

IL LABORATORIO CONGIUNTO ITALO-CINESE PER UNA MIGLIORE EVIDENZA SCIENTIFICA DELLA MEDICINA TRADIZIONALE CINESE



Rita Ferrelli, Alice Fauci e Ranieri Guerra
Ufficio Relazioni Esterne, ISS

RIASSUNTO - L'Istituto Superiore di Sanità e l'Università di Medicina Tradizionale Cinese di Tianjin hanno sviluppato un Laboratorio Congiunto per la promozione della migliore evidenza scientifica relativa alla medicina tradizionale cinese (MTC) in ambito sia farmacologico che clinico. Sono state sviluppate quattro linee di attività relativamente a: revisione sistematica della letteratura scientifica occidentale e cinese; supporto nella revisione di trial; analisi del percorso diagnostico-terapeutico nella riabilitazione post-ictus; controllo di qualità di laboratorio. Il Progetto ha evidenziato la necessità di potenziare il rigore metodologico degli studi condotti sulla MTC e la necessità di identificare adeguati strumenti per lo studio di questa pratica, che si basa su un paradigma che differisce da quello della medicina occidentale e della biomedicina moderna.

Parole chiave: medicina basata sulle prove d'efficacia; medicina tradizionale cinese; controllo di qualità

SUMMARY (*The Joint Sino-Italian Laboratory for an evidence-based Traditional Chinese Medicine*) - The Italian National Institute of Health and the Tianjin University of Traditional Chinese Medicine have established a Joint Sino-Italian Laboratory on Traditional Chinese Medicine with the purpose of promoting the appropriate scientific evidence relating to traditional chinese medicine, while remaining compliant with best practice standards from both the pharmaceutical and the clinical aspects. Four main activities have been implemented: systematic reviews of Western and Chinese scientific literature; support for the review of trials' design and implementation; a descriptive study on western and traditional chinese medicine approaches to stroke rehabilitation; laboratory quality control activities. The project highlighted the need of strengthening the scientific rigour of the studies on traditional chinese medicine.

Key words: evidence-based medicine; medicine, traditional chinese; quality control

rita.ferrelli@iss.it

Nell'ambito degli accordi intergovernativi stipulati nel 2004 dal Ministero della Salute italiano e dal Ministero della Sanità pubblica cinese, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Università di Medicina Tradizionale Cinese di Tianjin (TUTCM) hanno siglato il 14 novembre 2006 un accordo di durata biennale per sviluppare un Laboratorio Congiunto, inteso come piattaforma tecnica per la promozione della migliore evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC), in linea con le migliori prassi internazionali per quanto concerne sia gli aspetti farmacologici che clinici. Il Laboratorio ha ricevuto il contributo finanziario del Ministero della Salute nell'ambito dei Progetti di ricerca finalizzata nell'anno 2006.

Il Progetto ha adottato una duplice strategia, basata da un lato sull'analisi dell'approccio terapeutico della MTC a quadri clinici e patologici

selezionati sulla base di criteri di rilevanza e impatto epidemiologici (scompenso cardiaco cronico, riabilitazione post-ictus, trattamento degli effetti collaterali della chemioterapia) e dall'altro sul potenziamento della *compliance* agli standard scientifici internazionali nel disegno e nella conduzione di studi clinici randomizzati e nel controllo di qualità di laboratorio.

Sono state sviluppate quattro linee di attività per l'implementazione del laboratorio:

1. revisione sistematica della letteratura scientifica occidentale e cinese;
2. supporto alla TUTCM nella revisione del disegno e dell'implementazione di trial sulla MTC;
3. analisi del percorso diagnostico-terapeutico nella riabilitazione post-ictus secondo i principi e le tecniche della MTC;
4. controllo di qualità dei laboratori della TUTCM. ►



Revisione sistematica della letteratura scientifica occidentale e cinese

La revisione sistematica della letteratura costituisce la tappa preliminare alla conduzione di studi clinici controllati. In collaborazione con il Reparto di Farmaco-Epidemiologia del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS, sono state condotte due revisioni sistematiche della letteratura di studi clinici realizzati in Cina e pubblicati su riviste scientifiche cinesi: la prima ha interessato la riabilitazione post-ictus e la seconda lo scompenso cardiaco cronico. La valutazione della qualità dei trial inclusi nelle revisioni sistematiche è stata effettuata in base al "Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.6" (1). Entrambe le revisioni hanno evidenziato la difficoltà di formulare un giudizio definitivo sull'uso di terapie di MTC per la bassa qualità degli studi effettuati, sottolineando conseguentemente la necessità di disegnare e implementare trial con un maggiore rigore metodologico. La revisione riguardante la riabilitazione post-ictus è stata pubblicata sulla rivista *Stroke* (2).

Sulla base dell'evidenza scientifica disponibile e di criteri di rilevanza e impatto epidemiologici, è stata identificata, con la controparte cinese, un'ulteriore area di studio relativa al trattamento, mediante agopuntura, degli effetti collaterali della chemioterapia. Si è, pertanto, elaborato un protocollo per uno studio clinico controllato pilota, che è stato

condotto in Cina e in Italia, rispettivamente presso il First Teaching Hospital della Tianjin University of Traditional Chinese Medicine e presso il Centro di Medicina Naturale dell'Ospedale S. Giuseppe, ASL 11, Empoli (Firenze). La conduzione dello studio pilota ha consentito di identificare criticità e mettere a punto aspetti organizzativi e metodologici ai fini del disegno e dello sviluppo di un trial multicentrico sul trattamento degli effetti collaterali della chemioterapia mediante agopuntura.

Supporto alla TUTCM nella revisione del disegno e dell'implementazione di trial sulla MTC

Il supporto alla TUTCM nella revisione del disegno e dell'implementazione di trial sulla MTC si è avvalso delle competenze tecniche dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Inizialmente, la TUTCM ha selezionato un trial di proprio interesse, il trial multicentrico sulla prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio con la MTC (MISP-TCM). Il confronto fra la documentazione del trial fornita dalla TUTCM e gli standard EMEA (European Medicines Agency), ha consentito di identificare punti di forza e di debolezza del trial condotto e di formulare ipotesi di miglioramento. A fronte di numerosi aspetti positivi (rilevanza dell'argomento, ottima organizzazione e gestione dello studio, con strutture e personale altamente qualificati), una serie di criticità (protocollo di studio debole, mancanza di informazione sugli studi pre-clinici effettuati, scarsi riferimenti alla letteratura scientifica e alla composizione delle formulazioni fitoterapiche sottoposte al trial) sottolineano la necessità di potenziare il rigore metodologico degli studi condotti, avvalorando ulteriormente quanto già evidenziato nella parte del Progetto dedicata alle revisioni sistematiche della letteratura.

Analisi del percorso diagnostico-terapeutico nella riabilitazione post-ictus secondo i principi e le tecniche della MTC

La conduzione delle attività del Progetto relative all'analisi del percorso diagnostico-terapeutico nella riabilitazione post-ictus si è avvalsa delle competenze tecniche del Dipartimento di Scienze dell'Apparato

Locomotore dell'Università Sapienza di Roma, in particolare del gruppo di lavoro diretto dal Prof. Valter Santilli. Lo studio era finalizzato a descrivere l'approccio occidentale e della MTC nella riabilitazione post-ictus, a misurarne i risultati attraverso la valutazione clinica, funzionale e strumentale (*Gait Analysis*) e, in ultima analisi, a comparare i risultati delle scale di valutazione clinica e funzionale con quelli della *Gait Analysis*.

Lo studio ha incluso 65 pazienti cinesi affetti da ictus (ischemico per il 92% dei pazienti) e sottoposti a trattamento riabilitativo secondo i principi della MTC in Cina, presso il First Teaching Hospital della TUTCM, e 60 pazienti italiani affetti da ictus (ischemico per l'83% dei pazienti) e sottoposti a trattamento riabilitativo in Italia, presso l'Ospedale S. Giovanni Battista di Roma, secondo i principi della medicina occidentale.

L'analisi del percorso terapeutico ha previsto la valutazione dei pazienti dal punto di vista:

- **clinico** mediante Range of Motion (ROM), Mini Mental State Examination (MMSE), Scala Modificata Ashworth (MAS) e National Institutes of Health Stroke Scale (C-NIHSS);
- **funzionale** mediante l'indice di Barthel;
- **strumentale** mediante lo studio del passo (*Gait Analysis*);
- **biologico** mediante il dosaggio di fattori di crescita neuronali (neurotrofine; Brain Derived Neurotrophic Factor).



Installazione del laboratorio di *Gait Analysis* presso il First Teaching Hospital della Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

Lo studio ha confermato come le *bian zheng* (sindromi) cinesi si differenzino in maniera sostanziale dalle diagnosi della medicina occidentale e che uno dei problemi della ricerca sulla MTC sia proprio quello della traduzione dei quadri sindromici occidentali nelle sindromi cinesi. Nella MTC, infatti, lo stesso segno patologico può essere espressione di diverse sindromi cinesi, a cui corrisponde per ognuna un diverso trattamento. Al tempo stesso, i risultati dello studio sottolineano l'utilità e il valore della *Gait Analysis* nell'esame del processo riabilitativo: fornire una valutazione quantitativa degli interventi riabilitativi post-ictus, non ottenibile dall'osservazione clinica o per mezzo di registrazioni video, può rappresentare un valido strumento da utilizzare negli studi di valutazione dell'efficacia della MTC per la riabilitazione post-ictus.

Controllo di qualità dei laboratori della TUTCM

Le attività relative al controllo di qualità dei laboratori si sono avvalse delle competenze tecniche del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Firenze, diretto dal Prof. Francesco Vincieri. Si sono inizialmente identificate due macro-aree di indagine e studio:

- revisione delle procedure di controllo di qualità presso i laboratori della TUTCM secondo le normative comunitarie;
- controllo di qualità su medicinali selezionati della MTC secondo le normative comunitarie.

La revisione delle procedure di controllo di qualità presso i laboratori della TUTCM è stata effettuata a partire dalla documentazione fornita dalla TUTCM per il controllo di qualità dei laboratori, ai fini di un confronto con le normative comunitarie.

Il controllo di qualità su medicinali selezionati della MTC è stato effettuato a partire dall'identificazione dei prodotti da sottoporre a controllo. La scelta definitiva si è concentrata sulle frazioni acquose e liposolubili di radici di Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bge) e sull'estratto di radici di Sanqi (*Panax notoginseng*), droghe vegetali utilizzate, rispettivamente, la prima nella prevenzione e cura di malattie del sistema cardiovascolare (epatiti, cirrosi, danni renali cronici, dismenorrea) e la seconda contro malat- ▶



Acquisizione di dati per la Gait Analysis

tie cardiovascolari, infiammazioni e traumi vari. La TUTCM ha poi fornito la documentazione relativa al controllo e alla standardizzazione dei prodotti selezionati. I campioni dei prodotti sono stati consegnati al Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e da questo analizzati.

Il controllo e il confronto con le diverse e più restrittive normative vigenti in Europa ha evidenziato molteplici differenze. Tra le principali si menziona, sulla base delle normative comunitarie, la necessità di:

- effettuare singolarmente la caratterizzazione e il controllo di qualità su ciascuno degli estratti presenti nel prodotto finito, non solo su alcuni di essi come invece è previsto dalla Farmacopea Cinese;
- effettuare la caratterizzazione completa e il controllo quali-quantitativo del prodotto finito;
- descrivere dettagliatamente tutta la procedura estrattiva impiegata per ottenere ciascuno degli estratti costituenti il prodotto finito, indicando miscele solventi impiegate e loro volumi, modalità e tempi di estrazione, apparecchiature utilizzate, ecc.;
- descrivere tutti i dati relativi agli eccipienti, sia degli estratti sia del prodotto finito (categoria e quantità), che eventualmente sono stati aggiunti.

Il controllo dei campioni di Danshen e Sanqi forniti dalla TUTCM non ha evidenziato difformità rispetto alla letteratura scientifica e a quanto dichiarato nella rispettiva documentazione consegnata.

Osservazioni

Una considerevole proporzione della popolazione europea, compresa tra il 16% in Italia e il 49% in Francia, ricorre a terapie non convenzionali, tra cui la MTC (3). Tuttavia, l'evidenza scientifica necessaria per avallare la pratica clinica della MTC è difficilmente ottenibile, soprattutto per caratteristiche intrinseche, come ad esempio l'uso di trattamenti complessi e individualizzati e la mancanza di standardizzazione.

Il Progetto ha consentito una proficua collaborazione, un confronto e uno scambio di idee tra le istituzioni coinvolte.

A fronte di un considerevole impegno nel disegno e nella conduzione di studi sulla MTC, il Progetto ha evidenziato la necessità di potenziare il rigore metodologico degli studi condotti: gli studi e la documentazione esaminati risultano spesso non rispondenti ai requisiti di validità scientifica richiesti dalla letteratura internazionale e dalle normative europee.

È importante, tuttavia, ricordare che la MTC si basa su un paradigma che differisce da quello della medicina occidentale e della biomedicina moderna. L'approccio olistico e individualizzato alla cura della persona necessita lo sviluppo di adeguati strumenti di valutazione e di studi clinici randomizzati che siano in grado di cogliere le peculiarità dell'approccio tradizionale cinese e di conciliare il divario tra i due paradigmi. ■

Riferimenti bibliografici

1. The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2.6. UK: The Cochrane Collaboration 2006:79-86.
2. Zhang J, Menniti-Ippolito F, Xiumei G, et al. Complex traditional chinese medicine for poststroke motor dysfunction. A systematic review. *Stroke* 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/STROKEAHA.109.555227v1>
3. Giarelli G. La domanda di medicine non convenzionali in Italia: profili di prevalenza e modalità di utilizzo. In: Giarelli G, Roberti di Sarsina P, Silvestrini B. (Ed.). *Le medicine non convenzionali In Italia*. Milano: Franco Angeli; 2007. p. 58.