

# THE LANCET

No 8512

LONDON SATURDAY 18 OCTOBER 1986

VOL. II FOR 1986

## ORIGINAL ARTICLES

|   |     |
|---|-----|
| <b>Pharmaceutical Vaccine Prevents Death from Acute Lower-respiratory tract Infections in Papua New Guinean Children</b><br>L. D. Riley, FRCP, D. J. Simeone, MD, M. P. Alpers, MSc,<br>T. P. G. Marshall, MD, H. Grafton, MD, D. Smith, MD   | 877 |
| <b>In Homoeopathy a Placebo Response? Controlled Trial of Homoeopathic Potency, with Pollen in Hayfever as Model</b><br>David Reilly, MD, Morag A. Taylor, MD, Charles McSharry, PhD,<br>Tom Aitchison, FRCP  | 881 |
| <b>Acute Pulmonary Embolism Treated with Tissue Plasminogen Activator</b><br>S. J. Goldhaber, MD, D. E. Vaughan, MD, J. E. Markis, MD,<br>A. P. Selwyn, MD, M. P. Meyerowitz, MD, Joseph Loscalzo, MD, David Sze Kim, MD,<br>C. M. Kenner, MD, D. L. Chewley, MD, G. V. R. K. Sharma, MD,<br>Arthur Samama, MD, E. B. Crossland, MD, Eugene Braunwald, MD | 886 |
| <b>Absence of Two-82 Antibodies in Natural Hepatitis B Virus Infection</b><br>Ulla Hellström, PhD, Staffan Sylvan, MD, Mary Kalm, PhD, Virologer Sarn, PhD  | 890 |
| <b>Cerebral Morphological Abnormalities associated with Non-alcoholic Cirrhosis</b><br>R. E. Tanner, PhD, Amy Hays, BS, Sandra Sandford, MD, D. H. Van Thiel, MD  | 893 |
| <b>Reviews</b><br>Notes of Books  | 895 |
| <b>CLINICAL EPIDEMIOLOGY</b><br><b>Prediction of Outcome after Curative Resection for Large Bowel Cancer</b><br>L. D. Fiddings-Greaves, FRCS,<br>R. K. A. Phillips, FRCS,<br>J. S. Fry, PhD,<br>Rosemary Hirstinger   | 903 |
| <b>HOSPITAL PRACTICE</b><br><b>Artificial Food Additive Intolerance in Patients with Angio-oedema and Urticaria</b><br>G. Sopranzano, MSc,<br>J. O. Warner, FRCP  | 907 |
| <b>Evidence of Inadequate Humidification of Inspired Gas during Artificial Ventilation of Newborn Babies in the British Isles</b><br>W. O. Tarnow-McAlind, MSc,<br>M. Pechter, BSc,<br>P. Sutton, BSc,<br>A. R. Wilkinson, FRCP   | 900 |
| <b>MEDICAL ETHICS</b><br><b>Do We Need Informed Consent?</b><br>Paul Mitchell Ham, FRCS   | 911 |
| <b>ROUND THE WORLD</b><br>USSR  | 912 |
| <b>CONFERENCE</b><br><b>Advances in Cardiology</b>  | 913 |
| <b>IN ENGLAND NOW</b>   | 913 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>False-positive Western Blot Reactions to Human Immunodeficiency Virus in Blood Donors</b><br>Dr Anne-Marie Connor and others                                   | 921 |
| <b>Oxyl Contrast-agent and Breast Cancer</b><br>Dr J. V. Baker, Dr J. J. Schlotman, Prof Anders Ahlbom, Dr S. B. Narod, Mr John Kavanagh, and others              | 922 |
| <b>Dr. Inula: Inappropriate Menstruopausal Infection in Lactobacillus Capripoli versus Hydrochlorobacillus Hyperboreus in the Elderly</b><br>Dr Ina Wu and others | 924 |
| <b>Sodium and Water Depletion in Healthy Patients</b><br>Dr Klemm Doin, Prof Marisa Auriti  | 924 |
| <b>A Symptomatic Role in Epithelial Metaplasia?</b><br>Dr W. A. Schofield   | 925 |
| <b>Cardiac Ischemia</b><br>Dr L. J. R. Brown, Dr Louise Brown, Dr Paul Brown  | 925 |
| <b>Genetic Interference and Parasitosis</b><br>Dr R. L. Schott, Prof G. M. Smith  | 926 |
| <b>High Prevalence of Immunity to Haemophilus influenzae Disease in Central Australia, 1986</b><br>Dr David Hensman and others                                    | 927 |
| <b>Does Angiotensin-II Protect against Myocardial Infarction?</b><br>Dr T. H. E. Smeets and others  | 927 |
| <b>Mental Handicap with Psychiatric Illness</b><br>Dr T. Han Singh  | 928 |
| <b>Respiratory Resistance</b><br>Dr D. J. Plant and others  | 928 |
| <b>Red Blood Cell Surface Charge in Nephrotic Syndrome</b><br>Dr M. Levin and others  | 929 |
| <b>Gag Reflex in Bulimia Nervosa</b><br>Dr V. S. Mehta  | 929 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>LETTERS TO THE EDITOR</b><br><b>Excessive Chemotherapy-related Myelotoxicity in Children with Down Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukaemia</b><br>Dr John Blum and others | 914 |
| <b>Brown-Séquard Syndrome due to Spinal Cord Infection after Subarachnoid Block</b><br>Dr P. J. Kohler, Dr P. R. A. Wignard   | 914 |
| <b>Orchitis in Kidney Transplant</b><br>Dr G. G. Drury and others   | 915 |
| <b>Over-use Syndrome in Musicians</b><br>Dr G. A. R. Taylor   | 916 |
| <b>Intestinal Parasitosis and Page's Disease?</b><br>Dr T. C. P. Sarge and others   | 917 |
| <b>Miscellaneous Infections during Intensive Endotracheal Intubation: Is it a Bore?</b><br>Dr John MacIntyre and others   | 917 |
| <b>Transmission of Vaginal Virus</b><br>Dr G. G. Drury and others   | 918 |
| <b>Enteropituitary Cough</b><br>Dr G. G. Drury and others   | 918 |
| <b>Arthritis Deaths and Isakovic Type</b><br>Mr R. Levin, FRP   | 918 |
| <b>Fatal Phalloidin and Membrane Stabilizing Activity</b><br>Dr J. A. Henry, Dr L. Candy, MSc   | 919 |
| <b>Hepatitis B Virus</b><br>Dr M. P. A. Taylor and others   | 919 |
| <b>Occasional Incidence of Gonorrhoea in London: A Response to Fear of AIDS?</b><br>Dr M. P. A. Taylor, Dr C. A. Lee  | 920 |
| <b>Declining Incidence of Syphilis among Homosexual Men in Stockholm</b><br>Dr Göran Krug and others  | 920 |
| <b>Pseudo-Epileptic Seizures</b><br>Dr J. Boyle, Dr J. L. Burns   | 921 |

|   |         |
|---|---------|
| <b>COMMENTARY FROM WESTMINSTER</b><br><b>Conservative Politics in Care and Caring</b>   | 930     |
| <b>NOTES AND NEWS</b><br>A Dangerous Habit<br>Carcinogenicity of Cadmium<br>The Tobacco Industry v Women<br>Hedley's Dilemma<br>Nobel Prize for Medicine<br>NHS Health Services Research Committee<br>Interdisciplinary Training in Primary Care<br>Bath University<br>University of Sheffield<br>Alcohol Concern | 931-932 |
| <b>CORRECTION</b><br><b>Why do Research on Research?</b>  | 932     |
| <b>DIARY OF THE WEEK</b>  | 932     |

## Is homoeopathy a placebo response? Controlled trial of homoeopathic potency, with pollen in hayfever as model

David Taylor Reilly, Morag A. Taylor, Charles McSharry\*, Tom Aitchison  
Glasgow Homoeopathic Hospital; University Department of Bacteriology and Immunology, Western Infirmary, Glasgow; and Department of Statistics, University of Glasgow

## L'omeopatia è una risposta placebo? Sperimentazione controllata con una diluizione omeopatica di polline nella febbre da fieno come modello

### SOMMARIO

L'ipotesi che le diluizioni omeopatiche abbiano una azione placebo è stata esaminata in un test controllato con placebo, a doppio cieco, effettuato su soggetti randomizzati. Il modello di studio scelto ha messo a confronto gli effetti di una preparazione omeopatica di polline di erbe di diverso tipo con placebo in 144 pazienti con febbre da fieno in fase attiva. I pazienti trattati omeopaticamente hanno mostrato una riduzione significativa dei parametri valutati con un punteggio sia dal medico sia dai pazienti. La significatività di questa risposta ha avuto maggior rilievo quando i risultati sono stati corretti in base alla concentrazione dei granuli pollinici e la risposta è stata correlata ad una riduzione del fabbisogno di antistaminici del 50%. Nel gruppo trattato omeopaticamente è stato notato più spesso un iniziale peggioramento a cui ha fatto seguito una fase di miglioramento. Non è emerso nulla che avvalorasse l'ipotesi che l'azione placebo possa spiegare pienamente le risposte cliniche ai rimedi omeopatici.

Offices: 7 Adam Street, London WC2N 6AD Telephone: 01-836 6942 Telex: 291785 Telegrams: Lancet, London WC2 ISSN 0140-6736 Founded 1823. Published weekly. Registered as a Newspaper at the Post Office. Annual Subscription £49 00(U.K. & Eire). The whole of the literary matter in The Lancet is copyright. © The Lancet Ltd, 1986. Price £2.75

# INTRODUZIONE

Le risposte cliniche dei rimedi omeopatici sono placebo indotte? Questo è il nocciolo del dibattito tra quelli che affermano che la lunga storia dell'omeopatia e l'uso, continuamente coronato da successo, in una vasta parte del mondo, dimostrano la sua efficacia<sup>(1)</sup> e quelli che parlano della sua "insita improbabilità"<sup>(2)</sup> e dell'assenza di una prova<sup>(4)</sup> scientifica e razionale<sup>(3)</sup>. La soluzione di questa controversia con lavori convenzionali in doppio cieco presenta delle difficoltà<sup>(5-6)</sup> e solo tre di queste sperimentazioni sono state pubblicate in riviste non omeopatiche. I medici omeopatici generalmente prescrivono rimedi scelti su misura per ogni paziente e le preparazioni possono agire per lungo tempo: ciò preclude gli studi del singolo rimedio e le prove "crossover". Più fondamentalmente, poiché si sostiene che ogni sostanza tossica o allergenica è un possibile stimolo omeopatico, la ricerca deve convergere sui principi che regolano la scelta del rimedio piuttosto che su singole sostanze. Abbiamo voluto verificare l'affermazione che una diluizione, che manchi di ogni sostanza originale in soluzione, può avere un'azione diversa da quella placebo. Abbiamo selezionato una diluizione 30c (vedere oltre) di pollini di erbe di vario genere nel trattamento della febbre da fieno. Gli effetti riportati di tale desensibilizzazione<sup>(10-12)</sup> allergenica omeopatica, hanno indicato un possibile modello di lavoro convenzionale, ed il nostro studio preliminare nel 1983 ha suggerito che il problema dell'azione delle diluizioni potrebbe essere indirizzato in questo senso. Comunque, poiché il nostro lavoro era stato progettato per facilitare l'osservazione a breve termine, non è stato valutato l'uso ottimale dei pollini diluiti e dinamizzati, o il ruolo dell'omeopatia in generale nella cura della febbre da fieno. Il nostro scopo era semplicemente chiedersi se l'effetto di una diluizione differisce da quello del placebo. I due principi fondamentali dell'omeopatia sono il "simillimum" e la "diluizione con succussione". Se gli effetti tossici di una sostanza sono molto simili ai sintomi di un paziente, allora è valido il principio della similitudine: la reazione fisiologica provocata da quella sostanza in quantità sub-tossica può aiutare la guarigione del malato. Analogamente alla vaccinazione e all'immunoterapia, questo principio di similitudine è occasionalmente descritto come effetto paradossale di una sostanza: per esempio, la scomparsa di una pre-esistente onicolisi durante terapia con benoxaprofene, mentre l'onicolisi è un caratteristico effetto collaterale di questo farmaco. Il malato è spesso molto sensibile allo stimolo omeopatico che può manifestarsi all'inizio con un aggravamento dei sintomi. Gli esperimenti per definire la minima dose efficace rivelano che se il rimedio è dinamizzato con ripetuti shock meccanici (succussioni) ad ogni passaggio in una serie di diluizioni, l'effetto è mantenuto o addirittura intensificato anche in presenza di diluizioni apparentemente assurde. Gli effetti delle microdosi sono ora ben accettate, ma alcune soluzioni omeopatiche sono diluite al di là della costante di Avogadro, cioè in teoria non resta nulla della sostanza originale. O le diluizioni sono inefficaci o una scoperta empirica aspetta una spiegazione.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati scelti pazienti al di sopra dei 5 anni con una storia di almeno 2 anni di rinite stagionale e con sintomi presenti al momento della prova. Sono stati esclusi pazienti che presentavano solo congiuntiviti, segni di asma acuto o infezione, gravidanza, allattamento o rischio di gravidanza, malattia grave oltre all'allergia, o uso di farmaci oltre a quello sperimentato. Dovevano essere trascorsi dalla somministrazione di altri farmaci i seguenti tempi:

- 24 ore per antistaminici, cromoglicato o analoghi e steroidi ad uso topico;
- 1 settimana per steroidi ad uso sistemico;
- 8 settimane per steroidi ritardo.

I pazienti sono stati informati ed hanno sottoscritto il loro consenso. Una ulteriore prova obiettiva della diagnosi è stata ricercata, quando possibile, con il test cutaneo e/o il dosaggio di anticorpi tipo IgE. L'aspetto e le dimensioni delle modificazioni indotte dal test cutaneo (Bencard B2 grass pollens) sulla superficie dell'avambraccio sono state valutate come media di due letture. Sono state considerate positive quelle di dimensione superiore ai 5 mm dopo 10 minuti. Le IgE totali del siero (PRIST) e le IgE specifiche (RAST) sono state misurate secondo l'indicazione della casa produttrice (Pharmacia). Sono stati considerati positivi per le IgE specifiche, valori superiori a 0,7 unità/ml e per le IgE totali, valori superiori a 120 unità/ml.

Due cliniche ospedaliere (Glasgow e Royal London Homeopathic Hospitals) e 26 medici generici del Servizio Sanitario Nazionale hanno registrato i malati dal 1° maggio al 18 giugno 1984. In media i medici generici usavano prodotti omeopatici nel 18% delle loro prescrizioni abituali, 9 li usavano in meno del 10% e 3 non li usavano affatto.

I pazienti sono stati distribuiti con numeri casuali in doppio cieco ed è stata loro somministrata una compressa 2 volte al giorno di placebo o del rimedio sperimentato per 2 settimane, seguite da 2 settimane di osservazione. Questa prova differiva dallo studio preliminare<sup>(13)</sup> in quanto, dopo la randomizzazione, una settimana di somministrazione di placebo in ambedue i gruppi ha preceduto le 4 successive, per ricavarne valori basali a fini statistici. Durante le 5 settimane ai pazienti è stato permesso di accedere alla somministrazione di antistaminici (clorfeniramina 4 mg, 3 volte al giorno). L'approvazione etica è stata concessa.

È stata adottata come misura principale della risposta una scala analogica visiva (VAS) giornaliera di 100 mm per la valutazione globale dell'intensità dei sintomi. I pazienti hanno anche annotato il numero delle somministrazioni del rimedio sperimentato e le compresse di clorfeniramina assunte. Ognuno di loro ha segnato come 0, 1, 2 o 3 i seguenti sintomi: starnuti, ostruzione e secrezione nasale, lacrimazione e irritazione oculare. Le caratteristiche di questi sintomi individuali saranno riportate altrove. I medici hanno registrato questi dettagli alla settimana 0 e monitorizzato l'andamento dei pazienti; hanno verificato eventuali adeguamenti della terapia realizzati dai pazienti alla 3a e 5a settimana. Un questionario postale è stato inviato a tutti i pazienti che non erano presenti per il loro follow-up.

Un farmacista omeopata ha imbevuto compresse di lattosio da 125 mg, contenute in bottiglie di vetro da 28 compresse, con 0,1 ml di una soluzione di pollini di erbe di vario genere, alla diluizione 30c (BN XN10978 di Freeman ex Nelsons). Questa è stata preparata con le 12 specie di erbe più comunemente associate a riniti stagionali nel Regno Unito. (Per preparare una diluizione 30c, una goccia di estratto di polline di erbe è diluita e dinamizzata in 99 gocce di acqua-alcool al 90%. Una goccia del prodotto è poi messa in 99 gocce di diluente puro ed è agitata. Questo processo è eseguito 30 volte per ottenere una diluizione 30c, la quale è espressa come una diluizione di 1 parte in 10<sup>60</sup> parti). Compresse confezionate allo stesso modo, imbevute con alcool al 90% sono state usate come placebo. Non era possibile distinguerle dal rimedio studiato. Il farmacista ha mantenuto riservato il codice fino a quando i risultati non sono stati analizzati statisticamente.

La conta dei granuli pollinici, calcolata in particelle per metro cubo di aria ogni 24 ore, è stata ottenuta mettendo campionatori volumetrici per polline sui tetti del centro di Glasgow (stile Rotherham) e di Londra (Hirst). La stagione per il polline, nel 1984, è stata da moderata a severa, con un picco di 280 particelle il 20 giugno a Londra e di 328 l'8 luglio a Glasgow. Il sottogruppo dei pazienti, che vivevano nel raggio di 40 km dal posto dove erano stati fissati i campionatori, fu identificato per ulteriori analisi.

Sulla base dello studio preliminare, abbiamo scelto come misura principale dei risultati il confronto tra i valori medi basali dei gruppi ed i valori medi della settimana finale relativi al punteggio di tutti i sintomi, usando la VAS.

Le misurazioni VAS si sono dimostrate una misura sensibile della risposta alla terapia nella febbre da fieno.

Infatti, una differenza del solo 5% tra i due gruppi di trattamento è clinicamente rilevante<sup>(15)</sup>.

Abbiamo calcolato che erano necessari 140 pazienti per dimostrare una differenza del 10% tra i gruppi, cioè una differenza media di 10 mm (DS 20) con un livello di probabilità significativo del 5%.

Con il computer soft-ware Minitab, sono stati usati due test T a serie di coppie per confrontare differenze tra i due gruppi, relative all'uso di antistaminici e all'uso dei punteggi VAS esaminati dal medico e dal paziente.

I test al Chi-quadrato hanno confrontato la frequenza dei peggioramenti nei due gruppi.

Il test Mann-Whitney è stato applicato ai valori IgE.

Prima dell'analisi statistica un osservatore del dipartimento di medicina dell'università di Glasgow ha verificato la riproduzione dei dati confrontandoli con la cartella individuale di ogni paziente.

L'esperto di statistica ha usato in seguito ripetute misure di analisi di varianza con un follow-up Bonferroni ed una procedura di confronti multipli sui risultati settimanali dell'intero gruppo.

Questa procedura è stata ripetuta per quei pazienti per i quali era stata effettuata una conta dei granuli pollinici con valori medi settimanali e con valore basale VAS settimanale e, come co-variante, i valori della settimana di inizio dello studio.

Infine ripetute analisi di varianza sono state eseguite con conteggi giornalieri VAS, sia per la variabile dipendente e per il conteggio

giornaliero del polline, che per la co-variante calcolata su ogni gruppo separatamente.

Per aiutare la presentazione, questi punteggi VAS corretti giornalmente con la conta del polline sono stati confrontati con valori di riferimento usando semplici procedure non lineari<sup>(16)</sup>.

## RISULTATI

Su 162 pazienti registrati, 158 rispondevano ai criteri di ammissione. La validità di questi criteri è stata stabilita con la ricerca di ulteriori elementi diagnostici obiettivi (test cutanei e/o RAST) in 112 pazienti (71%) e la diagnosi è stata confermata in 106 (95%). La purezza del campione era dimostrata dal fatto che l'esame RAST di 96 pazienti evidenziava allergia, diversa da quella del polline, in 12 pazienti soltanto. Il decorso evidenziato nei pazienti con i risultati della 3a e 5a settimana (RAST), sarà riportato altrove. I due gruppi erano ben assortiti, e questo è ben illustrato dal numero di sintomi simili e dall'uso di antistaminici nella settimana di somministrazione di placebo (Tabella I). Nella tabella II sono riferiti i dettagli del controllo a distanza, le deviazioni dello schema di trattamento e i pazienti ritirati.

Soltanto il gruppo trattato omeopaticamente ha mostrato una netta riduzione dei sintomi. Questo è stato evidente dopo la settimana iniziale, raggiungendo il picco nella fase di post-trattamento (fig. 1). Nessun paziente nel gruppo trattato omeopaticamente si è ritirato in quel momento. L'analisi della variazione tra i valori basali e quelli della settimana finale del punteggio VAS (fig. 2), ha confermato che questa risposta al trattamento è stata significativa.

La variazione media nel gruppo trattato omeopaticamente era  $-17,2$  mm (DS 28,8) e nel gruppo trattato con placebo era  $-2,6$  mm (DS 33,6). La differenza tra le medie dei due gruppi era  $14,6$  mm con un limite fiduciale al 95% da  $2,5$  a  $26,5$  mm ( $t = 2,4$  con 100 gradi di libertà - G.L. -  $P = 0,02$ ). L'analisi statistica ha confermato che soltanto il gruppo attivo ha mostrato una significativa caduta del punteggio dei sintomi al di là delle 5 settimane con una differenza significativa tra i gruppi se confrontati nella settimana finale ( $p = 0,02$ ). Anche il confronto delle valutazioni dei medici fra la settimana 0 e la settimana 5 del punteggio VAS ha rilevato una differenza significativa tra i due gruppi.

Il cambiamento medio nel gruppo trattato omeopaticamente è stato di  $-27,7$  mm (DS 34,1) e nel gruppo trattato con placebo è stato di  $-12,2$  mm (DS 40,5).

La differenza tra le medie dei gruppi è stata  $15,5$  mm con un limite fiduciale al 95% da  $0,5$  a  $30,5$  mm ( $t = 2,1$ . 92 GL,  $p = 0,05$ ).

Gli 89 pazienti che vivevano nel raggio di 40 km dal posto dove erano stati messi i campionari volumetrici per polline sono stati identificati. L'esperto di statistica ha effettuato misure a ripetizione di analisi di covarianza sui loro risultati settimanali, valutando il tempo di entrata nello studio ed il conteggio delle medie settimanali del polline come co-variante. Egli ha corretto i risultati di entrambi i gruppi riferendoli a conteggi equivalenti di polline così che qualsiasi differenza tra i gruppi fosse da attribuire solo al trattamento. Questi risultati hanno confermato e rafforzato la differenza tra i gruppi ( $p = 0,01$ ). La fig. 3 mostra la media giornaliera modificata del punteggio VAS messa a punto per il conteggio giornaliero del polline, e mette in evidenza che la risposta al trattamento, mostrata nella fig. 1, non può essere spiegata con differenze nella conta dei granuli pollinici.

Il peggioramento dei sintomi è una risposta iniziale ben conosciuta allo stimolo omeopatico. La somministrazione del placebo ci ha permesso di identificare quei pazienti che hanno subito un peggioramento all'inizio del trattamento attivo (definito come un aumento del 50% o più del punteggio VAS tra la settimana 2 e la settimana 1). Un maggior numero di pazienti ( $n=21$ ) ha avuto peggioramenti nel gruppo trattato omeopaticamente rispetto a quello trattato con placebo ( $n = 11$ ) ( $\chi^2 = 3,92$  -  $p < 0,05$ ). Come la fig. 4 indica, i pazienti trattati con placebo, hanno mostrato probabilmente una naturale progressione della loro condizione, poiché oltre ai 2 pazienti che si sono ritirati, i restanti 9 hanno continuato a peggiorare.

Il peggioramento nel gruppo omeopatico ha raggiunto il picco al 7° giorno del trattamento, e in seguito questi pazienti hanno mostrato una notevole tendenza alla guarigione. Comunque 2 pazienti, che bruscamente sono peggiorati, quando hanno iniziato la terapia attiva, hanno dovuto abbandonare il trattamento; uno di questi al 10° giorno con asma.

Alla 5a settimana, dopo trattamento omeopatico, 9 di questi 21 pazienti, hanno manifestato un peggioramento più marcato rispetto alla 1a. Questo può essere avvenuto per una mancata risposta al trattamento o un peggioramento persistente, dovuto ad esso.

Nel gruppo trattato omeopaticamente, che aveva peggiorato, la media delle variazioni del conteggio VAS fra valori basali dei sintomi e quelli della settimana finale, è stata di  $0,5$  mm (DS 19), e in quei pazienti che avevano preso solo sostanze placebo, è stata di  $36$  mm (DS 16,5). La differenza tra le medie dei due gruppi è stata  $35,5$  mm con un limite fiduciale al 95% compreso da  $18,4$  a  $52,6$  ( $t = 4,4$  - GL =  $16$  -  $p = 0,0004$ ).

Un numero simile di pazienti in ognuno dei gruppi (47 trattati omeopaticamente, 45 con placebo), ha preso antistaminici in qualche momento della prova, ma più pazienti trattati omeopaticamente (16 su 47) rispetto a quelli trattati con placebo (9 su 45), hanno preso saltuariamente questi farmaci durante il periodo di trattamento che precede la settimana finale. Il numero totale medio di compresse prese è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati omeopaticamente ( $11,2$  - DS 13,5) che nel gruppo placebo ( $19,7$  - DS 18,6). La differenza tra le medie è stata  $7,5$  (95% LF 1-16 -  $t = 2,3$  - GL =  $70$  -  $p = 0,03$ ). Nel periodo precedente la 5a settimana, il numero medio di compresse usate nel gruppo placebo è stato doppio di quello usato nel gruppo trattato omeopaticamente (gruppo trattato omeopaticamente  $3,1$  - DS 4,3 - gruppo placebo  $6,0$  - DS 6,4 - differenza tra le medie  $2,9$  - 95% LF 0, fino a  $5,5$  -  $t = 2,3$  - GL =  $56$  -  $p = 0,03$ ). Confrontando la quantità assunta nei soggetti sensibili (riduzione del 50% e più dalla 1a alla 5a settimana, secondo il conteggio VAS) e in quelli non sensibili, si è avuto conferma che il miglioramento del gruppo trattato non era dovuto a poche persone che usavano antistaminici in quantità eccessive. La risposta all'omeopatia ha determinato una ridotta necessità di questi farmaci. Nella settimana finale i soggetti sensibili all'omeopatia hanno preso in media  $1,8$  compresse (DS 3,7) e quelli sensibili al placebo  $4,1$  compresse (DS 5,2).

## DISCUSSIONE

I pazienti che hanno assunto preparazioni omeopatiche, hanno mostrato un più evidente miglioramento nella sintomatologia di quelli trattati con placebo. Questa differenza era evidenziata da una ridotta necessità dell'uso di antistaminici ed aumentava in importanza se modificata con la conta dei granuli pollinici ed il periodo stagionale: ciò era confermato dalla valutazione dei medici. La risposta era maggiormente evidente nella fase post-trattamento, facendo pensare che una ripetizione non necessaria della dose può avere temporaneamente aggravato i sintomi. In verità la diluizione usata ha causato occasionali peggioramenti in alcuni individui che, passando al trattamento attivo, sono peggiorati bruscamente. Questi risultati confermano quelli dello studio preliminare e dimostrano che le diluizioni omeopatiche hanno evidenziato effetti distinti da quelli del trattamento placebo.

In questa prova è stato usato un trattamento omeopatico semplificato per affrontare la questione della diluizione contro placebo tale da non permettere osservazioni sulla pratica clinica giornaliera. Tuttavia il modello ha tanti ovi paralleli con la immunoterapia convenzionale che è possibile indicare alcune osservazioni generali. Ci sono legami storici tra questi due metodi. Backley era già un medico<sup>(17)</sup> omeopatico prima che identificasse il polline come la causa scatenante nella febbre da fieno ed il suo lavoro classico<sup>(18)</sup> fu prima pubblicato in una serie di articoli nel "British Journal of Homoeopathy"<sup>(19)</sup>. Nella febbre da fieno omeopati usavano estratti contenenti polline diluito<sup>(20)</sup> almeno 20 anni prima che Noon introducesse i vaccini intradermici nel 1911<sup>(21)</sup>. Coulter, uno storico di medicina, sostiene che il legame tra l'immunoterapia e l'omeopatia è ben fondato<sup>(22)</sup>. Egli cita von Behring, uno dei fondatori della immunoterapia il quale considerava che l'omeopatia avesse preannunciato l'immunoterapia e la siero-terapia. Il principio di dare una preparazione altamente attenuata di polline ad un individuo allergico al polline è simile, alla immunoterapia ma in pratica ci sono importanti differenze. Una diluizione 30c non contiene antigene misurabile, agisce rapidamente e non causa anafilassi. Tuttavia la presenza del peggioramento lascia dubbi sulla assoluta sicurezza di queste preparazioni, e sono necessari ulteriori lavori per stabilire il modo migliore di usare le diluizioni di polline; forse usando come punto di partenza un trattamento prestigioso con dosi addizionali intrastagionali se richieste. Polline e febbre da fieno a parte, quale altra prova esiste che le diluizioni omeopatiche mostrano effetti non spiegabili dalla suggestione?

In una pubblicazione<sup>(23)</sup> sono stati discussi 160 studi di ricerca e, pur attirando l'attenzione sulle debolezze metodologiche, questa ed altre pubblicazioni indipendenti<sup>(24)</sup> hanno concluso che parecchi studi reggono bene alla critica. Tra questi ci sono gli studi meticolosi di Boyd che mostrano la modificazione della diastasi d'amido con una diluizione di 60c di cloruro di mercurio<sup>(25)</sup>. Sono stati ricercati altri modelli che possono dimostrare effetti biologici legati alle diluizioni, per esempio: modelli di coltura di tessuti<sup>(26)</sup>, lievito<sup>(27)</sup> e piante<sup>(28)</sup>. Esperimenti in campo veterinario metterebbero in discussione l'ipotesi dell'effetto placebo, e qui parecchi studi controllati meritano un esame. Gli esempi includono l'induzione di analgesia nei topi che potrebbe essere bloccata da naloxone<sup>(29)</sup> e la riduzione di feti morti

nelle scrofe<sup>(30)</sup>. Sono pochi gli studi controllati sull'uomo. Uno studio controllato in doppio cieco<sup>(31)</sup> condotto per il Ministero della difesa durante la seconda guerra mondiale e recentemente rianalizzato con metodi statistici moderni<sup>(32)</sup>, ha dimostrato un effetto protettivo dell'omeopatia nei confronti dell'iprite. Delle tre prove cliniche, due in particolare<sup>(7, 9)</sup> hanno attirato critiche<sup>(33, 34)</sup> in giornali ortodossi, ma i risultati positivi di una<sup>(8)</sup> non possono essere messi da parte facilmente.

Questo studio controllato con placebo in doppio cieco ha suggerito un ruolo utile della terapia omeopatica individuale nell'artrite reumatoide. Come possono agire le preparazioni omeopatiche? Esistono tre aspetti del problema: la natura dell'informazione biologica della diluizione, la sua interazione con il corpo e la conseguente risposta dell'organismo. Focalizzare solo l'ultimo punto e cercare di invocare particolari meccanismi immunologici o altri significa evitare la questione principale: come la diluizione agisce sull'organismo per spingere quest'ultimo a far scattare la catena della risposta? Si potrebbe far luce in questo campo osservando che un organismo trattato può rispondere con cambiamenti elettrofisiologici e comportamentali a molecole singole di un feromone<sup>(35)</sup>. Comunque le diluizioni possono contenere solo molecole di diluenti, ed alcuni addetti ai lavori hanno teorizzato che la succussione produce un modello elettrochimico del diluente<sup>(36)</sup>, che può, poi, ripetersi ad ogni successivo processo di diluizione.

Un fisico ha presentato al parlamento australiano un esperimento che prospettava che la succussione produce immagazzinamento di energia nei legami della molecola del diluente in contatto con l'acqua nei sistemi viventi<sup>(37)</sup>. Forse questa informazione, poi, si diffonde come "un cristallo liquido" attraverso l'acqua corporea modificando siti recettoriali o attività enzimatiche. Una ricerca sulla succussione sarebbe fondamentale in questo dibattito. In uno studio si sono dimostrate le variazioni concernenti gli effetti di una diluizione sulla crescita della coltura del lievito, dipendenti dalla frequenza e dall'ampiezza di succussione e dall'intervallo tra le fasi del processo di diluizione<sup>(38)</sup>. Questo lavoro va ripetuto con il lavoro di risonanza magnetica nucleare richiesto per distinguere le diluizioni semplici dalle soluzioni ottenute con succussioni. Il suggerimento che un modello biofisico, piuttosto che uno biochimico, potrebbe essere più vantaggioso, fu avanzato da Byod nel 1943, ma fino ad ora abbiamo poche prove, solo congetture. I rimedi usati sono stati diluiti al punto in cui, in teoria, non resta niente della materia originale. Tuttavia questi risultati e quelli dello studio preliminare, non offrono alcun supporto alla teoria secondo la quale gli effetti osservati sono interamente dovuti all'effetto placebo. Come tale sono una riaffermazione contemporanea di un puzzle empirico che ora è nel suo secondo secolo e rappresenta una sfida confusa ai modelli scientifici ortodossi.

\* Indirizzo: Department of Pathology, Mc Master University, Hamilton Ontario (Canada)

## BIBLIOGRAFIA

1. Vithoulkas G, Boyd HW, Kishor J, et al. Round Table: Homoeopathy today. *World Health Forum* 1983; **4**: 99-133.
2. Anonymous. The "evidence" for homoeopathy. *Br J Hosp Med* 1983; **30**: 377.
3. Report of the British Medical Association Board of Science and Education Working Party on Alternative Therapy, 1986.
4. Anonymous. The trial of homoeopathy. *Lancet* 1983; **1**: 108.
5. Vithoulkas G. Homoeopathic experimentation: The problem of double blind trials and some suggestions. *J Complementary Med* 1985; **1**: 10-15.
6. Turner P. A false phoenix. *Br Med J* 1986; **292**: 269.
7. Gibson REG, Gibson SLM, MacNeil AD, et al. Salicylates and homoeopathy in rheumatoid arthritis: preliminary observations. *Br J Clin Pharmacol* 1978; **6**: 391-95.
8. Gibson RG, Gibson SLM, MacNeill AD, et al. Homoeopathic therapy in rheumatoid arthritis: Evaluation by double blind clinical therapeutic trial. *Br J Clin Pharmacol* 1980; **9**: 453-59.
9. Shipley M, Berry H, Broster G, et al. Controlled trial of homoeopathic treatment of arthritis. *Lancet* 1983; **i**: 97-98.
10. Gibson RG, Gibson SLM. A new aspect of psora – the recognition and treatment of house dust mite allergy. *Br Hom J* 1980; **69**: 151-57.
11. Morris-Owen RM, Datt-Lai K. Observations on the effect of house dust potencies. *Br Hom J* 1981; **70**: 70-87.
12. Blackie MG. The patient not the cure. London: MacDonald and Jane's, 1976: 52.
13. Reilly DT, Taylor MA. Potent placebo or potency? A proposed study model with initial findings using homoeopathically prepared pollens in hay fever. *Br Hom J* 1985; **74**: 65-75.
14. Fenton DA, Wilkinson J.D. Benoxaprofen: effect on cutaneous lesions in psoriasis. *Br Med J* 1982; **285**: 1420.
15. D'Souza MF, Emanuel MB, Gregg J, et al. A method for evaluating therapy for hay fever. *Clin All* 1983; **13**: 329-35.
16. Velleman P. Definition and comparison of robust non-linear data smoothing algorithms. *J ASA* 1980; **75**: 609-15.
17. The homoeopathic directory of Great Britain and Ireland 1867. London: Turner, 1867: 12.
18. Blackley CH. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus. London: Baillière, Tindall & Cox, 1873.
19. Blackley CH. Experimental researches on the nature and causes of catarrhus aestivus. *Br J Hom* 1871; **29**: 238-86, 477-501, 713-36. *Ibid*, 1872; **30**: 246-74, 417-49, 656-78. *Ibid*, 1873; **31**: 77-103.
20. Millspaugh CF. Ambrosia Artemisiaefolia. Homoeopathic Recorder 1889. Reported in: Anschutz EP. New, old and forgotten remedies. Philadelphia: Boericke & Tafel, 1900.
21. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; **i**: 1572-73.
22. Coulter HL. Homoeopathic science and modern medicine. California: North Atlantic Books, 1980: 69-70.
23. Scofield AM. Experimental research in homoeopathy – a critical review. *Br Hom J* 1984; **73**: 161-80, 211-26.
24. Kollerstrom J. Basic scientific research into the "low-dose effect". *Br Hom J* 1982; **71**: 41-47.
25. Boyd WE. Biochemical and biological evidence of the activity of high potencies. *Br Hom J* 1954; **44**: 6-44.
26. Mansvelt JD van, Amons F. Inquiry into the limits of biological effects of chemical compounds in tissue culture. Low dose effects of mercuric chloride. *Z Naturforsch* 1975; **30 c**: 643-49.
27. Jones RL, Jenkins MD. Comparison of wheat and yeast as in vitro models for investigating homoeopathic medicines. *Br Hom J* 1983; **72**: 143-47.
28. Pelikan W, Unger G. The activity of potentized substances. Experiments on plant growth and statistical evaluation. *Br Hom J* 1971; **60**: 233-66.
29. Keyseil GR, Williamson KL, Tolman BD. An investigation into the analgesic activity of two homoeopathic preparations Arnica and Hypericum. *Commun Br Hom Res Group Vet Rec* 1984; **11**: 32-42.
30. Day CEI. Control of stillbirths in pigs using homoeopathy. *Vet Rec* 1984; **114**: 216.
31. Paterson J. Report on mustard gas experiments (Glasgow and London). *Br Hom J* 1943; **33**: 131-43.
32. Owen RMM, Ives G. The mustard gas experiments of the British Homoeopathic Society 1941-1942. *Proc 35 Int Hom Congress* 1982; 258-69.
33. Huston G. Salicylates and homoeopathy. *Br J Clin Pharmacol* 1979; **7**: 529-30.
34. Kennedy CO. Homoeopathy. *Lancet* 1983; **i**: 482.
35. Schneider D, Block BC, Priesner E. *Z Verg Physiol* 1967; **54**: 192-209. Quoted in Rockstein M, ed. The physiology of Insecta. New York: Academic Press, 1973; vol. I: 70-71.
36. Barnard GP, Stephenson JH. Microdose paradox: a new biophysical concept. *Am J Inst Hom* 1967; **60**: 277-86.
37. Callinan P. The mechanisms of action of homoeopathic remedies – towards a definitive model. Section C: Mode of action. Reproduced in *J Complementary Med* 1985; **1**: 35-56.
38. Jones RL, Jenkins MD. Effects of hand machine succussion on in vitro activity of potencies of pulsatilla. *Br Hom J* 1983; **72**: 217-23.
39. Young TM. Nuclear magnetic resonance studies of succussed solutions. *J Am Inst Hom* 1975; **68**: 8-16.
40. Boyd WE. Boyd Medical Research Trust Laboratories, 1941-43. *Br Hom J* 1943; **33**: 71-75.

Fig. 1 - Comparison of daily symptom scores.

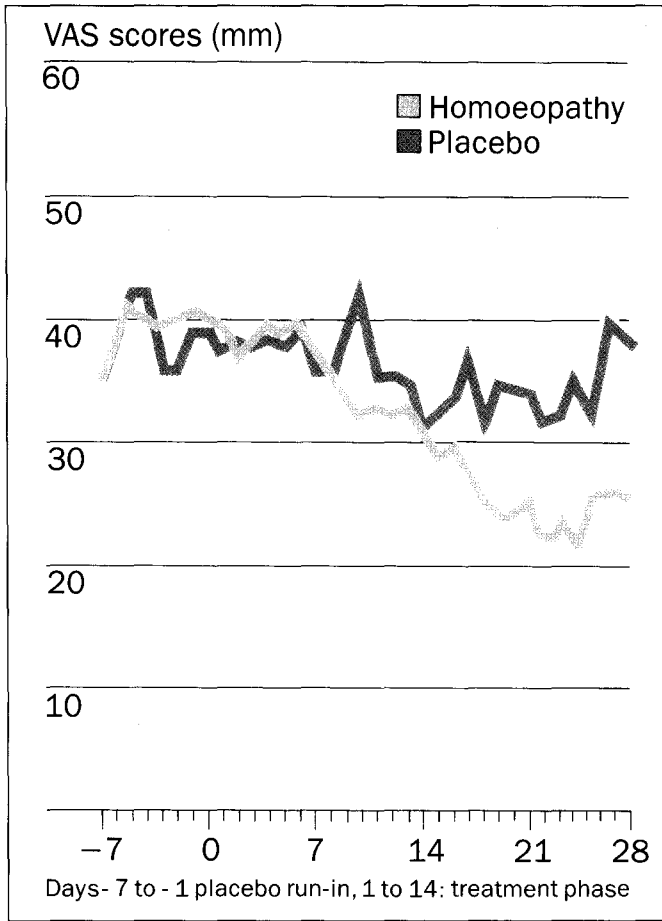


Fig. 2 - Comparison of change in symptom scores (100 mm VAS) from placebo run-in week (1) to final week (5).

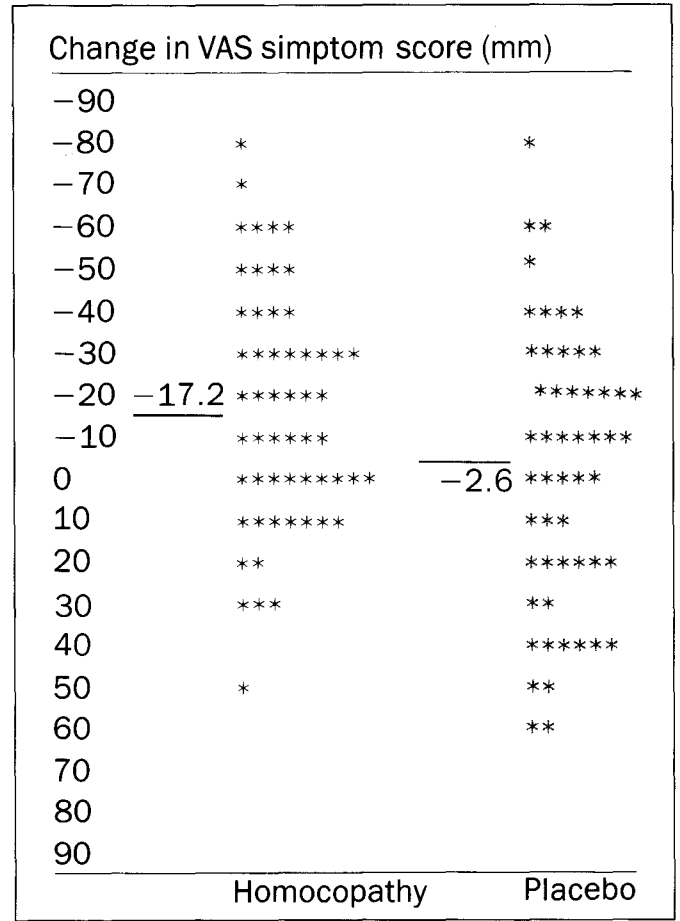


Fig. 3 - Daily symptoms adjusted for pollen count.

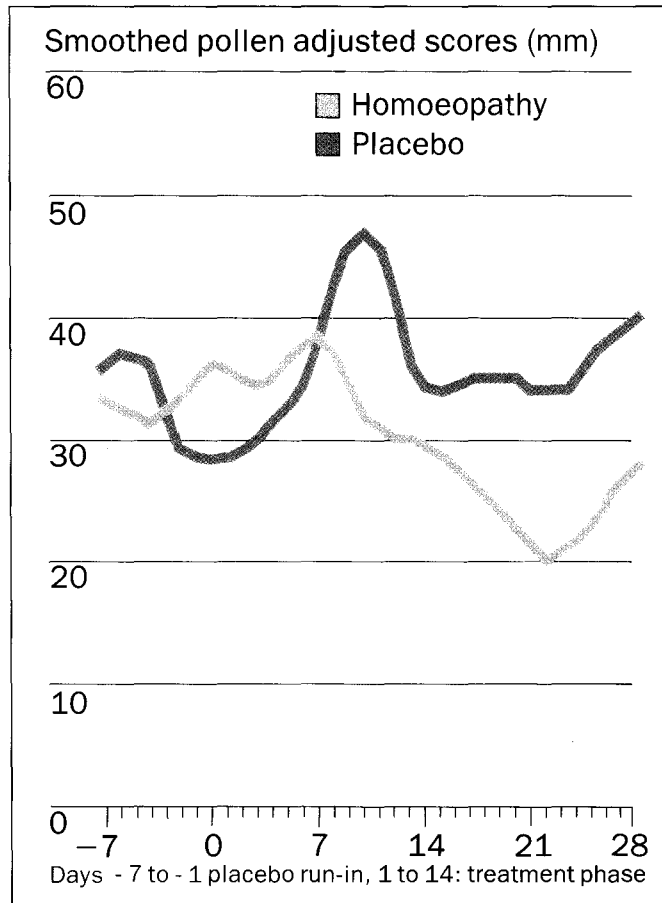


Fig. 4 - Aggravation group: daily symptoms corrected for baseline week.

