazione, la predittività e la misurazione dell'outcome (modello: problem/population-intervention-comparison/prediction-outcome);
2. definire la metodologia per effettuare la revisione critica della letteratura (criteri di inclusione ed esclusione, key words, database);
3. valutare secondo criteri comparativi il livello di evidenza degli studi;
4. raggruppare, analizzare i dati derivanti da studi separati e, se possibile, effettuare una meta-analisi per la valutazione della significatività statistica;
5. effettuare una sintesi cumulativa, riassuntiva in cui viene considerata la validità scientifica di quanto studiato, la sua diretta applicazione ed estensione alle necessità dei pazienti, alla migliore disponibile evidenza per l'intervento ed analisi costo/benefici.

I dati efficaci ed utili vengono stimati secondo il processo di Markov^{20 21} secondo il quale viene prodotto un albero decisionale che permette di guidare il clinico nel processo della gestione clinica del paziente, in quanto permette di predire quanto può avvenire come effetto diretto del trattamento o come effetto collaterale.

Generalmente il lavoro di revisione sistematica e di meta-analisi viene effettuato dalla Cochrane Collaboration²², una iniziativa internazionale no-profit fondata proprio con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative all'efficacia degli interventi sanitari di tipo preventivo, terapeutico e riabilitativo. Dall'analisi sistematica viene prodotto un rapporto che viene diffuso sia attraverso un database elettronico denominato "Cochrane Library"²³, sia via Internet²⁴. Tipicamente si tratta di vere e proprie revisioni sistematiche oppure di consensus statement come linee guida sulla valutazione ed il trattamento di una determinata patologia. Sui vari argomenti vengono inoltre effettuati anche degli update per aggiornare la ricerca sistematica secondo anche gli studi più recenti.

Ad es. la Cochrane collaboration ha effettuato una revisione della letteratura sul trattamento dell'arto superiore con Tossina Botulinica A nei bambini con PCI, dapprima pubblicata nel 2004²⁵ e poi, come update al precedente, nel gennaio 2010²⁶. Da tale analisi gli Autori riportano un alto livello di evidenza degli studi effettuati in materia che supportano il razionale di utilizzo della tossina botulinica di tipo A nell'arto superiore dei bambini con PCI ed, inoltre, raccomandano che tale trattamento deve essere usato in associazione ad una terapia riabilitativa (occupazionale) pianificata. Inoltre, dall'analisi della letteratura, emergono ancora dei punti da chiarire per i quali sono necessari ulteriori studi: identificare quali bambini rispondono maggiormente, monitorare gli outcome longitudinali, determinare il timing e l'effetto di inoculazioni ripetute e il dosaggio, la diluizione ed il volume più efficaci. Dunque, anche grazie all'analisi sistematica si può indirizzare la ricerca in modo da venire a conoscenza di quello che è già stato dimostrato (per cui ulteriori studi potrebbero essere superflui) e cosa è ancora da dimostrare.

Nell'ambito della riabilitazione è stata anche creata una scala, denominata PEDro (Physiotherapy Evidence

Database)²⁷ per misurare la qualità metodologica degli studi clinici randomizzati e quasi-randomizzati basati sull'intervento fisioterapico. Essa include 11 item: 1) criteri di inclusione; 2) randomizzazione; 3) segretezza nella modalità di assegnazione durante la randomizzazione; 4) comparazione pre-trattamento; 5) blinding dei soggetti; 6) blinding dei terapisti; 7) blinding dei valutatori; 8) adeguato (> 85%) follow-up; 9) analisi dell'intenzione a curare (intention-to-treat); 10) comparazione tra i gruppi e 11) indicazione delle stime e della variabilità. L'assegnazione dei punteggi agli item da 2 a 11 vengono sommate per dare un punteggio totale che va da 0 a 10. L'item 1 non viene utilizzato nel punteggio, ma è relativo alla validità esterna. La PEDro è utilizzata ampiamente nella revisione sistematica della letteratura e nella creazione di database che permettono di delineare quali sono gli studi più validi, a secondo del punteggio^{27 28}. Recentemente è stata dimostrata una buona attendibilità e validità (convergent e construct validity) della PEDro^{29 30} (Maher, 2003, Macedo, 2010).

Le linee guida della PEDro sono state utilizzate in uno studio di revisione sistematica e di meta-analisi della letteratura sul trattamento dell'arto superiore dei bambini con emiplegia congenita³¹.

Nell'ambito dell'EBM, la revisione sistematica e il consensus statement si pone al più alto livello della gerarchia per stabilire la sicurezza e l'efficacia delle modalità di cura fornendo ipso facto la validazione scientifica della migliore evidenza disponibile dalla quale deriva la ricerca disponibile ed il processo di decisione clinica.

GLI STUDI RCT E LA SCELTA DELLE MISURE DI OUTCOME

Sono state stilate una serie di linee guida per la conduzione e la produzione scientifica di un RCT; si tratta del Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) che ha delineato un set minimo di raccomandazioni, basati sull'evidenza^{32 33}. Si tratta di una checklist di 25 item, su come è stato disegnato, analizzato ed interpretato lo studio ed un diagramma di flusso sull'arruolamento e la randomizzazione di tutti i partecipanti attraverso lo studio. Quasi tutte le riviste richiedono che per la sottomissione e la pubblicazione di un RCT ven-

gano seguite le linee guida del CONSORT. Tra i criteri principali occorre sottolineare la necessità di definire a priori la dimensione del campione e le misure di outcome primarie e secondarie. Il campione, infatti, deve essere abbastanza grande, anche in base alla potenza della misura primaria scelta, in modo tale che la differenza tra i gruppi di studio sia significativa e reale. Inoltre è importante anche il processo di randomizzazione dei partecipanti ritenuti eleggibili (secondo ben precisi criteri di inclusione ed esclusione) e l'assegnazione al gruppo; se viene effettuata una buona randomizzazione partendo da un campione sufficientemente ampio i gruppi randomizzati saranno simili prima dello studio ed i cambiamenti ottenuti saranno scientificamente attribuibili al trattamento; occorre comunque controllare eventuali bias oltre che prima dello studio anche durante lo studio: ad es. rendere blind i partecipanti, i genitori e chi analizza i risultati¹⁵. Fattori importanti da considerare, soprattutto nella ricerca in riabilitazione in età evolutiva, sono l'interesse del bambino e la sua motivazione nelle attività proposte, il coinvolgimento dei genitori nella sua vita quotidiana, lo stato di salute generale del bambino: considerando tutte queste variabili è veramente difficile valutare l'impatto di una specifica terapia. Per cercare di controllare tali bias, i ricercatori devono delineare dei disegni di studio in cui salvaguardare ciò che cercano come segnale specifico di trattamento rispetto a quelle che sono le influenze. Questo è reso possibile da studi clinici randomizzati controllati, a doppio cieco che permettono, per quanto possibile, di controllare tutto ciò che avviene nel soggetto durante la ricerca eccetto che l'intervento che si sta valutando.

La scelta delle misure di outcome è, dunque, un altro step importante. Nell'ambito della riabilitazione, per scegliere la misura più appropriata occorre che essa risponda a tali domande:

- è valida per il tipo di richiesta clinica dello studio?
- copre il range di possibili activity o impairment rilevanti?
- permette una discriminazione dei cambiamenti o delle differenze (ossia è una misura sensibile)?
- è sufficientemente semplice da eseguire e breve (ossia è fattibile)?

È necessario individuare ed utilizzare delle misure di outcome che misurino la funzione, secondo il modello

dell'ICF³⁴, che siano validate espressamente per la loro capacità ad individuare i cambiamenti, a distinguere tra persone con differenti livelli di funzione o prevedere lo stato funzionale successivo in base alle abilità basali (effectiveness). L'importanza nella scelta dello strumento è legata al fatto che bisogna individuare quello più in linea con gli obiettivi del trattamento oggetto della ricerca perché occorre dimostrare e stabilire che quello che noi osserviamo sia un cambiamento legato al trattamento effettuato. Nei bambini occorre distinguere i reali cambiamenti da quelli legati allo sviluppo naturale della patologia, e ciò accade anche nei bambini con PCI. Per tali motivi per gran parte delle scale di valutazione disponibili sono stati effettuati degli studi longitudinali, di test-retest e valutata la small detectable difference ossia il cambiamento minimo indicativo di un reale cambiamento. Inoltre nell'analisi statistica tra i gruppi occorre anche analizzare l'effect size ossia quanto è il grado del cambiamento indotto dal trattamento^{32 33}. L'osservanza di tutti gli step indicati dalle linee guida del CONSORT sono importanti per aumentare la validità interna della ricerca e la credibilità dei risultati oltre alla possibilità di estendere i risultati della ricerca ad altri soggetti con la stessa diagnosi.

Infine per una valutazione non solo scientifica ma anche etica dei lavori scientifici esiste l'"A Standard for the Scientific and Ethical Review of Trials" (AS-SERT)^{35 36}. Si tratta anche in questo caso di una checklist di item necessari da seguire per ottenere l'approvazione per un trial clinico: valore sociale e scientifico, validità scientifica, selezione dei soggetti, rapporto rischio-beneficio, rispetto per i potenziali soggetti e quelli arruolati.

EVIDENCE BASED MEDICINE E CAM

Molti Autori affermano che esiste una incompatibilità strutturale tra il disegno di studio dell'RCT, che è proprio dell'approccio scientifico biomedico e le CAM, che si basano su filosofie terapeutiche lontane dall'approccio biomedico³⁷. Per CAM si intende un approccio olistico che incorpora network complessi e concetti non convenzionali come l'omeostasi bioenergetica e i disturbi spirituali. La pratica delle CAM si basa su un rapporto complesso e personalizzato tra chi pratica le

CAM ed il paziente, sul quale il trattamento è specificamente costruito ed individualizzato. Negli ultimi anni, comunque, diversi Autori stanno cercando di regolare le CAM secondo la metodologia della medicina e della ricerca basate sull'evidenza e secondo alcuni la qualità degli RCT e delle meta-analisi delle CAM è eguale o superiore a quella degli studi della medicina convenzionale³⁸⁻⁴⁰. Tuttavia altri Autori affermano che esiste un bias per cui gli studi che mostrano risultati negativi sono spesso pubblicati in riviste scientifiche in inglese mentre quelli con risultati positivi in altre lingue o in riviste meno prestigiose^{8 9 41}. Nell'ultimo decennio, comunque, la capacità di ricerca sulle CAM si è sviluppata in numerosi centri offrendo la possibilità di effettuare delle ricerche ben delineate. Attualmente ci sono una serie di riviste indicizzate come ad es. "Complementary Therapies in Medicine", "The Journal of Alternative and Complementary Medicine", "Forschende Komplementarmedizin and Alternative Therapies in Health and Medicine", "eCAM" e "Planta Medica" con crescente impact factor⁴². Anche i fondi della ricerca dedicate a tale campo di ricerca stanno crescendo. L'approccio EBM gioca un ruolo importante nello studio delle CAM in quanto permette di distinguere interventi appropriati vs quelli non appropriati (cioè accettabili vs non accettabili). Come abbiamo visto precedentemente, nella valutazione di un trattamento occorre comprendere cosa funziona e cosa è sicuro. Secondo Kemper⁴³, per una buona pratica clinica anche nell'ambito delle CAM, i trattamenti in cui è stata dimostrata una buona efficacia e sicurezza possono essere utilizzati o comunque consigliati, mentre quelli con poca o nessuna efficacia ed un alto potenziale nocivo debbono essere assolutamente scoraggiati. Anche le CAM con una buona evidenza di efficacia ma non sicuri e quelle con efficacia non sicura ma un buon profilo di sicurezza possono essere tollerati o comunque monitorati strettamente dal clinico. Occorre, inoltre, secondo Rosenbaum⁴, distinguere tra CAM basate su idee di malattia e fisiologia idiosincrasiche, da quelle costruite su componenti terapeutiche adatte accessibili a bambini con necessità speciali. ad es. l'ippoterapia⁴⁴ e l'idroterapia nei bambini con PCI. È plausibile che l'esposizione a tali attività al minimo sono piacevoli per i bambini che le fanno ed in alcuni casi tali terapie complementari sono risultate utili, in

altri casi invece l'efficacia terapeutica non è stata provata, ma in ogni caso hanno una ricaduta positiva sull'attività (activity) e la partecipazione (participation) in base al modello del World Health Organization (WHO) dell'ICF³⁴.

Nel 1998 è stato istituito l'NCCAM^{1 14} con gli obiettivi di:

- formare ricercatori esperti ad hoc per la conduzione di studi EBM sulle CAM;
- studiare CAM secondo le evidenze scientifiche;
- diffondere sia nel mondo medico che pubblico i risultati delle ricerche su di esse;
- facilitare l'integrazione delle terapie CAM ritenute efficaci e sicure nella pratica della medicina convenzionale.

L'NCCAM sta supportando, anche con la collaborazione della Cochrane, la revisione degli studi RCT sulle CAM e la delineazione di linee guida per la revisione delle pubblicazioni su di esse e la valutazione della qualità della ricerca^{45 46}. In molti casi la dimensione del campione di tali studi è molto basso, gli interventi eterogenei per cui è necessario il raggruppamento di studi simili in modo che i risultati possano essere analizzati insieme secondo una meta-analisi. Occorre anche per le CAM stabilire la potenza delle misure utilizzate in quanto è importante per poter stabilire quanto sono interpretabili i risultati ottenuti e se, dunque, una terapia è o meno efficace.

La Cochrane ha iniziato a pubblicare delle review sulle CAM in cui vengono in modo molto specifico descritti i metodi usati per identificare, raggruppare ed analizzare i trial clinici inclusi^{45 46}.

Inoltre l'NCCAM ha previsto anche un risorsa internet ufficiale di informazioni basate sulla ricerca nelle CAM su PubMed.

Menheimer et al.⁴⁵ e Chiappelli et al.²⁰ hanno delineato delle vere e proprie raccomandazioni per la valutazione delle CAM secondo una ricerca basata sull'evidenza:

1. Rilevanza clinica:

- i) determinare se la review sistematica è rilevante o meno per la cura del paziente;
- ii) stabilire una domanda di ricerca chiaramente definita e clinicamente rilevante espressa in termini di relazione tra un intervento di CAM ed un gruppo di controllo.

2. Criteri del campione:
 - i) definire esplicitamente i criteri di inclusione ed esclusione appropriati per identificare gli studi usati per rispondere alla domanda clinica della CAM analizzata;
 - ii) criteri ottimali da includere sono i seguenti:
 - gruppi di pazienti RCT e semi-RCT devono essere presenti nella popolazione sotto studio;
 - gli interventi da comparare debbono essere collegati alla domanda dello studio;
 - gli studi identificati nel processo di ricerca devono presentare le valutazioni delle misure di outcome investigate;
 - iii) stabilire una strategia di ricerca sistematica per comprendere il campione degli studi disponibili che dovrebbe includere database bibliografici stranieri e non abituali (è dibattuta la necessità di includere la letteratura "grigia", a causa del potenziale imprudente investimento delle risorse).
3. Qualità dell'evidenza:
 - i) caratterizzare le possibili minacce alla validità interna (ad es. replicabilità) ed esterna (ad es. generalizzabilità) dello studio dalla valutazione delle scale di ricerca (ad es. valutando tramite il GRADE^{18 19});
 - ii) estrarre e tabulare i dati relativi alla meta-analisi (ad es. la grandezza del campione, le medie e le deviazioni standard delle misure di outcome);
 - iii) stabilire la fattibilità della meta-analisi per la combinazione statistica dei dati (ad es. similarità e differenze tra gli studi inclusi nella meta-analisi).
4. Risposte alla domanda clinica basate sull'evidenza
 - i) generare un consensus statement tra gli studi analizzati che rispondono specificamente alla questione clinica e discutere chiaramente le applicazioni, le implicazioni e le limitazioni delle scoperte;
 - ii) mentre le review sistematiche sono le migliori misure al momento disponibili per valutare criticamente, riassumere i dati e supportare l'effectiveness e l'efficacy delle terapie, il successo della ricerca si basa sulla profonda aderenza al suo protocollo.

Inoltre secondo Shekelle et al.⁴⁷ occorre considerare se la CAM è compatibile con un disegno dello studio a doppio cieco, placebo-controllo: se è possibile, occorre stabilire i criteri per valutare la validità interna, se non è possibile valutare la possibilità di includere un trattamento di finzione ("sham"). Includere, infine, nell'analisi anche studi osservazionali soprattutto per considerare la possibilità di effetti collaterali, anche rari.

Nell'ambito del CONSORT, nel 2001, sono state redatte le norme STRICTA (Standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture) per la conduzione di studi clinici sugli effetti dell'agopuntura, per provarne la completezza e la trasparenza⁴⁸. Anche per l'uso delle erbe medicinali sono state create delle specifiche linee guida⁴⁹.

MISURE DI OUTCOME E CAM

Nella pratica clinica basata sull'evidenza è necessario dimostrare l'efficacia dei trattamenti affinché essi vengano utilizzati; se ciò è necessario per la medicina convenzionale lo è anche per le CAM. Punto fondamentale è la definizione di outcome appropriati in funzione della natura del trattamento effettuato. Secondo Long⁵⁰ devono essere distinti almeno 3 effetti.

Il primo effetto deriva dalla filosofia e della pratica inerente le CAM e, quindi, sulla nozione di olistico. L'obiettivo principale di molte discipline nell'ambito delle CAM si basa sull'idea di assistere l'individuo nello scoprire i propri potenziali di guarigione e nel permettere loro di aprirsi alla possibilità di cambiamento; l'autoguarigione richiede l'ampliamento della propria consapevolezza e della ricognizione del ruolo individuale nel fare ciò che ognuno può fare per aiutare se stesso. Secondo tale filosofia il concetto di olistico è associato al trattamento dell'intera persona, del corpo, della mente e dello spirito nell'ambito del contesto del loro ambiente. Wright e Sayre-Adams⁵¹ definiscono che l'olismo indica che "ogni cosa è interconnessa (il medico, il paziente e l'ambiente) [...] in uno spazio interconnesso di partecipazione". L'olismo, inoltre, presume un relazione stretta tra il medico e il paziente che può generare un rinnovato contesto di speranza e responsabilizzazione.

Il secondo tipo di effetto è relativo a fattori che originano dalla relazione/interazione tra il medico ed il

paziente. L'interesse nella relazione terapeutica è importante e di lunga durata e si tratta di un argomento di discussione e di ricerca degli effetti non specifici sia delle CAM che della medicina convenzionale (es. l'effetto placebo).

Il terzo effetto è quello che deriva dal set di tecniche che chi pratica le CAM utilizza al fine di permettere il processo di guarigione. Questo è analogo all'effetto dei farmaci o ad es. al tipo di ortesi, utilizzati in riabilitazione, che vengono utilizzati nella medicina convenzionale.

Per rispondere a questi 3 livelli occorre che vengano scelte delle misure di outcome validate; un semplice ma utile approccio è il seguente:

- identificare le misure di outcome;
- essere chiari e realistici nell'identificare gli obiettivi (misurabili) per il trattamento;
- misurare i livelli di pretrattamento e monitorare gli effetti;
- utilizzare gli outcome emergenti e modificare il piano di trattamento in modo tale da individuare il modo migliore per ottenere gli effetti desiderati.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente ricorso all'utilizzo delle CAM anche in età evolutiva e soprattutto nel trattamento delle disabilità croniche a causa perlopiù della frustrazione derivante dalla prognosi scoraggiante, dalla complessità, dal disagio nel comprenderne le motivazioni ed alle reali possibilità di cura con le terapie tradizionali ma anche al deterioramento del rapporto medico-paziente. L'approccio olistico delle CAM ed in particolare nella branca della

medicina integrativa riafferma l'importanza della relazione tra il medico e il paziente, enfatizza il benessere e si focalizza sull'intera persona. Anche se, in realtà, tali obiettivi sono fondamenti etici della pratica clinica in generale e quindi anche della medicina convenzionale, negli ultimi anni si è assistito in alcuni casi ad un affievolimento di tali principi a causa da una parte dall'elevato carico di lavoro del medico, dalla sua progressiva iperspecializzazione che in alcuni casi fa venir meno l'approccio all'intera persona e dall'altra parte alla elevata disponibilità su internet di informazioni, non certificate scientificamente, su miracolose cure. Occorre, soprattutto nel campo della riabilitazione in età evolutiva, così come delineato anche da linee guida nazionali⁵² ed internazionali che ci sia un'alleanza terapeutica tra il medico, il paziente e i genitori, che gli obiettivi a medio termine siano chiari secondo un vero e proprio contratto terapeutico, basandosi su misure obiettive e conducendo una pratica basata sull'evidenza. Negli ultimi anni si sta sviluppando il concetto della terapia family-centered soprattutto per le disabilità croniche in età evolutiva⁵³. Elementi essenziali in tale approccio sono la partecipazione dei genitori nella decisione della terapia e il consenso informato. Le decisioni e i piani di trattamento, infatti, devono derivare da un processo di stretta collaborazione, nel rispetto e nella distinzione dei rispettivi ruoli, nel quale i genitori ricevono informazioni complete e chiare affinché comprendano il piano terapeutico e diano il loro consenso. È stato infatti dimostrato che la qualità della relazione tra il medico e il paziente con patologia cronica e il genitore è in grado di incidere sull'outcome e sulla promozione da parte dei genitori dell'indipendenza del figlio.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ <http://www.nccam.nih.gov>
- ² Wilson K, Mills EJ. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Working Group. *Introducing evidence-based complementary and alternative medicine: answering the challenge*. J Altern Complement Med 2002;8:103-5.
- ³ Kantor M. *The role of rigorous scientific evaluation in the use and practice of complementary and alternative medicine*. J Am Coll Radiol 2009;6:254-62.
- ⁴ Rosenbaum P. *Controversial treatment of spasticity: exploring alternative therapies for motor function in children with cerebral palsy*. J Child Neurol 2003;18(Suppl 1):S89-94.
- ⁵ Weisleder P. *Unethical prescriptions: alternative therapies for children with cerebral palsy*. Clin Pediatr (Phila) 2010;49:7-11.
- ⁶ Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. *Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007*. Natl Health Stat Report 2008;10:1-23.
- ⁷ Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL. *Complementary and alternative medicine in autism: an evidence-based approach to negotiating safe and ef-*

- ficacious interventions with families. *Neurotherapeutics* 2010;7:307-19.
- ⁸ Liptak GS. *Complementary and alternative therapies for cerebral palsy*. *Mental Retard and Dev Disabil Res Rev* 2005;11:156-63.
- ⁹ Kemper KJ, Vohra S, Walls R; American Academy of Pediatrics; Task Force on Complementary and Alternative Medicine; Provisional Section on Complementary, Holistic, and Integrative Medicine. *The use of complementary and alternative medicine in pediatrics*. *Pediatrics* 2008;122:1374-86.
- ¹⁰ National Library of Medicine. Health Services Technology Assessment Test. Hyperbaric Oxygen Therapy for Brain Injury, Cerebral Palsy and Stroke. AHRQ Evidence Reports and Summaries, No 85. Available at <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/hypoxsum>.
- ¹¹ Oppenheim WL. *Complementary and alternative methods in cerebral palsy*. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(Suppl 4):122-9.
- ¹² Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). *Le terapie non convenzionali in Italia. Anno 2005*. Testo integrale: http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070821_00/testointegrale.pdf
- ¹³ Sackett D, Rosenberg W, Gray J, et al. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. *BMJ* 1996;312:71-2.
- ¹⁴ Harlan WR Jr. *Research on complementary and alternative medicine using randomized controlled trials*. *J Altern Complement Med* 2001;7(Suppl 1):S45-52.
- ¹⁵ Cioni G, Sgandurra G. *La ricerca in riabilitazione: un ponte tra università, ospedale e territorio*. *Giorn Neuropsich Età Evol* 2007;27:1-13.
- ¹⁶ Dalen JE. "Conventional" and "unconventional" medicine: can they be integrated? *Arch Intern Med* 1998 9;158:2179-81.
- ¹⁷ Sackett DL. *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of anti-thrombotic agents*. *Chest* 1986;89(Suppl):2S-3.
- ¹⁸ GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendation*. *BMJ* 2004;328:1-8.
- ¹⁹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. *BMJ* 2008 26;336:924-6.
- ²⁰ Chiappelli F, Prolo P, Rosenblum M, et al. *Evidence-based research in complementary and alternative medicine II: the process of evidence-based research*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:3-12.
- ²¹ Sonnenberg FA, Beck JR. *Markov models in medical decision making: a practical guide*. *Med Decis Making* 1993;13:322-38.
- ²² Alderson P, Green S, Higgins JP. *Hand-searching*. *Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2*. The Cochrane Library. Chichester, United Kingdom: J Wiley, 2004; Issue 1.
- ²³ <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- ²⁴ <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>
- ²⁵ Wasiaik J, Hoare BJ, Wallen M. *Botulinum toxin-A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003469.
- ²⁶ Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, et al. *Botulinum toxin-A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003469.
- ²⁷ Sherrington C, Herbert R, Maher C, et al. *PEDro. A database of randomised trials and systematic reviews in physiotherapy*. *Man Ther* 2000;5:223-6.
- ²⁸ Moseley AM, Elkins MR, Herbert RD, et al. *Cochrane reviews use more rigorous method than non-Cochrane reviews: survey of systematic review in physiotherapy*. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1021-30.
- ²⁹ Maher C, Sherrington C, Herbert R, et al. *Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials*. *Phys Ther* 2003;83:713-21.
- ³⁰ Macedo LG, Elkins MR, Maher CG, et al. *There was evidence of convergent and construct validity of Physiotherapy Evidence Database quality scale for physiotherapy trials*. *J Clin Epidemiol* 2010;63:920-5.
- ³¹ Sakzewski L, Ziviani J, Boyd R. *Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia*. *Pediatrics* 2009;123:e1111-22.
- ³² Weller C, McNeil J. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines can improve wound care*. *J Wound Care* 2010;19:347-53.
- ³³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1:100-7.
- ³⁴ Stucki G. *Value and application of the ICF in rehabilitation medicine*. *Dis Rehabil* 2002;24:932-8.
- ³⁵ <http://www.assert-statement.org/>
- ³⁶ Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. *Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability*. *BMJ* 1996;313:1390-3.
- ³⁷ Lyioha I. *Law's Dilemma: Validating Complementary and Alternative Medicine and the Clash of Evidential Paradigms*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011.pii:389518.
- ³⁸ Harlan WR Jr. *New opportunities and proven approaches in complementary and alternative medicine research at the National Institutes of Health*. *J Altern Complement Med* 2001;7(Suppl 1):S53-9.
- ³⁹ Klassen TP, Pham B, Lawson ML, et al. *For randomized controlled trials, the quality of reports of complementary and alternative medicine was as good as*

- reports of conventional medicine. *J Clin Epidemiol* 2005;58:763-8.
- ⁴⁰ Lawson ML, Pham B, Klassen TP, et al. Systematic reviews involving complementary and alternative medicine interventions had higher quality of reporting than conventional medicine reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58:777-84.
- ⁴¹ Pham B, Klassen TP, Lawson ML, et al. Language of publication restrictions in systematic reviews gave different results depending on whether the intervention was conventional or complementary. *J Clin Epidemiol* 2005;58:769-76.
- ⁴² Lewith G, Verhoef M, Koithan M, Zick SM. Developing CAM Research Capacity for Complementary Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:283-9. Epub 2006 Apr 5.
- ⁴³ Kemper K, Cohen M. Ethics meet complementary and alternative medicine: new light on old principles. *Contemporary Pediatrics* 2004;21:61.
- ⁴⁴ Sterba JA, Rogers BT, France AP, et al. Horseback riding in children with cerebral palsy: Effect on gross motor function. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:301-8.
- ⁴⁵ Manheimer E, Berman B. Cochrane for CAM providers: evidence for action. *Alt Therap Health Med* 2003;9:110-2.
- ⁴⁶ Manheimer E, Berman B. NCCAM support for the Cochrane Collaboration CAM Field. *Complement Ther Med* 2003;11:268-71.
- ⁴⁷ Shekelle PG, Morton SC, Suttrop MJ, et al.; Agency for Healthcare Research and Quality. Challenges in systematic reviews of complementary and alternative medicine topics. *Ann Intern Med* 2005;142:1042-7.
- ⁴⁸ MacPherson H, Altman DG, Hamerschlag R, et al. STRICTA Revision Group. Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med* 2010;7:e1000261.
- ⁴⁹ Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, et al. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2006;144:364-7.
- ⁵⁰ Long AF. Outcome measurement in complementary and alternative medicine: unpicking the effects. *J Altern Complement Med* 2002;8:777-86.
- ⁵¹ Wright S, Sayre-Adams J. Sacred Space – right relationship in health and healing: Not just what we do but who we are. Presented at the Alternative & Complementary Healthcare Research Network Seminar Series, Seminar One, University of Lancashire, January 19, 2001.
- ⁵² SINPIA-SIMFER. Linee guida per la riabilitazione dei bambini affetti da paralisi cerebrale infantile. Primo aggiornamento 2005-2006, p. 12.
- ⁵³ King S. Family-centered service for children with cerebral palsy and their families: a review of the literature. *Ped Neurol* 2004;11:78-86.

Corrispondenza: Giovanni Cioni, Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS "Stella Maris", via dei Giacinti 2, 56128 Calambrone (PI) - Tel. +39 050 886283 - Fax +39 050 886247 - E-mail: gcioni@inpe.unipi.it