



LUFFA COMP.-HEEL® SPRAY VERSUS CROMOGLICATO SODICO SPRAY NELLA TERAPIA DELLE RINITI ALLERGICHE STAGIONALI STUDIO COMPARATIVO RANDOMIZZATO

Tratto per gentile concessione da: Research in Complementary Medicine, 6/1999

Riassunto. Background: scopo del presente studio è quello di valutare efficacia e tollerabilità di uno spray nasale omeopatico nella terapia della rinite allergica stagionale confrontandolo con una terapia convenzionale ad uso topico con cromoglicato sodico. **Materiali e metodi:** sono stati inclusi nello studio comparato, randomizzato a doppio cieco, 146 pazienti ambulatoriali affetti da rinite allergica stagionale. Lo studio si è protratto per 42 giorni. Il farmaco utilizzato (Luffa comp.-Heel® spray nasale) è composto dalle sostanze: Luffa operculata, Thryallis glauca, Histaminum e Sulfur. Il dosaggio impiegato è stato di 0,14 ml 4 volte al giorno da spruzzare in ogni narice. Il principale criterio di valutazione dell'efficacia è stata l'osservazione della qualità di vita secondo il Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). La tollerabilità del farmaco è stata valutata in base a criteri clinici generali, agli esiti della rinoscopia, all'osservazione degli effetti collaterali e ai parametri vitali e di laboratorio. **Risultati:** i risultati dimostrano un effetto rapido e duraturo del trattamento che ha prodotto una remissione pressoché completa dei sintomi da rinite stagionale. Il punteggio globale del questionario RQLQ ha subito significative variazioni nel corso del trattamento. Non sono stati osservati effetti collaterali sistemici per nessuno dei due farmaci impiegati. In 3 pazienti si sono manifestati effetti collaterali locali. **Conclusione:** lo studio ha dimostrato che, per il trattamento della rinite stagionale, lo spray nasale omeopatico è tollerato ed efficace quanto la terapia convenzionale con cromoglicato sodico.

Parole chiave: OMEOPATIA, LUFFA COMP.-HEEL® SPRAY NASALE, CROMOGLICATO SODICO, RINITE ALLERGICA STAGIONALE

Summary. Background: the objective of this clinical study was to investigate the efficacy and tolerance of a homeopathic nasal spray in cases of hay fever (seasonal allergic rhinitis) in comparison with the conventional intranasal cromolyn sodium therapy. **Patients and Methods:** in total, 146 outpatients suffering from hay fever were enrolled into the clinical study (randomised, double-blind, equivalence trial) (treatment time: 42 days). The homeopathic remedy (Luffa comp.-Heel® TM Nasal Spray, dosage: 0,14 ml per application, 4 times daily/naris) consists of a fixed combination of Luffa operculata, Thryallis glauca, Histaminum and Sulfur. The main outcome measure of the efficacy was the quality of life as measured by means of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life-Questionnaire (RQLQ). The tolerance of the trial medication was registered by means of global assessment, rhinoscopy, recording of adverse events and with the aid of vital and laboratory parameters. **Results:** the results of the present study demonstrate a quick and lasting effect of the treatment producing a nearly complete remission of the hay fever symptoms. The RQLQ global score changed significantly in the course of the treatment, indicating therapeutic equivalence between the two forms of treatment. Adverse systemic effects did not occur. Local adverse events appeared in 3 patients. **Conclusions:** this study proved that, for the treatment of hay fever, the homeopathic nasal spray is as efficient and well tolerable as the conventional therapy with cromolyn sodium.

Key words: HOMEOPATHY, LUFFA COMP.-HEEL® NASAL SPRAY, CROMOLYN SODIUM, SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

INTRODUZIONE

La rinite allergica stagionale (raffreddore da fieno) è un evento patologico molto diffuso nella popolazione. La frequenza di questa malattia nell'Europa Centrale è di **circa il 20%** (1, 2). La rinite allergica è scatenata dal polline di varie essenze che, per effetto di un meccanismo immunitario, provocano irritazioni della mucosa nasale associate ai caratteristici sintomi di ipersecrezione ed ostruzione, eritema ed edema delle mucose, starnuti e prurito locale. Sintomi concomitanti, quali congiuntivite allergica, astenia ed emicrania, complicano frequentemente il quadro clinico. L'intensità di questi sintomi è in funzione all'esposizione all'antigene ed è, quindi, tipicamente stagionale. In primavera si producono le maggiori concentrazioni dei pollini delle piante da fusto, mentre i pollini delle piante erbacee sono più abbondanti in estate e quelli delle erbe infestanti in tarda estate ed all'inizio dell'autunno (3).

Poiché gli allergeni dei pollini sono ubiquitari (praticamente impossibili da evitare) e la desensibilizzazione, oltre che richiedere lunghi periodi di tempo, non è sempre efficace e comporta alcuni rischi (anafilassi), è spesso necessaria una vera e propria terapia ben strutturata. La medicina convenzionale offre parecchie strategie terapeutiche consolidate, che prevedono l'impiego di cromoglicato sodico intranasale, antistaminici intranasali o per os e corticosteroidi intranasali o per os. In alternativa è stato proposto un farmaco omeopatico contenente Luffa operculata, Thryallis glauca, Histaminum e Sulfur. L'associazione di questi componenti (registrata con il nome di Luffa comp.-Heel® spray nasale, Heel – Baden-Baden, Germania) è stata formulata per **potenziare l'azione terapeutica di ciascuno di essi**: Thryallis glauca ed Histaminum sono due principi ad azione terapeutica ben nota, spe-

cialmente nelle affezioni mucose e cutanee la cui azione è potenziata da Sulfur che agisce come rimedio di "stimolazione" per le malattie croniche infiammatorie, mentre Luffa operculata è indicata nelle riniti virali e varie affezioni allergiche degli organi dell'apparato respiratorio, quali rinite allergica ed asma. Lo spray nasale omeopatico contiene una combinazione fissa di Luffa operculata e Thryallis glauca in diluizioni **D4, D12 e D30**; Histaminum e Sulfur in diluizioni **D12, D30 e D200**. In una meta-analisi di 7 studi randomizzati a doppio cieco, Thryallis glauca ha evidenziato un'attività terapeutica **superiore** al placebo nella riduzione dei sintomi oculari della rinite allergica. L'effetto terapeutico di Thryallis glauca è simile a quello degli antistaminici convenzionali (6). Il presente studio è stato impostato per testare Luffa comp.-Heel® spray nasale versus cromoglicato sodico 20mg/ml (concentrazione registrata in Germania): lo scopo è stato quello di valutare efficacia e tollerabilità del farmaco nella terapia della rinite allergica stagionale.

POPOLAZIONE E METODO

Il protocollo di studio è stato approvato da un Comitato Etico (Ethikkomitee der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz) e realizzato nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e dei principi della *good clinical practice*. Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno fornito il proprio consenso informato scritto. Lo studio è stato effettuato secondo il metodo dei "gruppi paralleli". Nell'ambito di ciascun Centro di Studio, i pazienti venivano scelti con criterio randomizzato, sia per il gruppo "cromoglicato sodico" che per quello "Luffa comp.-Heel®". Poiché il numero di pazienti reclutati da ciascun Centro non poteva essere stabilito **a priori**, la scelta randomizzata è stata effettuata a gruppi di due pazienti per volta. A

doppio cieco, lo spray (0,14 ml ogni puff) è stato somministrato 4 volte al giorno in ogni narice. Nelle fasi acute le dosi sono state aumentate a 8 applicazioni/die per narice. Per assicurare le condizioni di "cieco", i due composti (che contengono soluzione acquosa e cloruro di benzalconio come conservante) sono stati distribuiti in confezioni trasparenti identiche. L'azienda produttrice ha fornito ai ricercatori buste chiuse contenenti il numero di codice di ciascun paziente. Solo nei casi di urgenza ed emergenza è stato consentito di non rispettare il codice individuale (il codice è stato "infranto" dallo Specialista in biostatistica responsabile, dopo inserimento dei dati e dopo decisione sulle deviazioni dallo schema protocollare ed altri fattori relativi ai gruppi di valutazione).

I pazienti sono stati reclutati da differenti località della medesima regione geografica (Renania sup. – Germania) durante la stagione 1996-97: venivano visitati per la valutazione dello stato clinico iniziale (**visita 1**) e dopo 7 ± 1 , 14 ± 2 , 28 ± 3 e 42 ± 3 giorni consecutivi di trattamento (**visite 2-5**). La durata del trattamento (6 settimane) è stata scelta sulla base dell'esperienza clinica: è un periodo sufficientemente breve per assicurare un'esposizione costante agli antigeni nella maggior parte dei casi, ma sufficientemente lungo per compensare alle variabili climatiche che possono influire e condizionare le concentrazioni di polline.

Pazienti inclusi nello studio

Sono stati inclusi pazienti tra i 18 ed i 60 anni di età affetti da rinite allergica stagionale come evidenziato dal RAST (quantizzazione delle IgE) mediante scarificazione o test cutaneo.

Sono stati **esclusi** i pazienti con rinite allergica **non** stagionale o con malattie infettive del tratto respiratorio superiore, ipersensibilità al farmaco oggetto



dello studio o subentrata necessità di utilizzo di farmaci contenenti cromoglicato sodico o corticosteroidi entro 2 settimane dall'inizio del trial, trattamento con antistaminici o α -simpaticomimetici entro 24 ore dall'inizio dello studio o consumo abituale di antiinfiammatori ed analgesici. Non sono state incluse donne in gravidanza o durante il periodo dell'allattamento. Inoltre, per ridurre il rischio di ritiro dal trial per eventuale necessità di assumere farmaci allopatrici, sono stati scartati tutti quei casi che in passato avevano dovuto ricorrere a **terapie d'urgenza** o che negli ultimi 2 anni avevano assunto regolarmente corticosteroidi per os e/o antistaminici. I farmaci che i pazienti non avrebbero dovuto assumere durante il trattamento comprendevano **tutti** quelli generalmente impiegati contro la rinite stagionale (anche se non erano stati prescritti per questa indicazione): in particolare gli α -simpaticomimetici, i corticosteroidi e gli antistaminici. Questo criterio era mantenuto anche per i farmaci utilizzati nella terapia delle congiuntiviti allergiche.

● Valutazione clinica

L'efficacia del farmaco è stata valutata (soggettivamente) principalmente con l'ausilio del questionario RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) (7, 8). L'adattamento del questionario in lingua tedesca (9) è stato effettuato durante le visite 1-5. Il questionario consiste in 28 voci riguardanti i sintomi specifici e le loro conseguenze pratiche nella vita quotidiana. Le voci erano suddivise in **7 gruppi**: ① sintomi nasali (4 voci); ② sintomi oculari (4 voci); ③ sintomi generali non legati alla rinite stagionale (7 voci); ④ disturbi del sonno (3 voci); ⑤ problemi associati alla rinocongiuntivite, quali rinorrea (3 voci); ⑥ conseguenze sulla vita quotidiana (capacità di concentrazione, lavorativa, ludica, ecc.) indicate dal paziente fin dall'inizio della sperimentazione (3 voci); ⑦ sintomi

neuropsichici (ansia, depressione, frustrazione, ecc.) (4 voci). Le voci sono rappresentate da domande generiche, ad es. descrizione dei disturbi in caso di ostruzione nasale, riferiti alla settimana precedente. I pazienti hanno indicato l'entità dei disturbi (sintomi fisici e loro pratiche implicazioni) o l'estensione temporale (sintomi emotivi) dei disturbi soggettivi su una scala di valutazione di 7 punti partendo da 0 ("assenza di disturbi", "durata zero") a 6 ("massimo grado dei disturbi", "sintomatologia costante"). I punteggi specifici per ogni gruppo sono stati ottenuti attraverso la media dei valori numerici delle voci ad essi appartenenti. La somma dei punteggi specifici dei singoli gruppi è stata divisa per il numero dei gruppi per ottenere un punteggio medio che riflettesse la qualità media di vita dei pazienti affetti da rinite allergica stagionale. Questo punteggio generale (da 0 a 6) è stato il **parametro principale** per la dimostrazione dell'efficacia del farmaco.

L'efficacia, inoltre, è stata valutata utilizzando i sottopunteggi specifici di ogni gruppo e la valutazione globale della qualità di vita è stata visualizzata su una scala analogica da 0 mm (punteggio minore) a 100 mm (punteggio maggiore). Tutto questo durante le **visite 1 - 5**. Alla fine del trattamento la valutazione globale dell'efficacia terapeutica (da parte dei pazienti e dei medici) è stata riportata su una scala di 4 punti (risultato da "eccellente" a "scarso").

La tollerabilità locale è stata valutata alle **visite 2 - 5** mediante esame rinoscopico (speculum nasale). Si è controllata la presenza di eritema, edema e secchezza della mucosa. Questi sintomi sono stati valutati su una scala di 5 punti (da "assente" a "marcato"). I pazienti hanno anche accusato prurito nasale, stimolo a starnutire e sensazione di bruciore e di secchezza della rino-mucosa su scale di 5 punti relative alla

frequenza (da "mai" a "sempre") ed intensità (da "leggero" a "molto forte").

Alla fine del trattamento la tollerabilità è stata valutata globalmente sia dai medici che dai pazienti su una scala di 4 punti (da "ottima" a "scarsa"). Le valutazioni sulla sicurezza del farmaco si basavano sull'incidenza di effetti collaterali riportati nelle visite 2 - 5 e sull'indicazione di segni vitali e dei dati di laboratorio.

● Valutazione statistica

Per evidenziare la "non inferiorità" del gruppo trattato con il farmaco omeopatico riguardo ai principi statistici degli studi clinici (Statistical Principles of Clinical Trials) è stato utilizzato un parametro (Confidence Interval = CI) unilaterale ($1-\alpha$). L'equivalenza **era dimostrata** se il limite inferiore dell'intervallo risultava **più ampio** del limite di equivalenza. Per il parametro principale di efficacia (punteggi RQLQ durante le visite 2-5) è stata utilizzata la procedura statistica Wilcoxon-Mann-Whitney (test direzionale di Wei e Lachin) (10, 12). Un test di equivalenza unilaterale può essere formulato usando la metodica statistica di Mann-Whitney $P(X<Y)+0.5 P(X=Y)$ [abbreviato: $P(X<Y)$]. I **valori inferiori a 0.5 indicano inferiorità, mentre quelli superiori, franca superiorità**. Il test per l'equivalenza unilaterale (equivalente o migliore) può essere effettuato per mezzo di un CI unilaterale ($1-\alpha$) nel modo seguente: se il limite inferiore di CI è superiore a 0,36 [corrispondente al valore inferiore medio sec. Cohen (13)], l'ipotesi di inferiorità zero può essere scartata (ipotesi zero = H_0 : $P(X<Y) \leq 0,36$; ipotesi alternativa H_A : $P(X<Y) > 0,36$).

Per questo motivo per l'analisi dell'efficacia è stato utilizzato un protocollo che considerava i tassi di rinunce e le deviazioni maggiori rispetto al protocollo stesso. I valori mancanti (per ritiro dal trial), sono stati sostituiti usando il

principio del Last Value Carried Forward. Nessuno dei pazienti esclusi dall'analisi è stato visitato **dopo** il trattamento: perciò lo studio aggiuntivo "*intention-to-treat*" ha potuto essere effettuato. I dati demografici e le caratteristiche della linea di base sono stati analizzati per mezzo del test di Mann-Whitney U e del test di Fisher. I punteggi analogici visuali dell'RQLQ specifici del gruppo, risultati dalla valutazione globale dell'efficacia terapeutica ed i tassi di tollerabilità osservati dai pazienti e dai medici, sono stati analizzati per mezzo di metodi di indagine basati sulle statistiche di Mann-Whitney e appartenenti al 95% CI. L'analisi dell'omogeneità dei dati relativi all'efficacia raccolti nei vari Centri di Studio è stata effettuata secondo una valutazione generale degli effetti del trattamento, sempre per mezzo di punteggi.

Poiché non vi era relazione fra i Centri ed il trattamento, non è stata eseguita un'ulteriore analisi di supporto.

● Calcolo delle misure dei campioni

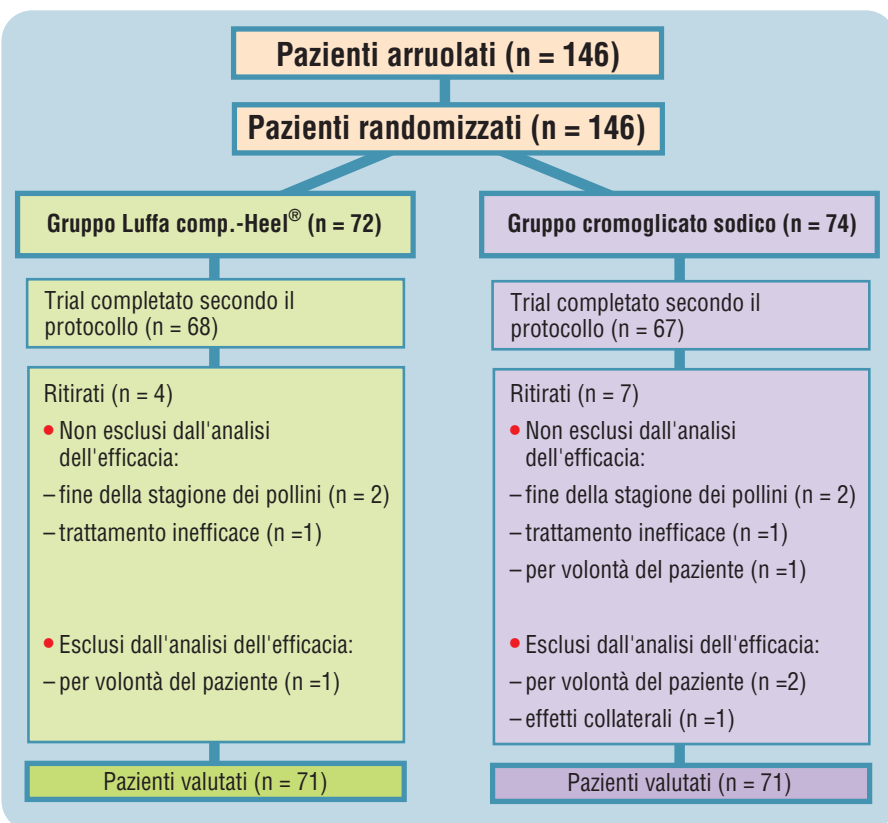
Nel momento in cui è stato pianificato lo studio (1995) non vi erano campioni di algoritmi disponibili per il test da utilizzare: è stata quindi utilizzata una procedura analoga, il T test unilaterale. Se il numero di pazienti di ogni gruppo è 72, il T test unilaterale a due gruppi 0,05 avrà il 91% di probabilità di non avere l'ipotesi 0.

RISULTATI

● Caratteristiche demografiche e di base

Sono stati inclusi nel presente studio 146 pazienti (82 M; 64 F) arruolati in 17 Centri Medici (ciascuno con 1-25 casi)

Fig. 1: Profilo generale del trial.



che hanno impegnato 10 medici generici, 5 specialisti ORL e 2 internisti. Da questa popolazione, 72 pazienti sono stati assegnati, secondo un criterio puramente casuale (*random*), al gruppo "omeopatico" e 74 al gruppo "cromoglicato sodico". Un totale di 135 pazienti (68 del gruppo "omeopatico" e 67 del gruppo "cromoglicato sodico") hanno terminato lo studio rispettando appieno i criteri protocollari. Sette pazienti, 2 per ogni gruppo, hanno rinunciato a proseguire dopo la seconda visita; uno del gruppo "omeopatico" ed uno del gruppo "cromoglicato sodico" per assenza di risultati; gli altri cinque, o per volontà del paziente o per altre ragioni. Altri quattro pazienti non sono stati inclusi per avere rinunciato prima della visita 2 [per effetti collaterali (uno del gruppo "cromoglicato sodico"); per mancanza di efficacia, (due del gruppo "cromoglicato sodico" ed uno del gruppo "omeopatico")]. (Fig. 1).

Le caratteristiche della popolazione totale di studio sono indicate in Tab. 1. Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda sesso, età, altezza e peso. Lo stesso valga per il punteggio del questionario RQLQ alla visita 1 che ha avuto come risultato una media di 2.37 nel gruppo "cromoglicato sodico" e 2.41 nel gruppo "omeopatico" (individualmente si è raggiunto rispettivamente il punteggio di 4.7 e 4.9, indicando che i punteggi di base più alti sono stati sfavoriti in questo studio, ma non esclusi). Il paragone può anche essere fatto per i parametri anamnestici specifici (Tab. 2). In solo 4 di tutti i pazienti arruolati nello studio, la rinite stagionale era stata diagnosticata da poco tempo. I rimanenti avevano sofferto di uno o più episodi precedenti (durata media: 9.3 anni nel gruppo "omeopatico" e 7.2 anni nel gruppo "cromoglicato sodico"). La maggior parte dei pazienti presentava i disturbi per un periodo variabile da 1 a 6 mesi durante la pri-



Tab. 1: Caratteristiche della popolazione di studio.

PARAMETRO	GRUPPO "OMEOPATICO"	GRUPPO "CROMOGLICATO SODICO"
N° di pazienti inclusi	72	74
N° di maschi/femmine	44/28	38/36
Età media $\pm$ SD (anni)	36.8 $\pm$ 9.6	34.7 $\pm$ 11.6
Altezza media $\pm$ SD (cm)	171.5 $\pm$ 9.3	172.3 $\pm$ 7.7
Peso medio $\pm$ SD (kg)	70.7 $\pm$ 15.8	68.7 $\pm$ 11.6
Punteggio medio RQLQ alla visita 1 $\pm$ SD	2.41 $\pm$ 1.09	2.37 $\pm$ 1.14
SD = Deviazione Standard		

Tab. 2: Dati anamnestici specifici dei pazienti inclusi nella valutazione di efficacia.

PARAMETRO	GRUPPO "OMEOPATICO"		GRUPPO "CROMOGLICATO SODICO"	
	N°	Durata ^a	N°	Durata ^a
Rinite allergica (anamnesi positiva)				
• No	3	-	1	-
• Si ^b	64	9.3 $\pm$ 8.6	69	7.2 $\pm$ 6.6
• Si	4	non noti	1	non noti
Allergeni	51		51	
• Pollini di essenze vegetali / piante erbacee	20/12		25/12	
• Pollini di essenze vegetali e piante erbacee	18		13	
• Non classificati	1		1	
• Non documentati	20		20	
Stagione degli episodi nel passato ^c				
• Primavera	47		52	
• Inizio estate/estate	41/18		43/14	
• Tarda estate/autunno	5/2		6/0	
Durata degli episodi negli anni precedenti				
• <1/1-2 mesi	4/14		2/16	
• 2-3/3-5 mesi	13/13		9/13	
• > 5 mesi/non noto	7/20		8/23	
Desensibilizzazioni precedenti	7		6	
Ambiente di residenza rurale/urbana	41/30		36/35	

^a = anni (media $\pm$ SD)

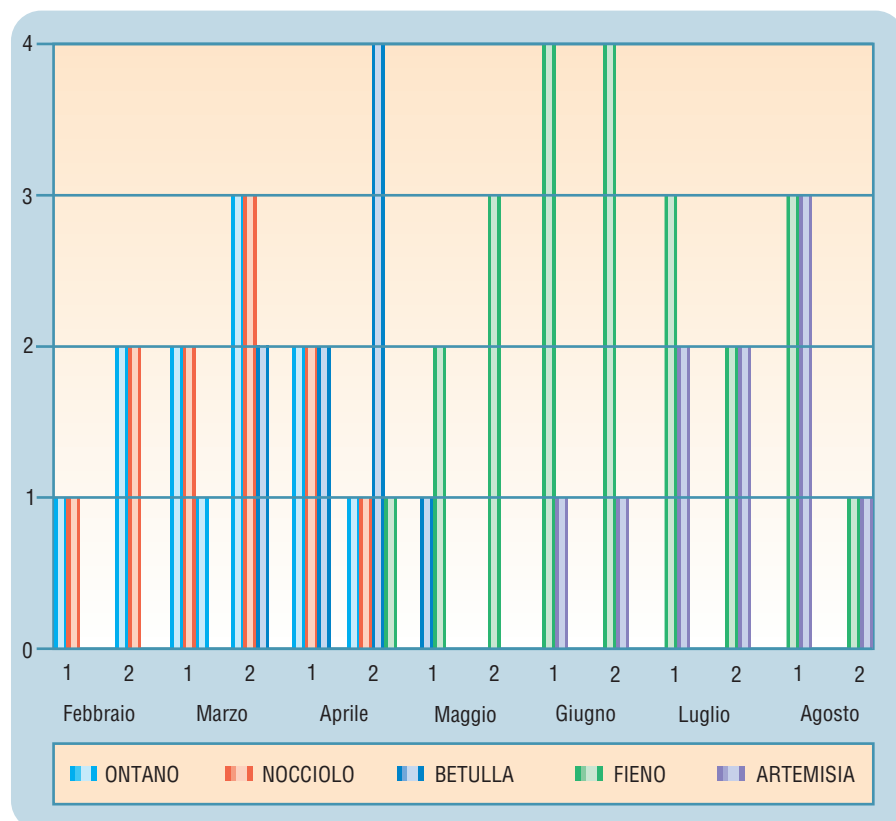
^b = durata della storia clinica individuale prima dell'arruolamento nello studio

^c = i pazienti possono essere inclusi in più categorie

mavera e/o l'estate. Nei 51 pazienti dei due gruppi per i quali si è potuto raccogliere documentazione probante, gli allergeni erano rappresentati dai pollini di **nocciolo, betulla, ontano e frassino**, soli o variamente combinati con pollini di piante erbacee quali **artemisia e segale**, senza grandi differenze specifiche di gruppo.

Dal momento che i pazienti abitavano la medesima area geografica, si può ragionevolmente concludere che i gruppi di trattamento fossero esposti contemporaneamente agli **stessi** tipi di

Fig. 2: Esposizione ai pollini. Ascissa: 1 = prima metà del mese; 2 = seconda metà del mese. I dati sono ricavati da "Deutscher Pollenflugwetterdienst" e sono validi per l'anno 1996/97. Ordinata: intensità dei sintomi; 1 = leggeri; 2 = moderati; 3 = gravi; 4 = molto gravi.



polline ed alle **stesse** concentrazioni (Fig. 2). In entrambi i gruppi l'inizio del trattamento è avvenuto nei primi mesi dell'anno (tra febbraio e agosto) prevalentemente in primavera. I criteri di equivalenza sono stati rispettati senza dover tenere conto delle condizioni ambientali e delle predisposizioni individuali.

Non si è osservata alcuna interferenza da parte dei farmaci assunti per patologie diverse dalla rinite allergica da 16 pazienti del gruppo "omeopatico" e 12 pazienti del gruppo "cromoglicato sodico". Per quanto riguarda la somministrazione, la *compliance* è stata simile (93% nel gruppo "omeopatico" e 98% nel gruppo "cromoglicato sodico").

● Efficacia

I dati relativi ai 142 pazienti (71 del gruppo "omeopatico" e 71 del gruppo "cromoglicato sodico") sono stati elaborati per l'analisi dell'efficacia. La Fig.

3 visualizza il decorso temporale del questionario dalla **visita 1 alla visita 5** e rivela una marcata riduzione della disparità soggettiva dei due gruppi di terapia, iniziando da livelli simili della linea di base. Il decremento dai parametri primari è stato leggermente più pronunciato nel gruppo "cromoglicato sodico" (da 2.37 a 1.33) rispetto al gruppo "omeopatico" (da 2.41 a 1.57). In entrambi i gruppi l'effetto è stato più marcato durante la **prima settimana** di trattamento. L'ipotesi alternativa (non inferiorità terapeutica del farmaco omeopatico vs. cromoglicato sodico) con $\alpha = 0.05$ con equivalenza legata a $P(X < Y) = 0.36$, **è stata confermata**. Tuttavia il Lower Bound (LB) dell'intervallo di confidenza (0.37) è stato superiore a quello di equivalenza (0.36); il criterio di equivalenza (efficacia del trattamento omeopatico) **è stato quindi dimostrato**. Tutti i sottopunteggi del questionario hanno mostrato un decorso simile a quello del punteggio globale. La linea di base dei sottopunteggi è stata da 3.34 a 1.53 e la media finale da 1.93 a 0.99. Le riduzioni più marcate, che ammontavano a 1.2 e 1.6 punti, erano relative ai sintomi nasali ed alla cenesesi nelle attività quotidiane (Tab. 3).

I risultati del punteggio analogico visuale sono in accordo con i punteggi del questionario ed indicano che la qualità di vita è significativamente migliorata nel corso di questo studio. Tra la visita 1 e la 5, i punteggi analogici visuali del gruppo "omeopatico" sono aumentati del 24% (da 55 a 68 mm) e quelli del gruppo "cromoglicato sodico" del 29% (da 57 a 74mm).

La valutazione globale dell'efficacia terapeutica non differisce in modo significativo nei 2 gruppi. L'efficacia della terapia omeopatica è stata valutata **eccellente dal 13% (vs. 24%) dei pazienti e dal 16% (vs. 18%) dei medici; buona dal 63% (vs. 55%) e dal 63% (vs. 66%) rispettivamente; soddisfa-**

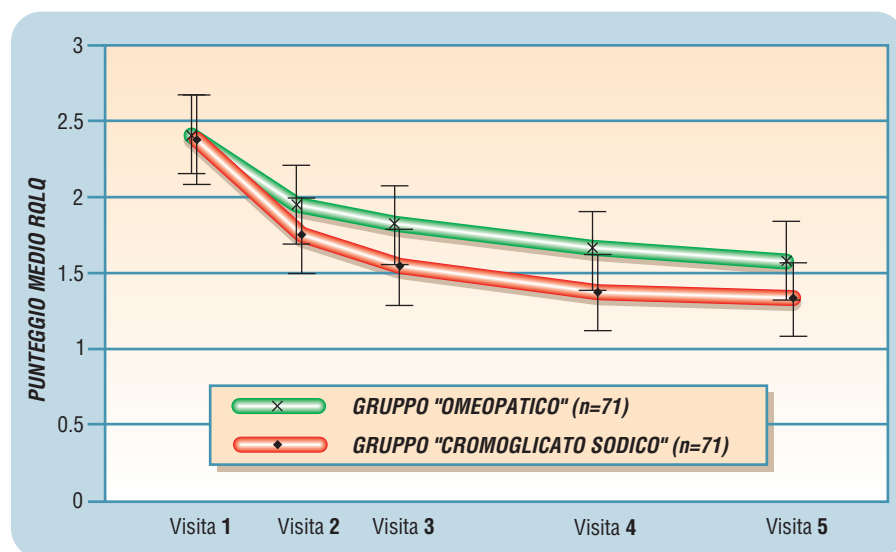


Fig. 3 (a sn.): Punteggio generale RQLQ nei 2 gruppi (da visita 1 a visita 5).

Tab. 3 (sotto): Valori medi $\pm$ DS dei sottopunteggi di RQLQ alla visita 1 e alla visita 5 [Mann-Whitney $P(X<Y)$ inferiore al 95% del legame di confidenza (tra parentesi)].

PARAMETRI RQLQ	VISITA 1			VISITA 5		
	Gruppo "Omeopatico"	Gruppo "Cromoglicato sodico"	statistica $P(X<Y)$ (95% CI LB)	Gruppo "Omeopatico"	Gruppo "Cromoglicato sodico"	statistica $P(X<Y)$ (95% CI LB)
• Sintomi nasali	3.07 $\pm$ 1.31	3.25 $\pm$ 1.51	0.53 (0.45)	1.86 $\pm$ 1.42	1.70 $\pm$ 1.34	0.47 (0.39)
• Sintomi oculari	1.87 $\pm$ 1.50	2.12 $\pm$ 1.53	0.55 (0.46)	1.26 $\pm$ 1.34	1.10 $\pm$ 0.98	0.50 (0.42)
• Sintomi diversi	1.99 $\pm$ 1.38	1.86 $\pm$ 1.37	0.47 (0.38)	1.44 $\pm$ 1.21	1.20 $\pm$ 0.98	0.45 (0.37)
• Sintomi emozionali	1.76 $\pm$ 1.38	1.74 $\pm$ 1.17	0.51 (0.42)	1.37 $\pm$ 1.36	0.99 $\pm$ 0.95	0.44 (0.36)
• Disturbi del sonno	1.65 $\pm$ 1.29	1.53 $\pm$ 1.39	0.46 (0.38)	1.24 $\pm$ 1.18	1.08 $\pm$ 1.06	0.47 (0.39)

cente dal 18% (vs. 14%) e dal 17% (vs. 9%) rispettivamente; **scarsa** dal 6% (vs. 6%) e dal 4% (vs. 6%) rispettivamente.

● Tollerabilità

In entrambi i gruppi le valutazioni rinoscopiche di eritema, edema e secchezza della mucosa nasale sono rimaste invariate durante le visite 2-5. Nel gruppo "cromoglicato sodico" si è osservato un minore alleviamento di tutti i sintomi mentre i risultati del gruppo "omeopatico" sono stati **lievemente superiori all'inizio rispetto alla fine del periodo di osservazione**.

Vi sono state alcune fluttuazioni intermedie. Risultati simili si sono potuti ottenere anche per i sintomi: prurito

nasale, numero di starnuti, sensazione di bruciore e secchezza della mucosa nasale. Tutti questi sintomi sono stati considerati come **meno intensi e meno gravi** alla visita 5 rispetto a quanto rilevato alla visita 2. Le differenze fra i due gruppi sono state minime.

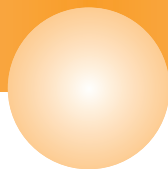
La tollerabilità del farmaco omeopatico è stata valutata **ottima** dal 25% (vs. 28%) dei pazienti e dal 29% (vs. 31%) dei medici; **buona** dal 69% (vs. 61%) e dal 63% (vs. 58%), rispettivamente; **soddisfacente o scarsa** dal 4% (vs. 5%) e dal 7% (vs. 5%), rispettivamente.

Non vi sono state particolari segnalazioni riguardo alla tollerabilità del farmaco.

● Sicurezza

Durante tutto l'arco della sperimentazione clinica sono stati segnalati 4 effetti collaterali negativi: si è sempre trattato di fenomeni di lieve entità. Si sono osservate secrezioni nasali sporadiche ed intermittenti (per due giorni) dopo 30 giorni di trattamento omeopatico. Dopo un giorno di trattamento omeopatico si sono verificati sensazione di bruciore della mucosa e lieve esantema localizzato al volto, protratti per 8 giorni. Una sensazione di bruciore nasale, che ha indotto il paziente a sospendere il trattamento, si è verificato dopo 5 giorni dal trattamento con cromoglicato sodico.

Tutti gli effetti collaterali sono scomparsi senza ausilio terapeutico. Non è



stata registrata nessuna reazione sistemica.

DISCUSSIONE

Il cromoglicato sodico per uso topico è una terapia standard efficace nei casi di rinite allergica stagionale e congiuntivite consensuale che si è dimostrata più efficace del placebo in molti studi clinici ed è stata frequentemente utilizzata come **parametro di riferimento** (14-20). Per questo motivo è stato possibile evitare l'evenienza di problematiche etiche da utilizzo di placebo in pazienti con sintomi particolarmente gravi. Questi problemi sarebbero stati particolarmente rilevanti per la lunga durata della sperimentazione clinica (6 settimane). Inoltre, per evitare abbandoni dalla sperimentazione di soggetti del gruppo placebo (mantenendo così le condizioni "a doppio cieco") sarebbe stato necessario l'utilizzo di un farmaco d'urgenza non omeopatico (per es. un antistaminico per uso topico per i pazienti del gruppo "omeopatico"). Ciò avrebbe compromesso la validità dei risultati dal momento che l'uso combinato di un farmaco omeopatico con uno allopatrico non avrebbe potuto essere considerato ai fini valutativi. Per la stessa ragione l'unica misura di "emergenza" consentita in questo studio è stato l'**aumento** della posologia (per brevi periodi) del farmaco di trattamento.

Anche senza un controllo placebo, i risultati dello studio confermano che **entrambi i trattamenti sono efficaci**. Nel 70-80% dei casi si è potuta osservare una riduzione dei sintomi entro le prime due settimane di trattamento, in entrambi i gruppi. Poiché molti pazienti soffrivano di rinite stagionale da molto tempo ed avevano consultato un medico fino dai primi stadi della malattia, è probabile che l'esposizione all'anti-

gene sia progressivamente aumentata. Dai dati anamnestici siamo a conoscenza che la maggior parte dei pazienti era sensibile a diversi antigeni in diversi periodi e che la patologia di cui soffrivano persisteva da mesi. Inoltre, solo 4 pazienti hanno abbandonato il trial poiché la stagione dei pollini era praticamente terminata (cessazione della disseminazione dei pollini nell'aria). Si può quindi ragionevolmente supporre che l'esposizione all'antigene sia stata presente lungo tutto l'arco di trattamento (6 settimane).

Nei loro studi di validazione, Zander et Al. (9) hanno trovato un punteggio medio generale di 1.0 in una popolazione di pazienti asintomatici sofferenti di rinite stagionale controllati durante la stagione invernale. In un gruppo di pazienti sintomatici che hanno completato il questionario durante la primavera / estate, gli Autori hanno trovato un punteggio di 3.0 (prima) e 1.5 (dopo il trattamento antiallergico di 14 giorni).

Questi risultati suggeriscono due considerazioni:

1 alla fine dei due trattamenti (omeopatico e allopatrico) si è avuta completa remissione dei sintomi e dello stato soggettivo ad essi associato.

Il punteggio finale medio del questionario [1.57 per il gruppo "omeopatico" e 1.33 per il gruppo "cromoglicato sodico" (che corrisponde esattamente al risultato del post trattamento nello studio di validazione)] è molto vicino al minimo livello raggiungibile che probabilmente non avrebbe potuto essere ridotto ulteriormente, considerando la persistenza dell'esposizione all'antigene.

2 Il punteggio generale del questionario relativo al pretrattamento nei gruppi studiati da Zander et Al. (9)

può essere più rappresentativo del punteggio di pretrattamento del presente studio in cui l'inclusione non prevedeva reazioni allergiche gravi. È interessante notare che l'intensità dei sintomi oculari si è ridotta contestualmente con la riduzione del punteggio del questionario (da 1.87 a 1.26 nel gruppo "omeopatico" e da 2.12 a 1.10 nel gruppo "cromoglicato sodico"), sebbene solo 6 pazienti del gruppo "omeopatico" e 2 del gruppo "cromoglicato sodico" fossero stati costretti a ricorrere a gocce per uso topico oculare. Questo alleviamento consensuale dei sintomi oculari è già stato messo in evidenza (16, 21), ed è stato attribuito ad un miglior drenaggio nasale e non ad una azione sistemica.

Una recente meta-analisi ha potuto chiaramente evidenziare che gli effetti clinici dell'omeopatia **non** sono dovuti ad effetto placebo (22) e ciò ha potuto essere ben dimostrato, in particolare per la terapia della rinite stagionale (23) in uno studio su di un preparato per os di vari pollini. Secondo alcune ipotesi i farmaci omeopatici agirebbero **attraverso una regolazione dell'espressione genetica** (24), mentre altre **prospetterebbero l'induzione della reazione immunologica di soccorso** (25, 26) (vedi H. Heine - *Medicina omotossicologica e regolazione di base: reazione immunologica di soccorso. La Med. Biol., 1998, 4, pagg. 9-12*). Ad oggi non sono ancora stati studiati gli effetti dei farmaci omeopatici sulle IgE e sui mastociti in rapporto alla rinite allergica.

L'omeopatia rappresenta una valida ed efficace alternativa alle terapie convenzionali. La domanda di *"alternative efficaci in campo sanitario"* è stata sottolineata in uno studio che ha evidenziato come dal 1990 al 1997 negli USA siano stati effettuati 425 milioni di visite da parte di medici non



convenzionali in confronto ai 388 milioni di visite dei medici convenzionali (27).

Possiamo concludere che lo spray nasale omeopatico Luffa comp.-Heel® si è dimostrato efficace, sicuro e ben tollerato per la terapia della rinite allergica stagionale quanto il suo corrispettivo allopatico contenente cromoglicato sodico. ■

BIBLIOGRAFIA ●●●●●●●●●●

1. BRAUN-FAHRLAENDER C., WUETHRICH B., GASSNER M. et Al - Validation of rhinitis symptom questionnaire (ISSAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997;8:75-82.
2. KRAEMER B., GOLDSCHMIDT O., MOESKES R., MOHNEKE R.A. - Antihistaminikum als Nasenspray und Augentropfen in der allergologischen Praxis. *Allerg. J.* 1998;7:275-277.
3. WEEKE E.R. - Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monogr Allergy* 1987;21:1-21.
4. HENNINGER C., KING G. - Fundamentals of the application of potency chords. *Bio-med. Ther.* 1998;1:147-150.
5. JOHNSON M.A. - Homeopathy: Another tool in the bag. *JAMA*, 1998; 279:707.
6. WIESENAUER M., LUEDTKE R. - A meta-analysis of the homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca. *Forsch Komplementarmed* 1996;3:230-234.
7. JUNIPER E.F., GUYATT G.H., O'BYRNE P.M. et Al - Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray: Regular versus 'as required' use in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990;86:380-386.
8. JUNIPER E.F., GUYATT G.H. - Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21:77-83.
9. ZANDER K.J., BECK K., NEUES P. et Al - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Methodik und Profil bei der saisonalen und der perennialen Rhinokonjunktivitis; in: Mosges R, Schlondorff G (Hrsg): *Topische Therapie der allergischen Rhinitis*. Zulpich, Bierman Verlag, 1993, pp 69-79.
10. WEI L.J., LACHIN J.M. - Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multivariate observations. *J. Am. Statist. Ass.* 1984;79:653-661.
11. LASCHIN J.M. - Some large-sample distribution-free test for multivariate partially incomplete data from populations. *Stat. Med.* 1992;11:1151-1170.
12. LACHIN J.M. - Distribution-free marginal analysis of repeated measures. *Drug Inf. J.* 1996; 30:1017-1028.
13. COHEN J. - Statistical power analysis for the behavioral science. New York, Academic Press, 1969.
14. FROSTAD A.B., OLSEN A.K. - A comparison of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of pollen-provoked allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:406-409.
15. LEINCO M., ENNEVAARA K., LATVALA A.L. et Al - Double blind group comparative study of 2% nedocromil sodium eye drops with 2% sodium cromoglycate and placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:929-939.
16. PALMA-CARLOS A.G., CHIEIRA C., CONDE T.A. et Al - Double blind comparison of levocabastine nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991; 67:394-398.
17. AZEVEDO M., CASTEL-BRANCO M.G., FERRAZ OLIVEIRA J. et Al - Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21:689-694.
18. SCHULLER D.E., SELCOW J.E., JOOS T.H. et Al - A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990;86:554-561.
19. KRAY K.T., SQUIRE E.N. Jr., TIPTON W.R., et Al - Cromolyn sodium in seasonal allergic conjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985;76:623-627.
20. D'SOUZA M.F., EMANUEL M.B., GREGG J. et Al - A method for evaluating therapy for hay fever. A comparison of four treatments. *Clin. Allergy* 1983;13:329-335.
21. SCHATA M., JORDE W., RICHARZ-BARTHAUER U. - Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the tropical treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991;87:873-878.
22. LINDE K., CLAUSIUS N., RAMIREZ G. et Al - Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-843.
23. REILLY D., TAYLOR M.A., MCSHARRY C., AITCHISON T. - Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hayfever as model. *Lancet* 1986;18:881-886.
24. KHUDA-BAKSH A. - Potentized homeopathic drugs act through regulation of gene-expression: A hypothesis to explain their mechanism and pathways of action in vitro. *Complement. Ther. Med.* 1997;5:43-46.
25. FRIEDMANN A., WEINER H.L. - Induction of energy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1994;91:6688-6692.
26. WEINER L., MAYER L. - Oral tolerance: mechanism and applications. *Ann NY Acad. Sci.* 1996;78:401-418.
27. EISENBERG D.M., DAVIS R.B., ETTNER S.L. et Al - Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. *JAMA* 1998;18:1569-1575.

Sul farmaco omotossicologico Luffa comp.-Heel®, di particolare interesse, è stato pubblicato sulla Rivista La Medicina Biologica (già Rivista Italiana di Omotossicologia):
- FRASE W. et Al. - Terapia del raffreddore da fieno con Luffa compositum-Heel (spray nasale e compresse). *La Med. Biol.*, 1996, 2, pagg. 21-27.

Per riferimento bibliografico:

WEISER M., GEGENHEIMER L.H., KLEIN P. - Studio comparativo randomizzato sull'efficacia e tollerabilità di Luffa comp.-Heel® spray versus cromoglicato sodico spray nella terapia delle riniti allergiche stagionali. *La Med. Biol.*, Gennaio-Marzo 2000: pagg. 3-11.

Indirizzo degli Autori:

- Dr. Michael Weiser
Gleistestr. 34
D-77815 Bühl
- Dr. Lutz Gegenheimer
Reporting and Consulting Service
in Clinical Pharmacology
Görrestr. 5
D-68259 Mannheim
- Sig. Peter Klein
Datenservice Dipl. Chim. Eva Hönig GmbH
Bahnhofstr. 20
D-85296 Rohrbach

Luffa comp.-Heel®

Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate



COMPOSIZIONE

Compresse: 1 compressa contiene: Aralia racemosa D1, Arsenum jodatum D8, Lobelia inflata D6, Luffa operculata D12 ana 25 mg.

1 compressa contiene circa 300 mg di lattosio.

Spray nasale: 10 g cont.: Luffa operculata D4 1 g, Luffa operculata D12 1 g, Luffa operculata D30 1 g, Thryallis glauca D4 1 g, Thryallis glauca D12 1 g, Thryallis glauca D30 1 g, Histaminum D12 0,5 g, Histaminum D30 0,5 g, Histaminum D200 0,5 g, Sulfur D12 0,5 g, Sulfur D30 0,5 g, Sulfur D200 0,5 g. Cloruro di Benzalconio 0,01%.

POSOLOGIA

Compresse: Adulti e bambini sopra i 12 anni: 1 compressa 3 volte al giorno da sciogliere in bocca. Nei casi acuti: 1 compressa ogni 15 minuti (per un periodo non superiore a 2 ore). Bambini fra 6 e 12 anni: 2/3 della posologia standard. Bambini sotto i 6 anni: metà della posologia standard.

Spray nasale: 1 o 2 spruzzi in ogni narice 3-5 volte al giorno.

CONFEZIONE

Compresse: Flacone da 50 compresse.

Spray: Flacone da 20 ml, con atomizzatore senza gas propellente.

CAMPI D'APPLICAZIONE

ALLERGOLOGIA, ORL, MEDICINA GENERALE, PEDIATRIA

- Riniti allergiche
- Controllo della sintomatologia allergica
- Rinocongiuntiviti allergiche (in associazione con Euphrasia-Heel® collirio)