

**SCUOLA DI OMEOPATIA CLINICA
E MEDICINA INTEGRATA
PER MEDICI VETERINARI**

**REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA IN MATERIA DI RICERCA
CLINICA IN OMEOPATIA VETERINARIA.**

**I TEST CLINICI E L'ESPERIENZA DEL *VETERINARY CLINICAL RESEARCH-
DATABASE FOR HOMEOPATHY (VetCR)***

Direttore della Scuola

Dr. Bruno Cipollone

Tutor

Dr Bruno Cipollone

Tesi della Scuola

Dr. Gian Lorenzo D'Alterio

Anno Didattico: 2013

In collaborazione con Istituto Zooprofilattico Toscana-Lazio, sede di Firenze

INDICE

INTRODUZIONE

- 1) *STUDI CLINICI*
- 2) *STUDI CLINICI IN OMEOPATIA*
- 3) *OBBIETTIVI DELLA TESI*

CAPITOLO I

- 1) MATERIALI E METODI
- 2) RISULTATI

CAPITOLO II

CONCLUSIONI

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1. Schermata iniziale del sito web *VetCR*

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1. Numero di articoli riportati nel *database* divisi in base all'area disciplinare e tipo di patologia

Tabella 2. Numero di articoli corrispondenti ai diversi *design* e *control*

INTRODUZIONE

L'approccio integrato omeopatico, semeiotico e terapeutico, permette al medico veterinario di estrazione allopatrica di ampliare le proprie competenze cliniche, considerando sintomi altrimenti trascurati e strumenti terapeutici aggiuntivi.

Questo non può prescindere dall'adozione di criteri rigorosi per la scelta dei protocolli diagnostici e terapeutici, ovvero la cosiddetta e di attualità *evidence-based veterinary medicine* (EBVM). EBVM è quindi un modo di applicare l'evidenza scientifica per rispondere a quesiti clinici. Essa prevede l'uso di criteri epidemiologici per consultare la letteratura scientifica, valutarne la validità e riflettere su come la stessa possa influenzare, positivamente, la gestione di un caso clinico (Steele et al., 2013).

La scelta di un protocollo terapeutico da parte di un veterinario clinico si fonda, o dovrebbe fondarsi, sui risultati ottenuti da studi clinici (o *clinical trials*) e pubblicati su riviste scientifiche referenziate (o *peer reviewed*).

1) STUDI CLINICI

Secondo la definizione adottata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organisation*; WHO), uno studio clinico è «uno studio di ricerca prospettico che sottopone dei partecipanti umani, o gruppi di essi, ad uno o più interventi sanitari di cui si valuta l'effetto sullo stato di salute» (Laine et al., 2007).

A prescindere dagli scopi dell'indagine, uno studio clinico altro non è che un esperimento scientifico condotto su “materiale” biologico variabile¹, ed in quanto tale deve rispettare i principi fondanti del *design* scientifico sperimentale. Essi sono: *replicazione*, *randomizzazione* e *controllo locale* (T.R. Morris, *Experimental design and analysis in animal sciences*, CABI Publishing, Oxon-UK, 1999). L'applicazione di questi principi fondamentali della ricerca scientifica è volta ad evitare l'ottenimento di risultati statisticamente distorti o *biased*.

L'osservazione di un determinato effetto su più soggetti sperimentali, ovvero una differenza significativa nella manifestazione di questo effetto su soggetti sottoposti a trattamenti diversi, rende la nostra osservazione, ovvero il nostro esperimento, *replicato*.

La collocazione dei soggetti sperimentali in gruppi di trattamento diversi dovrebbe avvenire a *random*, ovvero in modo casuale. Detto questo, ed in particolare nel campo delle scienze animali, per tener conto e limitare l'effetto delle sovraccitate differenze biologiche individuali del nostro materiale sperimentale, si impongono delle restrizioni alla collocazione a *random*. È questo il

¹ È opinione dell'Autore che mentre questa intrinseca variabilità biologica, o individualità dei soggetti sperimentali (e non), è sempre considerata in medicina omeopatica, questo non appare altrettanto vero in medicina allopatrica.

concetto del *blocking*, ovvero l'allocazione dei soggetti sperimentali in blocchi, sulla base di criteri comuni, quali ad esempio sesso, età, peso iniziale etc. In questo modo si soddisfa anche il principio del *controllo locale*. In ultimo, si introduce anche il concetto dell'esperimento *blind* (cieco), che comporta il fatto che l'osservatore designato a misurare l'effetto oggetto di studio non sia a conoscenza di quale trattamento è stato somministrato ai vari blocchi sperimentali.

In conclusione, emerge che il protocollo d'indagine ideale per uno studio clinico prevede un contesto sperimentale, una collocazione casuale od in blocchi dei soggetti, più sedi d'indagine (*multicentrico*), la comparazione tra almeno due trattamenti diversi (oppure il non-trattamento od il placebo²; quindi uno studio *controlled*) ed il fatto che coloro che misurano le risposte ai trattamenti non siano a conoscenza degli stessi (ovvero che siano *ciechi*).

2) *STUDI CLINICI IN OMEOPATIA*

È opinione diffusa nella classe medica che l'omeopatia, nonostante il suo crescente utilizzo, non sia plausibile da un punto di vista scientifico (Linde et al., 1997). Eppure studi di meta-analisi delle pubblicazioni scientifiche relative ad indagini di efficacia dei rimedi omeopatici, eseguiti con criteri di *randomizzazione* ed utilizzo del confronto con placebo, sembrano suggerire un'efficacia del rimedio verso il placebo (Cucherat et al., 2000; Linde & Melchart, 1998). Emerge però dai lavori di revisione della bibliografia in materia la diffusa mancanza di *forza* statistica e la bassa qualità metodologica degli studi pubblicati, inficiando quindi il valore dei risultati ottenuti e rendendo auspicabile l'esecuzione d'indagini di più alto valore scientifico (Jonas et al., 2001).

3) *OBBIETTIVI DELLA TESI*

Quanto descritto nel paragrafo precedente vale anche per gli studi clinici condotti nel campo dell'omeopatia veterinaria. A questo si aggiunge la difficoltà ad accedere alla letteratura scientifica in materia a causa di una dispersione, ed in qualche modo inaccessibilità, delle stesse pubblicazioni (Clausen et al., 2013). La constatazione di questa problematica ha instigato il lancio, nel 2006, del *Veterinary Clinical Research-Database in Homeopathy (VetCR)*, ovvero una banca dati in *internet* consultabile da tutti gratuitamente, che permette una rapida ed aggiornata consultazione dello stato dell'arte della ricerca clinica in omeopatia veterinaria attraverso le sue pubblicazioni (Clausen & Albrecht, 2010).

Questa Tesi si prefigge, attraverso la consultazione di *VetCR*, l'obiettivo di fornire una revisione critica, aggiornata e descrittiva della letteratura scientifica in materia di omeopatia veterinaria clinica, con una particolare enfasi sugli studi che meglio rispondono ai criteri scientifici sovraelencati nel testo.

² Per placebo si intende una sostanza farmacologicamente inattiva usata come controllo in corso di studi clinici.

CAPITOLO I

1. MATERIALI E METODI

Il sito web del *VetCR* (<<http://www.carstens-stiftung.de/clinresvet/suche.php/>>), in lingua inglese, è stato consultato durante più sessioni di lavoro nel mese di Ottobre 2013. La creazione di *VetCR* è stata possibile grazie al sostegno della Fondazione Karl e Veronica Karstens (<<http://www.carstens-stiftung.de/stiftung/>>). La Fondazione, voluta dall'ex Presidente Federale della Germania e sua moglie, ed inaugurata nel 1981, si prefigge l'obiettivo di sostenere lo studio della naturopatia e dell'omeopatia, con il fine ultimo di promuovere l'integrazione della medicina complementare nel curriculum universitario didattico e di ricerca.

Si è proceduto inizialmente ad una analisi di tutte le voci riportate nei campi di ricerca (es. numero totale dei primi autori; elenco delle diverse specie animali studiate, etc.), per poi stabilire il numero totale di articoli scientifici elencati nel *database*. I campi di ricerca consultabili sono otto in totale, ovvero: *First Author* (Primo autore); *Field* (letteralmente Campo, ad esempio cardiologia, dermatologia etc.); *Type* (Tipo, in questo caso inteso come, ad esempio, omeopatia classica, omeopatia clinica, etc.); *Design* (quindi tipo di studio, quale *case report*, studio clinico con controllo, etc.); *Affection* (termine poco usato in inglese in questo contesto, si intende in questo caso il tipo di patologia studiata, ad esempio dermatite atopica, epatopatia, etc.); *Control* (ovvero se trattasi di studio con controllo, e di che tipo); *Species* (specie animale oggetto d'indagine), ed infine *Blind*, ovvero se lo studio prevedeva l'osservatore cieco (Figura 1). Successivamente ciascun campo di ricerca del *database* è stato interrogato per ottenere il numero totale di articoli riportati per singola voce, ad esempio il numero di articoli presenti nel campo di ricerca *Type* ed alla voce omeopatia classica. In ultimo, diverse combinazioni dei campi di ricerca *design*, *control* e *blind* sono state create per ricercare gli articoli che meglio corrispondono ai criteri di validità scientifica per gli studi clinici. Per il campo di ricerca *design* sono state interrogate le voci *controlled clinical trial* e *randomized controlled clinical trial*. Nel campo di ricerca *control* sono state interrogate le voci *placebo*, *untreated* (controllo con gruppo non trattato) e *standard* (viene qui inteso il gruppo trattato con principi attivi allopatrici) e le loro combinazioni. In parallelo veniva sempre interrogato il *database* per la presenza dell'osservatore *blind*. Infine, allo scopo di effettuare una verifica esterna al *database VetCR*, si procedeva ad interrogare il sito web di PubMed (<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>), della US National Library of Medicine, comprendente oltre 23 milioni di citazioni della letteratura bio-medica, inserendo le parole chiave *veterinary homeopathy*.

2. RISULTATI

Alla data del 31 Ottobre 2013 nel *database VetCR* sono elencati 208 diversi primi autori di pubblicazioni scientifiche, ed il totale delle pubblicazioni elencate è pari a 356.

I campi d'indagine (*Field*) riguardano 24 diverse discipline medico veterinarie, comprendenti 30 diversi quadri patologici diversi (*Affection*). Nella Tabella 1 viene riportato il numero di pubblicazioni per ogni area disciplinare e quadro patologico.

Gli studi elencati riguardano l'uso, od un contesto relativo a sei diverse discipline omeopatiche: omeopatia classica (13%; 46\356); omeopatia clinica (32%; 113\356); complessi omeopatici (32%; 114\356); omotossicologia (16.5%; 59\356); isopatia (1.5%; 5\356) e nosodi (4,5%; 16\356).

Sono presenti pubblicazioni riguardanti 12 specie animali diverse. Tra queste, la più rappresentata è di gran lunga la specie bovina, con 174 studi elencati (49%), seguita dagli studi effettuati sui cani (15%; 54\356), suini (13%; 46\356), cavalli (7%; 24\356) e sul pollame (5%; 18\356).

Relativamente alla presenza o meno di un *controllo* negli studi clinici elencati, solo il 29% di essi non ne prevedeva l'uso (102\356), mentre prevalgono gli articoli in cui esso è stato impiegato (71%; 254\356). Il tipo di *controllo* più utilizzato risultava essere il placebo (35%; 88\254), seguito dall'uso di un trattamento *standard* (allopatico) (24%; 61\254), oppure un gruppo di controllo non trattato (20%; 50\254), ed in ultimo la combinazione di più modalità di controllo (22%; 56\356). A prescindere dal tipo di controllo, la presenza di un operatore *blind* rispetto ad esso viene riportata soltanto nel 36% dei casi (92\254).

Focalizzando l'attenzione sui *design* di studio che meglio si avvicinano all'ottimale, alla voce *controlled clinical trial* corrispondono 70 articoli, mentre a quella *randomized controlled clinical trial* ne corrispondono 169. Quando nella ricerca delle voci appena elencate si aggiunge la presenza del *blind*, il numero crolla drasticamente, scendendo a 14 e 77 articoli, rispettivamente. In Tabella 2 viene riportato il numero di articoli corrispondenti ai vari tipi di *controllo* utilizzati per gli studi *blind*, *controlled clinical trial* e *blind, randomized controlled clinical trial*.

La consultazione di PubMed alla stessa data di *VetCR*, utilizzando le parole chiave *veterinary homeopathy*, rivela la presenza di 213 articoli scientifici citati, ovvero il 40% in meno circa rispetto a quanto riportato in *VetCR*.

CAPITOLO II

CONCLUSIONI

Anche attraverso questa opera di revisione si conferma il ridotto numero di studi clinici pubblicati in omeopatia veterinaria (Clausen et al., 2013). Il numero complessivo delle citazioni su *VetCR* rispetto a quelle riportate su PubMed si attesta a circa il 40% in più. Una possibile spiegazione per questo è la presenza nell'elenco delle pubblicazioni su *VetCR* di numerose tesi di laurea ed atti di congressi. Al contrario, su PubMed vengono riportati soltanto studi pubblicati su riviste *peer reviewed* (ovvero con opera anonima di scrutinio dell'articolo quale elemento determinante ai fini della pubblicazione). Ricordando il più alto valore scientifico di quest'ultimo tipo di pubblicazioni, sarebbe utile che il *database VetCR* avesse un campo di ricerca che permettesse di discriminare tra i tipi di citazione (ad esempio tesi, atti di congressi, libri e pubblicazioni *peer review*). Ulteriori modifiche del sito potrebbero includere la possibilità di interrogare il *database* sul tipo di rimedio oggetto d'indagine pubblicata, nonché, nell'ambito del tipo di *design*, poter discriminare a priori tra studi multicentrici ed unicentrici, e tra studi condotti *in campo* od in un contesto sperimentale. Si fa notare in questa sede che il *database* permette all'utente di visionare una breve ma esaustiva descrizione di ciascuna pubblicazione, uno sforzo lodevole da parte degli autori ed un notevole vantaggio per l'utilizzatore, vista anche la difficoltà spesso incontrata di aver accesso alla pubblicazione originale.

Come si evidenzia dalla Tabella 1, colpisce la frammentazione delle aree disciplinari e dei quadri patologici oggetto di studio, che sono numerosi ma con poche pubblicazioni ciascuna. Viceversa, è da notare in proporzione l'elevato numero di articoli citati alle voci *gynecology* (con varie sottovoci) e *post-partum disorders*. L'enfasi in questo caso è sulla specie bovina, come tra l'altro evidenziato dall'essere la singola specie animale più studiata, e gli articoli si concentrano sul controllo del numero di cellule somatiche, le mastiti, e le patologie del peri-parto. Alla base di un impegno di ricerca nell'ambito sopradescritto c'è la necessità di trovare soluzioni terapeutiche e profilattiche alternative all'allopattia da applicare nell'allevamento biologico della bovina da latte (Ruegg, 2009).

In generale, risultano essere più rappresentate le pubblicazioni inerenti le specie di animali da reddito, e quindi i quadri patologici che hanno maggior impatto sulle produzioni animali. Vista l'evoluzione della medicina veterinaria nei paesi economicamente sviluppati, è auspicabile che a questo si accompagni anche uno sforzo di ricerca rigoroso sull'omeopatia applicata alle specie animali d'affezione. Si fa notare come alla voce *rodent* corrispondano anche pubblicazioni sulla specie cunicola, che da un punto di vista tassonomico è un lagomorfo, e non un roditore.

È confortante il fatto che la maggioranza degli articoli pubblicati prevedano l'utilizzo di un *controllo* per la verifica dell'efficacia del trattamento oggetto di studio clinico. Premesso che esula dagli scopi di questa trattazione l'analisi approfondita del rigore scientifico dei singoli lavori pubblicati, questo dato appare in controtendenza rispetto alla letteratura di revisione consultata, forse a testimonianza del fatto che sempre più gli omeopati veterinari sentono l'esigenza di confrontarsi, con linguaggi e metodologie simili, con la controparte allopatica. Premesso questo, resta però il punto critico dell'impiego della discriminante *blind*, ancora poco utilizzata ed uno degli elementi portanti del buon *design* scientifico nel campo degli studi clinici nelle scienze animali.

In sintesi:

Il sito *VetCR* è migliorabile, ma appare già ora come un ottimo strumento, di facile e gratuita consultazione, al fine di applicare anche in omeopatia veterinaria il concetto dell'EBVM. Elemento di grande utilità è anche l'accesso ad una breve descrizione del singolo studio.

Si conferma in assoluto la paucità degli studi clinici in omeopatia veterinaria, in particolare sugli animali d'affezione.

È positivo il fatto che prevalgano gli studi clinici con un *design* che prevede l'uso del *controllo* e della *randomizzazione*, ma si evince anche il limite dettato dai pochi studi che prevedono l'impiego dell'operatore *blind*.



Veterinary Clinical Research-Database in Homeopathy

First Author

- any -

Field

- any -

Type

- any -

| AREA DISCIPLINARE O <i>FIELD</i> | NUMERO DI ARTICOLI | CONDIZIONE PATOLOGICA O <i>AFFECTION</i> | NUMERO DI ARTICOLI |
|-------------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
|-------------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|

Design

Affection

Control

Species

Blind

Year from to (yyyy)

Figura 1. Schermata iniziale del sito web *VetCR*

| | | | |
|-------------------------|------------|---------------------------|------------|
| CARDIOLOGY | 4 | ATOPIC DERMATITIS | 1 |
| DENTAL DISORDERS | 2 | BEHAVIOUR DISORDERS | 7 |
| DERMATOLOGY | 16 | CANCER | 1 |
| EPIDEMIOLOGY | 3 | DIARRHOEA | 11 |
| GASTROENTEROLOGY | 26 | ERLICHIOSIS | 1 |
| GYNECOLOGY FERTILITY | 51 | EQUINE SARCOIDS | 2 |
| GYNECOLOGY GENERAL | 48 | EYE DISORDERS | 5 |
| GYNECOLOGY mma PIG | 5 | FOOT AND MOUTH | 1 |
| GYNECOLOGY UDDER | 66 | HAEMOPHILIA | 1 |
| HAEMATOLOGY | 2 | HEPATOPATHY | 5 |
| IMMUNOLOGY | 3 | INFECTIONS | 11 |
| INFECTIVOLOGY | 17 | INFECTIOUS BURSAL DIS. | 2 |
| INTERNAL MEDICINE | 19 | LAMENESS | 1 |
| NEUROLOGY | 11 | MYXOMATOSIS | 1 |
| NUTRITION | 20 | NEWCASTLE DISEASE | 1 |
| ONCOLOGY | 6 | OEDEMA | 1 |
| OPHTALMOLOGY | 6 | OSTEOARTHRITIS | 3 |
| ORTHOPEDIC | 8 | OSTEOMYELOSCLEROSIS | 1 |
| PARASITOLOGY | 20 | PAPILLOMATOSIS | 2 |
| PULMONOLOGY | 8 | PARALYSIS | 1 |
| SURGERY\ANAESTHESIA | 1 | PERFORMANCE | 21 |
| TOXICOLOGY | 2 | POST-OPERATIVE DIS. | 1 |
| URINARY SYSTEM | 2 | POST-PARTUM DISORD. | 63 |
| UROLOGY | 4 | RENAL DISEASE | 2 |
| “OTHER” | 6 | RESPIRATORY DISEASE | 1 |
| TOTALE | 356 | SARCOMA | 1 |
| | | SKIN DISORDER | 4 |
| | | TOOT ACHE | 1 |
| | | TUMOR BEGNIN | 1 |
| | | URINARY TRACT INFECT. | 1 |
| | | “UNDEFINED” VARIOUS | 201 |
| | | TOTALE | 355 |

Tabella 1. Numero di articoli riportati nel database divisi in base all'area disciplinare e tipo di patologia

| DESIGN DELLO STUDIO | TIPO DI CONTROLLO | NUMERO DI ARTICOLI |
|---|-------------------|--------------------|
| <i>BLIND, CONTROLLED CLINICAL TRIAL</i> | PLACEBO | 6 |

| | | |
|--|---------------------------|-----------|
| | PLACEBO + NON-TRATTATO | 1 |
| | PLACEBO + ALLOPATICO | 0 |
| | ALLOPATICO | 2 |
| | ALLOPATICO + NON-TRATTATO | 1 |
| | NON-TRATTATO | 3 |
| | TOTALE | 13 |
| <i>BLIND, RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL</i> | PLACEBO | 53 |
| | PLACEBO + NON-TRATTATO | 2 |
| | PLACEBO + ALLOPATICO | 10 |
| | ALLOPATICO | 5 |
| | ALLOPATICO + NON-TRATTATO | 2 |
| | NON-TRATTATO | 5 |
| | TOTALE | 77 |

Tabella 2. Numero di articoli corrispondenti ai diversi *design e control*

BIBLIOGRAFIA

Clausen, J., Albrecht, H. (2010). Database on veterinary clinical research in homeopathy. *Homeopathy*. Jul; 99(3):189-91.

Clausen, J., Albrecht, H., Mathie, R.T. (2013). Veterinary clinical research database for homeopathy: placebo-controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. Apr;21(2):115-20.

Cucherat, M., Haugh, M.C., Gooch, M., Boissel, J.P. (2000). Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Apr;56(1):27-33.

Jonas, W.B., Anderson, R.L., Crawford, C.C., Lyons, J.S. (2001). A systematic review of the quality of homeopathic clinical trials. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 1: 12.

Laine, C., Horton, R., DeAngelis, C.D., Drazen, J.M., Frizelle, F.A., Godlee, F., Haug, C., Hébert, P.C., Kotzin, S., Marusic, A., Sahni, P., Schroeder, T.V., Sox, H.S., Van Der Weyden, M.B., Verheugt, F.W. (2007). Clinical Trial Registration — Looking Back and Moving Ahead. *New England Journal of Medicine*. 356:2734-2736.

Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L.V., Jonas, W.B. (1998). Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. Sep 20;350(9081):834-43.

Linde, K., Melchart, D. (1998). Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Winter;4(4):371-88.

Morris, T.R. (1999). *Experimental design and analysis in animal sciences*, CABI Publishing, Oxon-UK.

Ruegg, P.L. (2009). Management of mastitis on organic and conventional dairy farms. *Journal of Animal Science*. Apr;87(13 Suppl):43-55.

Steele, M., Crabb, N.P., Moore, L.J., Reyher, K.K., Baillie, S., Eisler, M.C. (2013). Online tools for teaching evidence-based veterinary medicine. *Journal of Veterinary Medical Education*. Fall;40(3):272-7.