

## Generazione e valutazione dell'evidenza per gli approcci integrativi alla gestione del dolore

- **Anne Soderlund, PhD**, Pain and Rehabilitation Center, and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden
- **David Hohenschurz-Schmidt, M.Sc**, Faculty of Medicine, Imperial College London, United Kingdom
- **Laura Stone, PhD**, Department of Anesthesiology, University of Minnesota Minneapolis, Minnesota, United States of America and **Michele Sterling, PhD, MPhty, BPhy, FACP**, National Health and Medical Research Council Centre for Research Excellence in Better Health Outcomes for compensable Injury The University of Queensland, Brisbane, Australia

### Opportunità e sfide

Gli approcci integrativi alla gestione del dolore includono trattamenti multipli, spesso provenienti da diverse aree della medicina complementare/alternativa, della medicina tradizionale o di entrambe. I singoli trattamenti possono essere l'autogestione del dolore, le terapie psicosociali, fisiche (comprese quelle manuali) e tradizionali (ad esempio, meditazione, yoga, agopuntura, ayurveda), spesso in combinazione con gli approcci medici tradizionali come i farmaci per il dolore [12]. Nonostante l'uso diffuso, esistono prove di alta qualità limitate dell'efficacia di molti interventi individuali non farmacologici e di alcuni farmacologici. Le combinazioni di interventi, come nei modelli di cura integrativi, sono ancora meno studiate.

La ricerca sugli interventi non farmacologici presenta sfide uniche. Come per gli studi farmacologici, il gold-standard della ricerca è lo studio controllato randomizzato in doppio cieco. Questi disegni di studi in cieco sono difficili quando interventi complessi comportano interazioni prolungate con i curanti, e non affrontano l'efficacia clinica del mondo reale o le interazioni nell'ambito delle cure integrative. Lo studio

della terapia del dolore integrativa richiede quindi l'uso di metodi di ricerca diversi da quelli utilizzati per studiare gli interventi farmacologici per rispondere a domande pertinenti. In questa sede, esaminiamo i fattori da considerare quando si progettano e si valutano gli studi di ricerca e sottolineiamo il loro ruolo nella costruzione delle prove di efficacia per gli approcci integrativi alla gestione del dolore [10,1].

### Comprendere la validità interna ed esterna

La validità interna riguarda la fiducia che possiamo avere nel fatto che l'intervento studiato sia responsabile dei cambiamenti osservati nei risultati di uno studio di ricerca e non dei fattori confondenti. Le variabili confondenti possono essere le convinzioni personali dello sperimentatore e la selezione dei partecipanti che possono rispondere in modo ottimale al trattamento, il passare del tempo o i cambiamenti naturali nei sintomi dei pazienti.

Molti metodi di ricerca mirano a limitare tali pregiudizi e quindi ad aumentare la validità interna. Ad esempio, la randomizzazione dei pazienti in gruppi diversi (il trattamento sperimentale e un controllo) può bilanciare alcune variabili confondenti.

La validità esterna riguarda la capacità di generalizzare i risultati dello studio a popolazioni, ambienti e contesti non direttamente studiati nella ricerca. Gli studi controllati randomizzati (RCT) sono spesso condotti in contesti di tipo laboratoriale (per esempio, un ospedale universitario ben attrezzato) e riducono i bias limitando rigorosamente i pazienti arruolati e le modalità di trattamento. Pertanto, la generalizzazione dei risultati di questi studi a contesti reali può essere problematica. Gli studi pragmatici cercano di replicare la pratica clinica "reale" e hanno maggiori probabilità di essere generalizzabili, ma possono avere una validità interna inferiore. Replicare gli studi in popolazioni, contesti e circostanze diverse è quindi importante, ma spesso non viene fatto [11].

Quando si decide quali interventi incorporare nella terapia del dolore integrativa, sono necessarie prove di supporto provenienti da diversi tipi di studi: ci dovrebbero essere studi che si concentrano sulla produzione di risultati affidabili (cioè, hanno un'alta validità interna), così come studi che consentono l'implementazione in un determinato contesto clinico (cioè, hanno un'alta validità esterna).

### Prospettive dell'utente finale

Molte terapie che fanno parte della cura integrativa del dolore sono incentrate sulla persona, affrontano i fattori biopsicosociali e prevedono la comunicazione e l'educazione per promuovere l'autogestione [9].

I punti di vista e le esperienze delle persone che vivono con il dolore sono fondamentali per informare le agende della ricerca e il processo decisionale clinico. Per questo motivo, il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca sta diventando sempre più comune e va accolto con favore [8].

Le ricerche specifiche possono aumentare la nostra comprensione delle esperienze dei pazienti includendo focus group, interviste e sondaggi prima e dopo lo studio. Sebbene i metodi qualitativi non siano discussi in dettaglio in questa sede, tutti i progetti di ricerca clinica traggono vantaggio dal contributo dei pazienti.

### Studi controllati randomizzati

Negli studi farmacologici, a un gruppo di pazienti vengono somministrate pillole "fittizie" per bilanciare l'aspettativa di beneficio del trattamento tra i gruppi di studio. Queste pillole placebo hanno lo stesso aspetto delle pillole che contengono il farmaco vero e proprio e vengono utilizzate per "accecare" i partecipanti allo studio e non far capire loro se fanno parte del gruppo di trattamento o del gruppo di controllo. Poiché l'aspettativa del paziente di stare meglio può influenzare i risultati del trattamento, questo disegno può distinguere tra gli effetti specifici di un farmaco e gli effetti benefici delle aspettative del paziente. Questo disegno di studio altamente controllato garantisce anche che le interazioni con i medici e con il resto del personale siano le stesse in tutti i gruppi di studio. Al contrario, i trattamenti non farmacologici sono complessi e contengono molti più elementi rispetto ai trattamenti farmacologici che potrebbero influenzare i risultati dei pazienti, tra cui interazioni più personali con i fornitori. Applicare l'idea di base del disegno dello studio con farmaco placebo ad alcuni interventi può quindi essere impegnativo. Un dispositivo a ultrasuoni attivo potrebbe essere confrontato con un "trattamento" con un dispositivo a ultrasuoni spento, ma un tale trattamento di controllo "finto" sarà più difficile da progettare e interpretare per un esercizio fisico o un intervento psicologico [5,6]. Anche se controverso, spesso si ritiene importante capire se gli interventi forniscano benefici al di là dell'effetto placebo prima di integrare i singoli interventi in pacchetti di cura più ampi (come avviene nella cura del dolore integrativa), e diversi interventi comunemente utilizzati hanno prove limitate a questo proposito [16].

Si possono quindi utilizzare altri metodi di ricerca per valutare se i trattamenti funzionano nel mondo clinico reale o quanto siano efficaci i pacchetti di trattamenti combinati. Un esempio di questi metodi è la cosiddetta sperimentazione "pragmatica". Si tratta di studi che replicano più fedelmente o sono inseriti nella pratica del mondo reale (ad esempio, può esserci una

maggior flessibilità nelle modalità di somministrazione dei trattamenti). Gli studi pragmatici facilitano quindi il processo decisionale nelle cliniche o rendono i trattamenti accessibili a popolazioni più ampie [12]. Gli studi pragmatici sono spesso anche studi di "efficacia comparativa", che confrontano un intervento di prova non con il placebo, ma con l'assenza di trattamento, con le cure abituali o con un altro trattamento consolidato [7], questioni spesso rilevanti per la terapia del dolore integrativa. Disegni di sperimentazione più creativi possono aiutare a comprendere percorsi di cura personalizzati o combinazioni di interventi [3], come si è visto nella cura del dolore integrativa.

### Disegni sperimentali a caso singolo

Gli SCED (un tipo di disegno a soggetto singolo o "N-of-1") mirano a verificare l'effetto di un intervento utilizzando un paziente come proprio controllo [15]. Gli SCED raccolgono prospettivamente i dati di un individuo misurando ripetutamente e sistematicamente gli esiti (ad esempio, gli esiti riferiti dal paziente) in due o più condizioni. La misurazione sistematica e frequente fornisce rigore scientifico. Applicando e/o ritirando in sequenza l'intervento/i in un singolo partecipante, è possibile trarre conclusioni specifiche per quel partecipante. L'utilizzo di una serie di SCED con lo stesso protocollo consente di raggruppare i dati tra i vari partecipanti. Gli SCED stanno ricevendo maggiore attenzione a causa del crescente interesse per l'assistenza centrata sulla persona [14]. I punti di forza degli SCED sono la possibilità di effettuare ricerche di alta qualità con un numero ridotto di partecipanti, l'inclusione di partecipanti eterogenei che spesso sono esclusi dagli RCT e l'esplorazione di problemi clinici in cui gli interventi ottimali sono incerti o quando si prevedono significative differenze individuali nella risposta. Poiché non è richiesto un gruppo di controllo abbinato, questo approccio elimina il dilemma etico di negare gli interventi ai pazienti (come negli studi con placebo). Gli SCED si adattano bene ai contesti clinici e possono consentire ai medici di fornire cure più personalizzate. Le limitazioni

degli SCED includono la difficoltà di identificare misure di outcome appropriate e valide per la somministrazione frequente, l'onere per i partecipanti dovuto all'elevato numero di misure ripetute necessarie per una sufficiente potenza dello studio e la limitata generalizzabilità a popolazioni esterne allo studio, sebbene questo aspetto possa essere mitigato dalla replica utilizzando una serie di SCED [13,15].

### Studi preclinici

La rilevanza nel mondo reale della ricerca di base con modelli animali o soggetti umani sani è molto discussa. Sebbene nessuno dei due riproduca appieno la complessità delle condizioni di dolore cronico umano, essi possono fornire prove di efficacia, rivelare i meccanismi sottostanti e supportare l'ottimizzazione terapeutica. L'uso di modelli clinicamente rilevanti che riflettono il decorso naturale della malattia nell'uomo dovrebbe essere prioritario.

Gli studi di ricerca di base negli animali e in altri sistemi modello possono fornire prove di efficacia in assenza di effetti placebo confondenti. Inoltre, l'uso di sistemi modello cellulari consente di studiare effetti molecolari e cellulari che potrebbero non essere possibili nell'uomo, come l'effetto dei trattamenti sulle cellule del sistema nervoso centrale.

La scienza occidentale tradizionale si concentra sui processi biologici. Mentre l'esplorazione di interventi complessi non farmacologici come la meditazione può essere difficile in modelli preclinici, possiamo esplorare i meccanismi alla base dell'apprendimento e della valutazione cognitiva, l'impatto dello stress e l'importanza delle interazioni sociali, ad esempio, sull'esperienza del dolore utilizzando modelli preclinici o volontari umani. Inoltre, gli interventi come l'agopuntura, lo stretching e il massaggio possono essere studiati negli animali [4,2]. Anche se la comprensione dei meccanismi non è un prerequisito per l'uso clinico, gli approcci terapeutici basati su meccanismi noti o associati a cambiamenti biologici possono avere maggiori probabilità di essere accettati da pazienti, operatori sanitari e assicuratori.

Infine, gli studi preclinici che esaminano il trasporto, il metabolismo e la biodisponibilità dei prodotti naturali, ad esempio, possono guidare l'uso ottimale nell'uomo e gli studi di tossicità possono contribuire alle linee guida sulla sicurezza. I modelli preclinici possono anche essere utilizzati per esplorare le interazioni tra i trattamenti integrativi che possono produrre effetti sinergici se utilizzati insieme a livello clinico, ma gli studi preclinici hanno quasi esclusivamente studiato i trattamenti in modo isolato.

## Conclusioni

Diversi metodi di ricerca o una loro combinazione contribuiscono a costruire una base di evidenze sfaccettate per la gestione del dolore integrativo, informata e incentrata sulle persone con dolore. La validità interna deve essere presa in considerazione quando si traggono conclusioni sugli effetti degli interventi. Allo stesso tempo, è importante considerare se le condizioni specifiche dello studio possono influire sulla generalizzabilità dei risultati dell'intervento. A complicare la considerazione degli interventi non farmacologici per le raccomandazioni cliniche, le meta-analisi e le revisioni sistematiche spesso ignorano o sottovalutano gli studi che non sono RCT in doppio cieco o non tengono conto delle differenze necessarie rispetto agli studi farmacologici. Sempre più spesso sono i valori e le prospettive dei pazienti a guidare la ricerca clinica, e questi sono fattori importanti per decidere i componenti di una cura del dolore integrativa personalizzata. In generale, quando si progettano studi o si valutano le evidenze esistenti per gli approcci integrativi alla gestione del dolore, le considerazioni importanti includono la validità interna ed esterna, le evidenze della scienza di base e i punti di forza e i limiti dei diversi disegni di studio.

## Bibliografia

1. Becker WC, DeBar LL, Heapy AA, Higgins D, Krein SL, Lisi A, Makris UE, Allen KD. A Research Agenda for Advancing Non-pharmacological Management of Chronic Musculoskeletal Pain: Findings from a VHA State-of-the-art Conference. *J Gen Intern Med* 2018;33:11–15.
2. Bove GM, Chapelle SL, Barrigar MJ, Barbe MF. Manual Therapy Research Methods in Animal Models, Focusing on Soft Tissues. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2022:57.
3. Coffey CS. Adaptive design across stages of therapeutic development. *Clinical Trials in Neurology: Design, Conduct, & Analysis*. Cambridge University Press, 2012, Vol. 91. p. 100.
4. Corey SM, Vizzard MA, Bouffard NA, Badger GJ, Langevin HM. Stretching of the Back Improves Gait, Mechanical Sensitivity and Connective Tissue Inflammation in a Rodent Model. *PLOS ONE* 2012;7:e29831.
5. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Nørgaard Sørensen L, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Skøtt Andresen S, Ytier S, Ali D, Hobday H, Santosa AANAA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article I): a systematic review and description of methods. *PAIN* 2023;164:469.
6. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Sørensen LN, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Andresen SS, Ytier S, Ali D, Hobday H, Ngurah Agung Adhiyoga Santosa AA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article II): a meta-analysis relating methods to trial results. *PAIN* 2023;164:509.
7. Hohenschurz-Schmidt D, Kleykamp BA, Draper-Rodi J, Vollert J, Chan J, Ferguson M, McNicol E, Phalip J, Evans SR, Turk DC, Dworkin RH, Rice ASC. Pragmatic trials of pain therapies: a systematic review of methods. *PAIN* 2022;163:21.
8. Holzer KJ, Veasley C, Kerns RD, Edwards RR, Gewandter JS, Langford DJ, Yaeger LH, McNicol E, Ferguson M, Turk DC, Dworkin RH, Haroutounian S. Partnering with patients in clinical trials of pain treatments: a narrative review. *PAIN* 2022;163:1862–1873.
9. Hutting N, Caneiro JP, Ong'wen OM, Miciak M, Roberts L. Patient-centered care in musculoskeletal practice: Key elements to support clinicians to focus on the person. *Musculoskeletal Science and Practice* 2022;57:102434.
10. Jonas WB. Building an evidence house: challenges and solutions to research in complementary and alternative medicine. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005;12:159–167.
11. Kazdin AE. *Research Design in Clinical Psychology*. Cambridge University Press, 2021.
12. Keefe FJ, Jensen MP, Williams AC de C, George SZ. The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain: balancing design features to maximize impact. *PAIN* 2022;163:1215–1219.
13. Kerns RD, Krebs EE, Atkins D. Making Integrated Multimodal Pain Care a Reality: A Path Forward. *J GEN INTERN MED* 2018;33:1–3.
14. Nikles J, Onghena P, Vlaeyen JWS, Wicksell RK, Simons LE, McGree JM, McDonald S. Establishment of an International Collaborative Network for N-of-1 Trials and Single-Case Designs. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100826.
15. Tate RL, Perdices M. Research Note: Single-case experimental designs. *J Physiother* 2020;66:202–206.
16. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Evidence-based psychological interventions for adults with chronic pain: precision, control, quality, and equipoise. *PAIN* 2021;160:2149–2153.