

La ricerca in Omeopatia

A chi serve?

Traduzione a cura di Pietro Gulia, Medico Chirurgo – Omeopata ROMA – guliapt@libero.it

RIASSUNTO

La ricerca è un modo per rispondere a domande, e le domande dipendono da chi le pone. Quattro esaurienti rassegne di trials controllati randomizzati (RCTs) riguardanti l'Omeopatia sono giunte alla conclusione che, nel complesso, essa probabilmente differisce dal placebo. Revisioni sistematiche di RCTs focalizzati specificatamente su determinate aree mediche hanno portato a conclusioni positive per l'Omeopatia in 10 casi, non conclusive in 8 e negative in 5. L'articolo di Shang et al., pubblicato da *Lancet* nel 2005, conteneva una meta-analisi, ma non era una revisione sistematica. Fino a tutto il 2007, 134 RCTs sono stati pubblicati in letteratura *peer-reviewed*. In termini di riscontri statisticamente significativi, effetti positivi dell'Omeopatia sono stati riscontrati in 59 trial (44% del totale), negativi in 8 (6%), mentre in 67 (50%) non si è giunti ad una conclusione né in un senso né nell'altro. Evidenze cliniche sostengono che l'Omeopatia è efficace nel trattamento di patologie come la diarrea infantile, l'influenza, l'osteoartrite e altre malattie reumatiche, l'ileo post-chirurgico, la rinite allergica stagionale. Studi di costo-efficacia e osservazionali, controllati ma non randomizzati, dappertutto dimostrano che la maggior parte dei pazienti riferisce un significativo miglioramento clinico grazie al trattamento omeopatico, e suggeriscono che l'integrazione dell'Omeopatia nella pratica medica, soprattutto a livello di assistenza primaria porta a risultati migliori a parità di costo. Molti pazienti utilizzano l'Omeopatia a causa delle reazioni avverse ad altri tipi di trattamento; revisioni sistematiche hanno dimostrato il verificarsi di maggiori effetti avversi nei gruppi che assumevano il medicamento rispetto ai gruppi placebo in RCTs, anche se gli effetti avversi erano di lieve intensità e transitori. L'Omeopatia è considerata non plausibile principalmente perché si fa uso di alte diluizioni, comprese diluizioni ultramolecolari. La fisica ha fornito prove di specifiche modificazioni strutturali dell'acqua indotte dal processo di preparazione omeopatica, modificazioni che potrebbero essere in grado di immagazzinare informazioni.

INTRODUZIONE

La ricerca è un modo per rispondere a delle domande, e le domande dipendono da chi le pone. I medici non omeopati possono chiedere se l'Omeopatia ha effetti specifici, mentre gli scienziati scettici potrebbero chiedere come tali effetti potrebbero essere mediati. Gli istituti di assicurazione vogliono sapere quale sia il rapporto costo-efficacia dell'Omeopatia. Gli omeopati vogliono ottimizzare i loro risultati clinici o condurre sperimentazioni patogenetiche omeopatiche (provings). Ancor più importante, i pazienti vogliono sapere se c'è possibilità che il trattamento omeopatico gli possa far bene, se è sicuro e di quanto rispetto agli altri trattamenti.

RESEARCH IN HOMEOPATHY.

WHO NEEDS IT?

SUMMARY

Research is a method for answering questions, and the question depends on who is asking it. All four comprehensive reviews of randomised controlled trials (RCTs) of homeopathy have concluded that, overall, homeopathy probably differs from placebo. Systematic reviews of RCTs with a specific focus on particular medical areas have been positive for homeopathy in 10 cases, non-conclusive in 8, and negative in 5. The paper by Shang et al, published in the *Lancet* in 2005 included a meta-analysis, but was not a systematic review. 134 RCTs had been published in the peer-reviewed literature by the end of 2007. In terms of statistically significant findings, positive effects of homeopathy have been reported in 59 trials (44% of the total) and negative findings in 8 (6%), while 67 (50%) were not conclusive either way. The clinical evidence favours homeopathy being effective in childhood diarrhoea, treatment of influenza, osteoarthritis and other rheumatic diseases, post-operative ileus and seasonal allergic rhinitis. Controlled but unrandomised, cost-effectiveness and observational studies universally show that most patients report significant clinical improvement from homeopathic treatment, and suggest that integrating homeopathy into medical practice, especially at the primary care level, results in better outcomes for similar cost. Many patients use it because of adverse reactions to other treatments; systematic reviews have shown more adverse effects in active than placebo groups in RCTs, but adverse effects are mild and transient. Homeopathy is implausible principally because of its use of high dilutions, including 'ultramolecular' dilutions. There is evidence from physical science of specific structural modifications in water; induced by the homeopathic preparation process, which might be capable of storing information.

INTRODUCTION

Research is a method for answering questions, and the question depends on who is asking it. Non-homeopathic doctors may ask whether it has specific effects, sceptical scientists question how such effects could be mediated. Third party payers want to know if it is cost-effective. Homeopathic practitioners want to optimise their clinical results or conduct homeopathic pathogenetic trials (provings). Most importantly, patients want to know if homeopathic treatment is likely to benefit them, whether it is safe and how it compares to other treatments.

REVISIONI SISTEMATICHE E META-ANALISI DI TRIALS CLINICI IN OMEOPATIA

Le revisioni sistematiche e le meta-analisi di trial randomizzati (RCTs) sono considerate la forma più valida di prova nel campo della ricerca. E' stato pubblicato un discreto numero di esaurienti revisioni sistematiche riguardanti patologie specifiche o trattamenti specifici in campo omeopatico.

Revisioni sistematiche esaurienti

La maggioranza delle revisioni sistematiche esaurienti e delle meta-analisi giungono alla conclusione che l'omeopatia differisce dal placebo. Una meta-analisi pubblicata da *The Lancet* (Linde et al., 1997)¹ comprendeva 186 studi di omeopatia effettuati con gruppo di controllo placebo: da 89 di essi fu possibile estrarre dati da analizzare. Il valore medio complessivo di *odds ratio* (rapporto di previsione) per questi 89 trial clinici fu di 2.45 (intervallo di confidenza 95%, 2.05-2.93) a favore dell'omeopatia. Ciò significa che le probabilità che l'omeopatia fosse utile erano approssimativamente 2-3 volte maggiori rispetto al placebo. La principale conclusione fu che i risultati "non erano compatibili con l'ipotesi che gli effetti dell'omeopatia siano del tutto dovuti all'effetto placebo".

L'Homeopathic Medicine Research Group, un gruppo di ricerca congiunto composto da ricercatori che si occupano di medicina convenzionale e omeopatia, nominato dalla Direzione Generale XII della Commissione Europea, presentò una rassegna generale di ricerca clinica in omeopatia, e prese in considerazione 184 trial clinici.² L'HMRG sottopose a meta-analisi i RCTs con controllo-placebo di più alta qualità, che includevano un totale di 2.000 pazienti, e riscontrò prove convincenti di maggiore efficacia dell'omeopatia rispetto al placebo ($P < 0.001$), eppure concluse che: "la forza di queste prove è modesta a causa della scarsa qualità metodologica dei trial".

Nell'Agosto 2005, Shang et al. pubblicarono una revisione eseguita comparando 110 trial omeopatici con gruppo di controllo placebo e 110 trial di medicina convenzionale.³ L'Omeopatia e la medicina convenzionale mostrarono complessivamente effetti positivi simili nel trattamento. Ventuno trial omeopatici e 9 di medicina convenzionale furono valutati "di qualità maggiore". Da tutti questi, furono analizzati i risultati di 14 non meglio specificati "trial più ampi, di qualità più alta" (8 omeopatici e 6 convenzionali). Gli Autori conclusero che c'era "debole prova di un effetto specifico dei rimedi omeopatici, ma marcata evidenza di effetti specifici dell'intervento convenzionale. Questo risultato è compatibile con l'opinione che gli effetti clinici dell'omeopatia siano effetti placebo".

Eppure questa revisione non forniva nel modo più assoluto nessuna indicazione su quali trial avesse basato le sue conclusioni (non vi erano citazioni dalla letteratura, non c'era nessuna informazione sulle diagnosi o sul numero di pazienti). Fu criticata per mancanza di chia-

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES OF CLINICAL TRIALS OF HOMEOPATHY

Systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials (RCTs) are considered the strongest form of research evidence. A number of comprehensive and condition- or treatment-specific systematic reviews of homeopathy have been published.

Comprehensive systematic reviews

Most comprehensive systematic reviews and meta-analyses conclude that homeopathy differs from placebo. A meta-analysis published in *The Lancet* (Linde et al., 1997)¹ included 186 placebo-controlled studies of homeopathy, from which data for analysis could be extracted from 89. The overall mean odds ratio for these 89 clinical trials was 2.45 (95% confidence interval, 2.05-2.93) in favour of homeopathy. This means that the chances that homeopathy would be of benefit were approximately 2 to 3 times greater than placebo. The main conclusion was that the results "were not compatible with the hypothesis that the effects of homeopathy are completely due to placebo".

Homeopathic Medicine Research Group, a joint group of researchers in conventional medicine and homeopathy, appointed by the Directorate General XII of the European Commission, produced an overview of clinical research in homeopathy and identified 184 clinical trials.² They meta-analysed the highest quality placebo-controlled RCTs, including a total of 2,001 patients, and found strong evidence that homeopathy was more effective than placebo ($P < 0.001$), but concluded that "the strength of this evidence is low because of the low methodological quality of the trials".

In August 2005, Shang et al. published a review comparing 110 placebo-controlled trials of homeopathy and 110 trials of conventional medicine.³ Homeopathy and conventional medicine showed a similar positive treatment effect overall. Twenty-one homeopathy trials and 9 in conventional medicine were judged "of higher quality". From these, the results of 14 unspecified "large trials of higher quality" (8 homeopathy, 6 conventional medicine) were analysed. The authors concluded that there was "weak evidence for a specific effect of homeopathic remedies, but strong evidence for specific effects of conventional interventions. This finding is compatible with the notion that the clinical effects of homeopathy are placebo effects."

But this review gave absolutely no indication of which trials its conclusions were based (no literature citations, no information on diagnoses or number of patients). It was criticised for lack of transparency, absence of sensitivity analysis (for instance not reporting the result of the analysis of the 21 trials of higher quality), and failure to adhere to the QUOROM guidelines for reporting of systematic reviews. The UK Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), does not class this paper as systematic review.⁴

rezza, mancanza di accuratezza dell'analisi (per esempio, non era stato riportato il risultato delle analisi dei 21 trial di più alta qualità), insufficiente adesione alle linee guida di QUORUM riguardo al modo di fare una relazione sulle revisioni sistematiche. Il Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) del Regno Unito non classifica questo articolo tra le revisioni sistematiche.⁴

REVISIONI SISTEMATICHE DI TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI IN SPECIFICHE CONDIZIONI CLINICHE

Sono state pubblicate le seguenti revisioni sistematiche focalizzate su determinate condizioni cliniche o medicinali omeopatici:

Dieci di queste 23 revisioni diedero conclusioni positive per l'Omeopatia:

Allergie e infezioni delle vie respiratorie superiori⁵
 Diarrea infantile⁶
 Influenza⁷
 Ileo post-chirurgico⁸
 Patologie reumatiche⁹
 Rinite allergica stagionale (*febbre da fieno*)^{10,11,12}
 Patologie delle vie respiratorie superiori, compresa l'otite media¹³
 Vertigine¹⁴

Otto revisioni risultarono *non conclusive* (in genere a causa di mancanza di evidenza altamente affidabile):

Ansia¹⁵
 Asma cronica¹⁶
 Demenza¹⁷
 Depressione¹⁸
 Trattamento della cefalea e dell'emigrania¹⁹
 HIV/AIDS²⁰
 Induzione del parto²¹
 Osteoartrite²²

Le altre 5 revisioni conclusero che c'era *modesta o assente evidenza* a favore dell'Omeopatia:

Disturbi dell'infanzia e dell'adolescenza²³
 Disordine da deficit dell'attenzione e iperattività²⁴
 Cancro²⁵
 Ritardata comparsa di indolenzimento muscolare²⁶
 Prevenzione della cefalea e dell'emigrania²⁷

Arnica è stata oggetto di tre revisioni sistematiche. Due riscontrarono prove insufficienti per sostenere l'efficacia di questo medicamento,^{28,29} ma una meta-analisi di tre trial di *Arnica* nella chirurgia del ginocchio giunse alla conclusione che essa è efficace rispetto al placebo.³⁰

SYSTEMATIC REVIEWS OF RANDOMISED CLINICAL TRIALS IN SPECIFIC CLINICAL SITUATIONS

The following systematic reviews focused on particular clinical situations or homeopathic medicines have been published:

Ten of these 23 reviews yielded conclusions that were positive for homeopathy:

Allergies and upper respiratory tract infections⁵
 Childhood diarrhoea⁶
 Influenza⁷
 Post-operative ileus⁸
 Rheumatic diseases⁹
 Seasonal allergic rhinitis (hay fever)^{10,11,12}
 Upper respiratory tract diseases, including otitis media¹³
 Vertigo¹⁴

Eight reviews were non-conclusive (generally due to lack of high-quality evidence):

Anxiety¹⁵
 Chronic asthma¹⁶
 Dementia¹⁷
 Depression¹⁸
 Headache and migraine treatment¹⁹
 HIV/AIDS²⁰
 Induction of labour²¹
 Osteoarthritis²²

The other 5 reviews have concluded there was little or no evidence for homeopathy:

Ailments of childhood and adolescence²³
 Attention deficit hyperactivity disorder²⁴
 Cancer²⁵
 Delayed-onset muscle soreness²⁶
 Headache and migraine prevention²⁷

Arnica has been the subject of three systematic reviews. Two found insufficient evidence overall to support the efficacy of this medicine,^{28,29} but a meta-analysis of three trials of *Arnica* in knee surgery concluded that it is effective compared to placebo.³⁰

RANDOMISED CLINICAL TRIALS OF HOMEOPATHY. THE ORIGINAL RESEARCH LITERATURE

A review of clinical trials in homeopathy reported from 1975 to 2002 found 93 studies comparing homeopathy with placebo or other treatment.³¹ Positive effects of Homeopathy were found in 50. The evidence favoured a positive treatment effect of Homeopathy in: allergic rhinitis, childhood diarrhoea, fibromyalgia, influenza, pain, side effects of radio-/chemotherapy, sprains, and upper respiratory tract infection. Reviewing 12 systematic reviews of homeopathy for specific medical conditions, Jonas et al. (2003) reached similar conclusions: Homeopathy may be ef-

TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI DI OMEOPATIA. RICERCHE ORIGINALI IN LETTERATURA

Una rassegna dei trials clinici in omeopatia pubblicati dal 1975 al 2000 individuò 93 studi comparativi dell'omeopatia rispetto al placebo o ad altro trattamento.³¹ Effetti positivi dell'omeopatia furono riscontrati in 50 trial. Le prove erano a favore di effetto positivo del trattamento omeopatico in: rinite allergica, diarrea infantile, fibromialgia, influenza, dolore, effetti collaterali della radio/chemioterapia, distorsioni, infezioni delle vie respiratorie superiori. Nell'esaminare 12 revisioni sistematiche di omeopatia per specifiche condizioni mediche, Jonas et al. (2003) arrivarono a conclusioni simili: l'omeopatia può essere efficace nel trattamento di allergie, diarrea infantile, influenza e ileo post-chirurgico, ma non nel trattamento dell'emigrania, ritardata comparsa di indolenzimento muscolare o nella prevenzione dell'influenza.³²

Singoli RCTs di omeopatia sono stati eseguiti in particolari area cliniche includenti l'asma,³³ sepsi con pericolo di vita,³⁴ stomatite da chemioterapia,³⁵ fibromialgia,^{36,37} sindrome da fatica cronica,³⁸ sindrome premestruale,³⁹ emorragie post-partum⁴⁰ e *Arnica* per varie condizioni cliniche.^{41,42} La maggior parte di questi trial ha fornito risultati positivi.

In alcune condizioni cliniche, sono stati effettuati sia RCTs sia studi osservazionali, che hanno fornito un quadro più completo del possibile ruolo dell'omeopatia. Tali condizioni includono: infezioni delle vie respiratorie superiori e dell'orecchio nei bambini,^{43,44,45} disordine da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD),^{46,47} ed omeopatia per sintomi correlati al trattamento del cancro.^{48,49,50}

COSTO EFFICACIA DELL'OMEOPATIA

Gli studi di costo-efficacia nei settori dell'assistenza primaria pubblica e assicurativa in Francia e Germania suggeriscono che l'integrazione dell'omeopatia si associa a migliori risultati per costi equivalenti. Questi studi furono strutturati in maniera "quasi-sperimentale" (vale a dire: si confrontarono differenti trattamenti, ma i pazienti non furono assegnati in maniera randomizzata ai differenti tipi di trattamento).

Witt e colleghi confrontarono i risultati ottenuti da medici di base omeopati e convenzionali in patologie croniche comunemente affrontate nella pratica medica (adulti: cefalea, sacralgia, depressione, insonnia, sinusiti; bambini: asma atopica, dermatite, rinite).^{51,52}

493 pazienti furono trattati da 101 omeopati e da 59 medici di base convenzionali. I pazienti trattati dai due gruppi di medici erano complessivamente simili. La conclusione fu che i pazienti che tentarono il trattamento omeopatico ebbero risultati migliori a parità di costo. Alcuni degli stessi autori condussero uno studio di coorte della durata di 12 mesi confrontando il trattamento omeopatico e conven-



PETER FISHER

Il Dott. Peter Fisher è Direttore Clinico e Direttore della Ricerca al Royal London Homoeopathic Hospital e Medico di Sua Maestà la Regina Elisabetta II.

Ha presieduto il gruppo di lavoro in Omeopatia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le cui conclusioni stanno per essere pubblicate; è membro del WHO's Expert Advisory Panel per la Medicina Tradizionale. È Direttore di Homeopathy, pubblicata da Elsevier, l'unica rivista di Omeopatia indicizzata in Medline (www.sciencedirect.com/homp). È anche Coordinatore Clinico della Biblioteca Nazionale del Regno Unito per il ramo specialistico della Medicina Complementari ed Alternative (www.library.nhs.uk/cam). È stato premiato con la Medaglia d'Oro Albert Schweitzer dall'Accademia di Medicina Polacca nel Maggio 2007. È Membro del Reale Collegio dei Medici, accreditato come specialista sia in Omeopatia che in Reumatologia. Ha pubblicato molti lavori di ricerca in Omeopatia e in altre branche della Medicina Complementare e Alternativa.

L'interesse di Peter Fisher nella Medicina Complementare nacque durante una visita in Cina durante la Rivoluzione Culturale quando ancora era uno studente in Medicina all'Università di Cambridge, concentrandosi definitivamente nell'Omeopatia mentre era un giovane dottore al The Royal London Homoeopathic Hospital.

Dr Peter Fisher is Clinical Director and Director of Research at the Royal London Homoeopathic Hospital, London, England and Physician to Her Majesty Queen Elizabeth II.

He chaired the World Health Organisation's working group on Homeopathy, whose report is due for publication soon; and a member of WHO's Expert Advisory Panel on Traditional Medicine. He is Editor-in-Chief of Homeopathy, published by Elsevier; the only journal dedicated to Homeopathy indexed in Medline (www.sciencedirect.com/homp). He is also Clinical Lead of the UK's National Library for Health's on-line Complementary and Alternative Medicine Specialist Library, the UK National Health Service's official knowledge website for Complementary and Alternative Medicine (www.library.nhs.uk/cam). He was awarded the Albert Schweitzer Gold Medal of the Polish Academy of Medicine in May 2007.

A Fellow of the Royal College of Physicians, he is accredited as a specialist in both homeopathy and rheumatology. He has published many papers on research in Homeopathy and other forms of Complementary and Alternative Medicine.

Peter Fisher's interest in Complementary Medicine was triggered by a visit to China during the Cultural Revolution while still a medical student at Cambridge University, he focussed on Homeopathy while a junior doctor on call at The Royal London Homoeopathic Hospital.

zionale dell'eczema infantile. I due gruppi ebbero miglioramenti simili nella percezione dei sintomi dell'eczema (valutati dai pazienti stessi o dai genitori) e nella qualità della vita correlata alla malattia. Trichard et al. confrontarono due approcci terapeutici ("strategia omeopatica" contro "strategia antibiotica") usati nella pratica medica routinaria da medici di base allopati e omeopati nella gestione di rino-faringiti acute ricorrenti in 499 bambini di età compresa tra i 18 mesi e i 4 anni.⁵⁴ I medici di base che usavano l'omeopatia ebbero risultati significativamente migliori in termini di efficacia clinica, complicazioni, qualità della vita dei genitori ed assenza dal lavoro, con costi più bassi per la previdenza sociale.

STUDI OSSERVAZIONALI CLINICI

Le aree cliniche in cui sono state condotte ricerche sull'omeopatia non corrispondono completamente a quelle per le quali essa è utilizzata nella pratica. I motivi di ciò comprendono semplicità del modello (per esempio: il trattamento isopatico delle allergie è stato investigato in modo relativamente ampio perché è un modello semplice), convenienza e ragioni commerciali. Nella pratica si fa ricorso all'omeopatia in problematiche cliniche quali, per esempio, condizioni dermatologiche o gastro-intestinali in cui c'è poco o nulla evidenza RCT. Però gli studi osservazionali prendono in considerazione ciò che accade al paziente che riceve un trattamento omeopatico. Un esauriente studio osservazionale condotto al Bristol Homoeopathic Hospital ha interessato 6.500 pazienti con oltre 23.000 visite di controllo in un periodo di sei anni.⁵⁵ Al follow-up, il 70% dei pazienti riferirono un miglioramento dello stato di salute, il 50% un miglioramento molto marcato. Le migliori risposte si registrarono nel trattamento dell'eczema infantile, dell'asma infantile e della malattia infiammatoria intestinale, della sindrome del colon irritabile, dei disturbi menopausali e dell'emicrania.

Uno studio su 500 pazienti al Royal London Homoeopathic Hospital ha dimostrato che molti pazienti riescono a ridurre o sospendere la terapia convenzionale mentre seguono il trattamento omeopatico.⁵⁶ La dimensione del risultato furono diverse a seconda della diagnosi: per esempio, il 72% dei pazienti affetti da dermatopatie riferì di essere riuscito a sospendere o ridurre la terapia convenzionale; nessuna riduzione ci fu per i pazienti malati di cancro. In entrambe queste indagini, la maggioranza dei pazienti stava soffrendo per condizioni difficili da trattare che non rispondevano ai trattamenti.⁵⁷

Alcuni studi osservazionali si sono indirizzati a valutare anche il problema dei costi. Per esempio, Frenkel & Hermoni riportarono che l'intervento omeopatico condusse a un modesto risparmio economico e a modeste riduzioni nell'uso di terapie comunemente utilizzate nel trattamento di condizioni allergiche e delle loro complicanze⁵⁸. Un medico di base omeopata che esercitava in Londra registrò il costo dei medicinali omeopatici e calcolò il costo dei

feffettive for allergies, childhood diarrhoea, influenza and postoperative ileus, but not for treatment of migraine, delayed-onset muscle soreness or prevention of influenza.³²

Single RCTs of homeopathy have been conducted in clinical areas including asthma,³³ life-threatening sepsis,³⁴ and stomatitis induced by cancer chemotherapy,³⁵ fibromyalgia,^{36,37} chronic fatigue syndrome,³⁸ premenstrual syndrome,³⁹ post-partum bleeding,⁴⁰ and Arnica for various clinical conditions.^{41,42} Most of these have.

In some clinical situations, both RCTs and clinical observational studies have been conducted, providing a fuller picture of the possible role of homeopathy. Such areas include upper respiratory tract and ear infections in children,^{43,44,45} attention deficit hyperactivity disorder (ADHD),^{46,47} and Homeopathy for symptoms related to cancer treatment.^{48,49,50}

COST EFFECTIVENESS OF HOMEOPATHY

Cost effectiveness studies in the public and insured primary care sectors in France and Germany suggest that integration of homeopathy is associated with better outcomes for equivalent costs. These studies were of 'quasi-experimental' design (i.e. different treatments were compared, but patients were not assigned randomly to the different treatments).

Witt and colleagues compared homeopathic and conventional GPs' outcomes in chronic diagnoses commonly treated in general practice (adults – headache, low back pain, depression, insomnia, sinusitis; children – atopic asthma, dermatitis, rhinitis).^{51,52} 493 patients were treated by 101 homeopathic and 59 conventional GPs. The patients treated by the two groups of GPs were generally similar. The conclusion was that patients who sought homeopathic treatment had better outcomes for similar cost. Some of the same authors conducted a 12 month cohort study comparing homeopathic and conventional treatment of eczema in children. The two groups had similar improvements in perception of eczema symptoms (assessed by patients or parents) and disease.⁵³

Trichard et al. compared two treatment approaches ('homeopathic strategy' vs. 'antibiotic strategy') used in routine medical practice by allopathic and homeopathic GPs in the management of recurrent acute rhino-pharyngitis in 499 children aged between 18 months and 4 years.⁵⁴ The GPs using homeopathy had significantly better results in terms of clinical effectiveness, complications, parents' quality of life and time lost from work, for lower cost to social security.

CLINICAL OBSERVATIONAL STUDIES

The clinical areas in which research on homeopathy has been done do not match well with those for which it is used in practice. Reasons for this include model simplicity (for instance isopathic treatment of allergies has been relatively extensively investigated because it is a simple model), expediency and commercial motives. In practice homeopathy is frequently used for clinical problems, for instance dermatological or gastrointestinal conditions where there is little or no RCT evidence. But observational studies look at what happens to patients who receive homeopathic treatment. A comprehensive observational study at the Bristol Homoeopathic Hospital

farmaci convenzionali che altrimenti avrebbe dovuto prescrivere per 100 pazienti.⁵⁹ Il risparmio medio fu di 60 sterline per paziente. Le condizioni di salute della maggior parte dei pazienti migliorarono e i più non registrarono alcun effetto collaterale.

SICUREZZA

Le prove disponibili suggeriscono che la fiducia dei pazienti sulla sicurezza dell'omeopatia è giustificata: i rischi da prodotti omeopatici sono modesti in confronto con quelli dei farmaci convenzionali.⁶⁰ Una revisione sistematica della sicurezza in omeopatia, includente un'indagine sulla bibliografia di lingua inglese tra il 1970 e il 1995, è giunta alle seguenti conclusioni: i medicinali omeopatici possono provocare effetti avversi, ma questi sono in genere lievi e transitori; gli effetti avversi dell'omeopatia sono sotto-registrati; si sono verificati casi di *scambi di identità* lì dove fitoterapie sono stati descritti come medicinali omeopatici.⁶¹ I rischi principali associati all'Omeopatia sono indiretti, correlati più al prescrittore che al medicinale.⁶² In due studi, reazioni avverse furono osservate in approssimativamente il 2,7% dei pazienti;^{63,64} in un terzo studio, il 7,8% dei pazienti ebbe reazioni avverse, rispetto al 22,3% nel corrispondente gruppo sotto trattamento convenzionale.⁶⁵

RICERCA SCIENTIFICA DI BASE

Sebbene l'idea di base dell'omeopatia sia la similarità, la sua più controversa pretesa riguarda le proprietà delle diluizioni ultramolecolari. La Costante di Avogadro, il numero di particelle (atomi o molecole) in un grammo-mole di una sostanza, è nell'ordine di 10^{23} . Nella terminologia omeopatica, 10^{23} corrisponde alla diluizione 23X o alla 12C. Preparazioni omeopatiche meno diluite di queste contengono tracce materiali della sostanza originaria; per quelle in alte (ultramolecolari) diluizioni è inverosimile che sia così. A causa dell'assenza di un plausibile meccanismo d'azione delle diluizioni ultramolecolari, molti scienziati hanno una bassa conoscenza a priori bayesiana nei confronti dell'omeopatia.

Per questa ragione, la ricerca scientifica di base è importante. La più diffusa ipotesi di spiegazione del meccanismo d'azione delle diluizioni omeopatiche si rifà agli effetti della *memoria dell'acqua*: "in appropriate condizioni, l'acqua conserva informazioni sulle sostanze con cui è stata precedentemente in contatto e, quindi, può trasmettere tali informazioni a biosistemi presensibilizzati". Tecniche fisico-chimiche standard,^{66,67} la termo-luminiscenza,^{68,69} la spettroscopia Raman e UV-VIS^{70,71} e altre metodiche⁷² hanno dimostrato che l'acqua presenta vaste modificazioni nelle sue proprietà fisico-chimiche in funzione della sua storia. Resta da provare se tali modificazioni abbiano le caratteristiche per spiegare gli effetti dei medicinali omeopatici in vivo.⁷³

included over 6,500 consecutive patients with over 23,000 attendances in a 6-year period.⁵⁵ At follow-up, 70% of patients reported improved health, 50% major improvement. The best treatment responses were reported in childhood eczema or asthma, and in inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, menopausal problems and migraine. A 500-patient survey at the Royal London Homoeopathic Hospital showed that many patients were able to reduce or stop conventional medication following homeopathic treatment.⁵⁶ The size of the effect varied between diagnoses: for skin complaints, for example, 72% of patients reported being able to stop or reduce their conventional medication; there was no reduction for cancer patients. In both these surveys, many of the patients were suffering from difficult-to-treat 'effectiveness gap' conditions.⁵⁷ Some observational studies have also addressed costs issues. For example, Frenkel & Hermoni reported that homeopathic intervention led to modest economic savings and modest reductions in the use of medications commonly used to treat allergic conditions and their complications.⁵⁸ One homeopathic GP practice in London recorded costs of homeopathic medicines and calculated the costs of conventional drugs that would otherwise have been prescribed for 100 patients.⁵⁹ Average cost savings were £60 per patient. The majority of patients' health improved and most did not report any side effects.

SAFETY

The available evidence suggests that patients' confidence in the safety of homeopathy is justified: the hazards from homeopathic products are modest in comparison with those of conventional medicine.⁶⁰ A systematic review of the safety of homeopathy, including a search of the English-language literature between 1970 and 1995, came to the following conclusions: homeopathic medicines may provoke adverse effects, but these are generally mild and transient; adverse effects of homeopathy are under-reported; there are cases of 'mistaken identity' where herbal medicines were described as homeopathic.⁶¹ The main risks associated with homeopathy are indirect, relating to the prescriber rather than the medicine.⁶² In two studies, adverse reactions were observed in approximately 2.7% of the patients;^{63,64} in a third study, 7.8% of homeopathy patients had adverse reactions, compared to 22.3% in the corresponding group receiving conventional treatment.⁶⁵

BASIC SCIENCE

Although the basic idea of homeopathy is similarity, its most controversial claim concerns the properties of ultra-molecular dilutions. Avogadro's Constant, the number of particles (atoms or molecules) in a gram mole of a substance, is of the order of 10^{23} . In homeopathic terminology, 10^{23} corresponds to a 23X or 12C dilution. Homeopathic preparations in dilution less than those contain material traces of the original substance; those in high (ultra-molecular) dilution are unlikely to do so. Because of the lack of a plausible mechanism of action of ultramolecular dilutions, many scientists have a low Bayesian 'prior' for homeopathy.

Il corpo principale delle ricerche su modelli biologici in omeopatia si basa su intossicazioni sperimentali. Una revisione critica e meta-analisi si focalizzarono su 135 esperimenti pubblicati in 105 articoli che indagavano sull'effetto protettivo di diluizioni omeopatiche verso tossine.⁷⁴ Gli studi erano estremamente diversi e includevano molti modelli sperimentali differenti: più del 70% degli studi di alta qualità registrarono effetti positivi. Una più recente meta-analisi ha valutato 67 esperimenti biologici in-vitro in 75 pubblicazioni di ricerca e ha riscontrato che effetti di alte potenze sono stati registrati in quasi il 75% di tutti gli studi riprodotti; comunque, nessun risultato positivo fu stabile abbastanza da essere riprodotto da tutti gli investigatori.⁷⁵ Un esempio di una serie di esperimenti in-vitro in Omeopatia è il modello della risposta allergica ad anticorpi utilizzando il test della degranolazione dei basofili umani. Il primissimo studio registrò in maniera controversa l'inibizione della degranolazione con diluizioni ultra-molecolari di anti-IgE.⁷⁶ Questi esperimenti iniziali non provarono di essere riproducibili.^{77,78} Successivi studi basati su un modello modificato, con utilizzo di ultra-molecolari diluizioni di istamina, hanno dimostrato risultati positivi. Questi risultati sono stati riprodotti in parecchi laboratori indipendenti,^{79,80,81} così come in una serie di esperimenti multicentrici.⁸²

CONCLUSIONI

Considerato il suo vasto uso, l'Omeopatia è veramente un campo di ricerca sotto-esplorato, malgrado ciò è stato riportato un notevole numero di risultati positivi. Revisioni sistematiche di RCTs di omeopatia nelle seguenti condizioni sono ampiamente positive: diarrea infantile, influenza (trattamento), osteoartrite, ileo post-chirurgico, rinite allergica stagionale, patologie reumatiche. Ci sono prove in RCT ripetuti che l'Omeopatia può essere efficace nella diarrea infantile, fibromi algia, influenza, emicrania, osteoartrite, otite media, vertigine, rinite allergica stagionale.

C'è anche evidenza da singoli RCTs che l'Omeopatia può essere efficace nella sindrome da fatica cronica, sindrome premestruale, emorragia post-partum, sepsi, stomatite, sintomi correlati al trattamento del cancro e nell'ADHD.

Studi osservazionali di costo-efficacia, controllati ma non randomizzati, danno ovunque risultati positivi, spesso in condizioni che non rispondono ai trattamenti convenzionali.^{57,83}

L'ostacolo principale all'accettazione dell'Omeopatia dal mondo scientifico risiede nel suo far uso di diluizioni altissime "ultra-molecolari". L'ipotesi principale per spiegare gli effetti di tali diluizioni è centrata sull'immagazzinamento di informazioni da parte della soluzione acquosa: la fisica ha fornito prove di specifiche modificazioni della struttura dell'acqua, indotte dal processo di preparazione omeopatico, che potrebbe essere capace di immagazzinare informazioni.

For this reason, basic science research is important. The most widespread hypothesis to explain the mechanism of action of homeopathic dilutions refers to 'memory of water' effects: 'Under appropriate circumstances, water retains information about substances with which it has previously been in contact and may then transmit that information to pre-sensitised biosystems'. Standard physico-chemical techniques,^{66,67} thermoluminescence,^{68,69} Raman and UV-VIS spectroscopy^{70,71} and other methods⁷² have shown that water displays large changes in its physico-chemical properties as a function of its history. It remains to be proven whether such changes have the features to account for effects of homeopathic medicine.⁷³ The largest body of research on biological models in homeopathy is based on experimental intoxication. A critical review and meta-analysis focused on 135 experiments published in 105 articles exploring the protective effect of homeopathic dilutions against toxins.⁷⁴ The studies were extremely diverse and included many different experimental models: more than 70% of the high quality studies reported positive effects. A more recent meta-analysis evaluated 67 in-vitro biological experiments in 75 research publications and found high-potency effects were reported in nearly 75% of all replicated studies; however, no positive result was stable enough to be reproduced by all investigators.⁷⁵

One example of a series of in-vitro experiments in homeopathy is the model of the allergic response to antibody using the human basophil degranulation test. The earliest study contentiously reported inhibition of degranulation with ultra-molecular dilutions of anti-IgE.⁷⁶ These initial experiments did not prove to be reproducible.^{77,78} Subsequent studies using a modified method, and using ultra-molecular dilutions of histamine, have shown positive results. These findings have been reproduced in several independent laboratories,^{79,80,81} as well as in a multi-centre series of experiments.⁸²

CONCLUSIONS

Given its wide use, homeopathy is very under-researched, despite this a notable number of positive findings have been reported. Systematic reviews of RCTs of homeopathy in the following conditions are broadly positive: childhood diarrhoea, influenza (treatment), osteoarthritis, post-operative ileus, seasonal allergic rhinitis, rheumatic diseases. There is replicated RCT evidence that homeopathy may be effective in childhood diarrhoea, fibromyalgia, influenza, migraine, osteoarthritis, otitis media, vertigo and seasonal allergic rhinitis. There is also evidence from individual RCTs that homeopathy may be effective in chronic fatigue syndrome (premenstrual syndrome), post-partum bleeding, sepsis, stomatitis, symptoms related to cancer treatment, and ADHD. Controlled but unrandomised, cost-effectiveness and observational studies show universally positive results, often in difficult-to-treat 'effectiveness gap' conditions.⁸³

The main barrier to scientific acceptance of homeopathy is its use of very high 'ultra-molecular' dilutions. The leading hypothesis to explain the effects of such dilutions centres on the storage of information by aqueous solutions: there is some evidence from physical science of specific structural modifications in water; induced by the homeopathic preparation process, which might be capable of storing information.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. LINDE K, CLAUSIUS N, RAMIREZ G, ET AL. (1997). *Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials.* *Lancet*, 350:834-843.
2. CUCHERAT M, HAUGH MC, GOOCH M, BOISSEL JP (2000). *Evidence of clinical efficacy of homeopathy - A meta-analysis of clinical trials.* *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56:27-33.
3. SHANG A, HUWILER-MUNTENER K, NARTEY L, ET AL. (2005). *Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy.* *Lancet*, 366:726-32.
4. www.york.ac.uk/inst/crd/crdatabases.htm#DARE. Accessed 13 February 2008
5. BORNHÖFT G, WOLF U, AMMON K, RIGHETTI M, MAXION-BERGEMANN S, BAUMGARTNER S, THURNEYSEN AE, MATTHIESSEN PF (2006). *Effectiveness, safety and cost-effectiveness of homeopathy in general practice - summarized health technology assessment.* *Forschende Komplementärmedizin*, 13 Suppl 2: 19-29.
6. JACOBS J, JONAS WB, JIMENEZ-PEREZ M, CROTHERS D (2003). *Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials.* *Pediatric Infectious Disease Journal*, 22:229-234.
7. VICKERS A, SMITH C (2006). *Homeopathic Oscillo-cinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes (Cochrane review).* In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD001957.
8. BARNES J, RESCH K-L, ERNST E (1997). *Homeopathy for postoperative ileus? A meta-analysis.* *Journal of Clinical Gastroenterology*, 25:628-633.
9. JONAS WB, LINDE K, RAMIREZ G (2000). *Homeopathy and rheumatic disease.* *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 26:117-123.
10. WIESENAUER M, LÜDTKE R (1996). *A meta-analysis of the homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca.* *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde*, 3:230-236.
11. TAYLOR MA, REILLY D, LLEWELLYN-JONES RH, MCSHARRY C, AITCHISON TC (2000). *Randomised controlled trials of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series.* *British Medical Journal*, 321:471-476.
12. BELLAVITE P, ORTOLANI R, PONTAROLLO F, PIASERE V, BENATO G, CONFORTI A (2006). *Immunology and homeopathy.* 4. Clinical studies - Part 2. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 3:397-409.
13. BELLAVITE P, ORTOLANI R, PONTAROLLO F, PIASERE V, BENATO G, CONFORTI A (2006). *Immunology and homeopathy.* 4. Clinical studies - Part 1. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 3:293-301.
14. SCHNEIDER B, KLEIN P, WEISER M (2005). *Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a meta-analysis of clinical trials.* *Arzneimittelforschung*, 55:23-29.
15. PILKINGTON K, KIRKWOOD G, RAMPES H, FISHER P, RICHARDSON J (2006). *Homeopathy for anxiety and anxiety disorders: A systematic review of the research.* *Homeopathy*, 95: 151-162.
16. MCCARNEY RW, LINDE K, LASSERSON TJ (2004). *Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD000353.
17. MCCARNEY R, WARNER J, FISHER P, VAN HASELEN R (2004). *Homeopathy for dementia (Cochra Review).* In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD003803.
18. PILKINGTON K, KIRKWOOD G, RAMPES H, FISHER P, RICHARDSON J (2005). *Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence.* *Homeopathy*, 94:153-163.
19. OWEN JM, GREEN BN (2004). *Homeopathic treatment of headaches: A systematic review of the literature.* *Journal of Chiropractic Medicine*, 3:45-52.
20. ULLMAN D (2003). *Controlled clinical trials evaluating the homeopathic treatment of people with human immunodeficiency virus or acquired immune deficiency syndrome.* *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9:133-141.
21. SMITH CA (2004). *Homeopathy for induction of labour (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD000399.
22. LONG L, ERNST E (2001). *Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis: a systematic review.* *British Homeopathic Journal*, 90:37-43.
23. ALTUNÇ U, PITTLER MH, ERNST E (2007). *Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials.* *Mayo Clinic Proceedings*, 82:69-75.
24. COULTER MK, DEAN ME (2007). *Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD005648.
25. MILAZZO S, RUSSELL N, ERNST E (2006). *Efficacy of homeopathic therapy in cancer treatment.* *European Journal of Cancer*, 42: 282-289.
26. ERNST E, BARNES J (1998). *Are homeopathic remedies effective for delayed-onset muscle soreness? - A systematic review of Placebo-controlled trials.* *Perfusion (Nürnberg)*, 11:4-8.
27. ERNST E (1999). *Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review.* *Journal of Pain and Symptom Management*, 18:353-357.
28. ERNST E, PITTLER MH (1998). *Efficacy of homeopathic arnica. A systematic review of placebo-controlled clinical trials.* *Archives of Surgery*, 133:1187-1190.
29. LÜDTKE R, HACKE D (2005). *On the effectiveness of the homeopathic remedy Arnica montana.* *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 155:482-490.
30. BRINKHAUS B, WILKENS JM, LÜDTKE R, HUNGER J, WITT CM, WILLICH SN (2006). *Homeopathic arnica therapy in patients receiving knee surgery: Results of three randomised double-blind trials.* *Complementary Therapies in Medicine*, 14:237-246.
31. MATHIE R (2003). *The research evidence base for homeopathy: a fresh assessment of the literature.* *Homeopathy*, 92:84-91.
32. JONAS WB, KAPTCHUK TJ, LINDE K (2003). *A critical overview of homeopathy.* *Annals of Internal Medicine*, 138:393-399.
33. WHITE A, SLADE P, HUNT C, ET AL. (2003). *Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial.* *Thorax*, 58: 317-321.
34. FRASS M, LINKESCH M, BANYAI S, ET AL. (2005). *Adjunctive homeopathic treatment in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit.* *Homeopathy*, 94:75-80.
35. OBERBAUM M, YANIV I, BEN-GALY, ET AL. (2001). *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*, 92:684-690.
36. FISHER P, GREENWOOD A, HUSKISSON EC, ET AL. (1989). *Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia).* *British Medical Journal*, 299: 365-366.
37. BELL IR, LEWIS DA 2ND, BROOKS AJ, ET AL. (2004). *Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo.* *Rheumatology*, 43:577-582.
38. WEATHERLEY-JONES E, NICHOLL JP, THOMAS KJ, ET AL. (2004). *A randomized, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome.* *Journal of Psychosomatic Research*, 56:189-197.
39. YAKIR M, KREITLER S, BRZEZINSKI A, ET AL. (2001). *Effects of homeopathic treatment in women with premenstrual syndrome: a pilot study.* *British Homeopathic Journal*, 90:148-153.
40. OBERBAUM M, GALOYAN N, LERNER-GEVA L, ET AL. (2005). *The effect of the homeopathic remedies Arnica and Bellis perennis on mild postpartum bleeding - a randomized, double-blind, placebo-controlled study - preliminary results.* *Complementary Therapies in Medicine*, 13:87-90.
41. TVEITEN D, BRUSETH S, BORCHGREVINK CF, NORSETH J (1998). *Effects of the homeopathic remedy Arnica D30 on marathon runners: a randomized, double-blind study during the 1995 Oslo Marathon.* *Complementary Therapies in Medicine*, 6:71-74.
42. STEVINSON C, DEVARAJ VS, FOUNTAIN-BARBER A, ET AL. (2003). *Homeopathic arnica for prevention of pain and bruising: randomized placebo-controlled trial in hand surgery.* *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96:60-65.
43. DE LANGE DE KLERK ESM, BLOMMERS J, KUIK DJ, ET AL. (1994). *Effects of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections.* *British Medical Journal*, 309:1329-1332.
44. JACOBS J, SPRINGER D, CROTHERS D (2001). *Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial.* *Pediatric Infectious Disease Journal*, 20:177-183.

45. FREI H, THURNEYSNEN A (2001). *Homeopathy in acute otitis media in children: treatment effect or spontaneous resolution?* Homeopathy, 90:180-182.
46. FREI H, THURNEYSNEN A (2001). *Treatment for hyperactive children: homeopathy and methylphenidate compared in a family setting.* Homeopathy, 90:183-188.
47. FREI H, EVERTS R, VON AMMON K, ET AL. (2005). *Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial.* European Journal of Pediatrics, 164:758-767.
48. BALZARINI A, FELISI E, MARTINI A, DE CONNO F (2000). *Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial.* British Homeopathic Journal, 89:8-12.
49. JACOBS J, HERMAN P, HERON K, ET AL. (2005). *Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial.* Journal of Alternative and Complementary Medicine, 11:21-27.
50. THOMPSON E, REILLY D (2003). *The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study.* Homeopathy, 92, 131-134.
51. WITT C, KEIL T, SELIM D, ET AL. (2005). *Outcome and costs of homeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders.* Complementary Therapies in Medicine, 13:79-86.
52. WITT CM, LÜDTKE R, BAUR R, WILLICH SN (2005). *Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3,981 patients.* BMC Public Health, 5:115.
53. KEIL T, WITT CM, ROLL S ET AL., *Homeopathic versus conventional treatment of children with eczema: A comparative cohort study,* Complement Ther Med (2006), doi:10.1016/j.ctim.2006.10.001
54. TRICHARD M, CHAUFFERIN G NICOLOYANNIS N (2005). *Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children.* Homeopathy, 94:3-9.
55. SPENCE D, THOMPSON E, BARRON S (2005). *Homeopathic treatment for chronic disease: a 6-year university hospital based outpatient observational study.* Journal of Alternative and Complementary Medicine, 5:793-798.
56. SHARPLES F, VAN HASELEN R, FISHER P (2003). *NHS patients' perspective on complementary medicine.* Complementary Therapies in Medicine, 11:243-248.
57. FISHER P, VAN HASELEN R, HARDY K, BERKOVITZ S; MCCARNEY R (2004). *Effectiveness Gaps: A new concept for evaluating health service and research needs applied to complementary and alternative medicine.* Journal of Alternative and Complementary Medicine, 10:627-632
58. FRENKEL M, HERMONI D (2002). *Effects of homeopathic intervention on medication consumption in atopic and allergic disorders.* Alternative Therapies in Health and Medicine, 8:76-79.
59. JAIN A (2003). *Does homeopathy reduce the cost of conventional drug prescribing? A study of comparative prescribing costs in general practice.* Homeopathy, 92:71-77.
60. KIRBY BJ (2002). *Safety of homeopathic products.* Journal of the Royal Society of Medicine, 95:221-222.
61. DANTAS F, RAMPES H (2000). *Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review.* British Homeopathic Journal, 89:S35-38.
62. FISHER P, DANTAS F, RAMPES H (2002). *The safety of homeopathic products.* Journal of the Royal Society of Medicine, 95:474-475.
63. ANELLI M, SCHEEPERS L, SERMEUS G, VAN WASSENHOVEN M (2002). *Homeopathy and health related Quality of Life: a survey in six European countries.* Homeopathy, 91:18-21.
64. ENDRIZZI C, ROSSI E, CRUDELI L, GARIBALDI D (2005). *Harm in homeopathy: aggravations, adverse drug events or medication errors?* Homeopathy, 94:233-240.
65. RILEY D, FISHER M, SIGH B, ET AL. (2001). *Homeopathy and Conventional Medicine: An Outcomes Study Comparing Effectiveness in a Primary Care Setting.* Journal of Alternative and Complementary Medicine, 7:149-159.
66. ELIA V, NICCOLI M (1999). *Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions.* Annals of the New York Academy of Sciences, 879: 241-248.
67. ELIA V, NAPOLI E, GERMANO R (2007). *The "memory of water": an almost deciphered enigma.* Dissipative structures in extremely dilute aqueous solutions. Homeopathy, 96:163-169.
68. REY L (2003). *Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride.* Physica A, 323:67-74.
69. REY L (2007). *Can low temperature thermoluminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions?* Homeopathy, 96:170-174.
70. RAO ML, ROY R, BELL IR, HOOVER R (2007). *The defining role of structure (including epitaxy) in the plausibility of homeopathy.* Homeopathy, 96:175-182.
71. ROY R, TILLER WA, BELL IR, HOOVER MR (2005). *The structure of liquid water; novel insights from materials research; potential relevance to homeopathy.* Materials Research Innovations, 9-4:577-608.
72. VYBÍRAL B, VORÁ EK P (2007). *Long term structural effects in water: Autohixotropy of water and its hysteresis.* Homeopathy, 96:183-188.
73. CHAPLIN M (2007). *The Memory of Water: an overview.* Homeopathy, 96:143-150.
74. LINDE K, JONAS WB, MELCHART D, WÖRKHU F, WAGNER H, EITEL F (1994). *Critical review and meta-analysis of serially agitated dilutions in experimental toxicology.* Human & Experimental Toxicology, 13:481-492.
75. WITT CM, BLUTH M, ALBRECHT H, WEISSHUHNER, BAUMGARTNER S, WILLICH SN (2007). *The in vitro evidence for an effect of high homeopathic potencies – A systematic review of the literature.* Complementary Therapies in Medicine, 15:128-138.
76. DAVENAS E, BEAUVAIS F, AMARA J, OBERBAUM M, ROBINSON B, MIADONNA A, TEDESCHI A, POMERANZ B, FORTNER P, BELON P, SAINTE-LAUDY J, POITEVIN B, BENVENISTE J (1988). *Human basophil de-granulation triggered by very dilute antiserum against IgE.* Nature, 333:816-818.
77. OVELGÖNNE JH, BOL AW, HOP WC, VAN WIJK R (1992). *Mechanical agitation of very dilute antiserum against IgE has no effect on basophil staining properties.* Experientia, 48:504-508.
78. HIRST SJ, HAYES NA, BURRIDGE J, PEARCE FL, FOREMAN JC (1993). *Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE.* Nature, 366:525-527.
79. BELON P, CUMPS J, ENNIS M, MANNAIONI PF, SAINTE-LAUDY J, ROBERFROID M, WIEGANT FA (1999). *Inhibition of human basophil degranulation by successive histamine dilutions: results of a European multi-centre trial.* Inflammation Research, 48 (Suppl 1):S17-18.
80. BROWN V, ENNIS M (2001). *Flow-cytometric analysis of basophil activation: inhibition by histamine at conventional and homeopathic concentrations.* Inflammation Research, 50(Suppl 2):S47-S48.
81. LORENZ I, SCHNEIDER EM, STOLZ P, BRACK A, STRUBE J (2003). *Sensitive flow cytometric method to test basophil activation influenced by homeopathic histamine dilution.* Forschende Komplementärmedizin, 10:316-324.
82. BELON P, CUMPS J, ENNIS M, MANNAIONI PF, ROBERFROID M, SAINTE-LAUDY J, WIEGANT FA (2004). *Histamine dilutions modulate basophil activation.* Inflammation Research, 53:181-188.

GLOSSARIO

(Tratto dal libro Di Tom Jefferson: *Attenti alle bufale e ai mandriani* - Il Pensiero Scientifico Editore)

BAYESANI (metodi statistici) - Metodi che si fondano sulle intuizioni del sacerdote e matematico Thomas Bayes (1702-1761). Il metodo si fonda sullo stato esistente delle evidenze (prior knowledge o conoscenza a priori) integrato da quello che si osserva sull'oggetto dell'analisi per arrivare a degli intervalli di probabilità che le nostre osservazioni rientrino nella conoscenza a priori di quell'oggetto (posterior knowledge o conoscenza a posteriori).

REVISIONI SISTEMATICHE - Studio di sintesi delle prove disponibili su un determinato argomento. Al suo interno vi può essere una meta-analisi, ma questo dipende dalla disponibilità di studi comparativi di medesimo disegno e dalla confrontabilità di interventi ed esiti.

META-ANALISI - Tecnica statistica di accorpamento di dati. Una meta-analisi deve essere preceduta da una revisione sistematica, ma non viceversa.