

Quale ricerca clinica in omeopatia, omotossicologia e antroposofia?

Considerazioni in margine ai lavori della Commissione Ministeriale per i Medicinali Omeopatici



La possibilità di una registrazione ufficiale ordinaria del medicinale omeopatico sollecita l'individuazione di metodologie di ricerca scientifica adeguate per la sua convalidazione. Le sperimentazioni finora condotte in omeopatia hanno utilizzato criteri simili a quelli della medicina convenzionale che non sempre, comunque. risultano i più idonei

> Paolo Bellavite Università di Verona e Osservatorio per le Medicine Complementari

omeopatia è nata come una mentazioni sull'uomo sano sia da medicina fondata sulla ricerca. esperienze cliniche, raccolti e sin-Le conoscenze omeopatiche si tetizzati in prevalenza nelle Matebasano sulla verifica delle aprie Mediche. Ovviamente, questo plicazioni terapeutiche del tipo di lavori non risponde in maniera completa principio di similitudine e dea quei criteri che oggi fanno parte della cosidgli effetti di microdosi di sostanze naturali. Moltisdetta "medicina basata sull'evidenza", pur costisime sono le sperimentazioni che gli omeopati tuendo una massa ingente d'informazioni. hanno effettuato, soprattutto nella prima grande fase d'espansione del metodo in Germania, Inghilterra e Stati Uniti nel diciannovesimo secolo. Così, a partire dalle intuizioni di Hahnemann e ufficiale dal lavoro suo e dei seguaci, l'edificio dell'omeopatia è stato costruito dal sedimentarsi di un nu-

mero elevato di contributi, derivanti sia da speri-

Alle soglie della registrazione

Oggi il problema dei metodi di ricerca clinica e delle prove di efficacia è sentito in modo particolare alla luce del fatto che si sta andando - invero con una notevole incertezza sui tempi e i modi, anche in altri Paesi d'Europa verso la registrazione ufficiale dei medicinali omeopatici. Per tali medicinali sono previste per legge due possibilità: la registrazione "semplificata" (prevede solo la prova dell'innocuità, oltre alla buona preparazione, ma non consente di rivendicare proprietà terapeutiche) e la registrazione "non semplificata" o "ordnaria" (prevede anche lo studio dell'effetto clinico e consente di inserire delle indicazioni terapeutiche nella presentazione del medicinale).

La possibilità di una registrazione ordinaria sollecita il mondo omeopatico e *in primis* le aziende del settore a porsi il problema delle ricerche cliniche atte a essere presentate quali prove di efficacia.

La ricerca clinica con metodi convenzionali

La ricerca scientifica sull'azione di rimedi omeopatici, condotta con metodi tendenzialmente simili a quelli utilizzati nella medicina convenzionale, si è sviluppata in maniera notevole negli ultimi 10-15 anni, anche se risolve ancora solo una piccola parte dei problemi posti dall'omeopatia.

In letteratura sono disponibili circa un centinaio di pubblicazioni, riguardanti la ricerca clinica condotta con metodi convenzionali (doppio cieco, gruppi di controllo, randomizzazione) e altrettante riguardanti la ricerca di base (in laboratorio e su animali).

I lavori clinici controllati e randomizzati (RCT) in omeopatia concernono in prevalenza 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 anestesiologia, patologie dermatologiche, neurologiche, ostetrico-ginecologiche.

Nel complesso, in circa la metà dei lavori il risultato terapeutico nel gruppo trattato col rimedio 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 perloppiù positivi ma dubbi sul piano della statistica, in un quarto non si è registrato nessun effetto terapeutico del trattamento omeopatico.

La verifica dei lavori pubblicati in omeopatia

La valutazione olandese

Autori olandesi, epidemiologi universitari (non omeopati) hanno eseguito una valutazione complessiva di 96 lavori pubblicati in omeopatia [1]. I lavori sono stati classificati sulla base di rigidi criteri di giudizio utilizzati anche per trial in



medicina allopatica: a ogni lavoro è stato assegnato un punteggio risultante dalla qualità della descrizione delle caratteristiche dei pazienti, dal numero di pazienti inclusi nella casistica, dal tipo di randomizzazione effettuata, dalla maggiore o minore chiarezza descrittiva delle metodiche, dall'adozione o meno del doppio cieco, dalla qualità della descrizione dei risultati.

Le conclusioni di Kleijnen e collaboratori suonano come un'apertura di credito nei confronti dell'omeopatia: «Al momento l'evidenza dei trial clinici è positiva, ma non sufficiente a trarre conclusioni definitive perché molti trial sono di bassa qualità metodologica e perché non si conosce il *publication bias*. (...) L'evidenza presentata in questa rassegna potrebbe forse essere sufficiente per stabilire che l'omeopatia è un trattamento indicato almeno per alcune condizioni».

Il rapporto dell'HMRG

Di recente è stato diffuso un rapporto di una commissione istituita dall'Unione Europea (Homoeopathic Medicine Research Group - HMRG, Advisory group 1), intitolato *Overview of data from homoeopathic medicine trials* [2]. I membri di tale gruppo sono: docenti universitari, e massimi esperti della ricerca in omeopatia e farmacologia sperimentale.

Gli stessi autori mettono in guardia da conclusioni affrettate, perché il campione di circa 2000 pazienti studiato è giudicato ancora molto piccolo per una sicura conclusione sull'efficacia dell'omeopatia (come riferimento, si cita il caso degli studi sull'efficacia dell'aspirina come antitrombotico, che finora hanno coinvolto circa 45.000 pazienti). La conclusione di questa accurata analisi statistica è comunque chiara: «Il risultato fornisce un valore di p<0,001. Questo significa che, in almeno un lavoro, l'ipotesi nulla che l'omeopatia non abbia alcun effetto può essere rigettata con certezza, cioè che in almeno uno dei lavori considerati, i pazienti trattati col rimedio omeopatico hanno avuto qualche beneficio rispetto ai pazienti di controllo (quelli riceventi il placebo)». Il rapporto dell'HMRG aggiunge che ciò non significa che l'omeopatia sia con sicurezza efficace in tutti i trial considerati, ma solo che il numero dei risultati significativi non può essere dovuto solo al caso. Per quanto sia possibile quindi escludere un generalizzato "effetto placebo", è impossibile, al momento, decidere quale, tra i vari protocolli sperimentali pubblicati, sia quello certamente attendibile e quindi sia consigliabile per un'introduzione ufficiale come protocollo terapeutico in una certa condizione patologica.

Le meta-analisi

Il dottor Linde insieme a una nutrita équipe mista (omeopati e medici convenzionali, oltre a esperti di statistica) ha svolto un tentativo di meta-analisi, partendo dal ritrovamento, in letteratura, di 186 trial eseguiti su soggetti umani [3].

Di questi, per vari difetti metodologici della maggior parte, sono stati giudicati validi 89 trial, di cui 26 (29%) di alta qualità metodologica. Bisogna notare che questo studio, come anche le altre meta-analisi, ha preso in esame tutti i diversi tipi di omeopatia, includendo rimedi singoli, complessi, alte e basse diluizioni. I risultati dell'analisi di Linde confermano l'esistenza di effetti significativi della terapia omeopatica.

L'interpretazione dei dati proposta è la seguente: «I risultati di questa meta-analisi non sono compatibili con l'ipotesi che gli effetti clinici dell'omeopatia siano completamente dovuti all'effetto placebo. Allo stesso tempo, c'è un'evidenza insufficiente che l'omeopatia sia chiaramente efficace in qualche singola condizione clinica. Bisogna fare ulteriore ricerca, rigorosa e sistematica».

Ancora più di recente, sono state pubblicate delle meta-analisi più settoriali riguardanti singoli rimedi omeopatici o in maniera specifica l'omeopatia classica.

Nella sostanza, anche queste ultime rassegne mostrano risultati positivi insieme ad altri negativi, e nei risultati fondamentali non si discostano dalle precedenti.

C'è anche chi ha criticato l'uso dello strumento della meta-analisi per raggiungere un giudizio globale sull'insieme delle terapie omeopatiche [4]. Non senza ragioni, tali autori sostengono che un approccio del genere applicato all'intera omeopatia sarebbe come voler provare l'efficacia del trattamento medico nel suo insieme nella cura di tutte le malattie.

RCT la metodologia più appropriata?

Quindi la ricerca clinica sperimentale, condotta anche con il metodo RCT, esiste ed è in

lento ma progressivo sviluppo. Finora la somma dei risultati tende a escludere la "semplice" e banale spiegazione dell'effetto placebo. Il grosso problema non sta quindi nell'utilità o meno di tale ricerca dal punto di vista della conoscenza dei meccanismi d'azione (dosi/dinamizzazioni, ruolo dell'effetto placebo, complessi *versus* monocomponenti, vie di introduzione e così via), bensì se tali sperimentazioni possono essere considerate le **uniche** e le **più appropriate** al fine di convalidare il medicinale omeopatico o antroposofico e rappresentare un requisito necessario per la loro registrazione ufficiale ordinaria.

Il dibattito sulla metodologia della ricerca clinica in omeopatia è ancora aperto. Ci sono diversi autori i quali sostengono che lo studio in doppio cieco randomizzato e controllato con placebo male si adatta alla verifica dell'efficacia del trattamento omeopatico, perché quest'ultimo richiede uno stretto controllo dell'evoluzione della sintomatologia da parte del medico curante, un continuo "feed-back" d'informazioni da parte del paziente, cosa che non è possibile effettuare durante uno studio in doppio cieco.

Di quest'ultima metodologia sono stati evidenziati molti limiti, anche in ambito convenzionale, e le perplessità aumentano in maniera esponenziale quando se ne vuole estendere l'uso a metodi complessi come quelli antroposofici e omeopatici. Per una rassegna si veda, per esempio, il recente libro di Kiene [5].

Si deve anche aggiungere che l'effetto del rimedio omeopatico, ammettendo che esista, non è quello di "modificare" un organo o un tessuto, ma di far "reagire" l'organismo nel suo insieme e ciò fa una grossa differenza, in quanto accentua l'importanza della soggettività e della individualità.

Esistendo queste peculiarità, anche le metodiche di studio devono essere adattate, altrimenti si rischia di non valutare la terapia secondo tutte le sue potenzialità, come è stato ampiamente discusso in uno studio clinico (con risultati negativi) sull'efficacia dell'omeopatia nella cefalea [6].

Il metodo omeopatico s'indirizza in modo programmatico verso la fine regolazione a livello dei punti di equilibrio omeodinamico dell'individuo, tenendo conto della complessità e della specificità (tradotta nella clinica significa individualizzazione del trattamento). Secondo tale prospettiva, è inevitabile

che gli effetti diretti specifici del farmaco siano difficilmente distinguibili da quelli dovuti alla reazione del soggetto e al contesto psicologico e relazionale in cui si svolge la terapia. I dati e i modelli finora avanzati sul meccanismo d'azione del medicinale omeopatico hanno posto in luce quanti e quali sono i fattori "critici" che possono influire sulla corretta scelta del rimedio e sulle possibilità che tale rimedio, anche se scelto in maniera corretta, riesca ad agire nel singolo individuo malato. Di conseguenza, è facile capire i motivi per i quali le sperimentazioni cliniche a oggi eseguite, spesso senza tener conto di tutte queste peculiarità, hanno fornito risultati contrastanti.

Pur ammettendo questi limiti che ridurrebbero le evidenze a favore dell'omeopatia, altri, invece, sostengono che l'omeopatia "regge" anche la prova effettuata in cieco e che questa rimane il "gold standard" per una dimostrazione di efficacia o, almeno, per la valutazione del ruolo dell'effetto placebo nel complesso di tutta la terapia. In ogni caso, pare evidente che il riferimento allo standard della ricerca medica convenzionale (RCT, meta-analisi, evidence-based medicine) nel caso dell'omeopatia e dell'antroposofia deve essere fatto tenendo conto delle peculiarità dei metodi clinici di queste ultime discipline. In caso contrario, si rischia di valutare solo un'ipotesi sperimentale artificiosa e non corrispondente alla realtà.

Se quindi non pare corretta un'opposizione pregiudiziale all'uso dello strumento dello studio sperimentale controllato e randomizzato (RCT), si deve riservare il suo utilizzo ai casi in cui il disegno sperimentale non altera in modo significativo l'operatività del terapeuta e il contesto relazionale in cui si svolge la terapia.

I casi in cui pare possibile l'impiego dell'RCT in omeopatia, omotossicologia e antroposofia sono essenzialmente quelli delle patologie in cui si prevede di utilizzare un solo medicinale e in cui l'*end-point* principale è la rimozione di un sintomo o di un parametro di facile misurazione.

Evidenze di questo tipo esistono già in letteratura. In tutti gli altri casi, alla luce delle ampie discussioni finora svolte, la metodologia dell'RCT non pare applicabile né dal punto di vista scientifico (in quanto i risultati non avrebbero validità esterna e quindi non sarebbero comunque validi al fine di confermare o smentire l'efficacia delle



discipline in oggetto e dei medicinali in esse utilizzati), né da quello etico (in quanto si sottoporrebbero i pazienti a sperimentazioni i cui risultati non sarebbero comunque utili all'individuo e agli altri malati che considerassero la possibilità di curarsi con l'omeopatia o l'antroposofia).

Sul piano storico ed epistemologico, è in corso un importante dibattito su un punto-chiave: quali sono i criteri di evidenza sufficienti per validare una medicina? I dati ottenuti secondo i più rigorosi metodi di trial clinici sarebbero fondamentali e auspicabili, ma non possono da soli costituire la validazione di una medicina o di un sistema terapeutico. Se si accettasse il principio che è richiesta un'evidenza scientifica incontrovertibile prima di giudicare come valida una medicina, si rischierebbe una "paralisi terapeutica", in quanto la maggior parte delle conoscenze e delle procedure, anche della medicina convenzionale, non è stata provata a livello di trial clinici e di quei criteri ancor più rigorosi fissati dalle meta-analisi. L'esperienza clinica dei medici e il "gradimento" della popolazione in un certo periodo storico costituiscono altri criteri fondamentali per affermare che una medicina ha o no delle "evidenze", quanto meno riguardo alla sua effettività ed efficienza. D'altra parte, anche in alcuni ambiti della medicina convenzionale sono evidenziati i limiti della metodologia basata sulla sperimentazione clinica, soprattutto per terapie in corso di malattie croniche, come l'artrite reumatoide, dove negli ultimi dieci anni le più importanti innovazioni terapeutiche si sono basate su osservazioni cliniche, in seguito confermate da studi clinici [7].

Gli studi di tipo osservazionale

In discipline complesse come quelle qui considerate dovrebbero essere rivalutati e valorizzati anche gli studi epidemiologici di tipo osservazionale. Questi ultimi hanno il grande pregio di poter essere condotti con relativa facilità in condizioni che rispettano per intero la pratica reale di una certa medicina. Se ben disegnati, gli studi osservazionali possono fornire moltissime informazioni utili sia per migliorare tale pratica, sia eventualmente per impostare gli studi sperimentali. Un approccio di questo tipo, quindi, potrebbe colmare la distanza tra i risultati delle sperimen-

tazioni cliniche e le decisioni terapeutiche del singolo medico che invece spesso si basano sull'esperienza personale o su "abitudini" consolidate.

In particolare, quando gli studi sperimentali non possono essere condotti (per una varietà di ragioni, sia etiche sia economiche), dei metodi osservazionali ben disegnati offrono un'ottima alternativa rispetto al non fare alcuna ricerca e non raccogliere alcuna informazione attendibile [8]. Essi, inoltre, offrono la possibilità di stabilire la "validità esterna" di una determinata terapia applicata a livello sperimentale in precedenza, cioè di osservarne l'applicazione nelle reali condizioni d'impiego e per tempi molto più lunghi rispetto ai trial.

Nell'osservazione degli effetti della terapia sulla salute del paziente, trovano vasta applicazione anche gli studi sulla qualità della vita, eseguibili con metodi d'indagine semplici e alla portata di qualsiasi medico [9-11]. Tali studi sono importanti soprattutto in campi dove la cura si rivolge alla globalità della persona e non solo a una singola condizione clinica. Per queste ragioni e per la più semplice progettazione rispetto agli studi sperimentali, gli studi osservazionali in omeopatia, omotossicologia e antroposofia andrebbero valorizzati e incentivati.

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 d'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 ("intention to treat").

Il problema principale degli studi osservazionali è che per le intrinseche limitazioni metodologiche imposte dai protocolli, i dati raccolti sono spesso insufficienti al fine di raggiungere certezze sull'efficacia di un certo trattamento rispetto ad altri (o rispetto a nessun trattamento). Infatti, essi sono facilmente condizionati da molte 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 singolo caso. Tuttavia, dov'è possibile effettuare un confronto rispetto a un altro gruppo trattato in modo diverso (o allo stesso gruppo prima della terapia) e in presenza di certe condizioni del protocollo (numerosità sufficiente, garanzie di omogeneità dei gruppi almeno su alcuni parametri, effetti consistenti attribuibili al trattamento, malattia con decorso ben noto ecc.), anche con uno studio osservazionale si può documentare con sufficiente attendibilità la relazione causale tra il trattamento "osservato" e la variabile presa in considerazione (per esempio una reazione avversa o un desiderato effetto terapeutico).

Conclusioni

In conclusione, il fatto che il metodo RCT sia applicabile a un limitato settore delle terapie omeopatiche, omotossicologiche e antroposofiche, fa sì che tale metodo possa essere suggerito come il più probante l'efficacia di un medicinale (di qualsiasi genere) laddove il metodo fosse applicabile, ma non possa essere adottato come unica procedura per la valutazione dell'effetcacia e dell'effettività dei medicinali utilizzati in queste discipline. Se così fosse, infatti, si ridurrebbe la pos-

ne. Se così fosse, infatti, si ridurrebbe la possibilità di registrazione "non semplificata" o "ordinaria" a un piccolo sottogruppo di medicinali e per lo più utilizzati in condizioni che non rispecchiano la maggior parte della pratica reale di tali discipline.

Alla luce dello stato attuale della problematica scientifica e della situazione storica della ricerca in omeopatia, l'eventuale imposizione di un monopolio metodologico a favore degli studi randomizzati, che negasse validità ad altre forme di ricerca clinica non randomizzata, costituirebbe una dogmatizzazione miope e non etica della medicina. Come afferma Kiene, dopo un'accurata e documentata valutazione critica degli aspetti positivi e negativi degli studi clinici randomizzati [5]: «Se ora uno Stato o un altro ente pubblico (amministrazione, mutua, ordine dei medici) riconosce solo medicamenti sperimentati in studi randomizzati o in doppio cieco e se con questo viene misconosciuto il tesoro delle conoscenze farmacologiche tradizionali, ciò rappresenta un attacco scorretto e immotivato a tre diritti fondamentali: la libertà di scienza e di ricerca, la libertà terapeutica del medico e il diritto di autodeterminazione del paziente».

[2] Cucherat M., Haugh M.C., Gooch M., Boissel J.P.: "Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials", HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group, *Eur J Clin Pharmacol*, 56:27-33, 2000.

[3] Linde K., Clausius N., Ramirez G., Melchart D., Eitel F., Hedges L.V., Jonas W.B.: "Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials", *Lancet* 350:834-43, 1997.

[4] Coletti M.: "Homéopathie. À la recherche de la demonstration d'une activité clinique spécifique (suite)", *La Revue Prescrire*, 19: 212-7, 1999.

[5] Kiene H.: *Medicina complementare e medicina accademica*, 1-136 pp., Ipsa Editore, Palermo, 1997.

[6] Walach H., Haeusler W., Lowes T., Mussbach D., Schamell U., Springer W., Stritzl G., Gaus W., Haag G.: "Classical homeopathic treatment of chronic headaches", *Cephalalgia* 17:119-26, 1997.

[7] Pinkus T., Stein M.C.: "What is the best source of useful data in the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical trials, clinical observations, or clinical protocols?", *J Rheumatol*, 22: 1611-7, 1995.

[8] Black N.: "Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care", *Br Med J*, 312: 1215-8, 1996.

[9] 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.

[10] Brazier J.E., Harper R., Jones N.M., O'-Cathain A., Thomas K.J., Usherwood T., Westlake L.: "Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care", *Br Med J*, 305:160-4, 1992.

[11] 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.



Immunovis opercoli e sciroppo bambini sono due prodotti formulati dall'associazione di specie officinali tradizionalmente utilizzate per mantenere un ottimale funzionamento delle difese fisiologiche dell'organismo, in tutti i casi in cui le condizioni esterne potrebbero indebolirlo e debilitarlo.

ODERCO



Prezzo consigliato L. 22.000 i.c. Confezione da 20 g (40 opercoli)

Ingredienti di ogni opercolo da 500 mg:

Estratto secco Liofilizzato e polvere micronizzata di Astragalo radicee Estratto secco Liofilizzato e polvere micronizzata di Echinacea pallida radice titolato in Echinacoside 1%,

Estratto secco di Acerola frutto40 mg titolato in Vitamina C 50%

Opercolo di gelatina naturale 96 mg

Ingredienti del flacone da 200 ml:

Estratto secco Liofilizzato di Astragalo radice Estratto secco Liofilizzato di Echinacea pallida radice titolato in Echinacoside 2% Estratto secco di Acerola frutto titolato in Vitamina C 50%

Miele di Acacia, Zucchero, Sorbato di Potassio, Polpa concentrata di Arancia, Acqua 960 mg 600 mg

720 mg

Prezzo consigliato L. 26.000 i.c. Confezione da 200 ml



PLANTA MEDICA s.r.l.

PISTRINO di CITERNA (PG) - Tel. 075/857991 - Fax 075/8592502

264 mg

100 mg