

## **Als homeopathie niet werkt, werken reguliere geneesmiddelen dan wel?**

Sinds enkele tientallen jaren streven we naar wetenschappelijk bewezen geneeskunde, Evidence Based Medicine (EBM). Dit ideaal is voor 75% van de geneeskunde nog niet bereikt. EBM bestaat uit gradaties, een van de laagste gradaties is 'gebruikelijke zorg', waarmee bedoeld wordt 'onder beroepsgenoten gebruikelijk', niet 'onder patiënten gebruikelijk'. De hoogste vorm van bewijs is het dubbelblind bewijs (Randomised Clinical Trial, RCT), waarbij een behandeling vergeleken wordt met een placebo. En dan bij voorkeur een meta-analyse van minstens twee RCTs. Begrijpen hoe iets werkt maakt geen deel uit van de EBM vereisten; van veel behandelingen is het werkingsmechanisme niet bekend en een bekend werkingsmechanisme is geen garantie voor effectiviteit.

We begrijpen nog niet hoe homeopathie werkt en voor sommigen is dat voldoende om overtuigd te zijn dat het niet kan werken. Toch wordt door de overheid en reguliere beroepsorganisaties geëist dat er bewijs met RCT geleverd wordt. Dergelijk bewijs is er voor homeopathie en bestaat uit meer dan honderd RCTs. De interpretatie van dit bewijs blijkt alle kanten uit te kunnen. Sommigen zeggen dat RCTs bewijzen dat homeopathie niet werkt, anderen zeggen dat het bewijs voor homeopathie niet onderdoet voor regulier bewijs. Wat is hier aan de hand?

In 1991 stelde Kleijnen (BMJ) dat een reguliere methode met dergelijk bewijs erkend zou worden. In 1998 daagde de epidemioloog Vandenbroucke in de jubileumlezing van the Lancet zijn gehoor uit om een grafische voorstelling (plot) van het bewijs voor ieders favoriete geneeskundige methode te maken. Men zou geen verschil zien met de plot voor homeopathisch bewijs. In 2005 verscheen in the Lancet (Shang, Egger e.a.) een vergelijking van een plot van 110 homeopathie onderzoeken met een plot van 110 vergelijkbare reguliere onderzoeken. En er was inderdaad geen verschil, bij beide methoden zien we evenveel studies die vóór de methode pleiten.

Moeten we nu de conclusie trekken dat als homeopathie niet werkt, reguliere medicijnen ook niet werken? Dat hoeft (nog) niet, want mogelijk is er vertekening door weglaten van ongepubliceerde RCTs in één van beide plots. Ongepubliceerde RCTs zijn gemiddeld veel minder positief dan gepubliceerde. Dus bij gelijke plots kan de ene methode wel werken en de andere niet. Dat verschil is er inderdaad bij deze vergelijking tussen homeopathie en regulier. Echter ... bij de reguliere plot waren er geen ongepubliceerde trials, bij homeopathie 16 ongepubliceerde trials. Gezien de combinatie van deze plots met het verschil in ongepubliceerde trials is het mogelijk dat homeopathie wel werkt en reguliere geneeskunde niet.

Er is nog een uitweg om gelijke plots te zien bij een verschil in effectiviteit. De onderzoeksleider van de Lancetanalyse in 2005, Egger, stelde in 2001 (BMJ) dat verschil in kwaliteit van onderzoek hiervoor verantwoordelijk kan zijn. Kwalitatief slecht onderzoek overdrijft het effect van een behandeling. In de vergelijkende analyse van 2005 is dus vooral een vergelijking van kwaliteit gemaakt. En wat bleek? Bij homeopathie zien we 21 (19%) goede onderzoeken, bij reguliere geneeskunde 9 (8%) goede onderzoeken.

We beschikken nu over een vergelijking van twee geneeskundige methodes op het hoogst haalbare wetenschappelijk niveau. De plots zijn vergelijkbaar, de vertekening door ongepubliceerde trials en slechte kwaliteit is bij één van beide methodes minder.

Als we niet wisten waarover deze vergelijking ging zouden we zeggen: de minst vertekende methode werkt beter dan de andere. In dit geval is homeopathie de minst vertekende methode.

In werkelijkheid was de conclusie van de analyse in 2005 anders: zwak bewijs voor homeopathie en sterk bewijs voor reguliere geneeskunde. Hoe kan dit? De auteurs baseerden deze conclusie op een selectie van 8 uit 110 homeopathie onderzoeken en 6 uit 110 reguliere onderzoeken, maar weigerden te vermelden welke onderzoeken zij geselecteerd hadden. De begeleidingscommissie voor dit onderzoek maakt 4 maanden voor publicatie melding van deze weigering en verzoeken om deze informatie werden na publicatie evenmin gehonoreerd. Pas 4 maanden na publicatie werd deze informatie vrijgegeven. Toen bleek dat hier geen sprake was van een vergelijking tussen homeopathie en regulier; slechts 3 van de 8 homeopathie onderzoeken waren vergelijkbaar met reguliere onderzoeken. De 8 homeopathie onderzoeken betroffen 8 verschillende indicaties. Eén van deze indicaties was 'spierstijfheid na marathon'. Marathonlopers zijn zeer gezond en het is de vraag of enige vorm van geneeskunde iets uit kan richten bij een gezonde fysiologische reactie van het lichaam. Ook de reguliere trials lieten bij deze indicatie geen effectiviteit zien, maar deze waren niet in de vergelijking opgenomen. Homeopathie zonder deze indicatie was statistisch significant effectief.

Met het maken van selecties van onderzoeken kan ieder gewenst resultaat aangetoond worden, dat heet cherry-picking en dat geldt voor iedere geneeskundige methode. Blijft staan dat het bewijs voor homeopathie in een directe vergelijking niet onderdoet voor regulier bewijs, ondanks minder vertekening. Hoeveel blijft er over van de 25% van de reguliere geneeskunde die Evidence Based Medicine genoemd mag worden wanneer we de criteria aanscherpen tot honderd trials met minder vertekening? En dan hebben we het nog niet over veiligheid gehad.

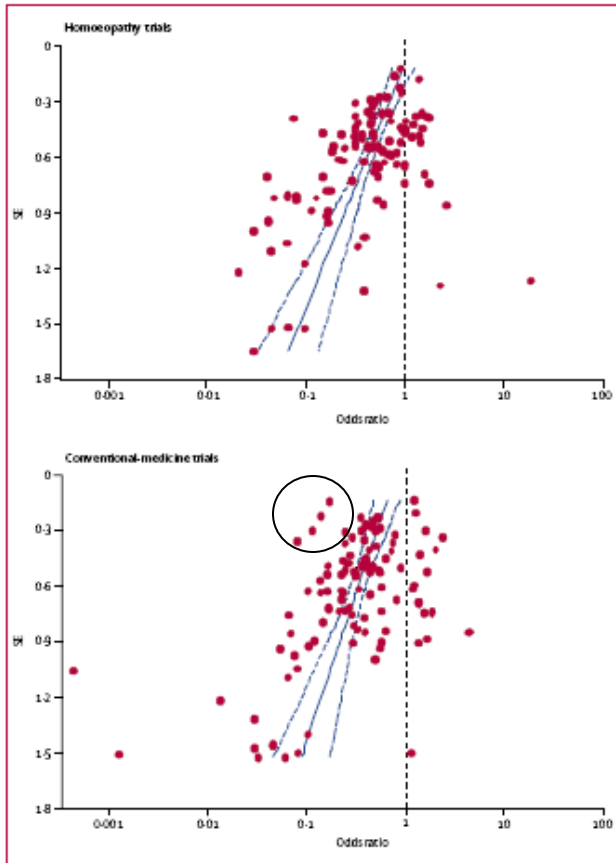
Lex Rutten, arts

#### Literatuur

- Raad voor de Volksgezondheid & Zorg. Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid. Signalering ethiek en gezondheid 2007/4. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2007
- Kleijnen J, Knipschild P, Riet G ter. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; 302:316-23
- Vandenbroucke JP. Medical journals and the shaping of medical knowledge. *Lancet* 1998;352:2001-6
- 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;366:726-732
- Sterne JAC, Egger M, Davey Smith G. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001;323:101-105
- Lüdtke R, Rutten AL. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:1197-1204.
- Rutten ALB, Stolper CF. The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data. *Homeopathy* 2008;97:169-177

## Toelichting

In 2005 verscheen de eerste en tot nu toe enige vergelijkende meta-analyse die 110 homeopathische Randomised Clinical Trials (RCTs) vergeleek met RCTs van reguliere geneeskunde op dezelfde indicaties. De plot van beide methoden is weergegeven in de volgende afbeelding, waarbij de bovenste plot homeopathie, de onderste reguliere geneeskunde vertegenwoordigt.



Er zijn geen significante verschillen tussen beide plots, ook niet in asymmetrie. Hierbij willen wij nog de volgende kanttekeningen plaatsen:

1. In de set homeopathie trials waren 16 ongepubliceerde trials, in de reguliere set geen.
2. In de set homeopathie trials waren 21 van goede kwaliteit, in de reguliere set 9.
3. Er was geen rekening gehouden met veiligheid. Bij de omcirkelde 4 reguliere trials uiterst linksboven bevinden zich 3 trials voor behandelingen die wegens ernstige bijwerkingen teruggetrokken zijn.
4. In het linker boven kwadrant van de homeopathieplot ontbreken 3 trials die deze plot minder asymmetrisch zouden maken. Deze trials werden geschrapt omdat er geen vergelijkbare reguliere trials zouden zijn. Dat is voor één van deze, een trial bij reuma, moeilijk voor te stellen.

De conclusie van deze meta-analyse was desondanks: "... *there was weak evidence for a specific effect of homeopathic remedies, but strong evidence for specific effect of conventional medicines*".

Deze conclusie was echter gebaseerd op een selectie van 8 uit 110 homeopathie trials vergeleken met 6 uit 110 reguliere trials. Deze selectie was niet gespecificeerd, ondanks verzoeken van de begeleidingscommissie minstens vier maanden voor publicatie en verzoeken om informatie in de eerste drie maanden na publicatie. Vier maanden na publicatie werd deze informatie pas vrijgegeven en toen bleek dat beide subgroepen niet vergelijkbaar waren: Slechts drie van de acht homeopathie studies werden vergeleken met reguliere studies.

<b>Indicatie</b>	<b>Homeopathie</b>	<b>reguliere geneeskunde</b>
Diarrhoea	Jacobs. <b>N=116</b>	Kaplan. <b>N=256</b>
Treatment of influenza	Papp. <b>N=334</b>	Nicholson. <b>N=319</b> de Flora. <b>N=248</b>
Prevention of influenza	Rottey. <b>N=501</b>	
Plantar warts	Labrecque. <b>N=162</b>	
Weight loss.	Schmidt. <b>N=208</b>	
Muscle soreness	Vickers. <b>N=400</b>	
Headaches.	Walach. <b>N=98</b>	
Sinusitis	Weiser. <b>N=104</b>	
Stroke (venous)		Horn. <b>N=454</b>
Post operative infection		Crowley. <b>N=273</b>
Pollinosis		Möller. <b>N=146</b>

**N=onderzoeksgrootte**

Wij constateren dat de negatieve conclusie van de auteurs niet terecht is op grond van de onvergelykbaarheid. Deze conclusie had door de redactie van the Lancet niet geaccepteerd mogen worden wegens het niet voldoen aan de (door the Lancet geaccepteerde) QUOROM richtlijnen die stellen dat alle gegevens die noodzakelijk zijn om de conclusie te reproduceren verschaft moeten worden.

De oorspronkelijke hypothese van de auteurs was dat de kwaliteit van homeopathie onderzoek lager zou zijn dan van regulier onderzoek; het tegendeel bleek waar. Het is uiteraard mogelijk om subgroepen te vinden in dit totaal waarbij homeopathie niet effectief is. Gezien de gelijkenis van beide plots is dit ook bij reguliere trials te verwachten.