

# Ricerca clinica in omeopatia: lo stato dell'arte

Paolo Bellavite, Sabrina Lussignoli, Giuseppe Andrioli, Riccardo Ortolani e  
Anita Conforti

Università di Verona e Osservatorio Medicine Complementari di Verona

Atti del Convegno Nazionale S.I.O.M.I.: Verso una medicina integrata. Firenze 18-19  
novembre 2000, pp. 13-22

## *Introduzione*

La ricerca in omeopatia ha visto un notevole incremento negli ultimi due decenni. Essa ha riguardato sia la ricerca di base, volta prevalentemente a investigare i meccanismi d'azione, sia la ricerca clinica, con lo scopo di definire meglio l'efficacia e i limiti dell'omeopatia. Vista la vastità dell'argomento, in questa sede ci si limiterà ad alcune riflessioni sullo stato della ricerca clinica

Secondo stime preliminari, milioni di Italiani utilizzano medicinali omeopatici; anche se mancano valutazioni sicure, la maggioranza degli utilizzatori dichiara che con l'omeopatia la loro salute è migliorata o la loro malattia è stata curata (1, 2).

I medici omeopati sostengono che l'omeopatia è una terapia efficace, ma gli effetti del trattamento omeopatico sono ancora oggetto di discussione nel mondo della ricerca biomedica, perché sono stati condotti relativamente pochi studi secondo metodologie accettate nella comunità medico-scientifica. Esistono anche filoni di pensiero secondo i quali l'omeopatia non sarebbe affrontabile secondo i criteri comunemente usati nella medicina moderna.

Proprio per questo, la ricerca scientifica ed il dibattito metodologico sono oggi molto attivi. Il Parlamento Europeo nel 1993 ha approvato una risoluzione che ha chiesto alla Commissione Europea di esplorare le condizioni per lo studio scientifico dell'omeopatia. L'iniziativa, presa dal Direttorato Generale XII (Scienza, Ricerca e Sviluppo) ha portato alla costituzione di un Gruppo di Esperti, chiamato Homeopathic Medicine Research Group (HMRG), che ha affrontato proprio la questione della qualità della ricerca scientifica in omeopatia. Tale gruppo ha pubblicato vari documenti, tra cui una relazione finale, la cui principale conclusione è proprio che l'omeopatia è "studiabile scientificamente", anche se con una sua propria specificità. Inoltre, nel 1998 è stato pubblicato anche il rapporto del gruppo di lavoro Cost-B4, concernente in generale la ricerca scientifica in tutte le principali medicine non-convenzionali, tra cui anche l'omeopatia.

## *Risultati*

Una ricerca clinica in omeopatia è esistita sin dagli albori di questa bicentenaria disciplina medica. L'omeopatia è nata come approccio empirico, fondato sulle applicazioni terapeutiche del principio di similitudine, non come dottrina filosofica od esoterica. Gli omeopati hanno fatto moltissime sperimentazioni, soprattutto nella prima grande fase d'espansione del metodo in Germania, Inghilterra e Stati Uniti nel diciannovesimo secolo. A partire dalle intuizioni di Hahnemann e dal lavoro suo e dei seguaci, l'edificio dell'omeopatia è stato costruito dal sedimentarsi di moltissimi contributi, derivanti sia da sperimentazioni sull'uomo sano sia da esperienze cliniche, raccolti e sintetizzati prevalentemente nelle "Materie Mediche". Ovviamente, questo tipo di lavori non risponde pienamente a quei criteri che oggi fanno parte della cosiddetta "medicina basata sull'evidenza", pur costituendo una massa ingente d'informazioni. Sono queste banche-dati, in lento ma costante aggiornamento, che costituiscono ancor oggi il fondamentale riferimento per il medico omeopata nella scelta del medicinale adatto (detto anche, nella terminologia omeopatica, "rimedio"), applicando la similitudine dei sintomi.

La ricerca scientifica sull'azione di rimedi omeopatici si è notevolmente sviluppata negli ultimi dieci-quindici anni, anche se copre ancora solo una piccola parte dei problemi posti da tale metodo terapeutico e non ha finora prodotto delle evidenze definitive e conclusive sui punti fondamentali. Le pubblicazioni riguardanti sperimentazioni cliniche condotte con

metodi convenzionali e segnatamente con gruppi di controllo sono circa un centinaio e sono state pubblicate anche rassegne di altri (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) e del nostro gruppo(10, 11, 12). Esistono anche parecchi lavori (un centinaio) di un certo livello qualitativo, riguardanti la ricerca di base (in laboratorio e su animali).

I lavori clinici controllati e randomizzati in omeopatia concernono prevalentemente le seguenti categorie nosologiche: allergie, patologie dell'apparato vascolare e coagulazione, dell'apparato gastrointestinale, dell'apparato muscolo-scheletrico (inclusa la reumatologia), patologie otorinolaringoiatriche e sindromi influenzali, chirurgia e anesthesiologia, patologie dermatologiche, neurologiche, ostetrico-ginecologiche. Nel complesso, in circa la metà dei lavori il risultato terapeutico nel gruppo trattato col medicinale omeopatico si è dimostrato superiore a quello del gruppo di controllo (per lo più costituito dal trattamento "placebo"), in un quarto circa i risultati sono stati tendenzialmente positivi ma dubbi sul piano della statistica, in un quarto non si è registrato nessun effetto terapeutico del trattamento omeopatico.

In questa fase, in cui una "cultura omeopatica" è ancora patrimonio di una minoranza dei medici e degli operatori sanitari, la progettazione delle ricerche e l'interpretazione dei risultati devono essere effettuate con grande accuratezza e da personale competente (sia in senso omeopatico, sia in senso clinico-metodologico).

### ***Obiettivi***

Nel progettare una ricerca clinica omeopatica, bisogna porre particolare attenzione al fatto che il successo terapeutico sia realmente evidenziato dalle misurazioni poste come obiettivi primari e secondari della ricerca volta a studiarne l'efficacia.

Non è sempre facile scindere l'obiettivo di dimostrare l'efficacia del medicinale dall'obiettivo generale dell'efficacia della terapia (che comprende anche altri fattori legati al terapeuta, alla partecipazione attiva del malato, a eventuali altre misure terapeutiche associate). Se lo studio clinico è ben disegnato, è comunque sempre possibile valutare almeno in parte il ruolo del medicinale o dei medicinali utilizzati. Ad esempio, è possibile stabilire, nell'ambito di uno studio che prevede l'uso di diversi medicinali con prescrizione individualizzata, quali sono i medicinali che sono stati utilizzati più frequentemente e con migliori risultati.

In generale, esistono diversi obiettivi che possono essere considerati in una ricerca in omeopatia:

- sicurezza: sia nelle prime fasi di studio di una procedura terapeutica, sia nella osservazione successiva dei suoi risultati, è importante che siano tenuti in considerazione anche gli eventuali effetti avversi;
- "proving" sui soggetti sani: studio delle proprietà patogenetiche del medicinale;
- effetti: qualsiasi effetto osservato, di tipo clinico, biologico, strumentale;
- efficacia: miglioramento dell'obiettivo primario, in uno studio fatto in condizioni ideali (es.: trial clinico controllato e randomizzato);
- effettività: miglioramento dell'obiettivo primario e di altri obiettivi, incluso il miglioramento della qualità della vita, in uno studio fatto in condizioni simili alla realtà pratica, quindi include anche la valutazione della praticabilità;
- efficienza: efficacia e effettività in rapporto ad altri parametri come costi e soddisfazione del paziente;
- miglioramento delle strategie omeopatiche, paragonando diverse variabili (es. metodi di diluizione/dinamizzazione, vie di somministrazione, metodi di repertorizzazione, ecc.);
- studio del meccanismo d'azione: modificazioni rilevabili a livello chimico-fisico, biologico e neuroimmunologico associate all'attività terapeutica.

### ***Problemi etici e metodologici***

I problemi etici e metodologici che interessano la ricerca clinica in omeopatia sono molteplici.

Un primo requisito di uno studio clinico è che non si esponga il paziente al rischio di non essere trattato adeguatamente con terapie sicuramente efficaci. Nel caso dell'omeopatia,

tale problema potrebbe presentarsi nel caso in cui si volesse effettuare uno studio clinico su un medicinale omeopatico in un campo in cui non esistono già studi almeno di livello preliminare, che suggeriscano che tale metodo terapeutico sia efficace. In tali casi, potrebbe essere progettato uno studio in cui si continua il trattamento standard (convenzionale) in tutti i pazienti ed in più si somministra il trattamento omeopatico ed eventualmente il placebo come controllo. In tale contesto, pare quindi appropriato proporre le terapie omeopatiche come terapie complementari e non alternative in tutti i casi in cui esistano già cure ufficiali soddisfacenti.

Un altro requisito essenziale è che non si usino procedure terapeutiche in cui il rischio di causare danno sia presumibilmente superiore alla probabilità di causare beneficio. Il fatto che gran parte dei medicinali omeopatici siano nel mercato da decenni senza aver causato serie reazioni avverse e siano utilizzati in piccole dosi o in alte diluizioni, indica che la terapia omeopatica è probabilmente dotata di un buon grado di sicurezza. Questo fatto non costituisce una prova assoluta di innocuità, ma va comunque considerato come un elemento rilevante nel contesto di tutta la problematica che riguarda l'innocuità e la sicurezza.

La possibilità del cosiddetto "aggravamento omeopatico" (considerata una reazione positiva alla terapia) deve essere spiegata chiaramente a tutti i partecipanti ad uno studio clinico, anche al fine di evitare inappropriati abbandoni dello studio. È comunque evidente che si dovrà prevedere che la terapia omeopatica sia sospesa se l'aggravamento delle condizioni del paziente, comunque interpretato, sia tale da mettere seriamente a repentaglio la sua salute.

Il trattamento omeopatico di malattie croniche può richiedere molto tempo prima di avere un significativo effetto (anche 1-2 anni). Ciò può creare problemi perché studi clinici di durata troppo lunga sono difficili da organizzare e costosi in termini economici e di tempo. Inoltre, nel caso si usi un gruppo di controllo (placebo o non trattato), tanto più è lungo il periodo dello studio, tanto maggiori sono i problemi etici e le probabilità di drop-outs.

In omeopatia si attribuisce una preponderante importanza alla "presa del caso", la dettagliata e circostanziata raccolta dei sintomi, pur senza trascurare in linea di principio i rilevamenti strumentali. La valutazione dello stato clinico (e degli effetti del trattamento) riguarda sia i sintomi attuali sia i sintomi cosiddetti "storici", legati a precedenti fasi della storia patobiografica dell'individuo; inoltre, la valutazione riguarda sia i sintomi locali ed organici, sia i sintomi generali e psichici. Bisogna sviluppare strumenti specifici di valutazione dello stato di salute, del dolore e dello stato emozionale.

Un altro problema specifico è posto dalla cosiddetta "legge di guarigione di Hering": secondo la teoria omeopatica classica, un effetto positivo della terapia non comporta necessariamente la scomparsa di tutti i segni e sintomi espressi dal paziente, ma può comportare un loro spostamento dall'interno all'esterno del corpo, dall'alto verso il basso rispetto al distretto corporeo di partenza, o una ricomparsa di vecchi sintomi presentati in fasi precedenti della malattia.

Nel caso di studi osservazionali, perché questi abbiano valore scientifico e generalizzabile, è fondamentale che siano previste nei protocolli di ricerca adeguate garanzie per una raccolta obiettiva dei dati. È necessario prevedere che gli studi osservazionali o sperimentali svolti presso studi professionali o strutture non ospedaliere siano "monitorati" da osservatori indipendenti ed anche competenti. Particolarmente significative sono le esperienze eseguite mediante interviste telefoniche effettuate da osservatori indipendenti che controllano lo stato dei pazienti prima e dopo la terapia in un contesto diverso da quello in cui si svolge il rapporto col medico. Infine, è importante che nello studio siano previsti, come variabili da analizzare, dei parametri misurabili oggettivamente (es. analisi di laboratorio, spirometria, ECG e così via).

In alcuni disegni sperimentali è possibile effettuare lo studio prevedendo che il tipo di trattamento applicato sia sconosciuto all'operatore medico ed al paziente (*doppio cieco*), ad uno dei due (*singolo cieco*) o persino a tutti e due più la persona che elabora i dati (*triplo cieco*). In omeopatia, è possibile applicare il metodo del doppio o triplo cieco effettuando la diagnosi e la prescrizione in condizioni "open" (cioè nel contesto di una normale visita omeopatica) e procedendo successivamente alla randomizzazione ed all'assegnazione di un gruppo dei pazienti al trattamento con placebo. Ciò si applica, però, solo ai casi in cui si è

certi che il medicinale non vada cambiato dall'inizio alla fine della terapia quindi prevalentemente in casi acuti ed in terapie sintomatiche. Quando applicabile correttamente (cioè senza alterare le condizioni di applicazione della terapia), la cecità favorisce l'eliminazione di fattori legati all'operatore e consente di evidenziare l'effetto diretto del farmaco nell'ambito di una terapia.

La randomizzazione (suddivisione casuale) è il criterio fondamentale per suddividere gruppi trattati e gruppi di controllo nella stessa popolazione in studio. Ciò si applica anche in omeopatia, perché non prevede necessariamente che il trattamento sia poi fatto in cieco. Ad esempio, è possibile suddividere dei pazienti con la stessa patologia in due gruppi mediante una procedura di randomizzazione, poi trattare solo uno dei due gruppi con omeopatia e l'altro con allopatia.

La randomizzazione preventiva si applica come procedura standard agli studi sperimentali, mentre per quelli osservazionali essa è concepibile solo se non costituisce un "intervento" che modifica le normali terapie. La randomizzazione negli studi osservazionali retrospettivi potrebbe essere applicata se da due gruppi molto ampi di soggetti di una certa casistica si estraessero a sorte un certo numero di casi da paragonare; negli studi osservazionali prospettici pare difficile concepire un procedimento di randomizzazione al fine di formare due gruppi con diversi trattamenti.

### ***Studi osservazionali***

In questa fase della ricerca clinica in omeopatia, dovrebbero essere particolarmente rivalutati gli studi osservazionali. Essi hanno il grande pregio di poter essere condotti con relativa facilità in condizioni che rispettano totalmente la pratica reale di una certa medicina. Se ben disegnati, possono fornire moltissime utili informazioni sia per migliorare tale pratica, sia eventualmente per impostare gli studi sperimentali. Quando gli studi sperimentali non possono essere condotti (per una varietà di ragioni, da quelle etiche a quelle economiche), dei metodi osservazionali ben disegnati offrono un'ottima alternativa rispetto al non fare nessuna ricerca e non raccogliere nessuna informazione attendibile (13). Essi, inoltre, offrono la possibilità di stabilire la "validità esterna" di una determinata terapia prima applicata a livello sperimentale, cioè di osservarne l'applicazione nelle reali condizioni d'impiego e per tempi molto più lunghi rispetto ai trials. Nell'osservazione degli effetti della terapia sulla salute del paziente trovano vasta applicazione anche gli studi sulla qualità della vita, eseguibili con metodi di indagine semplici ed alla portata di qualsiasi medico (14, 15, 16). Tali studi sono importanti soprattutto in campi dove la cura si rivolge alla globalità della persona e non solo ad una singola condizione clinica.

Le ricerche cliniche osservazionali possono essere *prospettiche* o *retrospettive*. Nel primo caso, si reclutano i pazienti adatti allo studio e successivamente si effettua lo studio; nel secondo caso, si estraggono i dati clinici dei pazienti adatti allo studio da casistiche già raccolte. La ricerca prospettica fornisce risultati più completi e più affidabili, in quanto consente di stabilire a priori i criteri di inclusione e gli obiettivi e, a posteriori, di avere dati precisi sul numero dei pazienti che abbandonano lo studio. Infatti, l'eventuale successo della terapia viene valutato correttamente solo se è calcolato rispetto a tutti i pazienti che l'hanno iniziata.

Il problema principale degli studi osservazionali analitici ed in particolare di quelli caso-controllo è che sono facilmente "biased", cioè sono soggetti all'influsso di una grande serie di variabili possibilmente confondenti, tra cui forse la principale è costituita dalla disomogeneità dei gruppi di soggetti che vengono osservati e dei trattamenti applicati a ciascun caso.

Dove è possibile effettuare un confronto rispetto ad un altro gruppo (o allo stesso gruppo prima della terapia), se la metodologia è corretta (numerosità sufficiente, omogeneità dei gruppi, effetti consistenti attribuibili al trattamento, malattia con decorso ben noto, ecc...), si può documentare la relazione causale tra il farmaco e la variabile presa in considerazione (ad esempio una reazione avversa o un nuovo effetto terapeutico).

Anche in omeopatia, se questi problemi sono adeguatamente considerati e risolti, si ritiene che uno studio osservazionale prospettico e controllato possa avere valore di prova sull'effettività del trattamento e dei medicinali in esso utilizzati.

## ***Problemi organizzativi***

Poiché nella prescrizione del medicinale entrano in gioco un gran numero di fattori decisionali alquanto soggettivi, è necessario che in ogni studio clinico omeopatico siano impegnati un numero considerevole di medici prescrittori, onde eliminare il più possibile il fattore soggettivo e rendere il risultato dello studio generalizzabile. A poco servirebbe, infatti, sapere che la terapia omeopatica (o un medicinale omeopatico) applicata da un solo medico o da pochi medici è efficace, se la stessa terapia applicata da un diverso medico o da molti altri medici non lo è.

Una buona soluzione è quella che comporta il coinvolgimento di un sufficientemente ampio gruppo di medici (indicativamente tre o più sperimentatori) che appartengono ad una stessa Associazione o Scuola: in tal modo, infatti si garantisce non solo un preventivo grado di affiatamento, ma anche l'aderenza ad un metodo codificato e già a lungo collaudato.

L'omeopatia è oggi praticata per la massima parte in studi professionali privati, mancando o essendo pochissime le strutture sanitarie ospedaliere che erogano tali terapie. Anche là dove si praticasse l'omeopatia all'interno di una struttura ospedaliera o una clinica, il metodo richiede l'instaurarsi di un rapporto a due (medico-paziente) particolarmente profondo e duraturo. Di ciò si deve tener conto nella progettazione degli studi clinici, al fine di disegnare uno studio che riproduca le reali condizioni di impiego della terapia ed il contesto della relazione medico-paziente, cosicché i risultati abbiano un alto tasso di validità esterna (siano cioè generalizzabili alla pratica reale).

Nel caso di studi sperimentali si presenta il problema che le normative oggi vigenti non contemplano la possibilità di effettuazione di sperimentazioni in studi professionali privati. Per questo, sarebbe necessaria una modifica a tali normative, in modo che si possano effettuare le ricerche cliniche anche presso strutture sanitarie private, previa autorizzazione da parte del comitato etico e/o previo ottenimento di una qualche forma di accreditamento dello studio professionale coinvolto.

Benché lo sviluppo scientifico e la valutazione degli interventi medici si prepari e si sostenga con lo studio su modelli di laboratorio e su animali e con gli studi osservazionali, per una valutazione completa dell'efficacia e delle altre questioni correlate sono necessari una serie di studi clinici sperimentali (trials) sull'uomo. Nella ricerca clinica sperimentale, che implica trattamento di diversi gruppi con terapie potenzialmente dannose o inefficaci e selezione dei pazienti, la metodologia gioca un ruolo fondamentale e critico.

Per garantire la qualità della ricerca clinica, sono state sviluppate delle linee-guida "*Good Clinical Practice*", che costituiscono uno schema di comportamento ormai accettato universalmente. Ad esse si rimanda per ulteriori dettagli (17, 18).

Un aspetto di non secondaria importanza riguarda i costi della ricerca clinica sperimentale. Bisogna tener conto del fatto che il mercato dei medicinali omeopatici oggi ha una dimensione che non raggiunge 1/100 di quello dei medicinali convenzionali ed inoltre i medicinali omeopatici, almeno quelli dell'omeopatia classica, non sono brevettabili; pertanto, gli investimenti che le Aziende possono destinare alla ricerca sono limitati. Quest'ultimo problema ha un ovvio impatto sulla progettazione delle ricerche sperimentali e cliniche: è necessario individuare dei protocolli sperimentali che siano semplici e praticamente fattibili.

Un altro aspetto metodologico da precisare riguarda le altre terapie associate. Accade frequentemente che le terapie complementari o alternative siano effettuate in condizioni tali per cui il paziente non viene trattato con "un" medicinale, ma anche con altre misure, quali consigli sullo stile di vita, diete, gocce fitoterapiche, e via dicendo. In queste condizioni, è estremamente difficile valutare l'effetto del singolo medicinale prescritto e l'obiettivo deve essere di diverso tipo (vedi ad esempio gli studi di epidemiologia clinica attuati in campo antroposofico) (19). Lo studio sperimentale ideale deve ridurre al massimo tutte le variabili non indispensabili, ma se la terapia implica necessariamente le misure "collaterali", queste devono essere specificate chiaramente e soprattutto devono essere facilmente accessibili ed attuabili (in modo che chiunque volesse ripetere lo studio sarebbe nelle condizioni di farlo). Chiaramente, se il medicinale X è stato dimostrato efficace in uno studio clinico che implica necessariamente anche altre terapie o comunque prescrizioni associate (es.: dieta, attività fisica, meditazione) sarà necessario che tali terapie siano specificate anche nelle indicazioni terapeutiche del medicinale. In ogni caso, è necessario che l'attività terapeutica

rivendicata per il medicinale sia effettivamente attribuibile al medicinale (o al medicinale associato ad altre terapie) e non alle terapie associate che potrebbero essere attive anche in assenza del medicinale.

### **Conclusione**

In conclusione, l'omeopatia è compatibile con la medicina scientifica (v. anche ref. 20 e 21) e può essere oggetto di ricerca scientifica condotta con metodi universalmente condivisibili, ma devono essere rispettati con grande attenzione tutti i seguenti requisiti:

- Sia chiaro il rationale nel campo prescelto per l'indagine
- Siano stabilite le questioni cui si cerca di dare una risposta, precisando obiettivi primari ed obiettivi secondari
- Siano rispettate le caratteristiche del metodo omeopatico di scelta del medicinale
- Siano coinvolti medici prescrittori esperti
- Siano rispettate le regole di buona pratica clinica in riferimento sia al medicinale utilizzato, sia al protocollo di ricerca
- I risultati siano analizzati con adeguati metodi statistici
- Le conclusioni tratte dai risultati sperimentali ed osservazionali siano coerenti con i principi generali del metodo terapeutico

A tal fine sono da vedersi con favore degli sforzi congiunti di ricercatori convenzionali in campo biomedico, di medici omeopati disponibili ad effettuare studi clinici, delle Aziende interessate e degli Enti pubblici competenti in materia.

### **Bibliografia**

1. Editoriale. Omeopatia, difficili risposte. Inchiesta sui pazienti omeopatici. *Salutest* [25], 15-18. 2000. (1-4-2000).
2. Attena F, Del Giudice N, Verrengia G, Granito C. Homeopathy in primary care: self-reported change in health status. *Complement Ther. Med.* 8:21-5, 2000.
3. Hill C, Doyon F. Review of randomized trials of homeopathy. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 38:139-47, 1990.
4. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 302:316-23, 1991.
5. 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* 350:834-43, 1997.
6. Barnes J, Resch KL, Ernst E. Homeopathy for postoperative ileus? A meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 25:628-33, 1997.
7. Ludtke R, Wiesenauer M. A meta-analysis of homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca. *Wien. Med. Wochenschr.* 147:323-7, 1997.
8. Reilly DT, Taylor MA, Beattie NG, Campbell JH, McSharry C, Aitchison TC, Carter R, Stevenson RD. Is evidence for homeopathy reproducible?. *Lancet* 344:1601-6, 1994.
9. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J. Altern. Complement Med.* 4:371-88, 1998.
10. Bellavite P. Lo stato della ricerca scientifica in omeopatia. Milano, pubbl. a cura di A.N.I.P.R.O, 1998. v. <http://chimclin.univr.it/omc>
11. Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Bertani S, Conforti A. Homeopathy in the perspective of scientific research. *Ann Ist. Super. Sanita* 35:517-27, 1999.
12. Moda F, Caniato R, Bellavite P. Studi clinici omeopatici in allergologia e otorinolaringoiatria. *Leader for Chemist* 10 (7):4-17, 1999.
13. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 312, 1215-1218. 1996.
14. Paterson C. Complementary practitioners as part of the primary health care team: consulting patterns, patient characteristics and patient outcomes. *Fam. Pract.* 14:347-54, 1997.

15. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. 1992. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 305:160-4.
16. Muscari Tomaioli G, Allegri F, Miali E, Pomposelli R, Tubia P, Bellavite P. Un protocollo per le cefalee. Studio osservazionale sul trattamento omeopatico di pazienti cefalalgici: risultati preliminari. *Medicina Naturale* 10 (2), 28-31. 2000.
17. Ministero della Sanità, Dipartimento Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza. Corso di formazione per i componenti dei comitati etici sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali. 1999. Roma, Ministero della Sanità.
18. Ministero della Sanità. Recepimento delle linee-guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei farmaci. 1997. Gazzetta Ufficiale (Suppl.) n. 191, 18 agosto 1997.
19. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *The Lancet* 353:1485-8, 1999.
20. Bellavite, P. Biodinamica. *Basi fisiopatologiche e tracce di metodo per una medicina integrata*. Tecniche Nuove, Milano, 1998.
21. Eskinazi, D. Homeopathy re-revisited. Is homeopathy compatible with biomedical observations? *Arch. Intern. Med.* 159:1981-6, 1999.