

Meta-analyse homeopathie Lancet augustus 2005: korte reactie

Lex Rutten, Erik Stolper* oktober 2007

Een meta-analyse homeopathie door Shang e.a. werd door de redactie van the Lancet aangekondigd als 'The end of homeopathy'.¹ Vandenbroucke nuanceerde dit enigszins door te stellen dat een dergelijke meta-analyse op zich deze conclusie niet rechtvaardigt, maar slechts een stap is in de totale bewijsvoering.² De conclusie uit deze meta-analyse is in tegenspraak met die uit eerdere meta-analysen.^{3, 4, 5} In de jubileumlezing van the Lancet daagde Vandenbroucke, op grond van de meta-analyse van Linde e.a., zijn gehoor uit om een reguliere methode te tonen met betere resultaten dan homeopathie.⁶ Het artikel van Shang lijkt een antwoord op deze uitdaging zijn. De publicatie van dit artikel heeft de nodige verwondering gewekt omdat de bewijsvoering niet te controleren was doordat essentiële informatie was weglaten.⁷ Deze informatie werd ruim drie maanden later (gedeeltelijk) wel verschaft op de website van het Institut für Sozial und Präventiv Medizin (ISPM, www.ispm.ch). De nagekomen informatie behelsde: welke studies van goede kwaliteit waren, welke studies uitgesloten waren en op welke studies de slotconclusie berustte. Hier volgt een korte reactie.

De selectie van 110 homeopathie studies

Wat voegt de meta-analyse van Shang toe aan bestaande gegevens? Naast het feit dat er eerdere positieve meta-analysen bestaan is er ook analyse van subgroepen van studies waaruit geen positief resultaat bleek.⁸ Ook bleek dat beter onderzoek een minder positief resultaat oplevert.⁹ Al deze aspecten gelden evenzeer voor onderzoek in de reguliere geneeskunde.¹⁰ Deze meta-analyse was een eerste rechtstreekse vergelijking tussen kwaliteit van homeopathie en regulier onderzoek. De hypothese was dat slechte kwaliteit van onderzoek een verklaring was voor het positieve resultaat van homeopathie.

De leider van het onderzoeksinstituut dat de meta-analyse geproduceerd heeft, Egger, staat niet alleen bekend als fervent tegenstander van homeopathie, maar ook als zeer deskundig op het gebied van meta-analysen. Hij heeft daarover een boek en een artikelenserie in *British Medical Journal* geschreven.¹¹ Egger waarschuwt zelf voor de subjectiviteit van meta-analysen en de invloed van voorkennis. De Cochrane collaboration stelt ook dat post-hoc analyse niet is toegestaan. Egger heeft in 2001 een artikel gepubliceerd waarvoor hij de brongegevens van Linde mocht gebruiken.¹² De brongegevens van Linde waarop Vandenbroucke zijn uitdaging deed heeft hij destijds met zijn software geplot en in het artikel van Shang opnieuw met aanvulling van de daarna verschenen onderzoeken. De twee plots zijn dus vrijwel identiek, maar op essentiële punten niet! In de latere plot zijn bij positieve resultaten meerdere punten weggevallen, o.a. het onderzoek van Wiesenauer (1991) bij reuma.¹³ Volgens Shang was er geen matching trial, maar dat lijkt ons voor deze indicatie onwaarschijnlijk. Het zijn ook precies de onderzoeken die het sterkst meewegen voor een positief totaalresultaat. Het weglaten van onderzoeken is vreemd voor een analyse die pretendeert voort te borduren op eerdere meta-analyses en zoekt naar het effect van het weglaten van onderzoeken.

Ondanks de bias in de selectie van homeopathie onderzoeken laat de homeopathiegroep geen slechtere kwalificaties zien dan de reguliere groep. Vergelijking van het totaal van de beide groepen in deze analyse levert volgens Shang o.a. de volgende gegevens:

	Homeopathie (n=110)	Regulier (n=110)
Mediaan omvang onderzoeksgroep	65,5 (10-1573)	65 (12-1367)
Gemiddelde omvang (SD)	117 (211)	133 (226)
Engelstalig	58 (53%)	94 (85%)
Tijdschriftartikel	94 (85%)	110 (100%)
MEDLINE-indexed	45 (49%)	95 (86%)
Betere kwaliteit	21 (19%)	9 (8%)
Range odds ratio's	0,12 – 1,65	0,13 – 1,52
Heterogeniteit, chi-kwadraat	309	481
Funnel plot asymmetrie (95% CI)	0,17 (0,10 – 0,32)	0,21 (0,11 – 0,32)

* Lex Rutten is oud-huisarts, homeopathisch arts en onderzoeker
Erik Stolper is homeopathisch arts, huisarts en onderzoeker

De belangrijkste verschillen betroffen Engelstaligheid, publicatie als tijdschriftartikel, MEDLINE indexering, kwaliteit en heterogeniteit. Bij homeopathie was 19% van de onderzoeken kwalitatief goed, bij reguliere geneeskunde 8%. **De oorspronkelijke hypothese dat homeopathie onderzoeken slechter van kwaliteit zijn blijkt hiermee weerlegd (p=0.03).**

Vergelijkbaarheid homeopathie en regulier

Er zijn natuurlijk grote verschillen tussen homeopathie en reguliere geneeskunde. De financiering en infrastructuur voor onderzoek is veel beter voor reguliere geneeskunde. Het dubbelblind onderzoek past ook veel beter bij reguliere geneeskunde dan bij homeopathie. Maar zelfs als we deze verschillen negeren zien we twee punten in deze vergelijking waar homeopathie benadeeld wordt. In de eerste plaats is er een opvallend verschil tussen beide groepen onderzoeken: bij de homeopathiegroep was van de 15% trials niet gepubliceerd en bij reguliere trials 0%. Egger laat in zijn boek zien dat in de reguliere geneeskunde gepubliceerde trials drie keer zo vaak positief uitvallen als niet gepubliceerde trials. Dit betekent dat minstens drie van de positieve trials negatief hadden moeten uitvallen bij het eveneens insluiten van 15% ongepubliceerde trials.

Ten tweede staat homeopathie bekend als een veilige methode. Dit blijkt uit twee eeuwen gebruik wereldwijd en het vrijwel ontbreken van bijwerkingen tijdens trials. Voor reguliere geneeskunde ligt dit heel anders. Mag je homeopathie vergelijken met reguliere geneesmiddelen die niet goedgekeurd zijn vanwege ernstige bijwerkingen? Zo zien we in de reguliere groep Tamoxifen voor premenstrueel syndroom.¹⁴ Dit middel wordt toegestaan voor borstkanker, maar niet voor deze indicatie vanwege de ernstige bijwerkingen. We zien nog drie andere reguliere studies met sterk effect en kleine standard error, maar als behandeling niet toegestaan vanwege ernstige bijwerkingen. Dat gaat om de combinaties Deladumone (hormoonpreparaat) bij borstvoeding, Dexfenfluramine bij overgewicht (teruggetrokken door FDA wegens hartklepafwijkingen) en Piroxicam bij weke delen letsel (EMEA: niet toegestaan bij acute pijn).^{15, 16, 17} Deze trials hadden een grote invloed op het totale effect van reguliere geneeskunde in deze vergelijking en op het verkleinen van asymmetrie van de forest plot.

Verandering van methodiek

De kwaliteit van homeopathie onderzoek was dus beter dan van regulier onderzoek. Vervolgens hebben de auteurs effecten van beide methoden vergeleken. Dit is bij voorbaat dubieus vanwege de verschillen in kwaliteit en in ongepubliceerde trials, maar de onderzoeksopzet laat dit ook niet toe. Het onderzoek was opgezet om **kwaliteit** te vergelijken en hiervoor waren alle homeopathie onderzoeken gekoppeld aan reguliere onderzoeken op indicatie. Door vervolgens goede en slechte onderzoeken te selecteren gaat deze koppeling verloren. Men is vervolgens deze onvergelijkbare groepen gaan vergelijken op **effect**.

Het probleem met de verloren koppeling op indicatie laat zich vooral illustreren door de indicatie spierpijn. Op grond van 4 kwalitatief slechte onderzoeken met kleine populaties (n=20, 17, 25 en 16) blijkt reguliere geneeskunde niet effectief voor deze indicatie.^{18, 19, 20, 21} Homeopathie is eveneens niet effectief voor deze indicatie, maar hier zijn 4 grotere (n=50, 46, 57 en 400) en kwalitatief goede studies verricht.^{22, 23, 24, 25} Deze indicatie gaat nu een éézijdige rol spelen bij de negatieve eindconclusie bij de beoordeling van effect van grotere en betere studies, maar zorgt ook voor meer asymmetrie van de forest plot omdat de trials voor deze indicatie bij homeopathie hoger in de plot staan dan bij reguliere geneeskunde.

De selectie van goede homeopathie studies

In de homeopathie groep werden hierop 21 onderzoeken van 'goede kwaliteit' geselecteerd en in de reguliere groep 9 onderzoeken. In het artikel is niet geopenbaard welke onderzoeken op kwaliteit geselecteerd zijn, dat kwam later. In de meta-analysen van Kleijnen en van Linde vonden wij onder de beste onderzoeken meerdere die in deze meta-analyse niet werden opgenomen of niet als goed gekwalificeerd werden. Onder de door Shang als goed gekwalificeerde studies vonden we twee (Shang 21, 58) die door Linde minder goed gekwalificeerd werden.

Niet goed gekwalificeerd door Shang waren:

Study	quality	N	result
de Lange (27) ²⁶	Linde 100/100	170	+ (n.s.)
Reilly (76) ²⁷	Linde 100/93	144	+
Reilly (77) ²⁸	Linde 100/93	24	+
Hofmeyer (43) ²⁹	Linde 100/100	122	0
Ferley (35) ³⁰	Kleijnen 88	462	+
Arnal-Laserre (1986) ³¹	Kleijnen 80	93	+
Wiesenauer (1991) ³²	Linde 80/79	176	+
Freitas (1995) ³³	Linde 80/79	64	+ (n.s.)

Het gepoolde resultaat van de beste homeopathiestudies wordt dus negatief beïnvloed door selectiebias.

Subgroep vergelijking van grote goede onderzoeken

Een volgende stap van de auteurs was de vergelijking van hun selectie van goede grote onderzoeken. Het begrip ‘groot onderzoek’ was niet vooraf gedefinieerd. Shang koos voor regulier onderzoek een ondergrens van 146 proefpersonen en voor homeopathie een ondergrens van 98 proefpersonen. Er is geen plausible verklaring voor deze keuze; men zou een rond getal, zoals 100 of een percentiel of de mediane grootte wel kunnen verdedigen. De afkapwaarde van 98 was de meest ongunstige waarde voor homeopathie.

De onderzoekers baseren hun negatieve eindconclusie uitsluitend op een subanalyse van 8 homeopathie onderzoeken en 6 reguliere onderzoeken. Uit de inmiddels door de auteurs vrijgegeven informatie blijkt het om de volgende onderzoeken te gaan (referenties van Shang):

Homeopathie	Reguliere geneeskunde
46 Jacobs J. Diarree. J Altern Complement Med 2000; 6: 131–39. N=116	53 Kaplan MA. Diarree. Clin Pediatr 1999; 38: 579–91. N=256
55 Labrecque M. Voetwratten. Can Med Assoc J 1992; 146:1749–53. N=162	
71 Papp R. Behandeling van griep. Br Homeopath J 1998; 87: 69–76. N=334	72 Nicholson KG. Behandeling van griep. Lancet 2000; 355: 1845–50. N=319
80 Rottey E. Preventie van griep. Tijdschr Int Geneeskunde 1995; 11: 54–58. N=501	25 de Flora S. Behandeling van griep. Eur Respir J 1997; 10:1535–41. N=248
84 Schmidt JM. Gewichtsvermindering. Homeopathy 2002; 91: 197–206. N=208	23 Crowley T. Postoperatieve infectie. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 396–402. N=273
94 Vickers AJ. Spierpijn. Clin J Pain 1998; 14: 227–31. N=400	45 Horn J. Nimodipine bij CVA. Stroke 2001; 32: 461–65. N=454
96 Walach H. Chronische hoofdpijn. Cephalalgia 1997; 17: 119–26. N=98	
97 Weiser M. Sinusitis. Forsch Komplementärmed 1994; 1: 251–59. N=104	66 Möller C. Allergische conjunctivitis. Clin Exp Allergy 1994; 24:884–87. N=146

Deze vergelijking tussen homeopathie en regulier gaat mank vanwege onvoldoende matching. Drie reguliere onderzoeken zijn vergelijkbaar met twee homeopathie onderzoeken, maar op verschillende indicaties. In de homeopathiegroep zitten 8 onderzoeken bij 8 verschillende indicaties. De Cochrane Collaboration vindt een meta-analyse bij dergelijke heterogeniteit onverantwoord.³⁴ Bij kleine aantallen ontstaat een grote kans op type II fout (fout negatieve bevinding) door het toevoegen van onwerkzame **indicaties**. In de reguliere geneeskunde is de RCT de laatste stap in een reeks van experimenteel onderzoek, bij homeopathie is de RCT vaak het eerste experimentele onderzoek vanwege het ontbreken van een infrastructuur voor onderzoek. De kans op onwerkzame indicaties is daardoor groter. Voor spierpijn na belasting zijn 4 goede onderzoeken en deze indicatie is waarschijnlijk niet werkzaam. Juist deze indicatie (94 Vickers) heeft een grote invloed op het resultaat.

Het resultaat voor de 2 vergelijkbare onderzoeken voor homeopathie is significant positief. Het positieve resultaat wordt pas niet significant na twee ingrepen:

1. Het toevoegen van niet met regulier vergeleken en van waarschijnlijk onwerkzame indicaties.
2. De keuze van het afkappunt voor de kwalificatie ‘groot onderzoek’. Hierdoor komt het meest negatieve onderzoek (96 Walach) binnen de selectie.

Na deze ingrepen komen de auteurs tot een effect van homeopathie als methode met odds ratio (OR) 0,88 (0,65-1,19). We kunnen hier een vergelijking trekken met het secundair preventieve effect van

bètablokkers na myocard infarct, dat als een rode draad door het boek van Egger loopt. Na 12 trials werd pas duidelijk dat er een significant effect met OR 0,80 was op grond van dit cumulatief bewijs (niet geselecteerd op kwaliteit). Het beoordelen van het resultaat van bètablokkers na 8 onderzoeken zou een vals negatieve uitkomst gegeven hebben, zeker wanneer daar onderzoeken bij onwerkzame indicaties aan toegevoegd waren. Wanneer we bij Shang's homeopathiegroep het onderzoek van Vickers weglaten en, net als bij regulier, de 6 grootste onderzoeken selecteren krijgen we OR=0,73 (CI: 0,59 – 0,91, p=0,0051)

Publicatiebias en small study bias

Egger c.s. bekritisieren Linde e.a. omdat zij alleen voor publicatiebias gecorrigeerd hebben.¹² Zij stellen dat vertekening ook veroorzaakt kan worden door 'small study bias', waarbij de hypothese is dat kleine studies vaak methodologisch slechter zijn en daardoor een overdreven effect aantonen. Daarvoor is experimenteel bewijs (boek Egger, p. 91 e.v.).

De homeopathiegroep had in totaal 83 trials met n<100, de reguliere groep had 78 trials met n<100. Uit het artikel van Shang bleek al dat er in de homeopathie groep beduidend meer (21 van de 110) goede onderzoeken zaten dan in de reguliere groep (9 van de 110). Na het vrijgeven van de geheimgehouden gegevens blijkt dat het surplus aan goede onderzoeken bij homeopathie in de **kleine** onderzoeken zit. **Van de 83 kleiner homeopathie onderzoeken (n<100) zijn er 14 met goede kwaliteit. Van de 78 kleinere reguliere onderzoeken zijn er 2 goed (p=0.003, Fisher exact probability test).** Er is minder overschatting van het resultaat door slechte kleine studies dan bij de reguliere geneeskunde.

Extrapolatie

Shang heeft de gevonden resultaten geëxtrapoleerd op basis van de asymmetrie van de forest plots en concludeerde daarop dat homeopathie op placebo-effect moest berusten. Hiertegen zijn diverse bezwaren aan te voeren. In de eerste plaats waren de verschillen in scheefheid van beide plots niet significant en kunnen op toeval berusten. Dan is er de onvergelykbaarheid (publicatie bias, gevaarlijke therapieën) die we eerder hebben aangehaald. Door selectiebias zijn een aantal grotere positieve homeopathie onderzoeken verwijderd. Ook door verschillende onderzoeksgroottes bij hetzelfde resultaat (spierpijn) worden de beide plots verschillend scheefgetrokken. Beide plots tellen 16 onderzoeken met een OR>1, maar de homeopathie onderzoeken zitten hoger in de plot. Tenslotte blijkt dat de asymmetrie van de forest plot vooral bij reguliere geneeskunde veroorzaakt werd door slechte kwaliteit van kleine onderzoeken. Juist dit wilde Shang aantonen voor homeopathie. Op grond van de eigen hypothese van deze analyse is de asymmetrie van de forest plots van beide methoden niet vergelijkbaar en kan het resultaat niet geëxtrapoleerd worden.

Bedrog

Het artikel van Shang, en het publiceren daarvan, komt neer op lezersbedrog. De achtergehouden informatie is zo essentieel dat de eigenlijke uitkomst tegengesteld is aan de gepubliceerde uitkomst. De volgende conclusies konden pas gemaakt worden nadat de ontbrekende gegevens waren vrijgegeven:

1. De vergelijking tussen homeopathie en regulier was bij voorbaat niet zuiver omdat in de homeopathiegroep 15% van de trials niet gepubliceerd was en in de reguliere groep geen.
2. Kwaliteit wordt anders beoordeeld dan in vorige meta-analysen.
3. De vooraf gestelde hypothese dat slechte kleinere onderzoeken het positieve resultaat van homeopathie verklaren is gefalsifieerd (p=0,003).
4. Homeopathie werkt wanneer alleen onderzoeken van goede kwaliteit beoordeeld worden, OR=0,76 (95% CI 0,59 tot 0,99).
5. De eindconclusie was niet gebaseerd op een vergelijkende analyse; er was geen overeenkomst tussen de homeopathische en reguliere trials.
6. De subgroepanalyse waarop de conclusie gebaseerd was had niet gedaan mogen worden vanwege de heterogeniteit van de subgroep.
7. Afkapwaarden voor 'groter' onderzoek waren verschillend voor homeopathie (n=98) en voor reguliere geneeskunde (n=146). De voor homeopathie ongunstigste waarde is opgezocht.
8. De ontbrekende sensitiviteitsanalyse toonde aan dat de conclusie gebaseerd was op één indicatie waarvoor homeopathie niet werkt en het gekozen afkappunt voor groter onderzoek.
9. Minstens één grotere homeopathie studie met goede kwaliteit en positief resultaat was op dubieuze gronden uitgesloten.

10. Het positieve effect bij reguliere studies werd in belangrijke mate gesteund door sterk werkende, maar vanwege ernstige bijwerkingen niet toegestane medicaties.

Alles bij elkaar lijkt de negatieve eindconclusie gebaseerd op post-hoc analyse en een niet consequent toegepaste methodiek. De oorspronkelijke hypothese over kwaliteit was als enige verantwoord bij deze methodiek.

Conclusie

Het weglaten van essentiële informatie door Shang e.a. was geen toeval. De auteurs hebben een negatief resultaat voor homeopathie gecreëerd met verschillende valkuilen waarvoor de Cochrane Collaboration en Egger waarschuwen. Er was sprake van voorkennis, achterhouden van gegevens, weglaten van positieve onderzoeken, subjectieve kwaliteitsnormen, onvergelykbaarheid op grond van veiligheid, selectief insluiten van ongepubliceerde studies, heterogeniteit, ontbrekende sensitiviteitsanalyses, vergelijking zonder matching, selectie van kansarme indicaties en een post-hoc afkappunt voor grote onderzoekspopulaties.

Na publicatie van achtergehouden van gegevens blijkt dat bias door slechte kleine studies bij homeopathie minder is dan bij reguliere geneeskunde. Ondanks bewijs voor het tegendeel stellen Shang e.a. dat bias bij homeopathieonderzoek een grotere rol speelt dan bij reguliere geneeskunde.

De eindconclusie dat homeopathie een placebo-effect is (en de reguliere geneeskunde niet) blijkt niet te berusten op de beloofde opzet: een meta-analyse met matching van homeopathische studies met reguliere studies. Met de hier gevolgde procedure kan menige werkzame reguliere therapie onwerkzaam worden verklaard.

De enige toegestane conclusie (gezien de gevolgde methodiek) is dat de kwaliteit van homeopathie onderzoek beter is ($p=0,03$), met name bij kleinere onderzoeken ($p=0,003$).

De statistische analyses voor de herbeoordeling van de 21 goede kwaliteit homeopathie studies zijn gedaan door R. Lütke, statisticus van de Karl & Veronica Carstens Stiftung, Essen Duitsland.

Literatuur

¹ Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32

² Vandenbroucke JP. Homeopathy and “the growth of truth”. *Lancet* 2005;366:691-2

³ Kleijnen J, Knipschild P, Riet G ter. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; 302:316-23

⁴ Linde K e.a. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trial. *Lancet* 1997;350:834-43

⁵ Cucherat M, Haugh M, Gooch M, Boissel J. Evidence of clinical efficacy of homeopathy - A meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:27-33

⁶ Vandenbroucke JP. Medical journals and the shaping of medical knowledge. *Lancet* 1998;352:2001-6

⁷ Ingezonden reacties. *Lancet* 2005;366:2081-5

⁸ Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *J Clin Pharmacol*. 2002;54:577-82

⁹ Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 631–36.

¹⁰ Moher D, Ba' Pham, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352: 609–13

¹¹ Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. Second edition 2001. *BMJ books*. ISBN 0-7279-1488-X

¹² Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001;323:101-5

-
- ¹³ Wiesenauer M, Gaus W. Wirksamkeitsnachweis eines Homöopathikums bei chronischer Polyarthrit. Eine randomisierte Doppelblindstudie bei niedergelassenen Ärzten. *Aktuelle Rheumatologie* 1991;16:1-9
- ¹⁴ Grio R, Cellura A, Geranio R, Porpiglia M, Piacentino R. Efficacia clinica del tamoxifene nel trattamento della mastodynia premenstruale. *Min Ginecol* 1998;50:101-03
- ¹⁵ Louviere RL, Upton RT, Evaluation of Deladumone OB in the suppression of postpartum lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:641-42
- ¹⁶ Enzi G, Crepaldi G, Inelmen EM, Bruni R, Baggio B. Efficacy and safety of dexfenfluramine in obese patients: amulticenter study. *Clin Neuropharmacology* 1995;12:S173-78
- ¹⁷ Lacy PH, Dodd GD, Shannon DJ. A double blind, placebo controlled study of piroxicam in the management of acute musculoskeletal disorders. *Eur J Rheum Inflamm* 1984;7:95-104
- ¹⁸ Grossman JM, Arnold BL, Perrin DH, Kahler DM. Effect of ibuprofen use on delayed onset muscle soreness of the elbow flexors. *J Sport Rehabil* 1995;4:253-63
- ¹⁹ Paddon-Jones D, Keech A, Jenkins D. Short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation does not reduce symptoms of eccentric muscle damage. *Int J Sport Nutr Exercise Metab* 2001;11:443-50
- ²⁰ Semark A, Noakes TD, StClair G, Lambert MI. The effect of a prophylactic dose of flurbiprofen on muscle soreness and sprinting performance in trained subjects. *J Sports Sci* 1999;17:197-203
- ²¹ Thompson D, Williams C, McGregor SJ et al. Prolonged vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Int J Sport Nutr Exercise Metab* 2001;11:466-81
- ²² Jawara N, Lewith GT, Vickers, Aj, Mullee MA, Smith C: Homeopathic Arnica and Rhus toxicodendron for delayed onset muscle soreness - A pilot for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Brit Hom J* 1997;86(1):10-15
- ²³ Tveiten D, Brusset S, Borchgrevink CF, Norseth J: Effects of the homeopathic remedy Arnica D30 on marathon runners: A randomized, double-blind study during the 1995 Oslo Marathon. *Complement Ther Med* 1998;6(2):71-74
- ²⁴ Vickers AJ, Fisher P, Smith C, Wyllie SE, Lewith GT: Homeopathy for delayed onset muscle soreness - A randomised double blind placebo controlled trial. *Brit J Sports Med* 1997;31:304-307
- ²⁵ Vickers AJ, Fisher P, Wyllie SE, Rees R: Homeopathic Arnica 30X Is Ineffective for Muscle Soreness After Long-Distance Running - A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 1998;14(3):227-231
- ²⁶ Lange-de Klerk ESM de. Effects of homeopathic medicines on children with recurrent upper respiratory tract infections. (diss.) Amsterdam 1993
- ²⁷ Reilly D., e.a.; Is evidence for homeopathy reproducible? *The Lancet* 1994;344:1601-6
- ²⁸ Reilly D.T., e.a.. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hay fever as model. *Lancet*, 1986:881-6.
- ²⁹ Hofmeyr GJ, Picconi V, Blauhof P. Postpartum homeopathic Arnica montana: a potency-finding pilot study. *Br J Clin Pract* 1990;44: 619-21.
- ³⁰ Ferley JP, Zmirou D, d'Adhemar D, Balducci F. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 329-35.
- ³¹ Arnal-Lasserre MN. Préparation à l' accouchement par homéopathie : Experimentation en double insu versus placebo. Académie de Paris. Université René Descartes. 1986
- ³² Wiesenauer M, Gaus W. Wirksamkeitsnachweis eines Homöopathikums bei chronischer Polyarthrit. Eine randomisierte Doppelblindstudie bei niedergelassenen Ärzten. *Aktuelle Rheumatologie* 16:1-9, 1991
- ³³ Freitas LAS, Goldstein E, Sanna OM. The indirect doctor-patient relationship and the homeopathic treatment of child's asthma. *Rev Homeopatia* 1995; 60: 26-31
- ³⁴ Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 4.2.4 [updated March 2005] ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005.