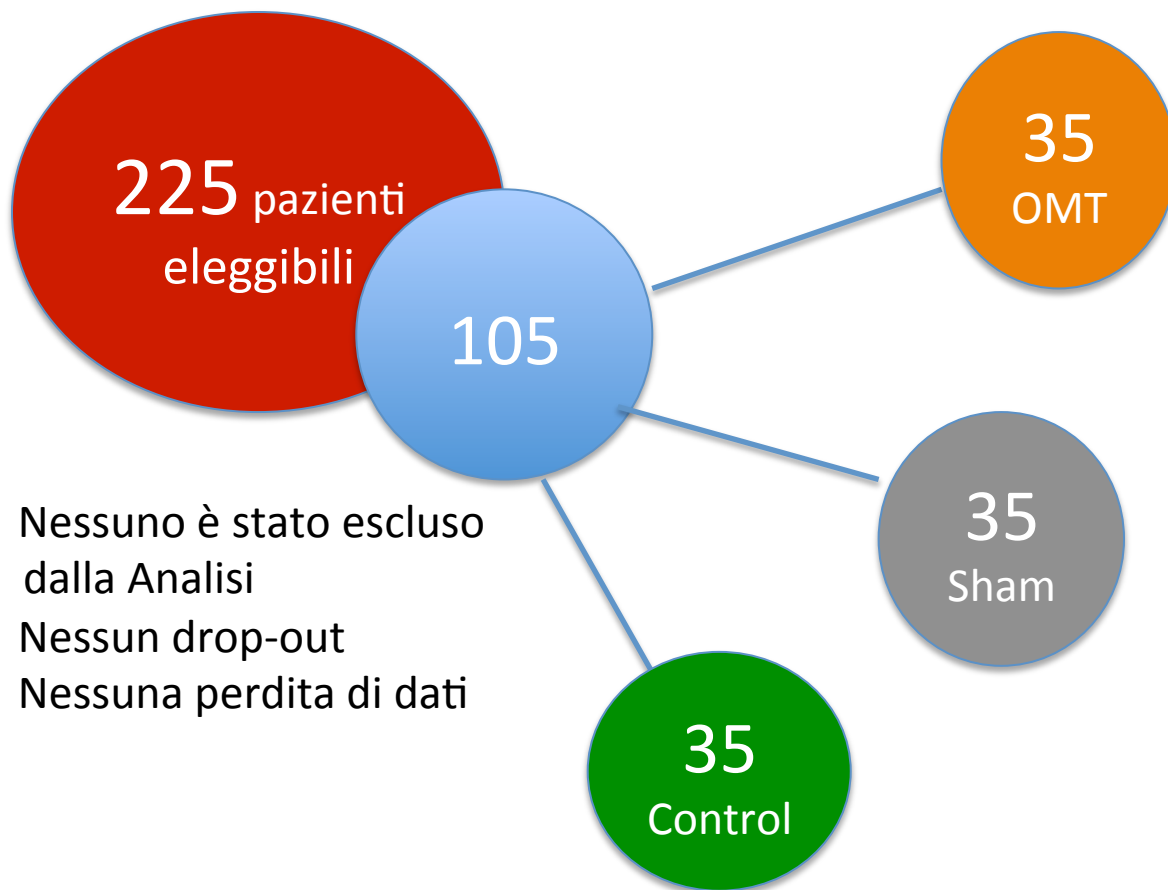


L'EFFICACIA DELL'OSTEOPATIA NEL TRATTAMENTO DELLE EMICRANIE CRONICHE

STUDIO RANDOMIZZATO E
CONTROLLATO A 3 BRACCI

Francesco Cerritelli MS, DO , Liana Ginevri DO , Gabriella Messi DO , Emanuele Caprari DO,
Marcello Di Vincenzo DO, Cinzia Renzetti MD, DO, Vincenzo Cozzolino MD, DO, Gina Barlafante MD, DO,
Nicoletta Foschi MD, Leandro Provinciali MD

Il più importante studio sperimentale O.M.T. mai condotto sulle emicranie croniche



Reparto di
Neurologia degli
Ospedali Riuniti
di Ancona

Periodo:

Marzo 2010

Novembre 2011

- Nessuno è stato escluso dalla Analisi
- Nessun drop-out
- Nessuna perdita di dati

Punti Forti dello Studio

- Il grande numero di pazienti coinvolti
- L'accuratezza della randomizzazione
- L'attenzione nel mascheramento sia della provenienza dei dati per il neurologo sia per i pazienti del trattamento ricevuto.
- L'accuratezza nella registrazione dei dati
- Alti livelli di aderenza clinica dei pazienti ai trattamenti
- Interpretazione clinica dei risultati
- L'adeguato mascheramento dei trattamenti placebo accompagnata da assenza di reclami da parte dei pazienti di questo gruppo.

Per questi motivi

Ha ottenuto la
pubblicazione su:

Complementary Therapies in Medicine

Numero di aprile 2015.



Volume 23, Issue 2, April 2015

ISSN 0965-2299

Complementary Therapies in Medicine

EDITORIAL

Harvesting the benefits of clinical case reports: How to separate the chaff from the wheat?

ORIGINAL RESEARCH

Towards improving the reporting quality of clinical case reports in complementary medicine: Assessing and illustrating the need for guideline development

Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial

Evaluation of plant based formulation on adolescent obesity and its associated bio-markers: A randomized, double blind, placebo controlled study

Clinical efficacy of the co-administration of Turmeric and Black seeds (Kalongi) in metabolic syndrome – A double blind randomized controlled trial – TAK-MetS trial

Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: A randomized control study

Measuring expectations of benefit from treatment in acupuncture trials: A systematic review

A randomized controlled trial of auricular acupressure in heart rate variability and quality of life for hypertension

Effects of dance on motor functions, cognitive functions, and mental symptoms of Parkinson's disease: A quasi-randomized pilot trial

Effects of *Ginkgo biloba* extract on cerebral oxygen and glucose metabolism in elderly patients with pre-existing cerebral ischemia

Efficacy of adjuvant Chinese herbal formula treatment for chronic tinnitus: A retrospective observational study

Effects of symptoms and complementary and alternative medicine use on the yang deficiency pattern among breast cancer patients receiving chemotherapy

Communication of professional literature amongst European Acupuncturists affiliated to the ETCMA (European Traditional Chinese Medicine Association)

Explorative survey amongst Traditional Chinese Medicine practitioners in Europe

A case of chemotherapy-induced congestive heart failure successfully treated with Chinese herbal medicine

Student identification of the need for complementary medicine education in Australian medical curricula: A constructivist grounded theory approach

REVIEWS

Traditional herbal medicine for cancer pain: A systematic review and meta-analysis

Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus: A systematic review

Oral Chinese herbal medicine for kidney nourishment in Alzheimer's disease: A systematic review of the effect on MMSE index measures and safety

Wen Dan Decoction for hemorrhagic stroke and ischemic stroke

The Journal for Integrated Health

Materiali e metodi

- **Scopo:**

Quantificare l'efficacia dell'O.M.T. in un campione di persone affette da emicrania cronica

- **Indicatori:**

a) **Variazione del punteggio dell'HIT- 6**

b) **Variazione della frequenza dell'emicrania in un mese;**

c) **Variazione dell'intensità del dolore (V.A.S.);**

d) **Variazione dell'assunzione dei farmaci;**

e) **Disabilità funzionale.**

Il questionario dell'HIT-6

Istruzioni: Per favore completate mettendo un circoletto su una delle risposte per ogni domanda.

- 1) Quando ha il mal di testa quanto spesso il dolore è molto forte? mai raramente qualche volta molto spesso
sempre
- 2) Quanto spesso il mal di testa limita la sua abilità di fare le tue attività quotidiane includendo le pulizie di casa, il lavoro, la scuola, o le attività sociali? mai raramente qualche volta molto spesso sempre
- 3) Quando lei ha il mal di testa, quanto spesso vorrebbe andare a riposare a letto? mai raramente
qualche volta molto spesso sempre
- 4) Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso lei si è sentita così stanca da non poter lavorare o compiere le attività della vita quotidiana a causa del suo mal di testa? mai raramente qualche volta molto spesso sempre
- 5) Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso lei si è sentito depresso o irritato a causa del suo mal di testa?
mai raramente qualche volta molto spesso sempre
- 6) Nelle ultime 4 settimane quanto spesso l'aver avuto mal di testa ha limitato la sua capacità di concentrazione sul lavoro o sulle attività giornaliere? mai raramente qualche volta molto spesso sempre

Punteggi : ogni volta che si risponde mai (6 punti); ogni volta che si risponde raramente (8 punti);
ogni volta che si risponde qualche volta (10 punti); ogni volta che si risponde molto spesso (11punti);
ogni volta che si risponde molto spesso (13 punti)

Popolazione dello studio

Eleggibilità :

- Diagnosi di emicrania cronica (secondo i criteri ICHD-II);
- 15 o più giorni di emicrania al mese da più di 3 mesi ed in assenza di abuso di farmaci e non secondaria ad altre malattie;
- Pazienti con dolore refrattario ai farmaci di prevenzione;
- Presenza dell'emicrania da più di un anno;
- Aver già terminato la cura farmacologica profilattica per la fase acuta dell'emicrania almeno da 4 settimane prima dell'arruolamento nello studio;
- Eemicranie di qualsiasi grado di intensità (scala 0-10) per 15 giorni ogni 4 settimane;
- Età compresa tra i 18 ed i 60 anni di ambedue i sessi.

Esclusione:

- Pazienti con forme secondarie di emicrania
- Malattie croniche
- Disordini Psichiatrici
- Donne in età postmenopausale
- Individui al di sotto dei 18 anni
- Individui con più di 60 anni
- Sottoposti a psicoterapia o con storie di cura psicoterapica
- Con dipendenze gravi alle droghe o all'alcool
- Con turbe comportamentali che a giudizio del medico li rendesse non adatti allo studio
- In cura con altre medicine alternative utili al trattamento del dolore da emicrania (agopuntura, massaggio, biofeedback)
- Con precedenti esperienze di trattamenti osteopatici

Interventi

35

OMT

OMT + terapia farmacologica

35

Sham

SHAM + terapia farmacologica

35

Control

Solo terapia farmacologica

Gruppo O.M.T.

- Ha ricevuto oltre alla cura farmacologica convenzionale 8 trattamenti osteopatici in 24 settimane (intervalli crescenti).
- Sono state usate tecniche di rilascio miofasciale, BLT, BMT, e Cranio-Sacrale.
- Utilizzo di criteri T.A.R.T. per la diagnosi disfunzionale e conseguente trattamento.
- 6 osteopati certificati dal R.O.I., diplomati presso l'A.I.O.T., e con simili curricula di studi hanno erogato i trattamenti e raccolto i dati osteopatici
- Ogni osteopata è stato responsabile dello stesso paziente dal reclutamento fino alla fine del periodo di studio.
- Durata della seduta di 30 minuti

Gruppo Sham

- Ha ricevuto un trattamento Osteopatico placebo della durata di 30 minuti oltre alla cura farmacologica convenzionale.
- Sia la valutazione che il trattamento hanno imitato in maniera formalmente sovrapponibile la cura osteopatica (senza alcuna intenzione né diagnostica, né terapeutica).
- Utilizzo di contatto manuale leggero a paziente disteso sul lettino con approccio ad aree differenti per ogni seduta seguendo la scelta personale dell'operatore senza alcun protocollo di durata , area e tipologia di contatto definito in precedenza.
- Queste scelte si sono basate su un preciso rationale al fine di “mascherare” perfettamente il trattamento osteopatico vero.
- In aggiunta l'operatore distraeva se stesso sottraendo mnemonicamente il numero sette ad un numero di partenza casuale mentre lavorava in silenzio.
- 6 Osteopati certificati dal R.O.I. hanno eseguito questa terapia.
- Questo gruppo ha ricevuto alla fine dello studio 8 trattamenti reali extra.

Gruppo di controllo

- Diversamente ai soggetti che facevano parte del gruppo OMT e sham a questo gruppo è stato possibile aggiustare , cambiare ed ottimizzare il dosaggio della cura farmacologica come stabilito dal medico

Randomizzazione, mascheramento e doppio cieco

- Uso del software R per la randomizzazione in gruppi con rapporto 1:1:1 ad opera di un operatore esterno del centro di coordinamento C.O.M.E.
- Valutazioni cliniche (in cieco) dello stesso Neurologo a T0 e dopo 24 settimane a T1.
- Cieco dello staff dell'unità dipartimentale riguardo l'assegnamento dei pazienti ai vari gruppi.
- I soli operatori a conoscenza dell'assegnazione dei pazienti sono stati gli osteopati che hanno erogato OMT o Sham therapy.
- I dati clinici ed osteopatici sono stati raccolti usando un software ad-hoc.
- I dati ottenuti sono stati elaborati dallo statistico del centro di coordinamento.
- L'assegnazione in cieco dei gruppi è stata testata dal neurologo di riferimento mediante ricognizione a domanda singola posta telefonicamente alla fine del percorso.

Outcomes

- Cambiamento del punteggio HIT-6 (T0 - T1)
 - a) Punteggio HIT-6 totale
 - b) Differenziale tra T0 e T1 dell'HIT-6 score (< 2,3 Mid Value)
- Giorni al mese di emicrania
- Gravità del dolore (scala a 4 punti di Linkert: **0** nessun dolore; **1** dolore lieve; **2** dolore moderato; **3** dolore grave)
- Ammontare del numero delle volte in cui si è fatto ricorso a farmaci e e la disabilità funzionale (**0** lavorare normalmente, **1** capacità di lavoro lievemente compromessa, **2** capacità di lavoro moderatamente compromessa, **3** capacità lavorativa seriamente compromessa)
- Registrazione degli effetti collaterali dell'OMT.
- La registrazione della misurazione alla Baseline di 4 settimane.

Analisi statistica

- Metodo **Intention to treat**
- Per calcolare la numerosità campionaria si sono usati criteri di differenza di punteggio dell'HIT-6 di 5 punti tra gruppi e di 27 all'interno dei gruppi con una potenza del 90% ed un alfa uguale a 0,05.
- N= 35 è stato valutato come la grandezza campionaria necessaria per ogni gruppo.
- La valutazione dell'omogeneità della varianza è stata ottenuta mediante i tests tipo Brown-Forsythe-Leven.
- Intervallo di Confidenza pari al 95%
- Analisi bifattoriale ANOVA della Varianza (alfa level minore di 0.05) ed analisi Tukey post hoc applicata ad ogni differenza statistica derivata dalla ANOVA.
- L'analisi della covarianza ANCOVA è stata utilizzata per testare l'indipendenza dell'effetto dell'OMT sui risultati HIT-6 considerando le altre covariabili.
- I dati Ordinali (dolore, funzionalità e disabilità) sono stati analizzati utilizzando il test di Kruskal-Wallis ed il Friedman test.
- Il software statistico usato è stato il R (V. 2.15.2)

Risultati

- Anova ha mostrato una differenza staticamente significativa del **punteggio totale dell'HIT-6** tra i tre gruppi

$$F= 12,58, p < 0.001$$

l'analisi Tukey post-hoc indica che il gruppo OMT è statisticamente diverso dal gruppo di controllo (-8.74; -12.96, -4.52; $p < 0.001$) e dal gruppo sham (-6.62; - 10.85, -2.41; $p < 0,001$)

Variazione della differenza dell'HIT-6 pre e post trattamenti

- Anova ha dimostrato una differenza statisticamente rilevante tra i tre gruppi

$$F= 16.08, p<0.001$$

L'analisi Tukey post-hoc mostra che il gruppo OMT ha una riduzione significativa rispetto al gruppo di controllo (-8.40; -11.94, -4,86; $p<0.001$) e dal gruppo sham (-4.83; -8.36; -1,29; $p< 0.001$). Il gruppo sham paragonato al controllo non ha mostrato differenza significative (-3.12; -6.61, 0.32; $p< 0.001$)

- La analisi della Covarianza ANCOVA ha mostrato che il cambiamento del punteggio totale dell' HIT-6 è associato in maniera indipendente ad OMT [M=-9,07; 95% CI-12.54, -5.60; p< 0.001] da fattori come l'età ed il genere. Tendo in considerazione le variazioni HIT-6 a T0 ed a T1, l'OMT produce una differenza statisticamente significativa quando paragonata ad altri cofattori [-8.89; -11.87, -5.89; P<0,001]

Tavola del numero di emicranie al mese

F= 314,1, P<0,001.

Tukey post-hoc dimostra che
Il gruppo OMT diminuisce
significativamente la frequenza

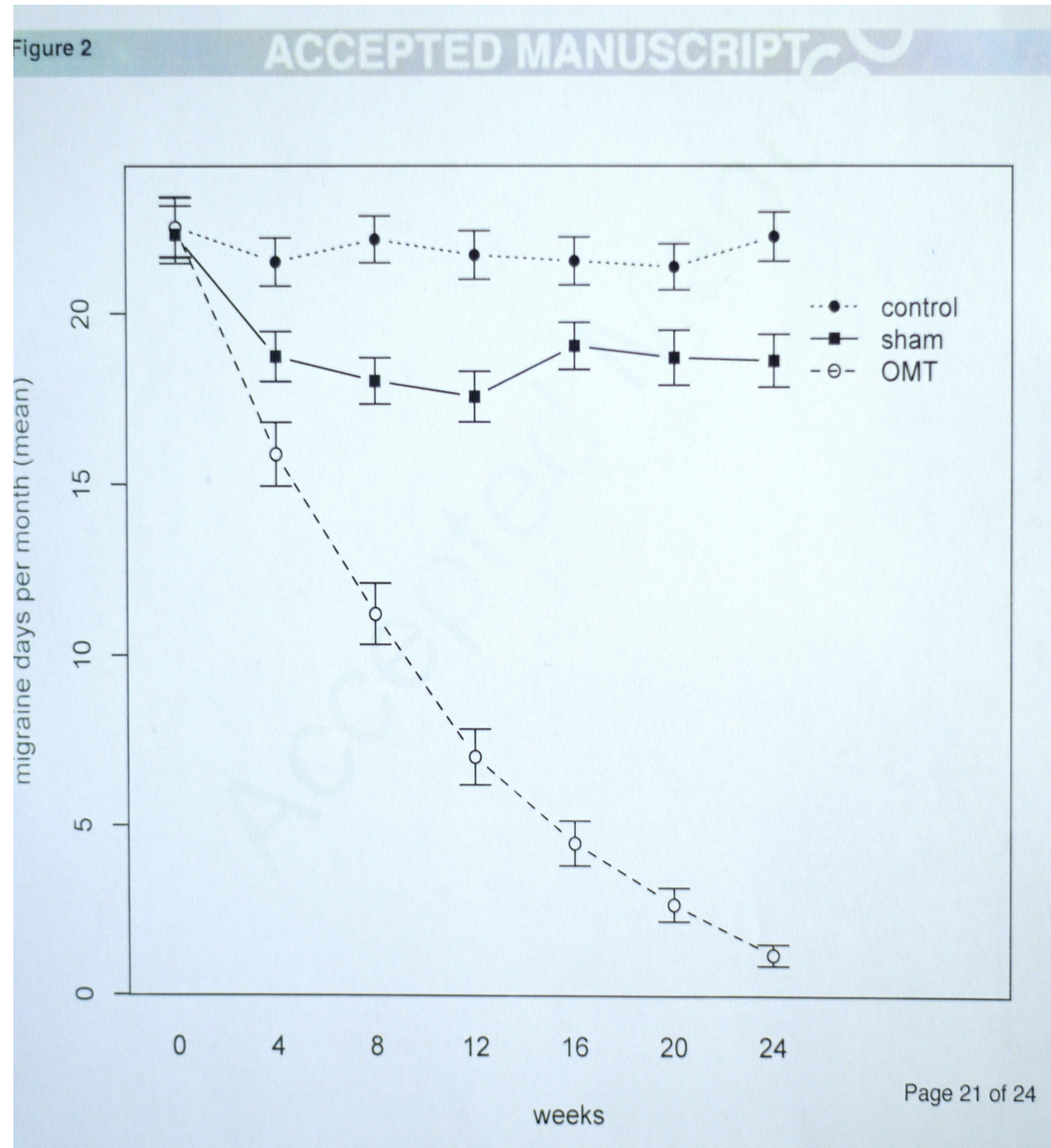
Delle emicranie

(OMT vs Control : M= -21.06;

CI -23.19, -18,92; P<0,001

OMT VS Sham: -17.43; -19.57,

-15.29; p<0,001)



Uso di farmaci

- L'OMT riduce significativamente il numero di soggetti che fa uso di farmaci (OMT n=7, Sham n=32 e Controllo n= 35) , $p < 0,001$) riducendo quindi il rischio relativo (OMT-sham : RR= 0.22, 0.11-0.40; OMT – Controllo : R.R. =0.20, 0.10-0,36).

Riduzione del dolore e del punteggio della disabilità

- L'intensità del dolore differiva in maniera significativa tra i gruppi, le comparazioni delle differenze ed il rischio relativo (OMT- Sham : RR =0.42, 0.24-0.68; OMT-Control: RR =0.31, 0.19-0.49)
- C'è stata una variazione significativa tra gruppi alla fine dello studio Il test di Bonferroni – Dunn dimostra differenze tra tutte le comparazioni ($p < 0,001$)

Discussione

- La risultanza principale è stata quella di aver verificato che l'OMT è efficace nella riduzione del Punteggio HIT-6 di circa 8 punti rispetto al gruppo di controllo e di 6 rispetto allo sham therapy.
- Il numero di attacchi di emicrania , uso di farmaci dolore e disabilità sono stati significativamente ridotti nel gruppo trattato con Omt.
- Se si prende in considerazione il MID value di Coyetaux (pari a 2,3) come Benchmark per l'interpretazione dei nostri risultati si può dire che l'OMT fornisce un significativo incremento della qualità della vita del paziente.
- Anche il gruppo placebo diminuisce significativamente il punteggio HIT-6 se comparato al gruppo con cure convenzionali.

Alcuni Limiti rilevati

- Non è stata effettuata alcuna randomizzazione degli Osteopati nell'allocazione presso i due gruppi.
- I dati giornalieri, le comorbidity e i possibili trattamenti concomitanti sono stati registrati in maniera autonoma dai pazienti e non verificati né registrati da un medico.
- Gli effetti collaterali sono stati registrati solo come una voce generale mentre sarebbe stato auspicabile una pianificazione più precisa di raccolta di questi dati.
- Non è stata pianificata né una raccolta di dati sistematica e neanche periodica della qualità e del tipo di trattamento sham che i pazienti hanno ricevuto.

Concordanze con la Letteratura Scientifica Osteopatica

- I risultati come riduzione del numero di giorni di emicrania per mese sono in accordo con quanto rilevato da studi Osteopatici precedenti (Voigt, Anderson, Jull) sebbene molto più importanti rispetto agli effetti clinici attesi.
- L'unico altro trial clinico condotto su persone affette da emicrania ha reclutato solo pazienti di genere femminile, ha escluso i soggetti cronici.

Mentre lo scopo di questo studio era proprio quello di arruolare una grande popolazione di pazienti con questa cronicità.

Voigt et al./ Us

5 trattamenti a cadenza bisettimanale	8 trattamenti intervallo crescente*
Periodo di 10 settimane	Periodo di 24 settimane
Qualsiasi tipo di tecnica	Solo tecniche indirette
questionario MIDAS	HIT- 6
Studio randomizzato a 2 bracci	Studio randomizzato a 3 bracci
Analisi statistica Univariata	Analisi statistica Multivariata

Ambedue gli studi hanno dimostrato una diminuzione del dolore,
Dei punteggi di disabilità ed aumento della qualità della vita.

Ipotesi di meccanismi di efficacia

- Ribilanciamento del SNA con conseguente riduzione delle sostanze proinfiammatorie.
- “Pain Matrix” dovuta alla sensitizzazione periferica e centrale in contemporanea a mancanza dei meccanismi di abitudine

Conclusioni

- Da questo ed altri studi emerge l'indicazione dell'efficacia dell'OMT nel trattamento delle emicranie in un'ottica di politica di Health Care
- La riduzione dell'uso di farmaci e l'ottimizzazione del management clinico del paziente con emicrania potrebbe essere preso in considerazione dagli Stakeholders e dalla classe politica in termini di miglioramento della salute pubblica e di miglioramento dei servizi.
- Per confermare queste risultanze sono auspicabili ulteriori studi per attribuire un valore alla pratica osteopatica in termine di riduzione dei costi, in termine di cambiamento della qualità della vita e della diminuzione delle disabilità e di riduzione in termini di assenteismo dal lavoro.

Sicuramente...

- uno studio sperimentale randomizzato e controllato ancora più grande e magari multicentrico che possa anche comparare i diversi tipi di terapia manuale potrebbe essere utile e necessario per la inferenza e la validazione di questi risultati

UN RINGRAZIAMENTO A...

- Tutti gli Osteopati che hanno collaborato
- Alla Dottoressa Nicoletta Foschi del reparto di Neurologia Degli Ospedali riuniti di Ancona
- Al Dottor Leandro Provinciali, Direttore del Dipartimento di Scienze Neurologiche Mediche e Chirurgiche dell'Azienda Ospedali Riuniti Ancona