



# SCUOLA DI MEDICINA OMEOPATICA DI VERONA

SEDE : Via B.Bacilieri, 1A - 37139 Verona - tel. 045.8905600 - fax 045.8901817 – e.mail info@omeopatia.org

[www.omeopatia.org](http://www.omeopatia.org)

*Tesi*

## “ RASSEGNA DEGLI STUDI CLINICI IN OMEOPATIA ”

CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI DISORDINI  
DEL SISTEMA IMMUNITARIO

dott. Giovanni Benato

*Relatore*

*Prof. Paolo Bellavite*

Anno Accademico 2005-2006

## INDICE

Indice.....	2
Sommario.....	3
Introduzione.....	4
Metodi.....	6
Infezioni delle vie aeree superiori e malattie otorinolaringoiatriche.....	9
Omeopatia individualizzata classica.....	9
Prescrizione fissa di basse-potenze.....	14
Formulazioni complesse.....	14
Revisioni sistematiche.....	17
Condizioni allergiche.....	17
Omeopatia individualizzata classica.....	21
Immunoterapia omeopatica.....	22
Prescrizione fissa di bassa potenza.....	26
Formulazioni complesse.....	27
Revisioni sistematiche.....	28
Malattie artro-reumatiche.....	29
Omeopatia individualizzata classica.....	32
Preparazioni complesse.....	34
Revisioni sistematiche.....	35
Discussione.....	35

## Sommario

Questo lavoro analizza la ricerca clinica effettuata negli scorsi tre decenni per valutare l'efficacia dell'omeopatia in condizioni cliniche derivanti da allergia respiratoria, comuni infezioni del tratto respiratorio superiore, patologie otorinolaringologiche, e malattie reumatiche. Complessivamente, l'evidenza dimostra che in alcune condizioni l'omeopatia offre riscontri significativi, per es.. *Galphimia Glauca* (a diluzione/potenza bassa) nell'oculorinite allergica, l'omeopatia classica (con prescrizione individualizzata) in otite o in fibromialgia, un complesso omeopatico a potenza media in sinusite, rinocongiuntivite ed artrite. In generale, una mancanza di evidenze conclusive deriva dal fatto che molti lavori attendono ancora conferma indipendente e dalla presenza di risultati contraddittori, come nel caso dell'immunoterapia omeopatica per l'allergia e dell'omeopatia classica per asma e infezioni del tratto respiratorio superiore. Non c'è inoltre consenso riguardo ai metodi per misurare l'efficacia dell'omeopatia ed i criteri utilizzati per valutare la letteratura. La maggior parte della ricerca iniziale basata sull'evidenza, specialmente nell'allergia, fu indirizzata alla domanda se le medicine omeopatiche usate in diluizioni alte sono placebo o possiedono effetti specifici, ma questa domanda spesso è stata equivocata ed è ancora materia di dibattito. In generale, siccome le medicine omeopatiche sono sicure e supportate da (poche) ricerche cliniche e pre-cliniche, la cura omeopatica può essere considerata una possibile opzione terapeutica nella regolazione dell'immunità e dell'infiammazione, quando le malattie non sono aggressive né progressive. Ulteriori e rigorosi studi clinici, che esaminano l'efficacia dell'omeopatia - eseguiti con metodi adatti senza alterare l'impostazione della cura – sono necessari per raccomandare l'applicazione dell'omeopatia in queste patologie .

## Introduzione

L'esperienza omeopatica e la letteratura sono state relegate ad un mondo indipendente, autosufficiente che nello stesso tempo è difficile da valutare secondo le categorie della medicina moderna. Questa situazione oggi è lentamente ma decisamente in cambiamento. La ricerca clinica omeopatica si è sviluppata negli ultimi venti anni con l'uso progressivamente maggiore di metodi moderni (sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, valutazioni statistiche e strumentali, test di laboratorio, raccolta computerizzata di sintomi).

Sono state pubblicate finora oltre duecento prove cliniche, concepite per verificare l'efficacia dei trattamenti omeopatici, molte delle quali (ma non tutte) hanno condotto a risultati positivi. Gli autori di una meta-analisi delle prove cliniche omeopatiche pubblicate fino al 1991 (1) scrissero che l'evidenza era "sufficiente per rendere l'omeopatia un trattamento degno di considerazione in casi particolari", anche se raccomandarono ulteriori studi, e di migliore qualità, prima di trarre conclusioni definitive. I risultati di un'altra meta-analisi (2) confermarono che la terapia omeopatica ha effetti significativi. Come nelle altre discipline mediche, il risultato statisticamente significativo in favore dell'omeopatia potrebbe essere raggiunto estrapolando tutti gli studi affidabili metodologicamente in un'area determinata, ma ciò accade raramente, perché gli approcci sperimentali o i medicinali usati sono troppo eterogenei per essere in grado di concludere che qualsiasi protocollo è efficace. Alcune rassegne documentano effetti clinicamente utili e differenze contro placebo (2) mentre altre non lo dimostrano (3), o la loro evidenza è "promettente" ma insufficiente per trarre conclusioni (4). Nell'insieme, anche se tali analisi rendono possibile escludere un "effetto placebo" generalizzato come unica spiegazione dei risultati ottenuti per mezzo dell'omeopatia, queste prove da alcuni autori (5) non sono state considerate sufficienti a dimostrare che il trattamento omeopatico è certamente efficace in specifiche malattie.

Recenti controversie sulla domanda se l'omeopatia è una risposta placebo (6) hanno mostrato che una risposta sicura a questo dilemma non è attualmente possibile, perché la valutazione dell'evidenza e l'inclusione o esclusione di lavori dalle meta-analisi, varia secondo criteri pre-selezionati che differiscono in revisioni diverse, una sorta di pregiudizio ("bias") dell'osservatore (7). C'è inoltre, una confusione notevole di che tipo di "omeopatia" sia da valutare (per es. uso di potenze alte o basse, complessi), e spesso le modalità diverse non sono distinte adeguatamente.

Lo scopo del presente lavoro non è di offrire una meta-analisi della letteratura omeopatica, né concentrarsi sulla questione del placebo, temi che sono stati riportati con risultati variabili da altri (1,2,8), ma offrire una veduta d'insieme della migliore letteratura omeopatica disponibile nel settore dell'immunoallergologia e delle malattie infiammatorie comuni. L'immunoallergologia rappresenta un ponte tra l'omeopatia e la medicina moderna (9) poiché è un campo dove è più facile applicare concetti come l'effetto di sostanze somministrate sulla base della logica del "simile" e la grande sensibilità dei sistemi viventi a modulazioni indotte da ultra-microdosi di sostanze naturali o endogene (10). Ci sono anche osservazioni preliminari ex-vivo di variazioni significative di cellule immunitarie in soggetti trattati con alte potenze di medicinali omeopatici (11).

Pazienti con malattie del sistema immunitario come allergie ed asma, o con suscettibilità ad infezioni ricorrenti, o con malattie infiammatorie e croniche del sistema muscoloscheletrico, spesso usano l'omeopatia come "medicina alternativa" (12), sperando di risolvere malattie che non sono guarite con medicine convenzionali o come una "cura complementare", sperando di ridurre il consumo di NSAIDS o altri steroidi che possono avere effetti avversi, per il sollievo dei sintomi e migliorare la qualità della vita. C'è purtroppo

insufficienza di raccomandazioni basate sull'evidenza dell'uso di rimedi omeopatici in queste condizioni.

La medicina basata sull'evidenza avrà un sempre maggior impatto nel campo della medicina complementare ed alternativa, ma la valutazione sistematica della ricerca dell'evidenza in omeopatia richiede metodi appropriati di valutazione (13). In questo campo nuovo e controverso, il rigore dei mezzi utilizzati per valutare sistematicamente la letteratura scientifica dovrebbe essere accompagnato sempre da un consenso sui protocolli clinici che meglio riflettono la modalità di cura, il tipo di follow-up e la rilevanza dei risultati. Altrimenti i risultati, invece di aiutare l'uso adeguato dell'evidenza nel prendere decisioni cliniche, diventano solamente la fonte di nuove controversie, specialmente se diffusi dai media, come è stato nella recente meta-analisi di Lancet che è stata inopportuna pubblicata con il titolo editoriale “*La fine dell'omeopatia*” (14).

La ricerca clinica sull'omeopatia è stata concentrata inizialmente sulla questione del placebo. Il primo trial clinico randomizzato (RCT) rilevante pubblicato su una rivista di grande importanza (Lancet) uscì nel 1986 col titolo “*l'omeopatia è una risposta placebo?*” (15) e venti anni più tardi una meta-analisi pubblicata in questo campo aveva significativamente il titolo “*sono gli effetti clinici dell'omeopatia effetti placebo?*” (figura 1)(6).

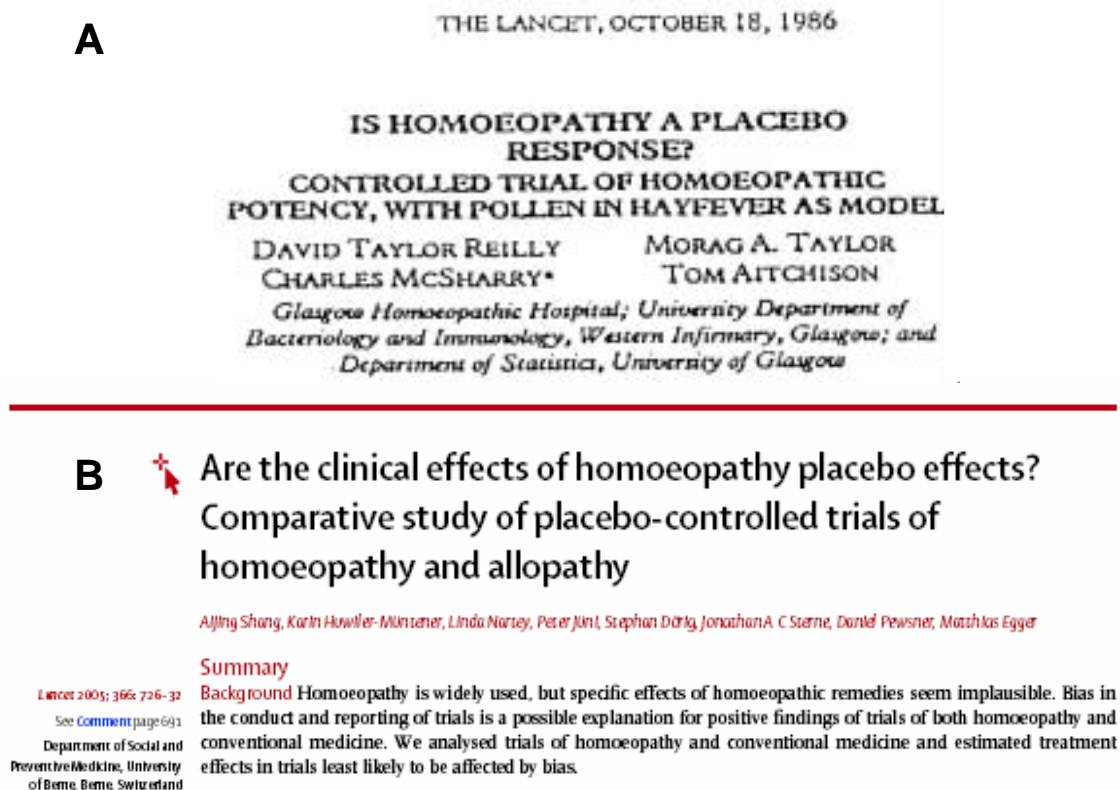


Figura 1. Titoli delle due pubblicazioni di Lancet. Riprodotte con autorizzazione da *Lancet* 1986; 2: 881-886 (A) e *Lancet* 2005; 366: 726-732 (B).

Questo fatto chiaramente indica che noi ancora non abbiamo una risposta condivisa da tutti, ma forse anche perché la domanda non è corretta, e questo è il caso di quelle medicine che contengono diluizioni basse, dosi ponderali, di principi attivi. Questa classe di medicinali

omeopatici in basse diluzioni per definizione non possono essere considerate come placebo inerti, ma la distinzione fu ignorata dalla famosa meta-analisi di Lancet (6) e del suo relativo editoriale (14).

Qui, noi abbiamo distinto le pubblicazioni in tre gruppi maggiori, ognuno dei quali contiene una base razionale per l'impiego di rimedi omeopatici:

- a) Un primo gruppo include patologie che consistono in una suscettibilità anomala alle infezioni che possono essere, almeno in parte, dovute all'inadeguatezza del sistema immunitario nel combattere l'aggressore estraneo.
- b) Il secondo gruppo include le patologie dovute a ipersensibilità del sistema immune, la più comune delle quali è l'ipersensibilità immediata o allergia, e le sue manifestazioni principali al livello del sistema respiratorio. Questa ipersensibilità è il risultato tipico di una sovrapproduzione di IgE e degranolazione di mast-cellule, quando gli specifici antigeni si combinano con l'anticorpo nei suoi siti locali.
- c) Il terzo gruppo include le condizioni croniche dovute a malattie reumatiche o le patologie auto-immuni in cui si osserva una risposta immune diretta contro auto-antigeni, provocando lesioni auto-mantenute in organi interni, pelle, muscoli ed articolazioni. In questo gruppo abbiamo incluso anche patologie infiammatorie come l'osteoartrite in cui il coinvolgimento del sistema immunitario è ancora dubbio.

Per ciascun gruppo di patologie, sono esposti in sub-capitoli separati i metodi e/o i medicinali omeopatici diversi utilizzati, vale a dire

- a) omeopatia individualizzata classica
- b) isoterapia
- c) specifiche medicine per ogni malattia o sintomo (approccio pluralistico o clinico)
- d) formulazioni complesse (usate particolarmente in omotossicologia).

## Metodi

Questa revisione riporta tutta la letteratura su soggetti umani disponibile nei campi considerati dal 1978 al 2006. La fonte principale di informazioni è stata la lettura corrente delle maggiori riviste di medicina complementare ed alternativa (CAM), lo screening della pubblicazione mensile dell'indice di medicina complementare (Biblioteca britannica), dei database del Consiglio Centrale per la ricerca in Omeopatia (CCRH, [www.ccrhindia.org/](http://www.ccrhindia.org/)) e del Servizio Hom-inform (Biblioteca Omeopatica britannica, <http://hominform.soutron.com/>), la letteratura di ricerca che usa Medline, CAM su PubMed ([www.nlm.nih.gov/nccam/camonpubmed.html](http://www.nlm.nih.gov/nccam/camonpubmed.html)), il Database di Cochrane per le Revisioni Sistematiche, ed infine i riferimenti incrociati tra articoli pubblicati. Abbiamo anche ricevuto direttamente alcuni articoli dagli Autori. Abbiamo controllato anche le revisioni sistematiche esistenti e le meta-analisi che riguardano prove di immunoallergologia. L'analisi include prove cliniche e controllate (con e senza randomizzazione), studi osservazionali e serie di casi. Sono incluse tutte le forme di intervento omeopatico .

Quando sono considerati interventi complementari e complessi, come agopuntura od omeopatia, non c'è in generale un consenso sul criterio di qualità per classificare i dati clinici secondo l'importanza, il rigore scientifico e l'affidabilità (16). Come noi discuteremo in seguito, i problemi sorgono specialmente riguardo al ruolo del doppio cieco, agli indici di follow-up particolarmente in casi cronici, ai marcatori di salute, agli obiettivi primari e secondari degli studi, in generale alla validità degli studi sperimentali rispetto agli studi

osservazionali. Perciò, per permettere una classificazione semi-quantitativa degli studi del trattamento omeopatico, abbiamo adottato i seguenti tre criteri.

- a) Abbiamo classificato le pubblicazioni secondo il tipo di studio, usando, con leggere modifiche, il sistema di classificazione che è stato sviluppato dall'Istituto Nazionale sul Cancro ( NCI ) per studi umani di medicina complementare ed alternativa in studi sul cancro (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-cam/HealthProfessional/page2>). Secondo questa classificazione, il risultato in ordine discendente di forza è riportato in Tabella 1. La modifica principale riguardo alla classificazione di NCI è che noi abbiamo incluso nel livello 1b anche gli studi di equivalenza randomizzati (non in cieco) e nel livello 2 gli studi di equivalenza non randomizzati. Questo tipo di studi ha importanza crescente nella letteratura omeopatica.
- b) Un secondo criterio che può aiutare nel valutare ogni articolo, è il tipo di pubblicazione da noi valutata secondo una classificazione dove gli articoli principali sono quelli pubblicati nella principale letteratura medica “convenzionale” e l'ultimo livello è offerto da pubblicazioni in libri o relazioni di conferenze (Tabella 2). Sono state escluse le comunicazioni che riportano singoli casi od opinioni di esperti. Anche se questo ordine potrebbe essere discutibile per varie ragioni (specialmente riguardo alla differenza tra riviste convenzionali e riviste di medicina complementare/alternativa), noi crediamo che può facilitare il lettore nel giudicare il grado dell'evidenza fornito da ogni studio.
- c) Infine, nella discussione è presentata una sintesi dell'evidenza riguardo l'efficacia degli approcci terapeutici considerati in questa revisione. Qui la classificazione degli approcci terapeutici secondo il grado di evidenza è in 6 livelli, analogamente a quelli che sono stati sviluppati dal *Natural Standard*, una collaborazione di ricerca internazionale che aggrega e sintetizza dati su terapie complementari ed alternative (<http://www.naturalstandard.com/index.asp>). Un sommario di questi criteri è riportato in Tabella 3.

<b>Tabella 1. Classificazione degli studi clinici in omeopatia</b>	
<b>Livello di evidenza</b>	<b>Tipo di studio</b>
1a	Prove cliniche in doppio-cieco randomizzate
1b	Prove cliniche non in cieco, randomizzate, incluse quelle che confrontano omeopatia con terapie convenzionali come controllo (studi di equivalenza)
2	Prove cliniche non in cieco, non-randomizzate ma con gruppo di controllo, incluse quelle che confrontano omeopatia con terapia convenzionale (studi di equivalenza)
3	Studi prospettici osservazionali, senza gruppo di controllo
4	Studi retrospettivi di casi in serie

<b>Tabella 2. Classificazione di pubblicazioni secondo il tipo</b>	
<b>Classe</b>	<b>Tipo di pubblicazione</b>
1a	Rivista di medicina convenzionale, dotata di comitato di revisori, recensita nelle banche-dati internazionali
1b	Rivista di medicina complementare, dotata di comitato di revisori, recensita nelle banche-dati internazionali
2	Rivista non recensita
3	Libro o capitolo di libro, relazione di conferenza

<b>Tabella3. Livelli di evidenza di efficacia terapeutica secondo Natural Standard (vedi Metodi)</b>	
<b>Livello di Evidenza</b>	<b>Criteri</b>
A (Evidenza Scientifica Forte)	Evidenza statisticamente significativa di beneficio da >2 prove randomizzate ben condotte (RCT), o evidenza da una propriamente condotta RCT e una metaanalisi propriamente condotta.
B (Evidenza Scientifica Buona)	Evidenza statisticamente significativa di beneficio da 1-2 prove randomizzate, o evidenza di beneficio da >1 meta-analisi propriamente condotta e evidenza di beneficio da >1 prove osservazionali.
C (Evidenza non chiara o contrastante evidenza scientifica)	Evidenza di beneficio da >1 piccolo RCT senza adeguata qualità, potenza, significatività statistica, o evidenza contrastante da molteplici RCT, senza una chiara maggioranza di prove propriamente condotte che mostrino evidenza di beneficio o inefficacia.
D (Evidenza scientifica debolmente negativa)	Evidenza statisticamente significativa di risultati negativi (scarsa evidenza di beneficio) da prove osservazionali non randomizzate.
E (Evidenza scientifica fortemente negativa)	Evidenza negativa statisticamente significativa (evidenza di mancanza di beneficio) da >1prove adeguatamente randomizzate e di alta qualità.
F (Mancanza di evidenze adeguate)	Incapacità di valutare l'efficacia, dovuta a dati inadeguati e non valutabili. Ciò non equivale a evidenza negativa.



## **Infezioni delle vie aeree superiori e malattie otorinolaringoiatriche**

La ricerca omeopatica nel campo otorinolaringoiatrico include studi su rinite acuta e cronica, otite media, sinusite, tonsillite. Qui vengono considerate le malattie di origine infettiva, mentre le malattie allergiche sono considerate nella prossima sezione. I vari gruppi di ricercatori omeopatici hanno lavorato su queste malattie, che sono molto frequenti nella popolazione generale, con spesso (ma non sempre) risultati positivi. L'uso non necessario di antibiotici nel trattamento iniziale di otite media acuta e infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI) è messo attualmente in dubbio. L'omeopatia è usata storicamente per trattare queste malattie, ed è interessante vedere se ci sono prove metodologicamente affidabili per stabilire se un trattamento omeopatico può avere effetti positivi.

Qui riportiamo anche uno studio attinente la stomatite post-chemioterapica che è provocata sia da danno diretto della mucosa che da infezioni dovute a immunocompromissione. Abbiamo omissis le prove sull'influenza sia per lo spazio limitato di questo studio sia per l'esistenza di recenti revisioni sistematiche che riguardano il tema (17).

Un sommario di questi studi in ordine cronologico è riportato in tabella 4 ed un breve profilo di ogni protocollo coi risultati principali delle strategie omeopatiche diverse è dato come segue.

### ***Omeopatia individualizzata classica***

De Lange e al. (18) eseguirono uno studio in doppio cieco, randomizzato in cui valutarono la frequenza, la durata e la gravità di rinite, faringite e tonsillite in un gruppo di bambini. La prescrizione omeopatica incluse "rimedi costituzionali" per scopi preventivi e rimedi per il trattamento di fasi acute. La terapia annuale fu aggiustata su base individuale continuamente, ed i dati furono raccolti per mezzo di agende tenute dai genitori e dai medici. I risultati mostrarono che la terapia omeopatica era leggermente ma non significativamente migliore del placebo: il numero medio di episodi infettivi era 7.9/anno nel gruppo trattato e 8.4/anno nel gruppo di controllo. I bambini nel gruppo attivo sperimentarono episodi che erano generalmente più corti e meno severi, ed erano liberi da malattia nel 53% dei giorni (rispetto al 49% nel gruppo di placebo); la percentuale di bambini che non richiesero antibiotici era 62% vs. 49% in omeopatia e in terapia convenzionale rispettivamente. Adenoidectomia fu compiuta nel 16% dei soggetti trattati contro il 21% dei controlli. I risultati di un questionario riguardo al benessere globale dei bambini mostrarono una leggera preferenza per il trattamento omeopatico (4.81 vs. 4.17 punti). Gli autori conclusero che le differenze tra i due trattamenti erano interessanti ma piccole; la ragione principale per la mancanza di significatività statistica era che durante l'anno di osservazione fu osservato in ambo i gruppi un miglioramento considerevole, cosa che può aver mascherato un piccolo effetto specifico del trattamento omeopatico.

Questo lavoro fu criticato da esperti omeopati clinici (19) e metodologisti (20) argomentando che in questo studio l'omeopatia doveva provare benefici supplementari alla terapia convenzionale. Se l'omeopatia fosse efficace, i bambini di controllo (senza omeopatia) avrebbero bisogno di un trattamento con più antibiotici e tonsillectomia, e questo fu il caso; tale eccedenza delle terapie convenzionali avrebbe potuto creare risultati falsamente negativi.

**TABELLA 4. Studi clinici omeopatici di infezioni delle vie respiratorie superiori e malattie di orecchie-naso-gola.**

Referenza e anno	Condizione (diagnosi)	Studio tipo	Publ. classif.	Studio gruppo	Trattamenti	Esiti	Risultati chiave
Gassinger 1981 (21)	Rinite Acuta	1b	1b	53	<i>Eupatorium perfoliatum</i> 2x vs. aspirina	Livello di gravità dei sintomi	Equivalenza tra omeopatia e allopatia
Lecoq 1985 (22)	Infezioni del tratto respiratorio alto	1a	2	60	Complesso omeopatico L52 vs. placebo	Livello di gravità dei sintomi	I pazienti stimarono più sollievo nel gruppo verum
Bordes 1986 (23)	Tosse	1a	2	60	Bassa-diluizione (3c) complesso omeopatico in sciroppo ( <i>Drosera</i> ) vs. placebo	Sintomi	Diminuzione dei sintomi 20/30 pazienti trattati, contro solo 8/30 nel gruppo placebo .
Maiwald 1988 (24)	Rinite acuta	1b	1b	170	Complesso omeopatico <i>Grippheel</i> vs. aspirina	Livello di gravità dei sintomi	Equivalenza tra omeopatia e allopatia
Sprenger 1989 (25)	Rinite acuta e cronica	3	2	65	Formulazione omeopatica complessa a bassa diluizione <i>Euphorbium compositum</i> , spray nasale	Giudizio dei medici sulla terapia	Positiva in 83% dei casi (non controllato)
Wiesenauer 1989 (26)	Sinusite	1a	2	152	Bassa-diluizione (3x-4x) complesso omeopatico <i>Luffa</i> , <i>Cinnabaris</i> , <i>Kalium bichromicum</i> vs. placebo	Sintomi e valutazione globale	Nessun effetto su placebo
Zenner 1990 (27)	Faringite e tonsillite	3	2	594	Bassa-diluizione (3x-4x) complesso omeopatico <i>Lymphomyosot gocce</i>	Valutazione globale, semi-quantitativa	Miglioramento in >90% dei casi (non-controllato)
Connert 1991 (28)	Rinite e ostruzione nasale	3	2	26	<i>Euphorbium compositum</i>	Sintomi, rinomanometria	Calo dei sintomi in molti pazienti (non-controllato)
Weiser 1994 (29)	Sinusite Cronica	1a	2	155	<i>Euphorbium compositum</i> vs. placebo	Sintomi soggettivi e tests funzionali	21.1% miglioramento nel gruppo verum , 14.4% nel gruppo placebo . Nessun cambio nei tests.
Heilmann, 1994 (30)	Raffreddore comune e influenza	1a	2	102	<i>Engystol-N</i> vs. placebo, i.v. iniezione	Frequenza e sintomi	Nessun cambio di frequenza degli attacchi, calo dei sintomi e loro durata
De Lange 1994 (31)	Faringite, tonsillite	1a	1a	170 bambini	Individualizzato vs. placebo	Frequenza, durata e severità degli episodi di rinite, faringite	Piccolo effetto, non significativo, in favore dell'omeopatia vs. placebo
Friese 1997 (32)	Otite media	2	1a	131 bambini	Individualizzati contro allopatia	Durata del dolore e terapia	Omeopatia leggermete migliore della terapia convenzionale

Tavola4 (seconda di due parti)

Kruse 1998 (33)	Otite media in bambini	2	3	126	Individualizzati contro allopatia	Durata del dolore e terapia	Efficacia equivalente
Wiesenauer 1998 (34)	Tonsillite acuta	3	1b	107	Complesso omeopatico a bassa diluizione di <i>Phytolacca americana</i> , <i>Guajacum officinale</i> , <i>Capsicum annuum</i>	Sintomi soggettivi e oggettivi	Diminuzione dei sintomi in molti pazienti (non controllato)
Adler 1999 (35)	Sinusite acuta	3	1a	119	Complesso omeopatico <i>Sinusitis PMD</i>	Sintomi	Tendenza al positivo (non controllato)
Frei 2001 (36)	Acuta otite media	3	1b	230 bambini	Individualizzato	Dolore	Miglioramento in 39% dei pazienti dopo 6 h, un altro 33% dopo 12 h (non controllato)
Riley 2001 (37)	Malattie del tratto respiratorio o malattie dell'orecchio	2	1b	456	Omeopatia Individualizzata vs. allopatia	Guarigione o maggior miglioramento dopo 14 giorni di trattamento, effetti avversi	Miglioramento in 82.6% di pazienti omeopatici, 68% di allopatici
Jacob 2001 (38)	Acuta otite media	1a	1a	75 bambini	Individualizzato vs. placebo	Fallimento del trattamento e livello dei sintomi	Pochi fallimenti in gruppo verum , non significativo; piccolo e significativo calo dei sintomi in verum gruppo
Oberbaum 2001 (39)	Chemioterapia-associata stomatite	1a	1a	32 bambini	Complesso omeopatico <i>Traumeel-S</i> vs. placebo.	Sviluppo della stomatite e livelli	Poche stomatiti in verum group
Rabe 2004 (40)	Infezioni leggere del tratto respiratorio superiore	2	1a	485	Complesso omeopatico <i>Grippheel</i> vs. NSAIDS	Sintomi	Equivalenza tra omeopatia e allopatia
Ammerschlagger 2005 (41)	Rinite e sinusite	2	1b	739	Complesso omeopatico a bassa diluizione formulazione <i>Euphorbium compositum</i> , nasale spray vs. xylometazoline	Sintomi e tollerabilità	Efficacia Equivalente
Steinsbekk 2005A (42)	Infezioni del tratto respiratorio superiore	1b	1b	169 bambini	Individualizzato vs. non trattato	Livello dei sintomi	Diminuzione dei giorni con sintomi in gruppo omeopatico
Steinsbekk 2005B (43)	Infezioni del tratto respiratorio superiore	1a	1a	251 bambini	Individualizzato, scelto dai genitori, vs. placebo	Prevenzione di nuovi episodi	Nessuna efficacia dell'omeopatia sul placebo
Trichard 2005 (44)	Acuta rinofaringite	4	1b	499 bambini	Strategia omeopatica vs. allopatrica strategia (e.g. antibiotici).	Numero di episodi, qualità di vita, costi	Vari indici significativamente in favour della strategia omeopatica, costi medici più bassi (non controllato)

Un altro lavoro di omeopatia classica in questo campo è quello di Friese ed al. (32) riportarono uno studio aperto che comparava i risultati ottenuti nell'otite media in bambini, trattati usando due approcci medici diversi. Loro compararono rimedi omeopatici unitari e classici (*Aconitum*, *Apis mel.*, *Belladonna*, *Lachesis*, *Pulsatilla*, *Silicea*, *Lycopodium*, *Chamomilla* e *Capsicum*) prescritti dopo una repertorizzazione individuale del caso, con terapia convenzionale basata su antibiotici, mucolitici ed antifebbrili in un gruppo di bambini. La durata del dolore era due giorni nel gruppo omeopatico e tre giorni nel gruppo della terapia convenzionale e la durata della terapia era rispettivamente quattro e dieci giorni. La differenza era statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ), ma si dovrebbe notare che la durata della terapia antibiotica per queste condizioni non può essere più corta di una settimana, così questo paragone non può riflettere la reale superiorità dell'omeopatia. Ricadute furono osservate rispettivamente nel 29.3% e nel 43.5% dei soggetti, con un numero medio di ricadute di 0.41 vs. 0.70 ( $p=0.39$ ). In breve, questo studio pragmatico che comparò omeopatia con terapia convenzionale indica che i risultati erano simili, ma con un trend in favore del primo tipo di terapia.

In uno studio aperto, multicentrico e prospettico, Kruse (33) valutò un gruppo di bambini con otite media per sei settimane, controllando i risultati contro la terapia convenzionale. Il gruppo omeopatico fu trattato con i rimedi singoli come *Aconitum* 30x, *Apis* 6x, *Belladonna* 30x, *Capsicum* 6x, *Chamomilla* 3x, *Lachesis* 12x e altri rimedi; il gruppo di riferimento fu trattato con antibiotici (amoxicillina, eritromicina ecc.), secretolitici (ambroxol, acetilcisteina), antifebbrili (paracetamolo, ecc.) e simpaticomimetici come spray nasale. Nel gruppo omeopatico, 70.7% dei bambini che completarono lo studio non sperimentarono nessuna ricaduta; nel gruppo allopatico, 64% dei bambini completarono lo studio rimanendo liberi da ricaduta (n.s.). La durata media del dolore nei due gruppi era rispettivamente tre giorni e quattro giorni (n.s.). Anche questo studio suggerì, perciò, un'efficacia simile dei trattamenti omeopatici e convenzionali, con un trend positivo in favore dei primi.

Lo scopo dello studio osservazionale di Frei e Thurneysen (36) era scoprire quanti bambini con otite acuta media sono sollevati dal dolore con trattamento omeopatico ed individualizzato. Un gruppo di bambini con questa condizione ricevette una prima medicina omeopatica individualizzata nell'ambulatorio pediatrico. Se la riduzione del dolore non era sufficiente dopo 6 h, veniva somministrata una seconda (diversa) medicina omeopatica. Dopo ulteriori 6 ore, i bambini che non avevano raggiunto il controllo del dolore iniziavano gli antibiotici. Il controllo del dolore fu raggiunto nel 39% dei pazienti dopo 6 h, un altro 33% dopo 12 h. Comparando i loro risultati coi dati della letteratura, gli autori affermarono che la percentuale di risoluzione è 2.4 volte più veloce che nei casi non trattati. I sei rimedi più frequentemente prescritti erano *Pulsatilla*, *Belladonna*, *sulphur*, *phosphorus*, *Calcium Carbonicum*, *Lycopodium*.

Un interessante studio, multicentrico, prospettico ed osservazionale, comparò l'efficacia dell'omeopatia con la medicina convenzionale (37). Trenta medici convenzionali in sei cliniche in quattro paesi seguirono una serie di pazienti con almeno una delle seguenti tre problematiche: patologie del tratto respiratorio superiore incluso allergie; patologie del tratto respiratorio inferiore incluso allergie, patologie dell'orecchio. Furono analizzate 456 visite di pazienti: 281 ricevettero omeopatia, 175 medicina convenzionale. La risposta al trattamento (guarigione o un miglioramento notevole dopo 14 giorni di trattamento) era 82.6% fra i pazienti che hanno ricevuto omeopatia e 68% fra quelli riceventi medicina convenzionale. Gli eventi avversi nel gruppo di terapia convenzionale erano 22.3% vs. 7.8% nel gruppo di omeopatia. 79 % dei pazienti trattati con omeopatia erano molto soddisfatti contro 65.1% di quelli riceventi trattamento convenzionale. In conclusione, l'omeopatia sembrò essere più efficace della cura medica convenzionale nel trattamento di pazienti con queste tre condizioni,

ma poiché la prova non fu randomizzata, non si poté fare nessun paragone statistico tra gruppi.

Uno studio pilota in doppio cieco con controllo placebo e randomizzato fu condotto in bambini con otite media (38). Entrarono nello studio dei soggetti con infiammazione dell'orecchio medio e/o dolore dell'orecchio e/o febbre per non più di 36 h. Essi ricevettero una medicina omeopatica individualizzata o un placebo somministrato oralmente tre volte al giorno per 5 giorni, o finché i sintomi regredirono. Le misure ottenute inclusero il numero dei trattamenti falliti dopo 5 giorni, 2 settimane e 6 settimane. Il diario dei sintomi si tenne per i primi 3 giorni e fu valutata l'infiammazione dell'orecchio medio a 2 e 6 settimane dopo il trattamento. C'erano meno trattamenti falliti nel gruppo ricevente omeopatia dopo 5 giorni, 2 settimane e 6 settimane, con differenze di 11.4, 18.4 e 19.9%, rispettivamente ma queste differenze non erano statisticamente significative. Solo i risultati scritti su diario mostrarono un calo significativo in sintomi a 24 e 64 h dopo trattamento in favore dell'omeopatia ( $P < 0.05$ ).

Una prova di equivalenza fu compiuta da Steinsbeckk e al (42), che investigò se il trattamento individualizzato omeopatico è utile nel prevenire l'URTI infantile. Bambini da un gruppo con diagnosi di URTI, furono scelti casualmente per ricevere per 12 settimane cura omeopatica o cura convenzionale. C'era una differenza significativa nel punteggio dei sintomi in favore della cura omeopatica (24 punti) confrontato col gruppo di controllo (44 punti) ( $p = 0.026$ ). I giorni con sintomi furono 8 e 13 nel gruppo omeopatico e nel gruppo di riferimento rispettivamente ( $p = 0.006$ ). D'altra parte, risultati negativi furono ottenuti dallo stesso gruppo (43) in una prova in doppio cieco randomizzata e controllata con placebo. Bambini con URTI ricorrente furono assegnati casualmente per ricevere o placebo o medicinali omeopatici, a potenza 30c, scelti da parenti che usavano le tre medicine maggiormente prescritte da omeopati norvegesi per questo gruppo di pazienti (45). Quando necessario, i pazienti di ambo i gruppi potevano prendere medicine convenzionali. Non c'era differenza nel risultato principale (risultato del sintomo totale dopo 12 settimane) tra i due gruppi. Questo può essere dovuto alla mancanza di effetto delle medicine omeopatiche estremamente diluite, all'interferenza del trattamento convenzionale o al processo di selezione di medicine, che sono state somministrate da genitori.

È stato recentemente pubblicato uno studio per paragonare l'efficacia e i costi di due strategie di trattamento ("strategia omeopatica" contro "strategia antibiotica"), usate nella routine medica pratica da allopati e omeopati, nel trattamento di rinofaringite acuta ricorrente nei bambini (44). Dati da un'ampia serie di pazienti, osservati clinicamente per 6 mesi, sono stati analizzati e raggruppati secondo il tipo di medicina prescritto, gli episodi di rinofaringite acuta, complicazioni, e gli effetti avversi. Sono stati anche valutati i costi medici come consultazioni mediche, prescrizioni di medicina, prescrizioni per ulteriori prove. La strategia omeopatica ha prodotto risultati significativamente migliori rispetto alla strategia antibiotica in termini di numero di episodi di rinofaringite (2.71 vs. 3.97,  $P < 0.001$ ), numero di complicazioni (1.25 vs. 1.95,  $P < 0.001$ ), e qualità della vita (risultato globale: 21.38 vs. 30.43,  $P < 0.001$ ), con costi medici diretti più bassi in favore dell'omeopatia (€8 vs. €9,  $P < 0.05$ ). Gli autori hanno suggerito che l'omeopatia può essere un'alternativa economica ad antibiotici nel trattamento di rinofaringite infantile ricorrente. Chiaramente, queste conclusioni dovrebbero essere confermate o provate se sbagliate con studi randomizzati su gruppi omogenei di pazienti.

## **Prescrizione fissa di basse-potenze**

Anche se l'approccio classico con un rimedio omeopatico scelto da un omeopata professionale è da molti ritenuto quello ottimale, altre prove hanno dimostrato che alcuni rimedi omeopatici comuni o le loro combinazioni possono essere utili anche se prescritte con un criterio nosologico piuttosto che individualizzato.

Un primo studio sull'effetto di una diluizione bassa di medicina omeopatica sul raffreddore comune venne fatto da Gassinger (21). Gli autori compararono l'effetto di *Eupatorium perfoliatum* 2x con quello di acido acetilsalicilico. Né i sintomi soggettivi, né la temperatura del corpo, né i dati di laboratorio mostrarono differenze significative nei due gruppi, che condussero gli autori a concludere che il trattamento omeopatico era utile come il trattamento allopatico. Chiaramente, questa non è un'evidenza diretta dell'efficacia dell'omeopatia, soprattutto perché è incerta anche l'efficacia di medicazioni di analgesici e antipiretici nel raffreddore comune (46). In ogni caso, prove dell'efficacia equivalente, se confermate, possono avere un impatto notevole sulla gestione di malattie comuni, perché possono proporre scelte alternative della terapia a pazienti che non possono (o non vogliono) usare medicinali chimici.

Wiesenauer e al (26) compararono gli effetti di tre trattamenti omeopatici diversi e placebo in pazienti con sinusite acuta e cronica. In questo studio randomizzato, in doppio cieco, i pazienti vennero divisi in quattro gruppi: gruppo A : *Luffa Opeculata* 4x + *Kalium bichromicum* 4x + *Cinnabaris* 3x; gruppo B : *Kalium bichromicum* 4x + *Cinnabaris* 3x; gruppo C: *Cinnabaris* 3x; e gruppo D: placebo. Lo studio non rivelò differenza negli effetti terapeutici nei quattro gruppi: in tutti questi la quota di risoluzione della sinusite acuta e cronica era approssimativamente tra 81% e 67%. La loro conclusione fu che tali medicine non dovrebbero essere considerate attive nella popolazione generale dei pazienti con queste affezioni (a meno che il paziente non sia repertorizzato e trovato sensibile ad uno di questi medicinali). Gli autori indicarono comunque che simili risultati negativi si erano ottenuti con antibiotici, decongestionanti nasali e drenaggio delle cavità nasali.

## **Formulazioni complesse**

L'Omeopatia è originalmente una modalità di cura della persona in toto e non (solamente) delle sue varianti patologiche o sintomi (47). Comunque, quando l'oggetto primario dello studio è la terapia di una specifica malattia o di uno o pochi sintomi, particolarmente nelle condizioni di breve durata ed acute, spesso sono state usate formulazioni complesse o miscele di rimedi omeopatici. Questa procedura è stata adottata specialmente dalla scuola di omotossicologia (48), cominciando dalla Germania. Prove che stimano l'efficacia di medicine complesse sono più facili da condurre rispetto a quelle che richiedono trattamento individualizzato e verifica continua della terapia. C'è inoltre molto interesse commerciale per tali formulazioni che per i singoli rimedi, i quali non possono essere brevettati. Queste ragioni spiegano perché ci sono relativamente più studi sulle formulazioni complesse che sui singoli rimedi omeopatici.

L'obiettivo primario del trattamento delle malattie infiammatorie del tratto respiratorio e superiore (rinite, sinusite non complicata) è alleviare l'ostruzione e migliorare i sintomi associati. Sotto questo aspetto, un rimedio omeopatico può essere visto come un decongestionante locale che aiuta il ripristino del respiro ed il drenaggio dei seni nasali, fattori che riducono il rischio di ulteriori complicazioni e di cronicità. Comunque, molte formulazioni omeopatiche contengono rimedi che ci si aspetta si comportino come immunostimolatori e/o secondo principi di cura isopatica.

Un rimedio omeopatico L52, una formulazione complessa che contiene *Eupatorium perfoliatum* 3x *Aconitum napellus* 4x, *Bryonia alba* 3x, *Arnica montana* 4x, *Gelsemium sempervirens* 6x, *Cinchona* 4x *Belladonna* 4x, *Drosera* 3x *Senega* 3x mostrò promettenti risultati nel sollievo di sintomi di URTI (22), ma non nella prevenzione dell'influenza (49).

In una prova randomizzata in singolo cieco, soldati dell'esercito sofferenti di raffreddore comune, furono trattati con aspirina o con una preparazione omeopatica complessa chiamata *Grippheel* (*Aconitum* 4x, *Bryonia* 4x, *Lachesis* 12x *Eupatorium perfoliatum* 3x, *Fosforo* 5x) (24). Un paragone tra i cambi di situazione clinica e i disturbi soggettivi in 4 e 10 giorni, e tra la durata dei periodi lontano dal lavoro nei due gruppi non rivelò nessuna differenza significativa, arrivando così alla conclusione che i due medicinali sono equivalenti. Più recentemente, lo stesso medicinale complesso è stato valutato in uno studio di coorte osservazionale e prospettico in pazienti colpiti da infezioni virali lievi del tratto respiratorio superiore (40) con risultati consistenti in un'efficacia equivalente di omeopatia e medicine convenzionali.

Sprenger (25) condusse uno studio aperto di una preparazione omeopatica complessa a bassa diluizione, *Euphorbium compositum*, usato come spray nasale in pazienti con rinite acuta o cronica. Il prodotto consisteva di *Euphorbium resinifera* 4x, *Pulsatilla pratensis* 2x, *Luffa opercolata* 2x, *Mercurius iodatum ruber* 6x, *nasalis Mucosa suis* 6x, *Hepar sulphuris calcareum* 10x, *Argentum nitricum* 10x e *Sinusite nosode* 13x, e fu somministrato ad una dose di 1-2 soffi per narice 3-5 volte al giorno. Il giudizio medico della terapia era buono in 83% di casi, discreto nel 10.8% e senza effetto nel 6.2%; le valutazioni dei pazienti erano le stesse, mentre la tollerabilità era eccellente nel 55.4% dei casi e buona nel 44.6%. I risultati sembrano essere in linea con quelli di trattamenti convenzionali più aggressivi ed il fatto che non c'era nessuna tossicità sostanziale rende il composto piuttosto interessante. Un altro studio osservazionale, non controllato, che osservò pazienti sofferenti di rinopatia cronica, che usavano da molto tempo una medicina convenzionale (abuso di spray nasale) mostrò risultati positivi in 22 su 26 pazienti, con normalizzazione delle prove rinomanometriche (28). Di conseguenza, Weiser e Clasen (29) studiarono l'efficacia clinica dello stesso *Euphorbium compositum* complesso in uno studio in doppio cieco randomizzato in soggetti con sinusite cronica. Il gruppo trattato mostrò un miglioramento significativo in termini di sintomi soggettivi come ostruzione respiratoria, sensazione di pressione interna e dolore, ma non c'era variazione sostanziale in prove strumentali. Una valutazione complessiva mostrò un 21.1% di miglioramento nel gruppo verum contro il 14.4% nel gruppo placebo (p=0.016). Il trattamento fu tollerato bene.

Un ulteriore studio prospettico, aperto, multicentrico su una coorte di pazienti con sinusite cronica fu eseguito più recentemente sull'*Euphorbium compositum* complesso omeopatico (gocce nasali). L'efficacia e tollerabilità furono comparate con il farmaco allopatico di riferimento xylometazolina (41). Riduzioni clinicamente rilevanti nelle intensità dei sintomi malattia-specifici furono osservate in ambo i gruppi. La non-inferiorità del rimedio complesso omeopatico a xylometazolina fu dimostrata per tutte le variabili studiate. La tollerabilità fu buona per ambo le terapie. Particolare interessante, è stato riportato che alcune piante componenti di questa medicina, per es. *Euphorbium* e *Pulsatilla*, ma non *Luffa*, abbiano un effetto diretto anti-virale (virus respiratorio sinciziale e herpes virus simplex tipo 1) in vitro (50).

Nel campo delle malattie respiratorie, deve essere fatta menzione di uno studio di alcuni ricercatori francesi (23), che trattarono tosse secca con uno sciroppo basato sulla pianta *Drosera* ed altre nove sostanze in diluizione 3c. Gli autori trovarono che il complesso era migliore del placebo: dopo una settimana dalla terapia, il sintomo era divenuto meno severo o era scomparso in 20/30 pazienti trattati, contro solamente 8/30 nel gruppo di placebo.

Zenner e Metelmann (27) pubblicarono i risultati di uno studio aperto di una preparazione complessa, *Lymphomyosot gocce* (*Myosotis arvensis* 3x, *Veronica officinalis* 3x, *Teucrium scorodonia* 3x, *Pinus sylvestris* 4x, ed anche altre 13 piante o componenti minerali), nel trattamento di faringite e tonsillite. In un gruppo di pazienti con tonsillite, nel corso di circa 27 mesi di trattamento, 93.6% registrarono “eccellenti, buoni o soddisfacenti” risultati già tra uno e sei mesi. Miglioramenti furono ottenuti anche in 89.5% di casi di iperplasia tonsillare in una media di 25 mesi, ed in 87.5% di casi di vegetazione adenoidale in una media di 18 mesi. Questo studio molto articolato è certamente interessante, ma nessuna conclusione chiara può essere tratta riguardo all'efficacia del prodotto senza procedure controllate.

Un complesso diverso che è usato in qualche tipo di problema respiratorio è *Engystol-N* (fatto con *Vincetoxicum* 6x, 10x e 30x, *Sulfur* 4x e 10x). Una prova in doppio cieco, placebo-controllata e randomizzata stimò l'efficacia di questa formulazione, somministrata due volte/settimana come iniezione endovenosa, per profilassi di raffreddore comune e l'influenza (30). Placebo era una soluzione salina ed isotonica, lo stesso solvente di verum. La frequenza dell'avvenimento dell'influenza o del raffreddore comune non fu modificata dai trattamenti, ma la lunghezza media della malattia e la gravità dei sintomi fu minore per il gruppo verum che per il gruppo placebo. Tuttavia, non fu fornita alcuna analisi statistica dei dati.

L'efficacia di tre piante usate in omeopatia per trattare la tonsillite acuta fu valutata con una prova aperta (34). Una combinazione fissata di basse diluizioni di tre sostanze vegetali (*Phytolacca americana*, *Guajacum officinale*, *Capsicum annum*) fu usata in pazienti con questa condizione e non fu usato nessun antibiotico. Secondo la materia medica, questo complesso rimedio omeopatico dovrebbe essere caratterizzato da immunomodulazione, essere analgesico e avere proprietà antinfiammatorie. Un calo nei sintomi obiettivi e soggettivi di tonsillite acuta fu osservato appena dopo l'inizio del trattamento (2.5 giorni); non fu riportato alcun effetto avverso e severo.

L'efficacia e la sicurezza di una combinazione fissa di medicinale omeopatico (*Sinusitis PMD*) formata da *Lobaria pulmonaria*, *Luffa opercolata*, e *potassio dicromato* furono analizzati in uno studio aperto, basato sulla pratica, di pazienti con sinusite acuta (35). La maggior parte dei pazienti ricevette solamente la medicazione di prova e niente antibiotici. Dopo una media di 4.1 giorni di trattamento, la secretolisi era aumentata significativamente, e furono ridotti i sintomi di sinusite tipici, come mal di testa, dolore alla pressione al punto di uscita del nervo e tosse irritante. La durata media del trattamento era 2 settimane. Alla fine del trattamento, 81.5% di pazienti si descrissero come liberi da sintomi o significativamente migliorati. Non furono riportati effetti avversi.

Un gruppo israeliano (39) stimò una preparazione omeopatica complessa (*Traumeel-S*, contenente 4x-12x potenze di *Arnica montana* e altri estratti di pianta e minerali) per il suo effetto sulla stomatite chemioterapia-associata, una conseguenza comune della chemioterapia ed una condizione per cui c'è scarso trattamento efficace. Lo studio fu condotto in bambini ed i giovani adulti che avevano subito trapianto di cellule staminali, in una prova clinica randomizzata e placebo-controllata, in doppio cieco. La medicina fu somministrata come gargarismo orale, cinque volte al giorno per un minimo di 14 giorni, o fino ad almeno 2 giorni dopo che tutti i sintomi di stomatite erano scomparsi. 33% di pazienti nel gruppo del trattamento attivo non svilupparono stomatite, a confronto con solamente 7% nel gruppo placebo. La stomatite peggiorò in 47% di pazienti nel gruppo in trattamento attivo a confronto con 93% nel gruppo placebo. Un punteggio standard di stomatite era 10.4 nel gruppo trattato con *Traumeel* e 24.3 nel placebo ( $P < 0.01$ ). In breve, lo studio indica che questo complesso omeopatico può ridurre significativamente la gravità e la durata di stomatite chemioterapia-indotta in bambini che subiscono trapianto del midollo. È opportuno notare che l'efficacia ed i



meccanismi di azione di *Traumeel* sono stati caratterizzati ripetutamente anche in studi pre-clinici su cellule ed animali (10).

### **Revisioni sistematiche**

Finora non è stata pubblicata nessuna rassegna sistematica sull'efficacia dell'omeopatia in queste condizioni. Una recente revisione su tutte le medicine complementari ed alternative per URTI nei bambini ha menzionato appena l'omeopatia, come una modalità di prevenzione e trattamento che non è sostenuta adeguatamente da prove cliniche (51).

### **Condizioni allergiche**

Le allergie sono le malattie immunologiche più comuni fra la popolazione generale, e l'incidenza di disturbi allergici sta crescendo drammaticamente. I risultati di molti studi indicano che molti pazienti, prima di ricorrere ad una cura omeopatica per i loro sintomi allergici, sono insoddisfatti della cura convenzionale e la loro scelta è motivata da un desiderio di provare delle alternative (52) Approssimativamente 50% di pazienti asmatici nel Regno Unito hanno usato qualche tipo di terapia complementare per la loro asma a qualsiasi stadio, e la maggior parte di questi pazienti ha indicato di trarre alla fine qualche beneficio (53).

Qui descriveremo gli studi che sono stati eseguiti nel campo dell'allergologia e, più specificamente, oculorinite (febbre da fieno) ed asma allergico. Molti studi che usano l'omeopatia hanno riportato effetti benefici nel trattamento delle condizioni correlate all'allergia, altri studi non hanno trovato beneficio rispetto al placebo. Un sommario di questi lavori in ordine cronologico è riportato in tabella 5, qui di seguito nel testo saranno raggruppati secondo le modalità diverse di terapia che è stata investigata.

**TABELLA 5. Studi omeopatici clinici di allergia e asma**

Referenze e anno	Condizioni (diagnosi)	Studi tipo	Publ. classif.	Studi gruppi	Trattamenti	Esiti	Risultati chiave
Hardy 1984 (54)	Allergica oculorinite (polvere di casa)	1a	2	70	Immunoterapia omeopatica (H.I.T.) fatta con potenze di polvere di casa	Sintomi	H.I.T. migliore del placebo
Wiesenauer 1985 (55)	Allergica oculorinite	1a	1b	164	<i>Galphimia glauca</i> 6x dinamizzata vs.placebo e <i>Galphimia glauca</i> 6x non-dinamizzata	Sintomi oculari e nasali	Tendenza al positivo non statisticamente significativa, meno sintomi in pazienti che presero verum dinamizzato rispetto l'altro gruppo che prese medicine
Reilly 1986 (15)	Allergica oculorinite (febbre da fieno)	1a	1a	144	<i>Polline 30</i> (H.I.T.) vs. placebo	Sintomi (VAS)	H.I.T. migliore del placebo
Wiesenauer 1987 (56)	Allergica oculorinite	1a	3	132	<i>Galphimia 2c</i> vs. placebo	Sintomi oculari e nasali	Significativamente minori sintomi oculari nel gruppo verum
Mosquera 1990 (57)	Asma	4	3	120 bambini	Omeopatia individualizzata asma bronchiale.	Valutazione generale	Miglioramento in molti casi (non controllato)
Campbell 1990 Reilly 1994 (58,59)	Asma allergico	1a	1a	28	Allopatia + Allergen 30c (H.I.T.) vs. allopatia + placebo	Sintomi (VAS) e tests respiratori	Minori sintomi nel gruppo verum vs.placebo,nessuna differenza nei tests
Castellsagu 1992 (60)	Asma allergico	4	1b	26 bambini	Individualizzati	Valutazione globale	Miglioramenti in molti pazienti (non controllato)
Nolleveaux 1992 (61)	Allergica oculorinite	3	3	108	<i>Pollen 30c</i> , <i>Apis 15c</i> , <i>Lung histamine 15c</i>	Sintomi	Miglioramenti in molti apzienti (non controllato)
Wiesenauer 1995 (62)	Allergica oculorinite	1a	2	115	<i>Galphimia 4D</i> vs. placebo	Sintomi oculari e nasali	Sollievo significativo nel gruppo verum
Matusiewicz 1995,1996 (63-65)	Allergico asma	1a	2	40	Complesso omeopatico <i>Engystol-N</i> vs. placebo	Tests respiratori	Miglioramento clinico solo nel gruppo verum
Eizayaga 1996 (66)	Allergico asma	4	1b	62	Individualizzati	Livelli dei sintomi	Calo significativo dei sintomi dopo terapia (non controllato)

Tabella 5 ( seconda di tre parti)

Lara-Marquez 1997 (67)	Allergico asma	1a	4	19	Individualizzati vs. placebo	Sintomi, parametri spirometrici e markers immunologici	Verum migliore di placebo, variazioni significative nei markers di laboratorio
Micciché 1998 (68)	Allergica oculorinite	2	2	70 bambini	Protocollo omeopatico basato su tre farmaci a bassa diluizione vs. terapia convenzionale	Valutazione globale	Tendenza a miglioramento nel gruppo omeopatico
Riveron-Garrote 1998 (69)	Allergico asma	1a	2	80	Individualizzati vs. placebo	Sintomi generali e intensità degli attacchi	Riduzione maggiore dei attacchi di asma nel gruppo verum
Matusiewicz 1999 (70)	Allergico asma	1a	2	84	Complesso omeopatico <i>Asthma H Inj. Pflugerplex</i> (subcutaneo)	Uso di medicinali allopatrici, tests di laboratorio e spirometrici	Leggero calo delle medicazioni convenzionali e infezioni; non variazioni nei tests spirometrici
Weiser 1999 (71)	Rinite allergica	1b	1b	146	Formulazione di complesso omeopatico a bassa diluizione <i>Luffa compositum complesso omeopatico vs. chromolyn sodium</i>	Sintomi e qualità della vita	Equivalenza di omeopatia e allopatia
Taylor-Reilly 2000 (8)	Rinite allergica	1a	1a	50	Individuale allergene 30c vs. placebo (H.I.T.)	Sintomi (VAS) e tests di flusso nasale aereo	Leggermente migliori I tests in gruppo verum
Aabel 2000 (72)	Rinite allergica	1a	1b	66	Polline omeopatico di betulla <i>Betula</i> 30c vs. placebo	Sintomi livello	Minori sintomi leggermente nei primi 10 giorni. Aggravamento dopo aver preso verum
Aabel 2000 (73)	Rinite allergica	1a	1b	73	Polline omeopatico di betulla <i>Betula</i> 30c vs. placebo	Sintomi (VAS)	Verum peggiore del placebo
Aabel 2001 (74)	Rinite allergica	1a	1b	51	Polline omeopatico di betulla <i>Betula</i> 30c vs. placebo	Sintomi (VAS)	Simile miglioramento in verum e placebo
Lewith 2002 (75)	Allergico asma	1a	1a	242	Allergene (polvere mite) 30c vs. placebo (H.I.T.)	Sintomi (VAS) and flusso espiratorio(FEV)	Nessun effetto a fini terapeutici, iniziale e aggravamento
Frenkel 2002 (76)	Allergico asma e altre allergie	4	1b	48	Cura omeopatica (varie)	Consumo di medicazione convenzionale	L'intervento omeopatico porta a riduzione nell'uso dei medicamenti (non controllato)
White 2003 (77)	Asma (da medio a moderato)	1a	1a	96 bambini	Individualizzati vs. placebo	Qualità della vita, sintomi e tests	Nessun cambiamento di QOL, piccolo non significativo miglioramento dei sintomi in gruppo verum

Tabella 5 (terza di tre parti)

Li 2003 (78)	Allergico asma	3	1a	12 bambini	H.I.T. preparati da allergeni individuali vs. placebo	Tests spirometrici	Nessun miglioramento dopo trattamento (non controllato)
Kim 2005 (79)	Rinite allergica	1a	1a	40	H.I.T. preparati da comuni allergeni vs. placebo	Sintomi, Questionari sulla qualità della vita	Migliori variazioni cliniche in verum gruppo se comparato con placebo
Witt 2005 (80)	Malattie allergiche inclusi rinite e asma	2	1b	178	Omeopatia classica vs.cura convenzionale	Sintomi, Questionari sulla qualità della vita, costi	Esiti migliori nel gruppo omeopatico

## **Omeopatia individualizzata classica**

Nell'avviare questa breve analisi dei risultati ottenuti nel campo dell'allergologia, citiamo uno studio retrospettivo da M. Mosquera Pardo, riportato ad una conferenza omeopatica (57). Lo studio incluse bambini che furono trattati con omeopatia individualizzata. I risultati sembrarono essere incoraggianti, poichè 44.2% di pazienti ebbe una "reazione soddisfacente", 36.7% un "miglioramento manifesto", 18.3% un "miglioramento relativo" e 0.8% non mostrarono effetti. I rimedi il più delle volte prescritti erano *Lycopodium clavatum*, *Sulphur*, *Pulsatilla* e *Silicea*.

Castellsagu (60), valutò retrospettivamente una serie di bambini che avevano sofferto di asma bronchiale allergico tra 18 mesi e 11 anni e che furono trattati con una sola medicina in accordo col metodo omeopatico classico. Furono prescritti 22 rimedi diversi (i più usati erano *Sulphur*, *Calcarea carbonica*, *Lycopodium* e *Pulsatilla*), a potenze diverse (principalmente 200 K). Dopo tre anni di trattamento, i risultati mostrarono una cura completa in 58% di casi, miglioramenti in 23% e fallimenti nel 19%. Dei casi guariti, 53% ebbero bisogno solamente di una medicina omeopatica, 27% richiesero 2-4 rimedi, e 20% richiesero 5-9 medicine diverse. Il tempo per guarire fu 2-6 mesi in 33.3% di casi, un anno nel 33.3%, 1-3 anni nel 20% e più di tre anni nel 13.3%. In breve, i risultati ottenuti per tale malattia cronica e severa sono incoraggianti, ma la metodologia aperta e non controllata della prova rende impossibile trarre conclusioni sicure.

Un ulteriore studio retrospettivo valutò pazienti sofferenti di asma bronchiale (bambini ed adulti) sotto trattamento omeopatico individualizzato per più di tre anni (66). Fu riportato un calo statisticamente significativo nella frequenza e gravità degli attacchi prima e dopo il trattamento. Ci fu anche un calo notevole dell'uso di medicazione convenzionale. I rimedi il più delle volte prescritti erano *Arsenicum album*, *Nux vomica*, *Sulphur*, *Pulsatilla*, e *Silicea*.

Nel 1997 una comunicazione in una conferenza della Lega Omeopatica Internazionale (LMHI) riportò una prova in doppio cieco, randomizzata, placebo-controllata nel trattamento individualizzato classico di persone asmatiche che erano allergiche a *Dermatophagoides* (67). Sintomi e parametri immunologici furono valutati prima e dopo un trattamento di 8 mesi. Fu osservato un calo significativo nel numero dei peggioramenti e dei test spirometrici nel gruppo omeopatico attivo. C'era un calo nella produzione spontanea di interleukina-4 da leucociti nel gruppo omeopatico attivo, che non è stato osservato nel gruppo placebo. Furono inoltre riportati cambiamenti differenziali complessi di altre variabili (IL-5, Interferone-gamma, CD23 solubile). Questi risultati suggeriscono che il trattamento omeopatico era efficace ed aveva effetti immuno-regolatori concomitanti. Sfortunatamente questa comunicazione interessante e promettente non fu seguita da un rapporto che permettesse una valutazione particolareggiata della prova.

Una prova sulla terapia omeopatica individualizzata sull'asma fu pubblicata su una rivista omeopatica messicana (69). Lo studio era in doppio cieco e controllato con placebo, ma la randomizzazione non fu specificata. Il risultato principale era una riduzione di attacchi di asma dopo 4 mesi della terapia, con una differenza in favore dell'omeopatia rispetto al placebo ( $p < 0.05$ ).

Uno studio farmacoeconomico (non riportato in tabella 5 perché non riporta dati dell'efficacia) stimò l'effetto di un trattamento omeopatico integrativo in malattie allergiche (76). Quarantotto pazienti furono trattati per malattie allergiche con medicazioni omeopatiche e convenzionali. Tabelle computerizzate per ogni paziente furono valutate per il consumo di medicine convenzionali tre mesi prima e tre mesi dopo l'intervento omeopatico, usando ogni paziente come controllo di se stesso. I risultati mostrarono che 56% dei pazienti ridussero il

loro uso di medicine convenzionali in seguito all'intervento omeopatico. La riduzione più significativa era nell'uso di antistaminici (70% riduzione), seguito da calo dell'uso di broncodilatatori (55%) e steroidi (50%). I pazienti che usarono anche medicine convenzionali per i loro disturbi allergici ridussero le loro spese di medicazione in media del 60%, con un risparmio medio di \$24 per paziente nel periodo di 3 mesi a seguito dell'intervento omeopatico.

In uno studio randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato in bambini con asma lieve-moderato, gli effetti di rimedi omeopatici individualizzati come aggiunta al trattamento convenzionale furono paragonati con placebo (77). La misura principale era la qualità di vita nel Questionario dell'Asma dell'Infanzia, data come linea di base e seguita per 12 mesi. Non c'erano cambi clinicamente significativi nei risultati sulla qualità della vita. Risultati sulla gravità dei sintomi indicarono miglioramenti relativi ma le misure degli effetti erano piccole. Non c'erano differenze tra i gruppi per altre misure. Gli autori conclusero che rimedi omeopatici aggiuntivi non sono superiori a placebo nel migliorare la qualità della vita di bambini con asma lieve-moderato. Questo è uno studio che fu molto pubblicizzato nei media come “prova dell'inefficacia” dell'omeopatia, ma vari autori hanno sollevato dubbi che i parametri usati non fossero sensibili abbastanza per differenziare bambini che non soffrivano di asma da quelli che avevano asma solamente lieve (81): infatti i pazienti inclusi avevano sintomi molto leggeri o assenti che non avrebbero potuto comunque essere migliorati. Perciò questo studio dovrebbe essere interpretato con cautela e non permette un giudizio definitivo sul ruolo del trattamento omeopatico aggiuntivo nell'asma.

È stato pubblicato uno studio osservazionale dove conseguenze e costi della terapia omeopatica furono comparati con quelli del trattamento convenzionale di comuni malattie dell'infanzia (80). Siccome tutti i bambini inclusi in questo studio erano affetti da malattie allergiche (terapia omeopatica: 54 dermatite atopica, 20 rinite allergica, 17 asma; terapia convenzionale: 64 dermatite atopica, 11 rinite allergica, 12 asma), i risultati di questo sottoinsieme di pazienti possono essere di interesse per questa revisione. Bambini allergici furono trattati con approccio omeopatico classico o con terapie convenzionali proposte da dottori selezionati da un elenco di professionisti generici. I due gruppi non furono randomizzati ma il loro grado di malattia di base era simile. Brevemente, i risultati dopo 12 mesi di cura indicarono che la gravità dei sintomi segnalati (stimata da ambo i pazienti ed i medici) decrebbe più significativamente nel gruppo omeopatico che nel gruppo convenzionale. C'era anche una tendenza ad un miglioramento di qualità della vita nel gruppo omeopatico, ma non statisticamente significativo dopo aggiustamento per diagnosi. I costi complessivi erano più alti nella cura omeopatica che nella cura convenzionale, ma la differenza tra i gruppi non era statisticamente significativa.

### ***Immunoterapia omeopatica***

Una delle forme più ampie di ricerca in omeopatia fu il tentativo di utilizzare alte diluizioni di sostanze capaci di provocare allergia (antigeni) per prevenire o guarire le stesse allergie. Questa è un'applicazione dell'antico principio di isopatia (9) che è stato chiamato anche “immunoterapia omeopatica (HIT)” (58). Isopatia non è uguale alla piena espressione delle regole di Hahnemann secondo la quale il trattamento è adattato alla caratteristica intera dei pazienti. Ciononostante, lo studio di HIT ha offerto un semplice modello per comparare l'azione di sostanze ultra-diluite e dinamizzate con quello del placebo sul sistema immune.

Per avviare la descrizione di questi risultati è necessario citare un primo rapporto di Hardy nel 1984 (54) in un giornale non ufficiale. Gli autori riuscirono a dimostrare un sollievo dei sintomi dell'oculorinite in pazienti allergici alla polvere di casa usando potenze omeopatiche

della stessa sostanza. A proposito, è interessante notare che il modello scelto, l'uso di polline in febbre da fieno deriva dal lavoro di un omeopata - il dr. Charles Blackley - che, nei 1870, per primo identificò il polline come la causa di allergie stagionali e respiratorie (82).

Lo stesso approccio caratterizzò le prolungate e profonde ricerche del trattamento isopatico di allergie respiratorie dal gruppo di Glasgow condotto da D. Reilly. Uno studio in doppio cieco, pubblicato come rapporto preliminare nel 1985 (83) e come articolo intero da *Lancet* nel 1986 (15), comparò gli effetti di placebo e di una preparazione omeopatica alla 30c designata come *Pollen*, che conteneva una miscela di 12 pollini. I risultati furono positivi, poiché i pazienti che ricevettero il trattamento isoterapico ebbero significativamente meno sintomi e usarono metà dell'antistaminico come trattamento sintomatico, rispetto ai controlli. Questo studio, avendo una buona metodologia, per la novità dell'approccio ed il prestigio della rivista in cui fu pubblicato, fu seguito da ripercussioni in letteratura e da una serie di critiche prevedibili.

Lo stesso gruppo pubblicò i risultati di uno studio su pazienti con asma atopico severo che richiedeva somministrazioni quotidiane di broncodilatatori e steroidi (58). Senza alcun cambio nella loro terapia di base, i pazienti ricevettero un placebo per quattro settimane e furono divisi poi casualmente in due gruppi, uno dei quali continuò il placebo mentre l'altro fu trattato con una preparazione omeopatica alla 30c dell'allergene principale alla quale era sensibile. I pazienti registrarono ogni giorno l'intensità dei sintomi, usando una scala analogica-visuale, per le successive quattro settimane. L'analisi di fine studio rivelò una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento attivo. Questi studi del gruppo di Reilly, arricchiti dalle ulteriori analisi statistiche ed una meta-analisi di tutti i pazienti furono pubblicati nel 1994 (59). L'analisi dell'intensità dei sintomi durante il corso del trattamento ha rivelato che l'immunoterapia omeopatica era superiore al placebo ( $p=0.003$ ). Il gruppo trattato mostrò un trend simile verso un miglioramento della funzione respiratoria e dei risultati di prove di reattività bronchiali, ma questo non era statisticamente significativo.

Il gruppo di Reilly ha pubblicato uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco su pazienti che afferivano ad un reparto di otorinolaringoiatria ospedaliera per la loro rinite allergica e cronica (8). Lo studio comportò la somministrazione di una potenza alla 30c dell'allergene principale o (nel gruppo di controllo) un placebo indistinguibile. I risultati dimostrarono un miglioramento significativo nel flusso dell'aria nasale nei pazienti trattati rispetto a quelli ricevuti placebo ( $p=0.0001$ ). Sintomi soggettivi migliorarono ma non in una maniera statisticamente significativa. È interessante notare che il gruppo trattato con preparazioni omeopatiche dell'allergene più frequentemente riportò il peggioramento iniziale che è conosciuto bene in omeopatia. Questo studio offre favorevoli prove che le diluizioni omeopatiche alte non possono essere assimilate ad un semplice placebo. Comunque, come sottolineato dagli autori stessi, questo non vuole dire che il loro HIT proposto sia una terapia omeopatica efficace per rinite cronica (anche perché l'omeopatia classica richiede un trattamento individualizzato).

La meta-analisi di tutti i tre studi precedenti nell'insieme mostrò, con una probabilità estremamente alta ( $p=0.0004$ ), che l'effetto isoterapico non era dovuto ad un effetto placebo (8). Il tempo intercorso nel miglioramento dei sintomi di questa serie di prove è riportato in figura 2. Si può vedere una differenza chiara tra HIT e placebo, ma l'effetto può essere considerato percentualmente piuttosto modesto, se esso viene considerato come una prova a sostegno dell'eventuale uso di questa terapia nella clinica. Resta da valutare se un simile trattamento possa essere associato a terapia omeopatica classica individualizzata o a terapia convenzionale.

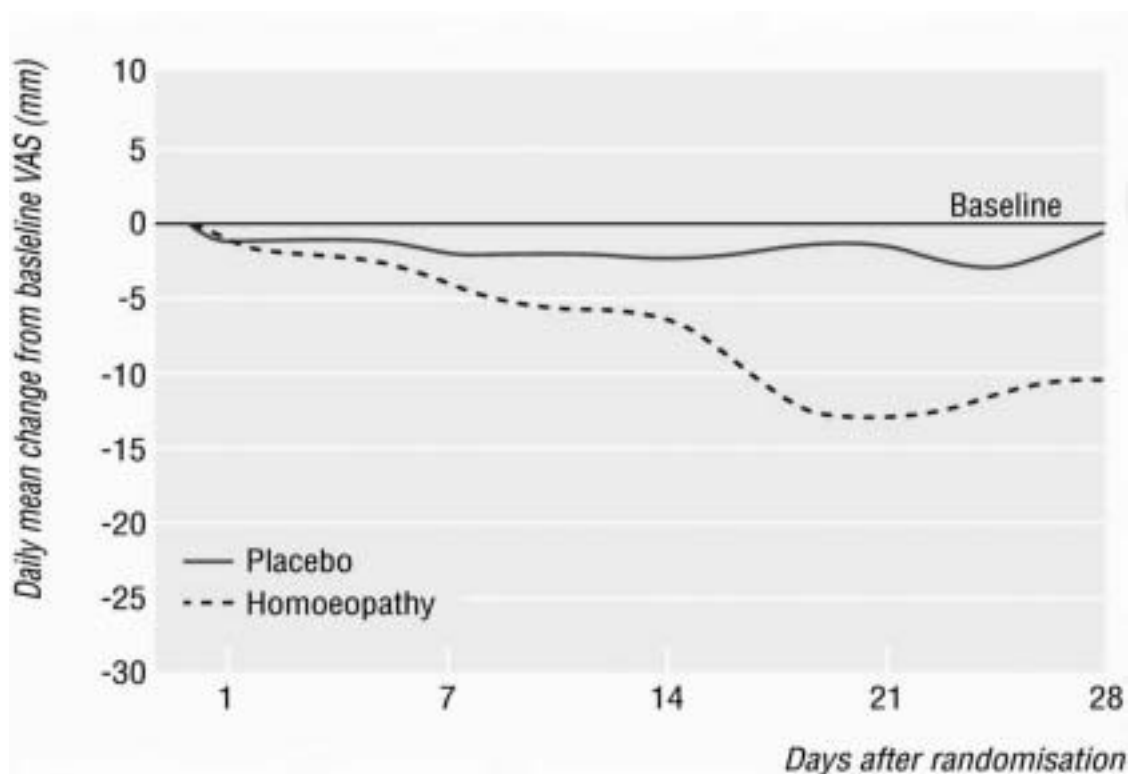


Figura 2. Effetto dell'immunoterapia omeopatica (H.I.T.) sul punteggio analogico-visivo (VAS) medio di 4 trials. Riprodotto con autorizzazione da Taylor et al., (8).

Uno studio di ripetizione di HIT, con risultati essenzialmente negativi, fu pubblicato nel 2002 da un gruppo indipendente condotto da G. Lewith (75). Furono inclusi nella prova pazienti con asma e prick-test positivo per la polvere di casa. Dopo un accertamento di base di 4 settimane, i partecipanti furono presi a caso per ricevere HIT orale, fatto col loro specifico allergene o placebo, e poi stimati dopo 16 settimane mediante tre visite ed accertamenti del diario. Alla fine del trattamento non c'era differenza tra placebo e immunoterapia omeopatica, ma c'era uno schema diverso di mutamento durante la prova in tre degli accertamenti da agenda: picco mattutino di flusso espiratorio ( $P=0.025$ ), scala analogica visuale ( $P=0.017$ ) ed umore ( $P=0.035$ ). In breve, la medicina omeopatica causò un leggero ma statisticamente significativo peggioramento durante le prime fasi di trattamento rispetto al placebo, mentre alla fine del periodo sperimentale l'efficacia di HIT non era significativamente diversa dal placebo. Questo studio suscitò una discussione considerevole nello stesso giornale (*Brit. Med. J.*). La replica di Reilly, l'autore di precedenti studi (positivi) su immunoterapia omeopatica, affermò che lo studio del Lewith non era una replica del loro lavoro, perché la popolazione dei pazienti, la somministrazione dei medicinali e le misure dei risultati erano diverse (84). In ogni caso, i modelli diversi di variazione tra HIT e placebo durante il corso dello studio sono inspiegabili, ma sembrano confermare un "aggravamento omeopatico" statisticamente significativo ed oscillazioni di sintomi che, essendo ottenute usando allergene diluito/dinamizzato ad alte potenze, sono compatibili con un effetto immunologico della medicina che è diversa da quello del placebo.

In un articolo successivo, alcuni degli Autori dell'ultima prova negativa di immunoterapia omeopatica hanno discusso i loro dati della stessa prova usando la teoria della complessità



(85). Essi hanno evidenziato un andamento oscillante diverso nei sintomi del trattamento di verum riguardo al placebo (vedi figura 3). Gli autori suggeriscono che tali dinamiche sono compatibili con un'interpretazione della teoria della complessità di come il corpo funziona nell'insieme e dimostrano che questi fenomeni oscillatori richiedono una metodologia di ricerca clinica diversa da quella usata attualmente.

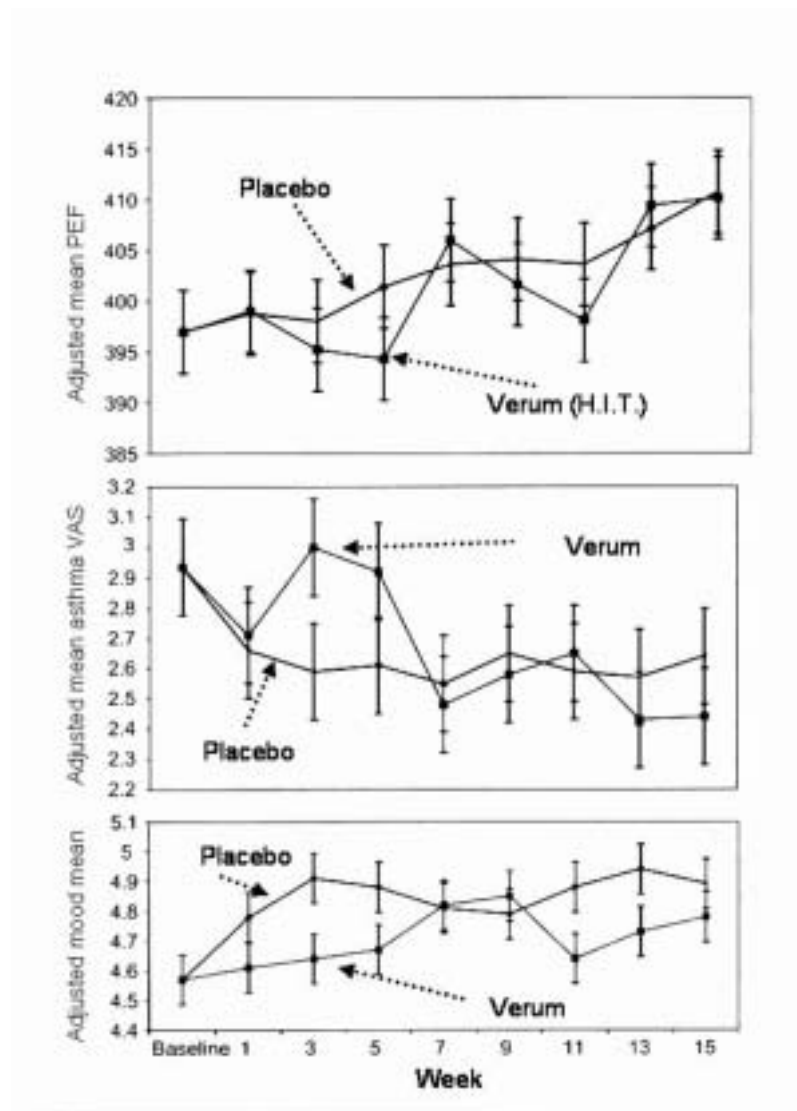


Figura 3. Effetti oscillanti in un trial clinico di immunoterapia omeopatica. Riprodotto con autorizzazione da Hyland et al. (85). Benché lo studio non dimostrò alcun beneficio finale della terapia, ci fu ugualmente una significativa differenza tra il trattamento attivo ed il placebo: lo schema dei dati indica che il verum ha un andamento oscillante che lo contraddistingue. PEF=peak of expiratory flow, VAS= visual analogue scale.

Una prova preliminare con *Lung histamine 5c*, usato come profilassi in bambini con asma, riportò promettenti risultati nel ridurre la frequenza degli attacchi (86), ma il disegno dello studio non permise evidenze persuasive (82).

Uno studio non controllato condotto in Belgio osservò l'effetto di *Pollen 30c* (preparato da una miscela di 12 pollini di erba) combinato con *Apis mellifica 15c* e *Polmone histamine 15c*, in oculorinite allergica (61). Siccome veleno di ape e istamina sono sostanze pro-infiammatorie, secondo il principio di similitudine, l'uso di questi due rimedi può essere considerato un tipo di “desensibilizzazione non-specifica” omeopatica che dovrebbe sinergizzare con HIT antigene-specifico. Il regime era una tavoletta al giorno e il progresso fu esaminato per sei mesi registrando sintomi nasali ed oculari ed accertamenti medici. Dal 69% all'86% dei pazienti - secondo il parametro valutato - mostrò miglioramenti clinici.

Una serie di prove in doppio cieco, randomizzate, placebo-controllate sull'effetto preventivo e terapeutico di polline di *Betula* (HIT), fu condotto da un gruppo norvegese. Nel primo studio (72), fu esaminato l'effetto del rimedio omeopatico *Betula 30c* vs. placebo per pazienti adulti con allergia di polline di betulla. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi fu trovata, a parte un breve periodo in cui quelli che ricevettero verum ebbero meno sintomi e meno severi. Se si osservano i dati limitatamente ad alcuni giorni, queste differenze furono statisticamente significative. Il gruppo di verum riportò anche sorprendentemente, qualche aggravamento dopo il trattamento, più che il gruppo di placebo, un risultato concordante con quello di prove prima menzionate (8). Il secondo studio (73) coinvolse dei bambini e diede risultati incerti, secondo gli autori probabilmente perché il livello del polline era molto basso durante il periodo di trattamento e solamente per tre giorni fu abbastanza alto da provocare sintomi allergici. In questo periodo, i pazienti trattati con verum andarono peggio che il gruppo di placebo; essi usarono più medicinali sintomatici ed ebbero sintomi più gravi durante questi tre giorni. Secondo gli autori questi dati potrebbero documentare una possibile “risposta di aggravamento”, ma certamente non sostengono l'utilità della profilassi omeopatica testata per questa condizione. Una terza prova (74) con aggiunta di un protocollo di cross-over, mostrò una risposta costante sia nel gruppo verum che placebo, senza vantaggio clinico e costante di HIT.

Altri autori comunicarono, in una lettera ad una importante rivista medica (78), di avere ottenuto risultati negativi in uno studio aperto nel quale stimarono gli effetti di immunoterapia omeopatica in bambini con asma stabile. Il rimedio omeopatico era una preparazione di polvere di casa o pelo di gatto, prescritta secondo il risultato di un prick-test del bambino, nella forma di globuli di lattosio (ma la diluizione/potenza non fu indicata). I pazienti dissero di prendere i globuli quotidiani per 4 settimane successive mentre continuavano con lo stesso trattamento convenzionale per l'asma. Non c'era differenza statisticamente significativa negli esami spirometrici di base ed alle visite dopo 4 e 8 settimane. Questo potrebbe essere a causa della bassa numerosità del campione (n = 12) o perché è effettivamente mancata l'efficacia del rimedio.

Una recente prova in doppio cieco mostrò effetti positivi di immunoterapia omeopatica di rinite allergica stagionale (79). La medicina era preparata con allergeni comuni (alberi, prato, erbe infestanti) specifici della regione Sud-ovest degli Stati Uniti, che furono paragonati con placebo. Gli studi inclusero sintomi allergia-specifici usando questionari di qualità della vita nella rinocongiuntivite. Le conclusioni furono positive (p <0.05) in favore della H.I.T. ed i soggetti non riportarono effetti avversi durante il periodo di intervento di 4 settimane.

### ***Prescrizione fissa di bassa potenza***

Seguendo un approccio clinico diverso, il trattamento omeopatico di oculorinite allergica è stato investigato dal gruppo del Wiesenauer (87), utilizzando potenze basse della pianta *Galphimia glauca*. In uno studio, in doppio cieco randomizzato, di pazienti con rinite allergica stagionale, Wiesenauer e Gaus (55) usarono *Galphimia glauca 6x* senza prescrizioni

omeopatiche individuali. I pazienti furono divisi in tre gruppi: oltre al verum classico e al gruppo placebo, un terzo gruppo fu trattato con una diluizione di *Galphimia* uguale a 6x ma senza alcuna dinamizzazione, ottenendo così un prodotto non-omeopatico con la stessa concentrazione del medicinale attivo. Dopo un mese di trattamento, un miglioramento nei sintomi oculari fu osservato in 80% dei pazienti nel gruppo omeopatico, in 65% dei pazienti nel gruppo placebo ed in 66% dei pazienti nel gruppo ricevente la diluizione da sola. Miglioramenti nei sintomi della rinite furono osservati in 78% dei pazienti nel gruppo omeopatico, 51% nel gruppo ricevente la diluizione sola, 58% nel gruppo placebo. È utile notare il risultato simile nel gruppo placebo e nel gruppo trattato con la diluizione senza dinamizzazione. I dati erano promettenti ma non fu riportata in modo chiaro la differenza statistica.

Due anni più tardi, Wiesenauer e Ludtke (56) pubblicarono i risultati di un altro studio in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato degli effetti di *Galphimia glauca* nella rinite allergica. Dopo un mese di trattamento, vi erano miglioramenti chiari nel gruppo sperimentale in termini di sintomi oculari (84.7% vs. 63.1% nell'omeopatico e gruppo placebo rispettivamente:  $p=0.017$ ) e sintomi nasali (80% vs. 68.8%:  $p=0.13$ , n.s.). Come nello studio del 1985, gli autori confermarono l'efficacia di *Galphimia* nella rinite allergica stagionale, e suggerirono che si dovrebbe usare solamente dopo l'identificazione omeopatica di individui sensibili per minimizzare il numero di non-responsivi. Wiesenauer continuò in seguito gli esperimenti ed il suo gruppo ha pubblicato vari lavori riguardo all'efficacia di *Galphimia glauca*, la potenza più efficace è 4x (88).

### **Formulazioni complesse**

Matusiewicz ed altri esaminarono l'efficacia di due complessi omeopatici nell'asma bronchiale. Nella prima prova clinica, fu studiato *Engystol-N complesso* (tavolette) (64). Pazienti furono assegnati a caso a gruppi verum o placebo, in incognito. Durante il periodo di osservazione, quelli trattati con complesso omeopatico mostrarono un miglioramento della funzione respiratoria: il flusso espiratorio aumentò da 200 a 330 ml nel gruppo omeopatico mentre decrebbe da 210 a 190 nel gruppo placebo. In un altro lavoro (70), gli stessi autori descrissero uno studio in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato di pazienti con asma bronchiale allergico che già era stato trattato con steroidi, broncodilatatori e altre medicine. Una fiala del complesso *Asthma H Inj. Pflugerplex* (una mistura delle diluizioni basse di molte piante omeopatiche e minerali) fu somministrato sottocute ogni settimana per nove mesi. I risultati mostrarono che la somministrazione di *Triamcinolone* decrebbe nel gruppo trattato ed aumentò nel gruppo placebo. Il gruppo trattato mostrò anche una riduzione significativa nelle infezioni contratte e nei livelli di proteine cationiche, marcatori di infiammazione locale. Non c'era variazione nei parametri spirometrici (FEV e FVC), forse perché i pazienti furono consigliati di prendere la dose di cortisone più bassa compatibile con l'assenza di tosse e dispnea residua.

Micciché ed al. (68) eseguirono uno studio aperto di bambini con oculorinite allergica che comparò trattamento convenzionale antistaminico e trattamento di cortisone con un protocollo omeopatico basato su tre medicinali (*Dolisosbios* No.15, un organoterapico, *Mn-Cu Oligodrop* e *Histaminum* 4c) dati all'inizio della stagione del polline per valutare la loro efficacia in fase acuta. Dopo due mesi di trattamento, 30/35 bambini nel gruppo omeopatico furono guariti, due ricevettero solamente un beneficio leggero e tre furono spostati a trattamento convenzionale a causa di ricadute. Nel gruppo di trattamento convenzionale, 21/35 bambini furono guariti, sette mostrarono un lieve miglioramento, e sette dovevano cessare il trattamento a causa di effetti tossici. Come negli altri rapporti dagli studi di

“equivalenza”, l'efficacia dell'omeopatia si dimostra quando è comparata con terapie convenzionali. Comunque, la validità dei risultati è limitata dal fatto che questo non era uno studio randomizzato.

Weiser ed al. (71) riportarono uno studio di rinite allergica stagionale, usando un prodotto complesso ( *Luffa compositum*) in formulazione spray nasale. Il rimedio omeopatico era composto da una combinazione fissa di *Luffa operculata* e *Galphimia glauca* (nelle potenze 4x, 12x, 30x ), più *Histamine* e *Sulfur* (nelle potenze 12x, 30x, 200x). C'era un gruppo di riferimento di pazienti senza terapia omeopatica, che fu trattato solamente con terapia intranasale standard basata su *chromolyn sodico*. La valutazione principale era la qualità della vita. La tolleranza della medicazione fu registrata per mezzo di accertamenti globali e rinoscopie registrando gli eventi avversi e con l'aiuto di parametri vitali e di laboratorio. I risultati dello studio dimostrano un effetto rapido e durevole del trattamento. Questo effetto era indipendente dalla medicazione applicata (omeopatica o allopatica) e produsse una remissione quasi completa dei sintomi di febbre da fieno. Non accaddero effetti sistemici avversi. Eventi avversi e locali apparvero in 3 pazienti fra un totale di 146. In conclusione, gli autori suggerirono, che, per il trattamento di febbre da fieno, lo spray omeopatico nasale è efficiente e ben tollerato come la terapia convenzionale con chromolyn sodico.

### **Revisioni sistematiche**

Una meta-analisi di 7 prove cliniche randomizzate per stimare l'efficacia di preparazioni omeopatiche di *Galphimia glauca* nel trattamento della rinite allergica fu pubblicata da Ludtke e Wiesenauer (89). I dati sono costantemente in favore di un effetto statisticamente significativo del medicinale omeopatico a bassa potenza verso placebo, particolarmente nel sollievo dei sintomi oculari, nell'80% dei casi. La validità di questi studi sperimentali fu confermata anche da meta-analisi indipendenti (2).

La revisione di Kleijnen ed al. (1) e la meta-analisi dei Reilly dei suoi stessi studi (8) suggerì che HIT era efficace nel trattamento della rinite.

Ci sono state alcune revisioni di trials controllati randomizzati, pubblicate riguardo all'uso dell'omeopatia nel trattamento dell'asma. Nel 1991 una veduta d'insieme di tutte le terapie complementari ed alternative usate per l'asma, inclusa l'omeopatia concluse che questa modalità deve essere considerata non-provata nonostante il fatto che sia usata estesamente (90); nel 1996 uno studio simile (91), concluse che l'evidenza preliminare suggerisce che l'omeopatia può essere di aiuto nell'asma, associando HIT ed omeopatia classica, ma studi più largamente controllati sono necessari.

Una specifica meta-analisi sull'asma fu pubblicata nel 2000 e riguardò tre pubblicazioni (92). Gli autori trovarono che due dei tre studi erano positivi, anche se di qualità subottimale. Sei prove furono incluse in una più recente revisione (3). Questi lavori furono giudicati essere di qualità variabile ed i risultati degli studi contrastanti in termini di effetti sulla funzione polmonare. Gli autori sottolinearono che i trattamenti standardizzati in queste sperimentazioni sono inadeguati per rappresentare la pratica omeopatica comune dove il trattamento tende ad essere individualizzato.

Una revisione di tutte le terapie complementari nella gestione dell'asma (93), inclusa una breve considerazione delle prove omeopatiche, confermò che non c'è evidenza sufficiente per stimare affidabilmente il possibile ruolo dell'omeopatia nel trattamento di questa condizione. Più e più ampie prove sono necessarie per avere una stima adeguata, ma gli esperti (2) suggeriscono che, oltre a prove randomizzate, per documentare gli effetti dell'omeopatia sono necessari dati osservazionali. Ulteriori studi potrebbero stimare se individui rispondono ad un “insieme di cure” (“package of care”, cioè l'effetto della medicazione così come la

consultazione che è considerata una parte vitale della pratica omeopatica individualizzata) piuttosto che il medicinale omeopatico contro placebo da solo.

## **Malattie artro-reumatiche**

Nonostante un interesse crescente nello scoprire i meccanismi di base dell'artrite, il trattamento medico rimane sintomatico. Trattamenti medici correnti non fermano costantemente il procedere a lungo termine di queste malattie e la chirurgia può essere necessaria per ripristinare ancora la funzione meccanica delle grandi articolazioni. Pazienti con sindromi reumatiche cercano terapie alternative, come l'omeopatia che è una delle più frequenti, spesso insieme con agopuntura (94). Su pazienti auto-valutanti l'efficacia, l'omeopatia realizzò risultati più alti nell'osteoartrite, mentre la soddisfazione era più bassa nell'artrite reumatoide e nelle malattie del tessuto connettivo (95).

La letteratura in questa area è compendiata in tabella 6.

**TABELLA 6. Studi omeopatici clinici di disordini artroreumatici**

Referenze e anno	Condizioni (diagnosi)	Studi tipo	Publ. classif.	Studi gruppo	Trattamenti	Esiti	Risultati chiave
Gibson 1978 (96)	Artrite reumatoide	2	1a	195	Prescrizione Individualizzata vs. salicilati e placebo 12 mesi	Valutazione medica	Miglior sollievo in gruppo omeopatico che allopatico e placebo. Alte rinunce.
Gibson 1980 (97)	Artrite reumatoide	1a	1a	46	Prescrizione individualizzata contro placebo 3 mesi	Dolore e indici articolari	Miglior sollievo nel gruppo omeopatico che placebo
Shipley 1983 (98)	Osteoartrite di anca e ginocchio	1a	1a	36	<i>Rhus toxicodendron</i> 6x vs. Placebo e fenoprofen	Sintomi	Nessun effetto dell'omeopatia su placebo fenoprofen superiore a entrambi
Fisher 1986 (99)	Fibrosite (fibromialgia)	1a	1b	24	<i>Arnica</i> , <i>Rhus tox</i> , <i>Bryonia</i> 6c vs. placebo	Sintomi di dolore	Tendenza al positivo in favore dell'omeopatia ma non differenze significative
Fisher 1989 (100)	Fibrosite (fibromialgia)	1a	1a	30	<i>Rhus tox</i> (individualizza) vs. placebo	Sintomi di dolore	Successo terapeutico leggermente positivo in molti pazienti assunti verum contro placebo
Andrade 1991 (101)	Artrite reumatoide	1a	1a	44	Individualizza vs. placebo 6 mesi	Misurazioni cliniche e valutazione globale medica	Piccole ma non significative differenze in favore di verum contro placebo
Wiesnauer 1991 (102)	Poliartrite cronica	1a	1b	111	Preparazione omeopatica " <i>Rheumaselect</i> " o placebo 12 settimane	Segni di infiammazione, indici funzionali, consumo di farmaci allopatici, valutazione globale	Tutti gli esiti leggermente migliori nel gruppo verum
Nahler 1996 (103)	Osteoartrite del ginocchio	1b	2	114	<i>Zeel compositum-N</i> vs. acido ialuronico, iniezione intraarticolare	Dolore al movimento (scala soggettiva), tollerabilità	Equivalenza di complesso omeopatico e acido ialuronico
Shealy 1998 (104)	Osteoartrite del ginocchio	1b	2	65	Combinazione fissa di medicinali omeopatici <i>Rhus toxicodendron</i> , <i>Causticum</i> , e <i>Lac vaccinum</i> vs. acetaminofen	Dolorabilità (VAS)	Equivalenza di medicine omeopatiche ed allopatiche
Schirmer 2000 (105)	Spondilite anchilosante	1a	1a	104	<i>Formica rufa</i> 6x e reiniezione dello stesso sangue del paziente contro placebo	Questionario sull'artrite e valutazione globale	Nessuna differenza rispetto al placebo

Tabella 6 (seconda di due parti)

Van Haselen 2000 (106).	Osteoartrite del ginocchio	1b	1a	172	Applicazione locale di un gel omeopatico contro piroxicam gel	Dolore e indici per artrite	Equivalenza di gel omeopatico ed allopatico
Fisher 2001 (107)	Artrite reumatoide	1a	1a	112	NSAIDS + prescrizione individualizzata vs.NSAIDS+ placebo	Dolore e indici articolari	Nessun effetto dell'omeopatia rispetto al placebo
Birnesser 2003 (108)	Osteoartrite del ginocchio	2	2	592	<i>Zeel compositum-N</i> vs. COX-2 inibitori	Livello dei sintomi	Equivalenza di medicinali omeopatici e allopatici
Bell 2004 (109)	Primaria fibromialgia	1a	1a	62	Prescrizione individualizzata vs. placebo	Dolorabilità QOL	Omeopatia significativamente migliore del placebo in tutti gli esiti

## ***Omeopatia individualizzata classica***

Studi retrospettivi e storie di casi suggerirono che un certo grado di recupero o miglioramento clinico può essere ottenuto con la cura omeopatica in condizioni come osteoartrite, spondilite anchilosante ed artrite reumatoide (110). La letteratura di prove cliniche in questo campo cominciò nel 1978 quando un gruppo scozzese condotto da Gibson pubblicò un studio sul trattamento omeopatico dell'artrite reumatoide eseguito presso l'Ospedale Omeopatico di Glasgow(96) . In questo studio pilota, un gruppo di pazienti con artrite reumatoide fu trattato con omeopatia classica ed un gruppo fu trattato con dosi alte di salicilati. Ambo i gruppi furono comparati con un terzo gruppo di pazienti che ricevettero placebo. I pazienti che ricevettero omeopatici migliorarono più di quelli che ricevettero salicilati. Il protocollo della prova non fu randomizzato né doppio-cieco, così che non fu possibile distinguere tra gli effetti dovuti alle medicine e quelli dovuti ad altri fattori; c'era inoltre un numero eccessivo di fallimenti.

In un studio successivo, lo stesso gruppo valutò la terapia omeopatica individualizzata contro placebo (97) in condizioni di doppio cieco. Ciascun paziente del gruppo verum ricevette il proprio rimedio personalizzato, mentre gli altri furono trattati con placebo. I risultati dopo tre mesi di terapia mostrarono un miglioramento nei sintomi (soprattutto il dolore spontaneo, la rigidità delle articolazioni, la forza prensile) nel 83% dei pazienti trattati, contro solamente 22% di quelli riceventi placebo. D'altra parte, nessuna differenza tra verum e gruppi placebo fu osservata riguardo alle variabili di laboratorio.

Una prova caratterizzata da risultati completamente negativi fu condotta in pazienti con osteoartrite (98) e fu divisa in tre gruppi: uno ricevette *Rhus toxicodendron* 6x, uno *fenoprofene*, ed il terzo placebo. I risultati mostrarono che solamente il gruppo trattato con *fenoprofene* ebbe un miglioramento significativo dei sintomi rispetto al placebo. Il risultato negativo dell'ultima prova menzionata suggerisce che la medicina esaminata non può essere efficace quando prescritta sulla base della diagnosi di malattia e nell'assenza di individuazione della prescrizione.

Questi problemi metodologici sono stati evidenziati in prove successive eseguite in Gran Bretagna. Per esempio, in una prova in doppio cieco su pazienti sofferenti di fibromiosite (fibromialgia primaria) (99), il medico aveva una scelta tra tre medicine omeopatiche attive in questa condizione: *Arnica Montana*, *Rhus toxicodendron* e *Bryonia alba*: nessuna differenza fu trovata tra i gruppi trattati coi rimedi e quelli trattati con placebo. Una prova simile su pazienti con fibromialgia fu eseguita nel Reparto di Reumatologia dell'Ospedale S. Bartolomeo di Londra (100). La diagnosi fu fatta sulla base dei criteri diagnostici convenzionali definiti da Yunus, ed i pazienti furono sottoposti ad anamnesi omeopatica: furono inclusi nella prova solamente quelli per cui il rimedio *Rhus toxicodendron* 6c (veleno d'edera) fu indicato (questo rimedio è uno di quelli più prescritti per questo tipo di malattia ). Questo era uno studio in doppio cieco, placebo-controllato, con cross-over. I risultati furono positivi in favore del trattamento omeopatico, che condusse ad una riduzione nei sintomi dolorifici e miglioramento delle condizioni generali. Questa esperienza indica che il problema di sconnessione tra diagnosi convenzionale e prescrizione omeopatica, che dovrebbe essere individualizzata, può essere risolto includendo nella prova un sotto-gruppo di pazienti che, secondo orientamenti omeopatici classici, è suscettibile ad una sola medicina.

Un altro approccio è includere tutti i pazienti, senza far caso al rimedio prescritto e valutare la cura omeopatica stessa, non l'efficacia dei soli rimedi. In tale prova condotta in doppio cieco, eseguita su pazienti con artrite reumatoide attiva (101), l'approccio era simile a



quello del gruppo di Gibson (97), con la differenza che ai pazienti fu permesso qui di ridurre il dosaggio di analgesico e prednisone qualora migliorassero. I pazienti furono trattati per sei mesi; tutti i pazienti furono intervistati ogni mese da un medico omeopata competente e il medicinale omeopatico fu mantenuto o cambiato secondo la risposta del paziente. I pazienti furono esaminati ogni mese da un osservatore, inconsapevole del tipo di trattamento. Nei pazienti trattati con omeopatia, ci fu un miglioramento significativo in 3 di 5 variabili osservate, vale a dire il tempo per fare 15 metri, l'indice articolare e la mobilità funzionale. Con placebo, solamente una variabile migliorò significativamente, l'indice articolare. Ambo i gruppi mostrarono un calo significativo della richiesta di dose quotidiana di prednisone. L'accertamento complessivo confermò un miglioramento in ambo i gruppi (59% e 44% di pazienti in verum e placebo rispettivamente), ma non c'era differenza statisticamente significativa. Effetti avversi erano rarissimi e comparabilmente riportati in ambo i gruppi.

Una particolare forma di isopatia è l'autoemoterapia, nella quale è usato il sangue proprio del paziente, di solito somministrato intramuscolo dopo vari trattamenti (es. diluizione-dinamizzazione, aggiunta di rimedi omeopatici, ozono). Questo studio è stato inserito in questo capitolo della cura individualizzata per il fatto che è stato usato sangue dello stesso paziente, ma chiaramente si tratta di un approccio completamente diverso dall'omeopatia classica. Questa modalità fu esaminata in una prova in doppio cieco randomizzato su pazienti con spondilite anchilosante (105). Questi erano trattati due volte a settimana per quattro settimane con una combinazione di *Formica rufa* 6x ed il sangue del paziente o con iniezione di placebo (fisiologica salina). Prima e dopo la terapia, così come 4, 12 e 24 settimane più tardi, fu effettuato l'accertamento clinico medico oltre alla misurazione dello status di salute soggettivo del paziente. Gli autori non sono stati capaci di notare alcuna differenza statistica tra trattamento e gruppo placebo.

È stato pubblicato uno studio sull'efficacia dell'omeopatia (prescrizioni individualizzate) nell'artrite reumatoide (107). Questo era uno studio di 6 mesi, randomizzato, incrociato, in doppio cieco, placebo-controllato, portato avanti nell'ambulatorio di un centro ospedaliero, sede di scuola di reumatologia clinica. I partecipanti allo studio avevano artrite reumatoide ed erano in trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei. Oltre al trattamento convenzionale, i pazienti ricevettero un trattamento omeopatico individualizzato in potenze di 6c e/o 30c, o placebo identici. Le misure principali erano scala analogico-visiva del dolore, indici obiettivi della rigidità e velocità di sedimentazione eritrocitaria. Placebo ed omeopatia attiva avevano effetti diversi sui risultati del dolore; dopo tre mesi, i punteggi del dolore erano significativamente più bassi nel gruppo placebo rispetto alla terapia attiva. Indice articolare, valori laboratoristici e rigidità mattutina erano simili con terapia attiva e placebo. In conclusione, questa prova non trovò evidenza che l'omeopatia attiva migliora i sintomi di RA, in pazienti sottoposti a terapia di routine stabilizzata con trattamento antinfiammatorio convenzionale.

Una prova in doppio cieco randomizzato per stimare l'efficacia dell'omeopatia classica individualizzata nel trattamento di fibromialgia fu eseguita recentemente in Arizona (109). I pazienti (età media 49 anni, 94% donne) ricevettero rimedio omeopatico nella potenza 1LM (1/50000) o placebo. Confrontati con i valori del placebo, i partecipanti con trattamento attivo mostrarono miglioramenti significativamente più grandi nel numero dei punti dolenti e nell'intensità del dolore, nella qualità della vita, nella salute globale ed una tendenza verso minor depressione. Questa prova fu affiancata da una serie di analisi interessanti tese a caratterizzare alcuni fattori che possono essere correlati con le conseguenze terapeutiche:

1. Omeopati valutarono la forza vitale di ogni paziente in una scala di cinque punti, da 1 = molto debole a 5 = molto forte e questo parametro fu ben correlato con funzione mentale percettiva ed energia positiva dell'individuo, non solo con l'assenza di malattia (111).

2. Fu offerta la possibilità di cambiare il gruppo per una prova incrociata ed opzionale e l'analisi delle risposte permise di distinguere sottogruppi di responsivi diversi. Furono così individuati alcuni fattori di differenza individuali (112).

3. I pazienti con fibromialgia mostrarono evidenza di alterazioni elettroencefalografiche (EEG) diverse nel gruppo di trattamento omeopatico in seguito a stimolazione olfattiva temporolimbica (onde alfa-1 ed alfa-2) (113) ed altre caratteristiche modificazioni (114). Queste scoperte suggeriscono che i cambi di EEG di specifiche aree di cervello possono essere biomarkers delle medicine omeopatiche individualizzate.

### **Preparazioni complesse**

La preparazione omeopatica *Rheumaselect* (*Rhus toxicodendron* 4x, *Bryonia* 4x *Nux vomica* 4x, *Berberis* 4x *Ledum* 4x) mostrò una efficacia complessiva se comparata con placebo in una prova randomizzata, in doppio cieco (102). Un miglioramento dei vari sintomi, presi singolarmente, si è trovato in ambo i gruppi, ma quando furono combinati in una sola variabile il consumo di farmaci antireumatici ed analgesici e l'accertamento del dolore del paziente, il risultato fu un'efficacia significativa della medicina omeopatica superiore al placebo.

In omeopatia *Rhus toxicodendron*, *Solanum dulcamara* e *Sanguinaria canadensis* sono usati tradizionalmente per alleviare il dolore e l'infiammazione delle condizioni reumatiche. Questi tre ingredienti sono combinati con *Arnica montana* e *Sulphur* nella formulazione complessa omeopatica *Zeel compositum-N*. Uno studio multicentrico, non cieco, randomizzato, stimò l'efficacia terapeutica e la tollerabilità di questa medicazione, somministrata con iniezione intra-articolare, nell'osteoartrosi del ginocchio (103) in confronto con la terapia convenzionale standard basata su acido ialuronico (*Hyalart*). Lo studio durò 5 settimane ed i pazienti ricevettero 2 iniezioni ogni settimana di una delle due medicine. La dolorabilità al movimento della gamba e la valutazione generale di tollerabilità furono gli obiettivi primari. L'efficacia terapeutica delle due medicine era equivalente, indipendentemente dalla gravità della malattia. Irritazione locale dopo l'iniezione fu notata in 5/57 casi nel gruppo con *Zeel* ed in 13/57 casi nel gruppo di *Hyalart*. Nell'insieme, i dati suggeriscono che la formulazione omeopatica aveva esiti simili al farmaco convenzionale ed un trend di migliore tollerabilità.

L'efficacia della medicazione *Zeel compositum* (in tavolette per somministrazione orale) nell'osteoartrite del ginocchio fu esaminato anche in uno studio aperto, prospettico, multicentrico (108). I medici che parteciparono (primariamente medici di base) furono separati in due gruppi, uno dei quali prescrisse solamente *Zeel* e l'altro solamente celecoxib inibitori di COX2 o rofecoxib. I gruppi erano inizialmente comparabili in termini di gravità dei sintomi. Dopo quattro settimane, un miglioramento significativo in tutti i sintomi fu osservato sotto ambo i regimi di trattamento. Il miglioramento fu talvolta più marcato nei riceventi gli inibitori di COX2 a causa dell'insorgenza più rapida dell'efficacia di questo tipo di medicazione. Dopo sei settimane di trattamento i risultati indicarono, che il medicinale omeopatico complesso e gli inibitori di COX2 erano ugualmente efficaci.

Uno studio documentò l'efficacia relativa di rimedi omeopatici (*Rhus toxicodendron*, *Causticum*, e *Lac vaccinum*) rispetto ad acetaminofene per il trattamento del dolore associato ad osteoartrite (104). I risultati dello studio documentarono un miglior alleviamento del dolore nel gruppo omeopatico (55% di alleviamenti realizzati con omeopatia in confronto al 38% con acetaminofene), ma senza significatività statistica. Gli investigatori conclusero che il trattamento omeopatico del dolore in questa condizione sembra essere sicuro e tanto efficace quanto l'acetaminofene e senza potenziali effetti avversi.

Un'applicazione locale di un gel omeopatico contenente diluizioni basse dei rimedi *Symphytum officinale*, *Rhus toxicodendron* e *Ledum palustre* sembra essere utile nel trattamento dell'osteoartrite del ginocchio (106). Un gruppo di pazienti con osteoartrite sintomatica del ginocchio, radiograficamente confermata, entrò in una prova pragmatica, randomizzata, controllata e duplice-cieca dove la medicina omeopatica fu comparata con un NSAID allopatico (*piroxicam*) gel. La riduzione di dolore era 16.5 mm VAS nel gruppo omeopatico e 8.1 mm nel gruppo piroxicam, ma la differenza non era statisticamente significativa. Non c'era differenza significativa tra gruppi di trattamento per indice di rigidità articolare e per eventi avversi. Da notare che in prove cliniche su pazienti con osteoartrite del ginocchio, il piroxicam gel topico fu trovato essere significativamente più efficace del placebo (115). Pertanto, l'equivalenza col piroxicam può essere considerata come una prova indiretta dell'efficacia del medicinale omeopatico esaminato.

### **Revisioni sistematiche**

Una revisione della ricerca ha concluso che c'è una discreta evidenza che le medicine omeopatiche, prescritte individualmente o usate in una formula omeopatica, possano fornire sollievo a persone con malattie reumatiche (116). È stata pubblicata una revisione sistematica dell'evidenza clinica pro e contro l'efficacia di medicine omeopatiche nel trattamento di pazienti con osteoartrite (4), nella quale gli autori concludono che, nonostante il piccolo numero di prove cliniche randomizzate ha condotto finora ad un giudizio favorevole (117), una definitiva conclusione sull'efficacia dei rimedi omeopatici nel trattamento di pazienti con osteoartrite non è ancora possibile.

La fibromialgia è stata l'oggetto di revisioni di trattamenti complementari ed alternativi le cui conclusioni erano che l'evidenza dell'utilità dell'omeopatia era limitata, dovuta all'esistenza di solamente un RCT (100) non replicato, ma al tempo la prova accurata di Bell e collaboratori non era stata pubblicata ancora (109).

Una revisione generale dello stato dell'arte della ricerca omeopatica (118) compendì sei prove cliniche randomizzate e trovò che quattro di queste avevano qualità alta ed esito positivo. Secondo questi autori l'evidenza clinica, particolarmente in osteoartrite e fibromialgia è "promettente", e sarebbe opportuno condurre ulteriori ricerche in quest'area.

### **Discussione**

Mentre la medicina complementare ed omeopatica stanno divenendo una parte sempre maggiore ed importante della medicina moderna nei paesi occidentali, c'è insufficienza di studi controllati che concernono la loro efficacia. Mentre la conoscenza tradizionale è stata accumulata per più di 200 anni, solamente nelle passate poche decadi sono stati applicati i metodi di ricerca moderni come prove cliniche randomizzate, rigidi studi osservazionali, e studi di equivalenza che comparano l'omeopatia con terapie standard convenzionali. Non è perciò vero che non ci sono prove controllate e serie sulla medicina omeopatica, sebbene deve essere ammesso che tali prove sono troppo poche per permettere di trarre alcune conclusioni definitive e condivise.

Pochi studi ben disegnati sono stati riprodotti da gruppi di ricerca indipendenti per due ragioni principali: la carenza di finanziamenti e la mancanza di un numero sufficiente di omeopati bene addestrati che sono qualificati ed interessati nella ricerca. Di fatto, il dibattito sull'efficacia dell'omeopatia ancora è molto acceso, come mostrato principalmente dalla meta-analisi controversa pubblicata da Lancet (14) e dalle reazioni competenti e significative a quest'ultima (119-121).

Anche se il numero di articoli pubblicati in riviste di primo piano è in aumento, i risultati di molti studi clinici sull'efficacia dell'omeopatia sono caratterizzati da standard bassi della metodologia (1,122). I problemi principali sono la descrizione della metodologia, l'imprecisione dei risultati, il rapporto su casi di interruzioni e ritiri. Altre preoccupazioni sono il "bias" di pubblicazione (la tendenza a pubblicare lavori positivi più di quelli negativi, un problema che è anche presente in medicina convenzionale). Questo è vero sia per le omeopatiche che per le terapie allopatiche, ma la situazione è complicata dal fatto che probabilmente una deviazione "negativa" di pubblicazione contro l'omeopatia esiste in giornali principali di medicina convenzionale. Per esempio, un recente studio (123) mostrò che fra 46 prove randomizzate pubblicate in un totale di 23 giornali diversi (26 in giornali di CAM e 20 in giornali convenzionali), 69% di quelli in giornali convenzionali (n=20), riportarono scoperte negative e comparate a solo il 30% di quelle in giornali di CAM (n=26). Inoltre, vanno considerati la mancanza di repliche indipendenti della maggior parte degli studi condotti, la presunta "implausibilità" dell'omeopatia per la scarsa conoscenza del suo meccanismo d'azione. Di fatto, anche se le stesse critiche sono applicabili alla medicina convenzionale (6), la massa di studi sostanzialmente positivi non viene accettata inequivocabilmente e ritenuta come valide.

Questa revisione compendia i dati di prove per o contro l'omeopatia come trattamento per una serie di malattie dovute a cattiva regolazione del sistema immunitario e/o di processi infiammatori locali. Gli studi riportati rappresentano certamente la grande maggioranza della letteratura disponibile in questo campo. Chiaramente, le poche dozzine di articoli riportati sono estremamente eterogenei in termini di condizioni di malattia, di medicinali usati e di progetti sperimentali.

Come riportato nelle tabelle 4-6, abbiamo raccolto e descritto brevemente un totale di 64 studi, 35 dei quali erano prove cliniche randomizzate e in doppio cieco (tipo 1a di tabella 1), 7 studi di equivalenza non-ciechi randomizzati (tipo 1b), 9 studi non randomizzati di equivalenza, 8 studi osservazionali prospettici, 5 studi retrospettivi di casistiche in serie. In tabella 7 questi studi sono raggruppati secondo la condizione clinica ed il tipo di trattamento omeopatico; l'evidenza clinica dei gruppi di trattamenti è stata classificata secondo il criterio che è stato riportato in tabella 3.

C'era grande eterogeneità nella natura dell'intervento omeopatico applicato: combinazioni quasi sempre fisse o complessi, molta omeopatia individualizzata con i singoli rimedi, alcuni studi di isoterapia in allergia.

Le migliori evidenze dell'efficacia appaiono nelle prime due file della tabella 7 e sono *Galphimia glauca* (potenze basse) nell'oculorinite allergica, omeopatia individualizzata e classica per otite e per fibromialgia, *Euphorbium compositum* per rinite-sinusite, *Traumeel* in stomatite post-chemioterapica (solamente un RCT ma di qualità eccellente, inoltre l'attività antinfiammatoria di questo medicinale è sostenuta anche da studi in vitro e su animali), *Zeel compositum-N* per osteoartrite. In grado C (evidenza poco chiara o contraddittoria) abbiamo trovato la maggior parte degli studi, perché risultati promettenti riportati da alcuni autori non furono replicati da altri. Il numero di prove omogenee è troppo piccolo per tentare di giungere ad una meta-analisi.

Sarebbe anche appropriato comparare l'efficacia di forme diverse di omeopatia per la stessa condizione, ma le piccole entità delle popolazioni studiate e le differenze tra loro ancora impediscono ogni valutazione quantitativa ed affidabile.

In sintesi, ci sono molti studi promettenti che sostengono l'attività clinicamente dimostrabile di medicine omeopatiche, ma il database di ricerca omeopatica e di alta qualità nei vari campi è molto piccolo, le prove "forti" dell'efficacia, particolarmente nel campo delle alte-diluzioni, ancora sono frammentarie e la loro qualità metodologica è spesso povera. È

stato mostrato recentemente, piuttosto sorprendentemente, in un studio comparato (6) che la qualità media di un campione casuale rappresentativo di medicina allopatrica di prove cliniche è più bassa che la qualità globale delle prove omeopatiche! In ogni caso, le prove finora raccolte sono insufficienti per ammettere di poter sostenere in modo indiscutibile che medicinali omeopatici altamente diluiti sono più efficaci dei placebo nel trattare malattie infiammatorie immunitarie comuni come quelle qui considerate.

La maggior parte degli studi qui trattati suggeriscono che le medicine omeopatiche nelle diluizioni alte, prescritte da professionisti addestrati, sono sicure e probabilmente non provocano reazioni avverse severe, in accordo con rapporti precedenti (124). Così, l'omeopatia sembra essere sicura, ma non c'è teoria accettata per l'azione di medicine diluite oltre il limite di Avogadro (125).

A proposito della valutazione in favore e contro l'efficacia clinica di una terapia, va ribadito che la questione del placebo è molto importante ma non è equivalente alla domanda se l'approccio terapeutico è clinicamente efficace. L'evidenza della specifica attività di una medicina su placebo è realizzata in ricerca sperimentale in modo che la sostanza attiva (il *verum*) è esaminata contro un placebo identico in due gruppi omogenei di pazienti (prova clinica randomizzata in doppio cieco, il classico RCT). Questo metodo "artificiale" può avere alta "validità interna" ma spesso non può riuscire a riprodurre l'applicazione "alla vita reale" del metodo, cioè ha scarsa validità esterna. Pazienti e medici hanno bisogno anche di una risposta alla domanda empirica se e quanto la terapia omeopatica, considerata come sistema di cura nel suo insieme, può aiutare a decrescere i sintomi, migliorare la qualità della vita e può sostituire altre, spesso più tossiche, forme di terapia. Per questo, è stato suggerito che si debbano condurre studi più pragmatici, tesi a "migliorare" invece di "provare" l'omeopatia (2).

Tabella 7. Sommario dei livelli di evidenza di studi clinici omeopatici. I caratteri dei numeri delle referenze indicano il tipo di studio e di pubblicazione: **grassetto=prova randomizzata controllata o meta-analisi**; *corsivo=prova non randomizzata controllata*; normale=studi non controllati, osservazionali e retrospettivi; sottolineato=giornali indicizzati nelle banche-dati internaizonali.

Livello di Evidenza	Infezioni delle vie aeree superiori e malattie di orecchio-naso-gola	Allergia e asma	Malattie Artroreumatiche
<b>A</b> (Evidenza scientifica forte)		<i>Galphimia glauca</i> (basse potenze) in oculorinite allergica: <b>(55),(56),(62),(126),(89),(2)</b>	
<b>B</b> (Buona evidenza Scientifica)	Omeopatia classica individualizzata per otite <i>(32),(33), (36), (37), (38)</i> <i>Euphorbium compositum</i> per rinite-sinusite (25), (28), <b>(29)</b> , <i>(41)</i> <i>Traumeel</i> in stomatite post-chemoterapica <b>(39)</b>		Omeopatia classica individualizzata in fibromialgia: <b>(100), (109)</b> <i>Zeel compositum-N</i> per osteoartrite <b>(103), (108)</b> .
<b>C</b> (Evidenza scientifica non chiara o discutibile)	Omeopatia classica individualizzata per URTI: In favore: <i>(37), (42)</i> ; contro: <b>(18), (43), (44)</b> . <i>Eupatorium (21) complesso</i> omeopatico formulazione L52 <b>(22)</b> , <i>Drosera (23)</i> , <i>Grippheel (24),(40)</i>	Immunoterapia omeopatica (isoterapia): In favore: <b>(54),(15)</b> , (61), <b>(59) (8), (72), (79)</b> ; contro: <b>(74),(73), (85), (75), (78)</b> . Omeopatia classica individualizzata : In favore: (57), (60), <b>(66), (67), (69), (80)</b> ; contro: <b>(77)</b> . <i>Galphimia 4D (62)</i> ; <i>Luffa compositum (71)</i> ; <i>Asthma H Inj. Pflugerplex (70)</i> ; <i>Engystol-N (64), (63), (65)</i> .	Omeopatia classica individualizzata per artrite reumatoide: In favore: <i>(96), (97)</i> , contro: <b>(101), (127)</b> Applicazione locale di un gel omeopatico per osteoartrite <b>(106)</b>
<b>D</b> (Evidenza scientifica discreta Negativa)	<i>Engystol-N</i> iniezione <b>(30)</b> Complesso omeopatico <i>Luffa+Cinnabaris+Kalium bichromicum (26)</i>		<i>Arnica, Rhus tox, Bryonia 6c</i> per fibromialgia <b>(99)</b>
<b>E</b> (Evidenza scientifica forte Negativa)			<i>Rhus toxicodendron 6x</i> per osteoartrite <b>(98)</b> <i>Formica rufa 6x</i> e autoemoterapia <b>(105)</b>
<b>F</b> (Mancanza di Evidenza sufficiente)	<i>Lymphomyosot (27)</i> , <i>Phytolacca americana+Guajacum officinale+Capsicum annum, Sinusitis PMD (34)</i>	Protocollo omeopatico <i>Dolisosbios</i> No.15, Mn-Cu Oligodrop e <i>Histaminum (68)</i>	<i>Rheumaselect</i> complesso per poliartrite <b>(102)</b> Combinazione di medicine omeopatiche <i>Rhus toxicodendron +Causticum+Lac vaccinum (104)</i>

Si è suggerito che in studi omeopatici di malattie croniche, si potrebbe meglio comparare pazienti ricevanti omeopatia con quelli ricevanti terapia convenzionale e standard (128). Il soggetto sarebbe randomizzato ad uno di due gruppi (per eliminare il bias in selezione di trattamento) e seguito per un periodo di tempo. Questo progetto di studio non risponde alla domanda “se le medicine omeopatiche sono placebo”, ma può dare importanti indicazioni pragmatiche: se il sistema nell'insieme può essere mostrato più efficace del trattamento convenzionale, o ugualmente efficace; questo sarebbe sufficiente per rendere il trattamento omeopatico utile a molte persone, o evitare di sottoporsi a trattamenti comunque inutili.

La procedura del doppio cieco è stata così estesamente impiegata nella ricerca basata sull'evidenza per medicine convenzionali che c'è la tendenza a considerarla come lo standard principale per ogni ricerca clinica. Comunque, è stato mostrato che prove in cieco hanno importanti limitazioni in interventi che richiedono particolari abilità (129) e si deve considerare che la ricerca del “*simillimum*” omeopatico dipende da un'anamnesi profonda e da un'atmosfera di fiducia, che viene disgregata dalla cecità (20). In omeopatia, i parametri di valutazione seguono le specifiche regole che implicano la considerazione della totalità dei sintomi di un paziente, che includono i sintomi della malattia ed un follow-up continuo, che spesso richiede valutazione accurata della risposta da parte del clinico e spesso cambio del medicinale, particolarmente in casi cronici. Discriminare con successo tra le risposte complesse ad un trattamento omeopatico è importante per sapere le caratteristiche delle sostanze date al paziente ed i passi di questa modalità che portano alla salute (120).

C'è una crescente evidenza che l'effetto placebo è riferito all'aspettativa del beneficio clinico, probabilmente per l'attivazione del circuito limbico, di oppioidi e sequenze della serotonina, e liberazione di dopamine (130). Studi sul ruolo dell'effetto placebo in agopuntura e sulle altre terapie complementari suggeriscono che l'aspettativa dei pazienti e il credito riguardo ad un trattamento che potenzialmente dà beneficio modulano l'attività in aree cerebrali dette del sistema di ricompensa (131). Perciò, se noi consideriamo questi meccanismi, noi vediamo che “l'effetto” placebo non è definitivamente dovuto all'attività della (per definizione) sostanza inerte, ma principalmente alle capacità di guarigione intrinseche e alle risposte del soggetto trattato. Questa risposta è anche quella che si vuole sia provocata dal rimedio omeopatico, o agendo attraverso le vie neuroendocrine o attraverso un meccanismo immunologico che è connesso con la risposta centrale.

Qui dobbiamo considerare la grande importanza che viene data dall'omeopatia classica ad interazioni tipo quelle tra paziente-dottore-medicinale e ambiente-corpo-mente. Presumendo che una piccola azione fisica di rimedio, di dose estremamente bassa, interagisca con l'attivazione di centri che rispondono a “effetto placebo” a causa delle credenze-aspettative del paziente ed i meccanismi endogeni della salute, in un modo complesso, l'effetto finale non è dovuto alla *somma* ma al *prodotto* di questi fattori ed ogni procedura che diminuisce uno di questi (come indubbiamente fa l'occultamento) può intaccare marcatamente la cura omeopatica, molto più di quella allopatrica. È stato suggerito che secondo la teoria dell'“entanglement” (correlazione), il rimedio agirebbe nel contesto di una relazione tripartita col paziente ed il medico (132). Quale possa essere la base fisica di tale correlazione, ancora è una questione di speculazione, ma questo problema ci costringe a prendere in considerazione “il contesto” della cura (per es. interazioni paziente-medico) e perciò mettere in dubbio il duplice occultamento per investigare l'omeopatia: questo metodo per definizione disgregherebbe quelle interazioni (133) e porterebbe a risultati falsamente negativi o sottostimati (134). D'altra parte, anche altri settori della medicina “scientifica”, come ad

esempio la chirurgia e la psichiatria, per non parlare dell'agopuntura, hanno problemi analoghi nell'uso e nella dimostratività del placebo.

In questo scenario, un modo di accumulare l'evidenza in favore o contro l'utilità clinica dell'omeopatia è di fare studi di equivalenza randomizzati e controllati (non in cieco), comparando omeopatia (o le specifiche medicine omeopatiche e le formulazioni) con trattamento convenzionale.

Caso interessante, uno studio intrapreso per investigare le preferenze di pazienti con asma per le varie modalità di trattamento mostrò che l'intento col quale il dottore trattò il paziente come persona nel suo insieme era anche un attributo statisticamente significativo per la scelta della terapia omeopatica contro la terapia convenzionale, anche se i risultati clinici venivano percepiti come equivalenti (53).

Quindi, noi siamo nella situazione che se adottiamo il criterio severo di medicina basata sull'evidenza, che è stata sviluppata inizialmente per medicine chimiche, l'analisi della letteratura pubblicata sull'omeopatia trova evidenza insufficiente per sostenere l'efficacia clinica della terapia omeopatica in molte condizioni di cura. Se noi accettiamo studi osservazionali e di equivalenza come mezzo prezioso di indagine, noi troviamo molte prove dell'efficacia delle medicine omeopatiche. Nel caso di studi di equivalenza è chiaramente difficile giudicare se il risultato è positivo in favore dell'omeopatia o incerto, perché questo dipende dallo strumento convenzionale della prova. In ogni caso, questa è un'informazione preziosa dal punto di vista pragmatico perché affida la decisione su altri fattori come la preferenza personale del paziente, gli effetti avversi, la disponibilità, e i costi.

Ci sono molte ragioni perché lo sviluppo della ricerca omeopatica clinica deve procedere con una rivalutazione di studi osservazionali come attrezzi preziosi per produrre dati di efficacia clinica e conoscenza medica. L'integrazione di prove cliniche randomizzate, studi osservazionali prospettici e studi di farmacoeconomia sono il futuro della ricerca in questo campo.

Dato la loro espansione corrente, molte ricerche scientifiche nelle terapie non-convenzionali sono di interesse per la medicina nel suo insieme (e non solo omeopatia o allopatia). Comunque, non è possibile ignorare le difficoltà che questo settore emergente di ricerca biomedica deve affrontare: 1) difficoltà metodologiche, soprattutto riferite ad omeopatia classica che rappresenta una grande sfida per l'epidemiologia clinica; 2) il fatto che l'omeopatia ancora è praticata solamente in cliniche private, e c'è una carenza di cliniche di grande prestigio a livello di università; e 3) il fatto che prodotti omeopatici classici (rimedi unitari) non possono essere brevettati perché sono semplicemente diluizioni di sostanze naturali. Tutto ciò è improbabile che incoraggi l'industria ad investire grandi capitali monetari necessari a finanziare studi clinici che coinvolgono popolazioni sufficientemente grandi di pazienti.

Ciononostante, il crescente interesse pubblico per l'omeopatia (probabilmente dovuto più ad un "gradimento" per il sistema terapeutico nell'insieme e l'uso di piccole dosi piuttosto che ad una certezza scientifica che concerne la sua efficacia) ci permette di sperare che anche questo settore di medicina riceverà la più grande attenzione dalle autorità competenti ed dal mondo scientifico.

Sarà necessario per adattare le metodologie di ricerca al campo omeopatico far rispettare la complessità della sua procedura diagnostica, ma è ugualmente necessario assicurare che i protocolli includano misurazioni obiettive cliniche e parametri di laboratorio, così come gruppi di controllo adeguati di soggetti non curati o soggetti trattati con terapie convenzionali.



## References

1. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; **302**: 316-323.
2. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; **350**: 834-843.
3. McCarney RW, Lasserson TJ, Linde K, Brinkhaus B. An overview of two Cochrane systematic reviews of complementary treatments for chronic asthma: acupuncture and homeopathy. *Respir.Med.* 2004; **98**: 687-696.
4. Long L, Ernst E. Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Br.Homeopath.J* 2001; **90**: 37-43.
5. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. *Eur.J Clin.Pharmacol.* 2000; **56**: 27-33.
6. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; **366**: 726-732.
7. Frass M, Schuster E, Muchitsch I, Duncan J, Gei W, Kozel G, Kastinger-Mayr C, Felleitner AE, Reiter C, Endler C, Oberbaum M. Bias in the trial and reporting of trials of homeopathy: a fundamental breakdown in peer review and standards? *J.Altern.Complement Med* 2005; **11**: 780-782.
8. Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. Randomised controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ* 2000; **321**: 471-476.
9. Bellavite P, Conforti A, Piasere V, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 1. Historical background. *eCAM* 2005; **2**: 441-452.
10. Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R. Immunology and Homeopathy. 2. Cells of the Immune System and Inflammation. *eCAM* 2006; **3**: 13-24.
11. Kuzeff RM. Homeopathy, sensation of well-being and CD4 levels: a placebo-controlled, randomized trial. *Complem.Ther.Med.* 1998; **6**: 4-9.
12. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MD. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis : data from a population-based survey. *Chest* 2001; **120**: 1461-1467.
13. Chiappelli F, Prolo P, Cajulis OS. Evidence-based research in complementary and alternative medicine I: history. *Evid.Based.Complement Alternat.Med* 2005; **2**: 453-458.
14. Editorial. The end of homeopathy. *Lancet* 2005; **366**: 690.
15. Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchinson T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet* 1986; **2**: 881-886.
16. Paterson C, Dieppe P. Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture. *Br.Med.J.* 2005; **330**: 1202-1205.
17. Vickers AJ, Smith C. Homeopathic Oscilloccinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2004; CD001957
18. de Lange de Klerk ES. A homeopathic nosode for influenza-like syndromes. *Forsch.Komplementarmed.* 1999; **6**: 31-32.

19. Fisher P, Reilly DT, Spence D, Ratsey D, Rose B, English J. Homoeopathy for recurrent upper respiratory tract infections. No children received no treatment [letter; comment]. *BMJ* 1995; **310**: 256.
20. Kiene H, Kienle GS, Schon-Angerer T. Bias in meta-analysis. *Homeopathy* 2006; **95**: 54.
21. Gassinger CA, Wunstel G, Netter P. [A controlled clinical trial for testing the efficacy of the homeopathic drug eupatorium perfoliatum D2 in the treatment of common cold (author's transl)]. *Arzneimittelforschung*. 1981; **31**: 732-736.
22. Lecoq PL. L-52. Les voies thérapeutiques des syndromes grippaux (Therapeutic approaches for influenza syndromes). *Cah.Biothér.* 1985; **87**: 65-73.
23. Bordes LR, Dorfman P. Evaluation de l'activité antitussive du sirop Drosetux: Etude en double aveugle versus placebo. *Cahiers d'Otorhinolaryngologie* 1986; **21**: 731-734.
24. Maiwald VL, Weinfurtner T, Mau J, Connert WD. [Therapy of common cold with a homeopathic combination preparation in comparison with acetylsalicylic acid. A controlled, randomized double-blind study]. *Arzneimittelforschung*. 1988; **38**: 578-582.
25. Sprenger F. The therapy of rhinitis. *Biol.Ther.* 1989; **7**: 60-63.
26. Wiesenauer M, Gaus W, Bohnacker U, Haussler S. [Efficiency of homeopathic preparation combinations in sinusitis. Results of a randomized double blind study with general practitioners]. *Arzneimittelforschung*. 1989; **39**: 620-625.
27. Zenner S, Metelmann H. Therapeutic use of Lymphomyosot, result of a multicentric use observation study on 3512 patients. *Biological Therapy*. 1990; **VIII No. 3**: 49-69.
28. Connert WD, Maiwald J. The therapy of rhinopathy as associated with previous abuse of nasal spray and with vasomotor influences. *Biol.Ther.* 1991; **9**: 182-186.
29. Weiser M, Clasen BP. Controlled double-blind study of a homoeopathic sinusitis medication. *Biol.Ther.* 1994; **13**: 4-11.
30. Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu common colds. *Biol.Ther.* 1994; **7**: 249-253.
31. de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ* 1994; **309**: 1329-1332.
32. Friese KH, Kruse S, Ludtke R, Moeller H. The homoeopathic treatment of otitis media in children--comparisons with conventional therapy. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.* 1997; **35**: 296-301.
33. Kruse S. Otitis media bei Kindern. 1998. Stuttgart, Edition Forschung. Hippokrates Verlag.
34. Wiesenauer M. Comparison of solid and liquid forms of homeopathic remedies for tonsillitis. *Adv.Ther.* 1998; **15**: 362-371.
35. Adler M. Efficacy and safety of a fixed-combination homeopathic therapy for sinusitis. *Adv.Ther.* 1999; **16**: 103-111.
36. Frei H, Thurneysen A. Homeopathy in acute otitis media in children: treatment effect or spontaneous resolution? *Br. Hom. J.* 2001; **90**: 180-182.
37. Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvogel M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *J Altern.Complement Med.* 2001; **7**: 149-159.
38. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr.Infect.Dis.J* 2001; **20**: 177-183.

39. Oberbaum M, Yaniv I, Ben Gal Y, Stein J, Ben Zvi N, Freedman LS, Branski D. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer* 2001; **92**: 684-690.
40. Rabe A, Weiser M, Klein P. Effectiveness and tolerability of a homeopathic remedy compared with conventional therapy for mild viral infections. *Int.J.Clin.Pract.* 2004; **58**: 827-832.
41. Ammerschlager H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. [Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract -- comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline]. *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.* 2005; **12**: 24-31.
42. Steinsbekk A, Fonnebo V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomised, controlled trial comparing individualised homeopathic care and waiting-list controls. *Complement Ther.Med* 2005; **13**: 231-238.
43. Steinsbekk A, Bentzen N, Fonnebo V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized placebo controlled trial. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2005; **59**: 447-455.
44. Trichard M, Chaufferin G, Nicoloyannis N. Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children. *Homeopathy* 2005; **94**: 3-9.
45. Steinsbekk A, Bentzen N, Fonnebo V, Lewith G. The use of simplified constitutional indications for self-prescription of homeopathic medicine. *Complement Ther.Med.* 2004; **12**: 112-117.
46. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, Debelle P, Davies L. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J.Infect.Dis.* 1990; **162**: 1277-1282.
47. Swayne J. Richard Hughes Memorial Lecture 2004. Homeopathy, wholeness and healing. *Homeopathy.* 2005; **94**: 37-43.
48. Reckeweg HH. Homotoxikologie. Ganzheitsschau Einer Synthese der Medizin. Baden-Baden: Aurelia Verlag, 1981.
49. Ferley JP, Putignat N, Azzopardi Y, Charrel M, Zmirou D. Evaluation en médecine ambulatoire de l'activité d'un complexe homéopathique dans la prévention de la grippe et des syndromes grippaux. *Immunologie Médicale* 1987; **20**: 22-28.
50. Glatthaar-Saalmuller B, Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.* 2001; **8**: 207-212.
51. Carr RR, Nahata MC. Complementary and alternative medicine for upper-respiratory-tract infection in children. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 2006; **63**: 33-39.
52. Schafer T, Riehle A, Wichmann HE, Ring J. Alternative medicine in allergy. *Allergy* 2002; **57**: 694-700.
53. Ratcliffe J, van Haselen R, Buxton M, Hardy K, Colehan J, Partridge M. Assessing patients' preferences for characteristics associated with homeopathic and conventional treatment of asthma: a conjoint analysis study. *Thorax* 2002; **57**: 503-508.
54. Hardy J. A double-blind placebo controlled trial of house dust potencies in the treatment of house dust allergy. *Br.Hom.Res.Group* 1984; **11**: 75-76.

55. Wiesenauer M, Gaus W. Double-blind trial comparing the effectiveness of the homeopathic preparation Galphimia potentiation D6, Galphimia dilution 10(-6) and placebo on pollinosis. *Arzneimittelforschung*. 1985; **35**: 1745-1747.
56. Wiesenauer M, Ludtke R. The treatment of pollinosis with Galphimia glauca D4 - a randomized placebo-controlled double blind clinical trial. *Edition forschung (vol. 3)*. Stuttgart: Hippocrates Verlag, 1987: 235-243.
57. Mosquera Pardo MF. Bronchial asthma in childhood: management by means of homeopathia. [Proc. 2nd OMHI Congr.] Mexico 1990; 156-166.
58. Campbell JH, Taylor MA, Beattie N, McSharry C, Aitchison T, Carter R, Stevenson RD, Reilly DT. Is homoeopathy a placebo response? A controlled trial of homoeopathic immunotherapy in atopic asthma. *Am.Rev.Resp.Dis.* 1990; **A24**: 141.
59. Reilly DT, Taylor MA, Beattie NG, Campbell JH, McSharry C, Aitchison TC, Carter R, Stevenson RD. Is evidence for homoeopathy reproducible?. *Lancet* 1994; **344**: 1601-1606.
60. Castellsagu API. Evolution of 26 cases of bronchial asthma with homoeopathic treatment. *British Homoeopathic Journal* 1992; **81**: 173-175.
61. Nolleveaux MA. Nolleveaux MA. Interet de la prescription d'APP (Apis 15 cH, Pulmo-Histaminum 15 cH, Pollantium 30 cH) dans la rhinite allergique. Observations cliniques en pratique journaliere. *Hom oopathie Francaise* 1992; **80**: 24-33.
62. Wiesenauer M, Ludtke R. The treatment of pollinosis with Galphimia glauca D4 - a randomized placebo- controlled double-blind clinical trial. *Phytomedicine* 1995; **2**: 3-6.
63. Matusiewicz R. Efficacia de Engystol N en el asma bronquial Corticopendiente. *Medicina Biologica* 1996; **Mayo**: 176-180.
64. Matusiewicz R. Wirksamkeit von Engystol N bei Bronchialasthma unter kortikoidabhängiger Therapie. *Biol.Medizin* 1995; **24**: 242-246.
65. Matusiewicz R. The homeopathic treatment of corticosteroid dependent asthma: a doubleblind, placebo-controlled study. *Biomed.Ther.* 1997; **4**: 117-122.
66. Eizayaga FX, Eizayaga J. Homoeopathic treatment of bronchial asthma. *Br. Hom. J.* 1996; **85**: 28-33.
67. Lara-Marquez ML, Pocino M, Rodriguez F, Carvalho GE, Ortega CF, Rodriguez C. Homeopathic treatment for atopic asthma lung function and immunological outcomes in a randomized clinical trial in Venezuela. [Proc 52nd LMHI Congress], Seattle, USA 1997; 73.
68. Micciché G, Trapani GF, Lucamante M, Lanza C, Tanga., Gallese A, Grasso RM, Totino T. Le oculoriniti allergiche in età pediatrica. *Cahiers de Biotherapie* 1998; **1/2**: 13-18.
69. Riveron-Garrote M, Fernandez-Argulles R, Moron-Rodriguez F, Campistrou-Labaut JL. Ensayo clínico controlado aleatorizado del tratamiento homeopático del asma bronquial. *Bol.Mex.Hom.* 1998; **31**: 54-61.
70. Matusiewicz R, Wasniewski J, Sterna Bazanska A, Hulsberg M. Behandlung des chronischen Asthma bronchiale mit einem homoopathischen komplexmittel. *Erfahrungsheilkunde* 1999; **48**: 367-374.
71. Weiser M, Gegenheimer LH, Klein P. A randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of Luffa comp.-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Forsch.Komplementarmed.* 1999; **6**: 142-148.
72. Aabel S, Laerum E, Dolvik S, Djupesland P. Is homeopathic 'immunotherapy' effective? A double-blind, placebo-controlled trial with the isopathic remedy Betula 30c for patients with birch pollen allergy. *Br. Hom. J.* 2000; **89**: 161-168.

73. Aabel S. No beneficial effect of isopathic prophylactic treatment for birch pollen allergy during a low-pollen season: a double-blind, placebo-controlled clinical trial of homeopathic *Betula 30c*. *Br. Hom. J.* 2000; **89**: 169-173.
74. Aabel S. Prophylactic and acute treatment with the homeopathic medicine, *Betula 30c* for birch pollen allergy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of consistency of VAS responses. *Br. Hom. J.* 2001; **90**: 73-78.
75. Lewith GT, Watkins AD, Hyland ME, Shaw S, Broomfield JA, Dolan G, Holgate ST. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomised controlled clinical trial. *Brit.Med.J.* 2002; **324**: 520.
76. Frenkel M, Hermoni D. Effects of homeopathic intervention on medication consumption in atopic and allergic disorders. *Altern.Ther.Health Med.* 2002; **8**: 76-79.
77. White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2003; **58**: 317-321.
78. Li AM, Bush A, Wilson NM. Homeopathy in childhood asthma. *Thorax* 2003; **58**: 826.
79. Kim LS, Riedlinger JE, Baldwin CM, Hilli L, Khalsa SV, Messer SA, Waters RF. Treatment of seasonal allergic rhinitis using homeopathic preparation of common allergens in the southwest region of the US: a randomized, controlled clinical trial. *Ann.Pharmacother.* 2005; **39**: 617-624.
80. Witt C, Keil T, Selim D, Roll S, Vance W, Wegscheider K, Willich SN. Outcome and costs of homeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complement Ther.Med* 2005; **13**: 79-86.
81. Dantas F. Homeopathy in childhood asthma. *Thorax* 2003; **58**: 826.
82. Poitevin B. Review of experimental studies in allergy: Clinical studies. *Br. Hom. J.* 1998; **87**: 89-99.
83. Reilly DT, Taylor MA. Potent placebo or potency? A proposed study model with its initial findings using homeopathically prepared pollens in hayfever. *Br. Hom. J.* 1985; **74**: 65-75.
84. Reilly D. Randomised controlled trials for homeopathy. When is useful improvement a waste of time? Double positive paradox of negative trials. *Brit.Med.J.* 2002; **325**: 41.
85. Hyland ME, Lewith GT. Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: an explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Br. Hom. J.* 2002; **91**: 145-149.
86. Boucinhas JC, DeMadeiros Boucinhas ID. Prophylaxie des crises d'asthme bronchique chez l'enfant par l'usage de Poumon histamine 5 CH. *Hom oopathie Franc.* 1990; **78**: 35-39.
87. Wiesenauer M, Haussler S, Gaus W. Pollinosis-Therapie mit *Galphimia glauca*. *Fortschr.Med.* 1983; **101**: 811-814.
88. Wiesenauer M, Gaus W, Haussler S. Behandlung der Pollinosis mit *Galphimia glauca*. Eine Doppelblindstudie unter Praxisbedingungen. *Allergologie* 1990; **13**: 359-363.
89. Ludtke R, Wiesenauer M. [A meta-analysis of homeopathic treatment of pollinosis with *Galphimia glauca*]. *Wien.Med.Wochenschr.* 1997; **147**: 323-327.
90. Lane DJ, Lane TV. Alternative and complementary medicine for asthma [editorial]. *Thorax* 1991; **46**: 787-797.
91. Lewith GT, Watkins AD. Unconventional therapies in asthma: an overview. *Allergy* 1996; **51**: 761-769.

92. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000; CD000353.
93. Gyorik SA, Brutsche MH. Complementary and alternative medicine for bronchial asthma: is there new evidence? *Curr.Opin.Pulm.Med.* 2004; **10**: 37-43.
94. Miehle W. [Chronic polyarthritis--treatment with alternative medicine. How frequent is (self-) therapy with alternative methods?]. *Fortschr.Med.* 1995; **113**: 81-85.
95. Breuer GS, Orbach H, Elkayam O, Berkun Y, Paran D, Mates M, Nesher G. Perceived efficacy among patients of various methods of complementary alternative medicine for rheumatologic diseases. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2005; **23**: 693-696.
96. Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD, Gray GH, Dick WC, Buchanan WW. Salicylates and homoeopathy in rheumatoid arthritis: preliminary observations. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1978; **6**: 391-395.
97. Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD, Buchanan WW. Homoeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by double-blind clinical therapeutic trial. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1980; **9**: 453-459.
98. Shipley M, Berry H, Broster G, Jenkins M, Clover A, Williams I. Controlled trial of homoeopathic treatment of osteoarthritis. *Lancet* 1983; **1**: 97-98.
99. Fisher P. An experimental double-blind clinical trial method in homeopathy. Use of a limited range of remedies to treat fibrositis. *Br. Hom. J.* 1986; **75**: 142-147.
100. Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *BMJ* 1989; **299**: 365-366.
101. Andrade LE, Ferraz MB, Atra E, Castro A, Silva MS. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand.J.Rheumatol.* 1991; **20**: 204-208.
102. Wiesenauer M, Gaus W. Wirksamkeitsnachweis eines Homöopatikums bei chronischer Polyarthritis. Eine randomised Doppelblindstudie bei niedergelassenen Ärzten. *Akt Rheumatol.* 1991; **16**: 1-9.
103. Nahler G, Metelmann H, Sperber H. Behandlung der Gonarthros mit Zeel comp. - Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung im Vergleich zu Hyaluronsäure. *Orthop.Praxis* 1996; **32**: 354-359.
104. Shealy CN, Thomlison RP, Cox RH, Borgmeyer V. Osteoarthritic pain: A comparison of homeopathy and acetaminophen. *Am.J.Pain Management* 1998; **8**: 89-91.
105. Schirmer KP, Fritz M, Jackel WH. [Effectiveness of Formica rufa and autologous blood injection in patients with ankylosing spondylitis: a double-blind randomized study]. *Z.Rheumatol.* 2000; **59**: 321-329.
106. van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology.(Oxford)* 2000; **39**: 714-719.
107. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.(Oxford)* 2001; **40**: 1052-1055.
108. Birnesser H, Klein P, Weiser M. A modern homeopathic medication works as well as COX 2 Inhibitors. *Der Allgemeinartz* 2003; **25**: 261-264.

109. Bell IR, Lewis DA, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, Baldwin CM. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology.(Oxford)* 2004; **43**: 577-582.
110. Van Wassenhoven M. Retrospective study of rheumatological patients in a private homeopathic medical practice. *Br. Hom. J.* 1996; **85**: 198-204.
111. Bell IR, Lewis DA, Lewis SE, Brooks AJ, Schwartz GE, Baldwin CM. Strength of vital force in classical homeopathy: bio-psycho-social-spiritual correlates within a complex systems context. *J.Altern.Complement Med.* 2004; **10**: 123-131.
112. Bell IR, Lewis DA, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Cunningham V, Baldwin CM. Individual differences in response to randomly assigned active individualized homeopathic and placebo treatment in fibromyalgia: implications of a double-blinded optional crossover design. *J.Altern.Complement Med.* 2004; **10**: 269-283.
113. Bell IR, Lewis DA, Lewis SE, Schwartz GE, Brooks AJ, Scott A, Baldwin CM. EEG alpha sensitization in individualized homeopathic treatment of fibromyalgia. *Int.J.Neurosci.* 2004; **114**: 1195-1220.
114. Bell IR, Lewis DA, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Scott A, Brooks AJ, Baldwin CM. Electroencephalographic cordance patterns distinguish exceptional clinical responders with fibromyalgia to individualized homeopathic medicines. *J.Altern.Complement Med.* 2004; **10**: 285-299.
115. Norris E, Guttadauria M. Piroxicam: new dosage forms. *Eur.J.Rheumatol.Inflamm.* 1987; **8**: 94-104.
116. Jonas WB, Linde K, Ramirez G. Homeopathy and rheumatic disease. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 2000; **26**: 117-23.
117. Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best.Pract.Res.Clin.Rheumatol.* 2003; **17**: 667-683.
118. Walach H, Jonas WB, Ives J, Wijk RV, Weingartner O. Research on homeopathy: state of the art. *J.Altern.Complement Med* 2005; **11**: 813-829.
119. McCarthy M. Critics slam draft WHO report on homeopathy. *Lancet* 2005; **366**: 705-706.
120. Bellavite P, Pitari G, Italiano M. Homeopathy and placebo. *Homeopathy* 2006; **95**: 51.
121. Fisher P. Homeopathy and The Lancet. *Evid.Based.Complement Alternat.Med* 2006; **3**: 145-147.
122. Linde K, ter Riet G, Hondras M, Melchart D, Willich SN. Characteristics and quality of systematic reviews of acupuncture, herbal medicines, and homeopathy. *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.* 2003; **10**: 88-94.
123. Caulfield T, Debow S. A systematic review of how homeopathy is represented in conventional and CAM peer reviewed journals. *BMC.Complement Alternat.Med.* 2005; **5**: 12.
124. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review . *Br.Homeopath.J* 2000; **89 Suppl 1**: S35-S38.
125. Vickers AJ. Clinical trials of homeopathy and placebo: analysis of a scientific debate . *J Altern.Complement Med.* 2000; **6**: 49-56.
126. Wiesenauer M, Ludtke R. A metaanalysis of the homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca. *Forsch.Komplementarmed.* 1996; **3**: 230-234.

127. Fisher P. Homeopathy: a multifaceted scientific renaissance. *J Altern.Complement Med.* 2001; **7**: 123-125.
128. Jacobs J. Homeopathic research with heart blending art of homeopathy with the science of clinical research. Fisher, P. and van Haselen, R. [Improving the success of homeopathy-3], London, Royal Homeopathic Hospital. 2001: 12-17.
129. Kotaska A. Inappropriate use of randomised trials to evaluate complex phenomena: case study of vaginal breech delivery. *BMJ* 2004; **329**: 1039-1042.
130. Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Stoessl AJ. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2002; **1**: 85-91.
131. Esch T, Guarna M, Bianchi E, Zhu W, Stefano GB. Commonalities in the central nervous system's involvement with complementary medical therapies: limbic morphinergic processes. *Med Sci.Monit.* 2004; **10**: MS6-17.
132. Milgrom LR. Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement. Part 1: a qualitative, non-local metaphor for homeopathy based on quantum theory. *Homeopathy.* 2002; **91**: 239-248.
133. Milgrom LR. Are Randomized Controlled Trials (RCTs) Redundant for Testing the Efficacy of Homeopathy? A Critique of RCT Methodology Based on Entanglement Theory. *J.Altern.Complement Med* 2005; **11**: 831-838.
134. Weatherley-Jones E, Thompson EA, Thomas KJ. The placebo-controlled trial as a test of complementary and alternative medicine: observations from research experience of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy.* 2004; **93**: 186-189.