

# Studio pilota sulla verifica clinica dei sintomi utilizzati nella prescrizione di medicinali omeopatici

## Protocollo "Omeoverona"

### RIASSUNTO

È stato impostato un protocollo il cui scopo è quello di condurre un'indagine osservazionale di raccolta di dati clinici da parte di medici omeopati italiani. L'impostazione segue le linee-guida della *Liga Medicorum Homeopathica Internationalis* (LMHI) emanate nel 2013. Il protocollo è detto "Omeoverona" in quanto è stato inizialmente messo a punto in collaborazione tra Osservatorio Medicine Complementari e Scuola di Medicina Omeopatica di Verona. Trattasi di studio pilota in cui si valuta la fattibilità della raccolta dati e la potenza statistica delle analisi condotte su questi dati al fine di determinare il "Likelihood ratio" dei sintomi omeopatici in relazione al rimedio prescritto.

### PAROLE CHIAVE

Studio pilota osservazionale, Verifica clinica, Likelihood ratio, Ricerca fattori prognostici

### SUMMARY

A protocol has been structured with the aim of conducting an observational study, collecting data deriving from the practice of a group of Italian homeopathic practitioners. It follows LMHI (*Liga Medicorum Homeopathica Internationalis*) guidelines for "Clinical Verification of Homeopathic Symptoms" published in 2013. The protocol was named "Omeoverona" since it was initially assessed in collaboration between "Osservatorio Medicine Complementari" e "Scuola di Medicina Omeopatica di Verona" in Verona. It is an observational pilot study, to evaluate the feasibility of data collecting and the statistical power of the analysis conducted on these data to determine the "Likelihood ratio" of homeopathic symptoms in relation with the prescribed remedy.

### KEYWORDS

Observational pilot study, Clinical verification, Likelihood ratio, Prognostic factor research

### 1. INTRODUZIONE

Presso l'Università di Verona è attivo dal 1997 un gruppo di ricercatori che si occupa dell'Osservatorio per le Medicine Complementari (riconosciuto come attività di ricerca dall'Istituto di Chimica e Microscopia Clinica) ed ha svolto numerose ricerche sia di tipo laboratoristico [1-6] sia di tipo clinico-osservazionale [7-9]. Inoltre, lo stesso gruppo ha prodotto un testo di riferimento sulle varie medicine complementari [10], un'indagine sull'utilizzo da parte dei medici [11] e varie rassegne sull'argomento [12-22]. Il gruppo veronese ha collaborato efficacemente nella ricerca clinica di tipo osservazionale con i medici che fanno capo alla Scuola di Medicina Omeopatica di Verona [7-9]. Il presente protocollo è nato dalla volontà di collaborazione tra tale Scuola e Università, nello sviluppo delle conoscenze scientificamente solide in medicina omeopatica. In questa versione è proposto alla attenzione di tutti i medici omeopati italiani cui si chiede collaborazione per incrementare la casistica. Recentemente l'omeopatia è stata riconosciuta come terapia medica a tutti gli effetti (compresi quelli della responsabilità professionale) dalla federazione degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri e dalla Conferenza Stato-Regioni, che in data 07 febbraio 2013 ha promulgato le linee guida per l'istituzione dei registri dei medici che praticano le medicine complementari (tra cui l'omeopatia). Nonostante tale diffusione e tale interesse del sistema sanitario, le sue basi teoriche e la sua reale efficacia sono ancora argomento di discussioni tra gli esperti [23-25]. Ciò che è riconosciuto da tutti è la necessità di maggiore ricerca scientifica in questo campo, perché molte delle conoscenze accumulate in due secoli possono e devono essere aggiornate alla luce delle metodologie più moderne. Spesso il database delle conoscenze omeopatiche – e in particolare dei sintomi utilizzati per la prescrizione dei diversi rimedi – è stato implementato mediante l'esperienza in un piccolo numero di casi analoghi. Tuttavia, ciò può essere causa di errori e incertezze nella prescrizione, se tale tipo di evidenza non è sostenuto da un numero adeguato di casi e valutazioni statistiche. Per questo è necessario avere

dati sui rimedi usati e i relativi risultati in un'ampia popolazione, studiata in modo sistematico e con un protocollo adeguato. Gli esperti [26,27] hanno già proposto dei metodi, basati sulla logica bayesiana, utili a tale scopo.

La verifica clinica dei sintomi è uno dei capisaldi della tradizione medica omeopatica, che col metodo qui proposto viene effettuata in modo standardizzato e riproducibile in studi multicentrici.

Poiché in omeopatia persone con la stessa diagnosi, ma con differenze nei sintomi individuali, possono richiedere rimedi diversi, si rende necessario verificare quali sintomi si associano in modo statisticamente significativo a determinati rimedi. Anche se varie esperienze sono state pubblicate [26,28-35], esse non hanno finora avuto un'applicazione generale e sono necessarie molte nuove iniziative ed esperienze in questo campo. Il presente studio si propone come raccolta di dati, di tipo osservazionale, su casi che si sono rivolti al medico chiedendo una terapia omeopatica. Il protocollo segue le linee-guida della LIGA emanate nel 2013 per la "Clinical Verification of Homeopathic Symptoms". Lo scopo principale è quello di raccogliere sistematicamente i dati relativi alle visite di un ampio gruppo di medici omeopati qualificati. In particolare, si potranno condurre indagini riguardanti: (a) le patologie più frequentemente trattate, (b) i sintomi dichiarati dai pazienti, (c) i rimedi più prescritti, (d) il giudizio complessivo sul risultato della cura, (e) l'associazione tra sintomi, rimedi e risultato della cura.

Lo studio è coordinato dal prof. Paolo Bellavite, Associato di Patologia Generale presso l'Università di Verona, con cui collaborano la Prof.ssa Elisabetta Zanolin della stessa Università per la parte statistica e la Dott.ssa Beatrice Andreoli per la raccolta dati; alla messa a punto del protocollo hanno partecipato anche il gruppo dei docenti della Scuola di Omeopatia di Verona (diretta dal dr. Federico Allegri) e il team di Homeopathic Medical Software (diretto dal dr. Carlo Maria Rezzani). La raccolta dati sarà fatta da medici omeopati esperti, aventi esperienza clinica superiore ai 5 anni, qualificati in medicina omeopatica presso scuole che seguono il programma dell'European Committee of Homeopathy (E.C.H.).

Il protocollo è stato previsto in modo tale che non si tratti di una raccolta di tutti i dati clinici, ma solo di quelli essenziali per lo scopo che si prefigge. In tal modo non è richiesto al medico un eccessivo impegno in termini di tempo.

### 2. SCHEMA DEL PROTOCOLLO

I pazienti di loro scelta si rivolgono ad un medico omeopata e vengono seguiti nel tempo, senza che lo studio osser-

vazionale alteri il decorso della cura. Il protocollo è di tipo PROSPETTICO, nel senso che prevede l'invio dei dati in due fasi:

FASE 1 - RECLUTAMENTO E DATI DI PRIMA VISITA

FASE 2 - VISITA DI CONTROLLO E RISULTATI

Tutti i ricercatori e i medici collaboranti allo studio offrono la loro disponibilità e competenze a titolo volontario. I medici omeopati si impegnano a fornire un numero di casi che va da uno a tre per mese. L'obiettivo ideale è quello di reclutare circa 500 casi in un anno.

#### 2.1.

##### Setting

La raccolta dati è svolta negli studi professionali dei medici che aderiscono al protocollo, senza interferenze con la pratica clinica quotidiana. Lo strumento di raccolta è una serie di moduli elettronici in predisposti alla trascrizione dei dati necessari, che può essere compilata dal medico in un tempo inferiore ai 15 minuti. Per chi usa la cartella clinica "Radaropus" (H.M.S.), è prevista anche la possibilità di utilizzare un apposito software, direttamente associato al programma, per l'inserimento dei dati richiesti per ogni paziente incluso. I moduli di raccolta nei vari formati utilizzabili sono identici per ciò che concerne le variabili considerate.

I dati sono raccolti in forma anonima secondo un codice assegnato al paziente in modo univoco dal medico in occasione della prima visita. Essi sono inviati e accumulati in un database dedicato.

#### 2.2.

##### FASE 1: Reclutamento

Il medico nel corso della normale visita omeopatica valuta se il paziente può essere incluso nello studio in base a determinati criteri di inclusione ed esclusione:

##### Criteri di inclusione:

1. Età 18-80 anni
2. Paziente ad una prima visita, non trattato nei 2 anni precedenti con rimedio omeopatico unitario individualizzato
3. Paziente con una patologia compresa all'interno di una lista di 18 condizioni tra le più comunemente trattate dagli omeopati (vedi tabella 1).

##### Criteri di esclusione:

1. Patologie neoplastiche
2. Terapie con antibiotici, antiinfiammatori, farmaci psicoattivi, antiepilettici iniziate recentemente (negli ultimi due mesi). Le terapie occasionali e le terapie croniche con tali farmaci, iniziate da più tempo e che il medico ritie-

1. Dipartimento di Medicina, Università di Verona

2. Scuola di Medicina Omeopatica di Verona

3. Homeopathic Medical Software, Como

4. Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

ne necessarie, non escludono il caso. Tali farmaci saranno commisurati all’andamento clinico e la loro eventuale variazione sarà considerata come uno dei criteri di valutazione dell’outcome.

### 3. Incapacità ad esprimere un consenso valido

Il paziente candidato per l’inclusione viene informato adeguatamente sulla terapia omeopatica e sul disegno dello studio. Gli viene consegnato un foglio informativo e viene fatta compilare la documentazione prevista per il consenso informato ed il trattamento dei dati personali.

## 2.3.

### Visita e scelta del rimedio

Il medico effettua la normale visita omeopatica raccogliendo i dati anamnestici e clinici con i sistemi consueti. Dopo la normale visita, il medico effettua la prescrizione del rimedio. Alla fine della visita il medico compila i campi con le informazioni necessarie (alcuni possono essere già compilati automaticamente, se viene usata la cartella informatica di Radaropus) (vedi tabella 2).

E’ previsto che, oltre ai dati “omeopatici” classici (sintomi e rimedio) siano inseriti alcuni dati clinici per precisare la diagnosi e quantificare la patologia (come pressione arteriosa, peso, frequenza di attacchi acuti, loro intensità e durata).

Nella raccolta dei sintomi è previsto anche un questionario specifico sulle “paure”, delle quali si intende accertare con precisione la presenza o assenza in pazienti trattati con rimedi diversi. Si tratta di un aspetto qualificante e nuovo che permette di avere dati sullo stesso problema da tutti i pazienti inclusi. Tale tabella va compilata indipendentemente dalla normale repertorizzazione e la presenza/assenza di detti sintomi va riportata di nuovo anche se già scelti come “repertoriali”.

I dati della prima visita, raccolti in appositi moduli in formato Word, vanno inviati telematicamente all’indirizzo email [omeoverona@yahoo.it](mailto:omeoverona@yahoo.it) dedicato al progetto, il prima possibile e comunque prima della visita di controllo. Nel caso di compilazione per mezzo della cartellina informatica associata a Radaropus, viene generato automaticamente un file in formato Excel, che pure deve essere inviato telematicamente all’indirizzo email [omeoverona@yahoo.it](mailto:omeoverona@yahoo.it) dedicato.

## 2.4.

### Terapia e follow-up

Una volta ricevuta la prescrizione, il paziente assume il medicinale omeopatico come indicato dal medico e torna alla visita di controllo nei tempi normalmente previsti per valutare gli effetti della terapia. E’ possibile anche una

consultazione telefonica durante l’assunzione della terapia, restando valida la necessità di non cambiare il medicinale prima di aver correttamente registrato il risultato, qualunque esso sia.

E’ possibile che nel corso della terapia il medico decida di cambiare la posologia dello stesso rimedio. Ciò è consentito ovviamente dal protocollo. In tal caso, se il medico ritiene di poter già dare un giudizio sull’effetto del rimedio, procede alla valutazione finale, altrimenti può rimandarla alla visita successiva.

## 3. FASE 2:Valutazione del risultato

Il medico stabilisce i tempi per la visita di controllo, in base alla diagnosi e alle aspettative del singolo paziente. In ogni caso, la prima valutazione va fatta entro e non oltre sei mesi dall’inizio della terapia.

Il medico effettua la visita di controllo come al solito. Al termine della visita, se il medico ritiene possibile già una valutazione finale del risultato (sia positivo che negativo) o se sono trascorsi già sei mesi dall’inizio della terapia, compila i campi previsti nella sezione «Risultati» (vedi tabella 3).

Se il tempo di risposta o l’andamento clinico non sembrano sufficienti per un giudizio valido, e se non sono ancora trascorsi sei mesi dalla prescrizione, la valutazione viene rimandata alla visita successiva (nel caso in cui non si cambi il rimedio). Se si cambia rimedio, si deve assolutamente fare la valutazione finale del risultato prima della nuova prescrizione.

Un peggioramento dello stato di salute dev’essere distinto dal cosiddetto “aggravamento omeopatico”, un transitorio ed auto-limitantesi aggravamento dei sintomi del paziente che secondo alcune scuole di omeopatia potrebbe verificarsi nelle prime fasi della cura e che indicherebbe la reazione del paziente al rimedio di per sé corretto. Questa delicata valutazione viene fatta nel colloquio col paziente. Un eventuale aggravamento omeopatico, per essere definito tale, dovrebbe comprendere sintomi già propri del paziente o comunque presenti nella sua storia clinica.

Per valutare l’esistenza di una reazione avversa esistono algoritmi specifici, tra i quali quello di Naranjo (Naranjo et al. Clin Pharmacol Ther 30:239, 1981) e quello di Jones (Jones JK. Clin Pharm 1:554, 1982), anche se su singoli casi non è possibile determinare la causalità con certezza assoluta.

Se si ipotizza che si tratti di un “aggravamento omeopatico”, non si deve compilare la cartella del risultato ma si

deve attendere la eventuale scomparsa dei sintomi. Si continua quindi lo stesso medicinale (o si cambia la dose o lo si sospende senza prescrivere un altro) fino al momento in cui si esprime il giudizio finale sul risultato. Se invece l’aggravamento non è di tipo “omeopatico”, o comunque se si cambia il medicinale, il caso va subito riportato anche se con un risultato negativo.

Le modifiche fondamentali dello stato clinico in corso della terapia omeopatica sono riportate con la valutazione secondo la scala definita “ORIDL” (Outcome in Relation to Impact on Daily Living), già validata [36] e comprendente un punteggio compreso tra -4 e +4. Per condurre il presente studio, è stata effettuata una traduzione della versione inglese nei modi previsti per ottenere una validazione dello strumento in lingua italiana. La metodologia corretta di compilazione prevede che il medico rivolga al paziente questa precisa domanda: “Rispetto a come Lei era prima dell’appuntamento iniziale, qual è stato l’effetto complessivo del trattamento sul Suo principale disturbo (quello per cui è venuto ad essere trattato) e sul Suo benessere generale?”

Il punteggio da riportare va da +4 (massimo miglioramento) a -4 (massimo peggioramento) come indicato in tabella 3. Come si vede, il risultato viene raccolto considerando:

(a) il sintomo principale di cui si lamentava il paziente all’inizio della cura e (b) la globalità della salute del paziente (“Benessere generale, complessivo”). La sola scomparsa di un sintomo senza altri cambiamenti fondamentali nel paziente va distinta dal miglioramento generale e dalla guarigione “vera”.

Si considera come outcome primario il benessere generale complessivo il cui dato è riportato dal questionario “ORIDL”.

La valutazione viene fatta dal paziente in occasione della visita di controllo, a seguito della domanda del medico sopra riportata, aiutandosi con un foglietto stampato dove sono riportati i punteggi possibili. Va sottolineato che in questo tipo di studio sono altrettanto importanti i casi con esito positivo quanto quelli con esito neutro o negativo.

Poiché il risultato della cura è stabilito anche sulla base del suo effetto sulla “vita quotidiana”, nella valutazione del risultato va considerato anche l’uso eventuale di farmaci convenzionali, di cui il medico ha cura di discutere col paziente. Ad esempio, va considerato come un indice di miglioramento la diminuzione del ricorso ai farmaci nel corso del periodo di osservazione rispetto al consumo che vi era all’inizio. Viceversa, va considerato un indice di peggioramento la necessità di ricorrere a maggior uso di farmaci, anche a parità di sintomi.

È noto che molteplici fattori o eventi possono avere effetti

sulla qualità di vita quotidiana: ad esempio traumi, interventi chirurgici, drastici cambiamenti di famiglia o lavoro, cambiamenti di abitazione, successi/insuccessi economici. L’eventuale effetto di tali fattori intercorrenti deve essere considerato nella valutazione del risultato.

Il risultato va valutato nella visita in presenza del paziente. Solo in casi eccezionali e giustificati per cui il paziente non può o non vuole tornare alla visita di controllo, al fine di non perdere il caso è possibile effettuare una valutazione mediante intervista telefonica o per e-mail. Nel caso in cui il risultato finale della terapia sia valutato per via telefonica o telematica, il medico (o preferibilmente un’assistente/segretaria) propone al paziente lo stesso questionario ORIDL, lo compila e lo inserisce nel fascicolo del paziente. Sarà premura del medico comunicare al centro raccolta dati i particolari casi in cui la raccolta del risultato è stata effettuata per telefono o e-mail.

## 4. CONTROLLO DEI DATI E ANALISI

Secondo il presente protocollo, tutti i dati relativi ai casi reclutati dovranno pervenire all’indirizzo email [omeoverona@yahoo.it](mailto:omeoverona@yahoo.it) dedicato. Tutti i dati ricevuti saranno quindi sottoposti ad una validazione che confermi la loro correttezza e completezza, prima di essere inseriti nel database definitivo e con il quale verranno condotte le indagini statistiche previste.

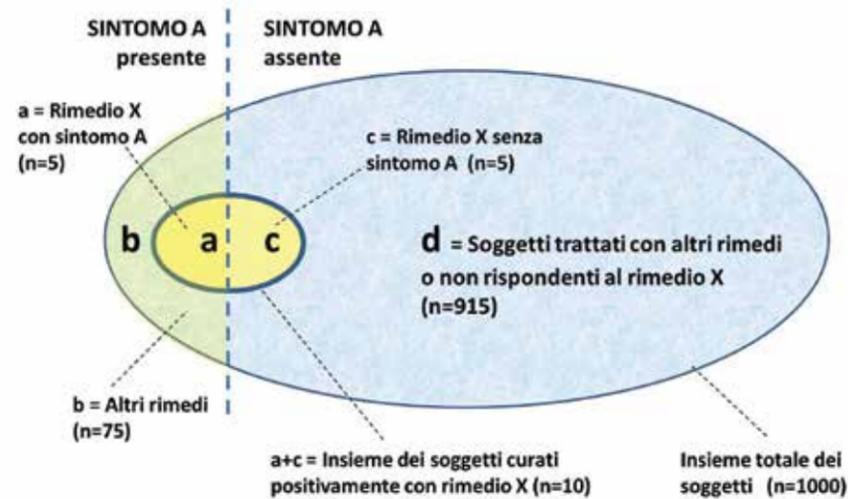
Sui dati raccolti si effettueranno delle analisi di tipo descrittivo ed epidemiologico. Alcuni esempi delle possibili variabili da analizzare sono i seguenti:

1. Numero di casi reclutati per ciascuna patologia
2. Caratteristiche demografiche generali
3. Sintomi repertoriali riscontrati
4. Rimedi più e meno usati nella varie patologie
5. Punteggio ORIDL nelle varie patologie
6. Confronti prima-dopo delle variabili secondarie

### 4.1 Calcolo del Likelihood Ratio

Il “Likelihood Ratio for positive results” (LR+) è rapporto di verosimiglianza per risultati positivi [37]. I dati sui sintomi consentono di calcolare il LR+ di ciascun sintomo per ciascun rimedio, vale a dire il rapporto tra la probabilità che un individuo che ha preso il rimedio specifico (e abbia tratto o non tratto beneficio) abbia il sintomo e la probabilità che un individuo che non ha preso il rimedio specifico (e abbia tratto o non tratto beneficio) abbia il sintomo. Uno schema concettuale del calcolo del LR+ è mostrato in Figura 1.

Per calcolare il LR+ bisogna avere 4 dati:



**Figura 1.** Schema del calcolo del Likelihood Ratio. Viene simulata la distribuzione di una popolazione di 1000 soggetti trattati con omeopatia, di cui 80 presentavano il sintomo reperi-toriale "A" e 10 hanno ottenuto un buon risultato con il rimedio "X". Tra questi 10 soggetti curati con X, 5 avevano il sintomo A, 5 non lo presentavano. Il calcolo del LR+ risulta  $[a/(a+c)] / [b/(b+d)] = [5/(5+5)] / [75/(75+915)] = 6,6$ . Ciò significa che il sintomo A "appartiene" al rimedio X con una probabilità 6,6 volte superiore alla media di altri rimedi. Naturalmente il calcolo si può fare su ulteriori sintomi dello stesso paziente e anche su "insiemi" di sintomi.

- Numero di pazienti che presentano il sintomo nel gruppo curato dal rimedio
- Numero di pazienti che presentano il sintomo nella popolazione rimanente (non trattata con quel rimedio o non curata dal rimedio stesso)
- Numero di pazienti che NON presentano il sintomo nel gruppo curato dal rimedio
- Numero di pazienti che NON presentano il sintomo nella popolazione rimanente (non trattata con quel rimedio o non curata dal rimedio stesso)

In base a questi dati si può calcolare la probabilità che il sintomo A sia associabile al rimedio X:

$$\bullet \text{ LR} + = [a/(a+c)] / [b/(b+d)]$$

Il relativo Intervallo di Confidenza al 95% sarà calcolato tramite la formula proposta da Simel et al. [38] e utilizzato anche per studi omeopatici [32].

Un passo successivo prevede l'identificazione di "aggregazioni" di più sintomi, tramite l'analisi delle corrispondenze multiple, per poi utilizzarli nuovamente nel calcolo dell'LR+ sopra descritta.

#### 4.2. Calcolo della numerosità campionaria

Lo scopo dello studio pilota è quello di verificare la fattibilità dello stesso e di correggere e migliorare il protocollo laddove ce ne fosse la necessità. Nel corso della prima fase di applicazione del protocollo si prevede l'arruolamento di circa 500 pazienti, dopodiché sarà possibile una precisa valutazione della metodica di raccolta dati e del numero di pazienti potenzialmente arruolabili in riferimento alle varie patologie precedentemente indicate. In tal modo si prevede di poter effettuare una stima esatta dell'ampiezza degli Intervalli di Confidenza ottenibili.

L'articolo di Van Wassenhoven [32] è considerato di ulteriore riferimento (assieme ai dati ottenuti dallo studio pilota) per i successivi calcoli relativi alla numerosità campionaria per ulteriori studi.

#### Prospettive

Questo protocollo è pubblicato per dare la massima trasparenza alla ricerca e soprattutto per invitare i medici omeopati a collaborare alla raccolta dati che sta iniziando. I medici interessati possono scrivere personalmente all'indirizzo email dedicato [omeoverona@yahoo.it](mailto:omeoverona@yahoo.it) per ricevere gli allegati al protocollo e la documentazione completa.

#### BIBLIOGRAFIA

- Conforti S, Bertani S, Metelmann H et al. (1997) Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation. *Biomed. Ther.* 15: 28-31.
- Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H et al. (1999) Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther. Med.* 7: 225-230.
- Conforti A, Bellavite P, Bertani S et al. (2007) Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies. *BMC. Complement Altern. Med.* 7: 1.
- Magnani P, Conforti A, Zanolin E et al. (2010) Dose-effect study of Gelsemium sempervirens in high dilutions on anxiety-related responses in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 210: 533-545.
- Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A (2011) Homeopathic Doses of Gelsemium sempervirens Improve the Behavior of Mice in Response to Novel Environments. *Evid. Based. Complement Alternat. Med* 2011: 1-10.
- Bellavite P, Conforti A, Marzotto M et al. (2012) Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid. Based. Complement Alternat. Med.* 2012: 954374.
- Muscari-Tomaoli G, Allegri F, Miali E et al. (2001) Observational study of quality of life in patients with headache, receiving homeopathic treatment. *Brit. Hom. J.* 90: 189-197.
- Pomposelli R, Codecà G, Bergonzi R et al. (2003) Terapia omeopatica in pazienti con patologia artroreumatica. *Medicina Naturale* 13: 44-50.
- Pomposelli R, Piasere V, Andreoni C et al. (2009) Observational study of homeopathic and conventional therapies in patients with diabetic polyneuropathy. *Homeopathy* 98: 17-25.
- Bellavite P, Conforti A, Lechi A et al. (2000) Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili, Utet-periodici, Milano.
- Bellavite P, Conforti A, Griso C et al. (2003) Risultati dell'indagine sulla conoscenza e l'utilizzo dei metodi non convenzionali e complementari da parte dei medici veronesi. *Verona Medica* 38: 8-15.
- Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R (2006) Immunology and Homeopathy. 2. Cells of the Immune System and Inflammation. *eCAM* 3: 13-24.
- Bellavite P, Conforti A, Ortolani R (2006) Immunology and homeopathy. 3. Experimental studies on animal models. *Evid. Based. Complement Alternat. Med* 3: 171-186.
- Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F et al. (2006) Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies-part 2. *Evid. Based. Complement Alternat. Med* 3: 397-409.
- Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F et al. (2006) Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies-part 1. *Evid. Based. Complement Alternat. Med* 3: 293-301.
- Bellavite P, Ortolani R, Semizzi M et al. (2005) Bioetica e medicine complementari. *Medicina Naturale* 15(3): 26-31.
- Bellavite P, Conforti A, Piasere V, Ortolani R (2005) Immunology and homeopathy. 1. Historical background. *eCAM* 2: 441-452.
- Bellavite P, Conforti A, Ortolani R, Pomari S (2003) Medicine complementari: alternative o integrative? in: F. e. al. Asioli (Ed.), *La conoscenza e la cura. Atti del XLIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Psichiatria, CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2003*, pp. 92-96.
- Bellavite P, Marzotto M, Oliosio D et al. (2014) High-dilution effects revisited. 2. Pharmacodynamic mechanisms. *Homeopathy* 103: 22-43.
- Bellavite P, Marzotto M, Oliosio D et al. (2014) High-dilution effects revisited. 1. Physicochemical aspects. *Homeopathy* 103: 4-21.
- Bellavite P, Marzotto M, Conforti A (2014) Scientific criticism in homeopathy: need to test more than disputes. *Int. J. Clin. Pract.* 68: 403-404.
- Bellavite P, Oliosio D, Marzotto M et al. (2013) A dynamic network model of the similia principle. *Complement Ther. Med* 21: 750-761.
- Hahn RG (2013) Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch. Komplementmed.* 20: 376-381.
- Fisher P (2012) What is homeopathy? An introduction. *Front Biosci. (Elite Ed)* 4: 1669-1682.
- Bellavite P, Marzotto M, Chirumbolo S, Conforti A (2011) Advances in homeopathy and immunology: a re-view of clinical research. *Front Biosci. (Schol. Ed)* 3: 1363-1389.
- Rutten AL, Stolper CF, Lugten RF, Barthels RW (2004) Repertory and likelihood ratio: time for structural changes. *Homeopathy* 93: 120-124.
- Rutten AL, Stolper CF (2009) Diagnostic test evaluation by patient-outcome study in homeopathy: balancing of feasibility and validity. *J. Eval. Clin. Pract.* 15: 1230-1235.
- Rutten AL, Stolper CF, Lugten RF, Barthels RW (2004) Repertory and the symptom loquacity: some results from a pilot study on likelihood ratio. *Homeopathy* 93: 190-192.
- Rutten AL, Stolper CF, Lugten RF, Barthels RW (2004) 'Cure' as the gold standard for likelihood ratio assessment: theoretical considerations. *Homeopathy* 93: 78-83.
- Rutten AL, Stolper CF, Lugten RF, Barthels RW (2003) Is assessment of likelihood ratio of homeopathic symptoms possible? A pilot study. *Homeopathy* 92: 213-216.
- Stolper CF, Rutten AL, Lugten RF, Barthels RJ (2002) Improving homeopathic prescribing by applying epidemiological techniques: the role of likelihood ratio. *Homeopathy* 91: 230-238.
- Van Wassenhoven M (2013) Clinical verification in homeopathy and allergic conditions. *Homeopathy* 102: 54-58.
- Fayeton S, Van Wassenhoven M (2001) Clinical verification of symptom pictures of homeopathic medicines. *Br. Homeopath. J* 90: 29-32.
- Van Wassenhoven M (2005) Priorities and methods for developing the evidence profile of homeopathy. Recommendations of the ECH general assembly and XVIII Symposium of GIRI. *Homeopathy* 94: 107-124.
- Van Wassenhoven M (2004) Towards an evidence-based repertory: clinical evaluation of Veratrum album. *Homeopathy* 93: 71-77.
- Reilly D, Mercer SW, Bikker AP, Harrison T (2007) Outcome related to impact on daily living: preliminary validation of the ORIDL instrument. *BMC. Health Serv. Res.* 7: 139.
- Feinstein AR (2002) Principles of medical statistics, Chapman & Hall/CRC, London.
- Simel DL, Samsa GP, Matchar DB (1993) Likelihood ratios for continuous test results--making the clinicians' job easier or harder? *J. Clin. Epidemiol.* 46: 85-93.

**Tabella 1. Patologie incluse nella raccolta dati**

PATOLOGIE	SPECIFICA
Ansia e stati ansiosi	- Disturbo di panico
	- Agorafobia
	- Fobia specifica
	- Fobia sociale
	- Disturbo ossessivo-compulsivo
	- Disturbo post-traumatico da stress
	- Disturbo d'ansia generalizzato
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Asma	- Allergica
	- Non allergica
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Bronchite cronica (escluso asma)	- Broncopneumopatia cronica ostruttiva con enfisema
	- Bronchite acuta recidivante su base infettiva
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Cefalea primaria (escluse vasculopatie e neoplasie)	- Muscolo-tensiva
	- Eemicrania
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Cistite recidivante o cronica	
Climaterio e Menopausa, disturbi di	
Dermatiti allergiche, atopiche o da contatto	
Disturbi del sonno non dovuti a cause organiche o sostanze	- Insonnia (disturbi dell'inizio e del mantenimento del sonno)
	- Ipersonnia (disturbi da eccessiva sonnolenza)
	- Disturbi del ritmo Sonno-veglia
	- Parasonnie (disturbi associati al Sonno, a stadi del Sonno o risvegli parziali).
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Dolore e altre condizioni morbose associate al ciclo mestruale	- Sindrome premestruale
	- Dismenorrea
	- Amenorrea
	- Menorragia
	- Metrorragia
	- Polimenorrea
- NON MEGLIO SPECIFICATO	
Fibromialgia	
Gastrite e gastroduodenite cronica	- Alcoolica
	- Atrofica
	- Duodenite
	- Con sanguinamento
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Gastroenterite e/o colite non infettiva	comprese forme allergiche e alimentari, esclusa celiachia
Ipertensione essenziale	
Ipotiroidismo	- Autoimmune (Hashimoto)
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Malattie croniche delle tonsille e adenoidi	
Oculorinite allergica	- Intermittente
	- Persistente
	- NON MEGLIO SPECIFICATO
Reflusso g.e. / Esofagite da reflusso	
Vaginite cronica o ricorrente	

**Tabella 2. Dati clinici della prima visita trasmessi al centro raccolta (Fase n. 1)**

- Dati anagrafici e clinici essenziali: Data, Codice paziente, Peso, Altezza, Pressione arteriosa.
- Nome della patologia principale e eventualmente di due concomitanti.
- Caratteristiche di eventuali attacchi acuti o esacerbazioni della patologia (per ciascuna patologia indicata):
  - Frequenza: Numero di attacchi nelle ultime 4 settimane
  - Intensità: Da 0 a 10 (0 = assenza fino a 10 = massima intensità) (0 = sintomo)
  - Durata: Durata media di eventuale attacco acuto (in ore oppure giorni)
- Sintomi omeopatici (repertorio): indicarne da un minimo di 3 ad un massimo di 10.  
per ciascun sintomo repertoriale indicato, il medico indica se si tratta di una di queste tre tipologie:  
(a) Sintomo "antico", vale a dire presente nella storia patofisiologica del paziente, ma attualmente attenuato o scomparso;  
(b) Sintomo "storico" o "costituzionale", vale a dire presente nella storia patofisiologica del paziente e ancora presente;  
(c) Sintomo "recente", vale a dire non presente nella storia patofisiologica ma comparso in tempi recenti (giorni, settimane o mesi secondo il caso).
- Tabella delle "paure". A ciascun paziente viene rivolta la domanda se ha delle particolari paure tra quelle elencate: Buio, Folla, Volare, Morte, Fantasmi, Cani, Uccelli, Insetti, Ragni, Serpenti. Il paziente deve solo indicare se la paura è "Molta", "Poca" o "Nessuna".
- Rimedio prescritto: Nome, Diluizione (Potenza), Posologia.
- Eventuali dati clinici e/o laboratoristici e/o strumentali a sostegno della diagnosi e dello stadio di malattia. E' previsto un campo aperto dove il medico può inserire fino a tre parametri tra i più importanti per definire lo stato clinico. Gli stessi saranno poi riproposti al momento della valutazione del risultato.

**Tabella 3. Dati clinici della visita di controllo (Fase n. 2)**

- Dati anagrafici e clinici essenziali: Data, Codice paziente, Peso, Altezza, Pressione arteriosa.
  - Compliance del paziente nella terapia: da scegliere tra "Ottima", "Discreta" o "Scarsa".
  - Comparsa di eventuali eventi avversi: da scegliere tra "Si di entità grave", "Si di entità media", "Si di entità lieve", "No".
  - Caratteristiche di eventuali attacchi acuti o esacerbazioni della patologia (per ciascuna patologia indicata nella fase 1):
    - Frequenza: Numero di attacchi nelle ultime 4 settimane
    - Intensità: Da 0 a 10 (0 = assenza fino a 10 = massima intensità del sintomo)
    - Durata: Durata media di eventuale attacco acuto (in ore oppure giorni)
  - Punteggio del risultato (ORIDL): "Rispetto a come Lei era prima dell'appuntamento iniziale, qual è stato l'effetto complessivo del trattamento sul Suo principale disturbo (quello per cui è venuto ad essere trattato) e sul Suo benessere generale?"
 

<input type="checkbox"/> Guarito/ritorno al normale	+4
<input type="checkbox"/> Importante miglioramento	+3
<input type="checkbox"/> Moderato miglioramento, con effetti sul vivere quotidiano	+2
<input type="checkbox"/> Leggero miglioramento, nessun effetto sul vivere quotidiano	+1
<input type="checkbox"/> Nessun cambiamento/non sicuro	0
<input type="checkbox"/> Leggero peggioramento, nessun effetto sul vivere quotidiano	-1
<input type="checkbox"/> Moderato peggioramento, con effetti sul vivere quotidiano	-2
<input type="checkbox"/> Grande peggioramento	-3
<input type="checkbox"/> Disastroso peggioramento	-4
- Riportare il punteggio per ciascuno dei due seguenti parametri:
- **Il principale disturbo per il quale venne per il trattamento ?** **Punteggio:.....**
  - **Il Suo benessere complessivo?** **Punteggio:.....**

6. Eventuali dati clinici e/o laboratoristici e/o strumentali a sostegno della diagnosi e dello stadio di malattia. E' previsto un campo aperto dove il medico può inserire fino a tre parametri tra i più importanti per definire lo stato clinico. Si tratta degli stessi parametri indicati nella prima fase e di cui si valuta l'eventuale modifica in corso di terapia.