

## Homeopathie is voer voor filosofen

Lex Rutten, homeopathisch arts, oud huisarts

Het onderwerp 'homeopathie' is één van de meest interessante wetenschapsfilosofische uitdagingen van dit moment. Hoe het kan werken begrijpen we niet, want homeopathische geneesmiddelen worden stapsgewijs verdund totdat er geen molecule meer aanwezig kan zijn. Toch wordt de methode wereldwijd door miljoenen patiënten en honderdduizenden regulier opgeleide artsen toegepast. Enkele decennia geleden leek het probleem simpel: enkele dubbelblind vergelijkingen met een placebo (RCT, randomised controlled trial) moesten in staat zijn het ongelijk van gebruikers en voorschrijvers aan te tonen. Inmiddels zijn er meer dan 100 dubbelblind vergelijkingen met placebo gepubliceerd in peer reviewed wetenschappelijke tijdschriften. Ruim de helft liet geen statistisch significant bewijs vóór of tegen homeopathie zien, maar ruim 40% toonde een significant bewijs vóór en slechts 5% tegen homeopathie. Dit resultaat verschilt niet van reguliere RCTs. Toch is er nog geen wetenschappelijke erkenning, wel een discussie over het bewijs. De volgende vragen komen op: welk bewijs is nodig voor wetenschappelijke erkenning, hoe bruikbaar is de RCT, welke rol spelen plausibiliteit en oordeel van gebruikers en voorschrijvers, is homeopathie overbodig en hoe nu verder?

Waarom ben ik, in 1978 als regulier huisarts begonnen, in 1979 geïnteresseerd geraakt in homeopathie? In de eerste plaats wilde ik minder antibiotica voorschrijven, we wisten toen al dat deze zinloos waren bij keelontstekingen en middenoorontstekingen en de dreiging van resistentie was toen al bekend. Niets voorschrijven bij deze aandoeningen werd mij door patiënten niet in dank afgenomen en een aantal koos een andere huisarts. In mijn jonge praktijk waren veel kinderen met recidiverende oorontstekingen. De moeders gingen zelf op zoek, vonden de oplossing bij homeopathie en vertelden mij dat. Omdat de homeopathische behandelaar geen arts was en achter in de winkel van de drogist praktijk hield besloot ik zelf homeopathie voor te gaan schrijven.

Homeopathie voorschrijven bleek enerzijds moeilijker dan gedacht, anderzijds reproduceerbaar. Wanneer je een kind met middenoorontsteking homeopathisch chamomilla geeft werkt dat soms, maar vaker niet. De succeskans wordt een stuk groter wanneer het kind rustig is op de arm van de moeder en begint te krijsen als het wordt neergelegd. Dit soort kennis staat in boeken die wereldwijd gebruikt worden. Wanneer ik mijn collega's aanraade om dit ook eens te proberen om zo een deel van hun patiëntjes zonder antibiotica te helpen werd hier afwijzend op gereageerd. Men wist zeker dat homeopathie niet werkt "Omdat er niets in zit". Inderdaad kan homeopathie niet werken als reguliere geneesmiddelen, omdat daar de moleculen van het geneesmiddel het effect teweegbrengen. Natuurlijk heb ik ook gearzeld om een onbegrepen methode te proberen, maar opvallende resultaten bij patiënten die voorheen geen baat hadden bij reguliere geneesmiddelen trokken mij over de streep. Kan een placebo of het uitgebreide consult zoveel doen? Daar is niets mis mee zolang de behandelaar de grenzen van de methode kent en een noodzakelijke andere behandeling niet wordt nagelaten.

Natuurlijk is de vraag om dubbelblind (RCT) bewijs terecht. De Gezondheidsraad gaf in 1993, na 10 jaar discussie, in een uitvoerig rapport de aanbeveling dat een alternatieve methode erkend moet worden na 'herhaald bewijs'.<sup>1</sup> Wij vroegen toen om een specificatie van 'herhaald': welke reguliere methode was op grond van hoeveel bewijs erkend? Wij hebben toen en later nooit antwoord op deze vraag gekregen. Er is kennelijk geen referentie voor erkenning op wetenschappelijk bewijs.

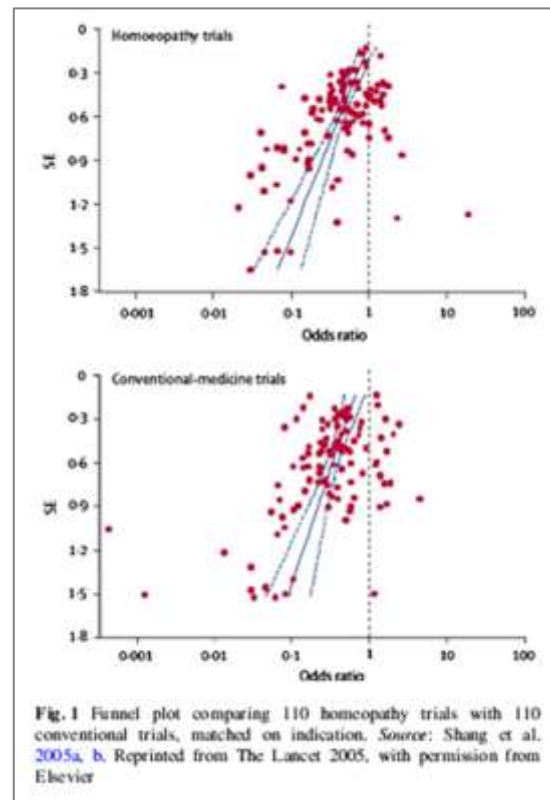
Inmiddels zijn verschillende analyses van RCTs met homeopathie gepasseerd. Kleijnen e.a. (1991) concludeerden dat “een reguliere methode met dergelijk bewijs erkend zou worden”.<sup>2</sup> Linde e.a. (1997) concludeerden dat het effect niet alleen op placebo kon berusten.<sup>3</sup> In 1998 (jubileumlezing Lancet) en in 1999 (Gezondheidsraadlezing) liet Vandenbroucke een plot van de RCTs met homeopathie zien en daagde zijn gehoor uit deze te vergelijken met een plot van ieders favoriete methode, waarvan men zeker wist dat die werkt.<sup>4</sup> Vandenbroucke verwachtte dat men geen verschil zou zien.

De meest interessante analyse, de enige vergelijking tussen homeopathie en regulier, is die onder leiding van Egger, een verklaard tegenstander van homeopathie (Shang/Egger 2005).<sup>5</sup> Dit was een vergelijking tussen 110 homeopathische en 110 reguliere RCTs. In 2001 stelde Egger dat weliswaar de meeste onderzoeken een positief resultaat voor homeopathie lieten zien, maar dat het resultaat vertekend kon zijn door kwaliteitsbias.<sup>6</sup> Met name slechte kleine onderzoeken geven een te positief resultaat. Dit was het uitgangspunt van de vergelijkende analyse in 2005.

De conclusie van de auteurs was “zwak bewijs voor homeopathie, sterk bewijs voor reguliere geneeskunde” [odds ratio homeopathie 0,88 (95% confidence interval 0,65-1,19), regulier 0,58 (0,39-0,85)]. Deze conclusie werd door de redactie van de Lancet uitvergroot naar “The end of homeopathy”, een berucht misbruik van statistiek: een verschil in significantie is nog geen significant verschil.<sup>7</sup> Verder was deze conclusie gebaseerd op een geheime selectie van 8 homeopathische en 6 reguliere trials. Zo’n geheime selectie is niet toegestaan en natuurlijk verdacht. Uiteindelijk bleken deze selecties onvergelijkbaar en dubieus.<sup>8</sup> Kijken we naar het wel vergelijkbare totaalbeeld dan werkt bij de meeste onderzoeken homeopathie beter dan placebo, hetzelfde als bij reguliere geneeskunde. In beide plots zien we 16 stippen rechts van de lijn die eenzelfde effect van echt middel en placebo aanduidt. Bij een zuiver placebo-effect zou de helft van de stippen rechts van deze lijn moeten staan.

Dit onderzoek was opgezet als een vergelijking van kwaliteit. De kwaliteit van homeopathische onderzoeken was beter en dat ontcrachtte de uitgangshypothese dat het effect van homeopathie verklaard kan worden door slechte kleine onderzoeken. Bij de homeopathie onderzoeken waren 21 goed, bij reguliere geneeskunde slechts 9. En homeopathie had 13 goede kleinere onderzoeken tegen reguliere geneeskunde 3. Verder bestond de reguliere plot uitsluitend uit gepubliceerde studies, terwijl de homeopathie plot 16 ongepubliceerde studies bevatte. Publicatie bias is een andere bron van overdreven effect.

Wanneer we de enige vergelijking tussen homeopathie en reguliere farmacie bekijken zien we weinig verschil. Een latere review van reviews (NHMRC 2015) concludeert desondanks dat er onvoldoende bewijs voor homeopathie is om deze “bij enige indicatie te overwegen”.<sup>9</sup> Dit zou dan onder andere gelden voor luchtweginfecties. De specificatie van trials (Optum 2014)<sup>10</sup> laat zien dat de conclusie t.a.v. luchtweginfecties is gebaseerd op 3 trials terwijl de analyse van 2005 “een sterk effect van



homeopathie bij acute bovenste luchtweginfecties, zonder duidelijke tekenen van bias” vond op basis van 8 trials. Een duidelijk bewijs van selectiviteit.

Kritiek op bewijs is niet exclusief voor alternatieve geneeskunde, regulier bewijs wordt eveneens betwijfeld,<sup>11,12</sup> maar bij homeopathie is de kwaliteit van het bewijs niet meer in het geding. Rosendaal en Bouter stellen in 2002: *“Hoe methodologisch vlekkeloos onderzoek tot onjuiste resultaten kan leiden, laten bijvoorbeeld studies naar het effect van homeopathie fraai zien. Een meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken, zorgvuldig geselecteerd op basis van de hoogste methodologische standaarden, liet een significant gunstig effect van homeopathische behandeling zien”*. Vervolgens: *“Het is naar onze mening onjuist te concluderen dat homeopathie werkt, ongeacht het hoge niveau van bewijs, aangezien het uitgangspunt onjuist is: er kán namelijk geen effect zijn van homeopathische geneesmiddelen”*. Vandenbroucke (1999) zegt iets vergelijkbaars: *“Je kan niet simpelweg stellen: er is een RCT, er is type A evidence, dus moeten we die volgen. Want dat leidt regelrecht tot de acceptatie van homeopathie. Aanvaarden dat een oneindige verdunning werkzaam is, leidt tot het verwerpen van een heel bouwwerk van chemisch en fysisch inzicht waarop meer berust dan alleen geneeskunde”*. Het gaat dus niet meer om epidemiologisch bewijs, maar om plausibiliteit.

Met name de gebruiker van homeopathie zit nu met een probleem. Toen de Gezondheidsraad rond 1983 aan de voorbereidingen van het advies over alternatieve geneeswijzen begon waren met name de tegenstanders het erover eens dat er dubbelblind bewijs moest komen. Mogelijk heeft de Gezondheidsraad onvoldoende nagedacht over de consequenties van een positieve uitkomst en kennelijk is er geen ervaring met het erkennen van reguliere methoden op grond van epidemiologisch bewijs. Post-hoc komen er zowel ontkenningen van het bewijs (Shang/Egger, NHMRC), als verklaringen voor het niet accepteren van het bewijs. Shang/Egger ontkennen het bewijs door selectie en misleiding toe te passen, de NHMRC door selectie van onderzoeken. Rosendaal en Bouter verklaren het niet accepteren met het theorema van Bayes (posterior odds = likelihood ratio maal prior odds); een erg onwaarschijnlijk gegeven wordt slechts minder onwaarschijnlijk door één nieuwe observatie. Hierover is discussie mogelijk,<sup>13</sup> bijvoorbeeld over de subjectiviteit van priorkansen en het principe van stapsgewijs bijstellen van priorkansen bij ieder nieuw bewijs.

Hoe je het ook bekijkt, homeopathie is minder onwaarschijnlijk geworden met het best mogelijke epidemiologisch bewijs, zoals dat enkele decennia geleden gevraagd werd. Het is niet langer mogelijk om homeopathie te scharen onder de geneesmethoden waarvoor geen bewijs is. Post hoc wordt teruggegrepen op het oude argument van plausibiliteit. Er is geen plan B, wat te doen als bewijs voor homeopathie positief uitpakt, nu het advies van acceptatie op grond van ‘herhaald bewijs’ geen effect heeft.

Hoe onwaarschijnlijk is homeopathie nu eigenlijk? Hierboven werd gesteld dat het niet kán werken. Dat is een onnauwkeurige uitspraak: het kan niet werken als reguliere farmacie wanneer er geen molecule van de oorspronkelijke stof aanwezig is. De vraag moet dus eigenlijk zijn: is een ander werkingsmechanisme dan reguliere farmacie mogelijk? De bovengenoemde uitspraken suggereren dat een ander werkingsmechanisme dan reguliere farmacie onmogelijk is in het licht van de tot nu toe opgebouwde natuurwetenschappelijke kennis. Kortom, er is een paradigma probleem, maar lijkt dit argument niet sterk op het bezwaar vroeger tegen het Copernicaans wereldbeeld: *“De aarde kan niet in één dag om zijn as draaien vanwege de tegenwind die dit moet veroorzaken”*? De directe chemische interactie tussen geneesmiddel en organisme is niet het enige model dat onderlinge invloeden verklaart. Andere modellen, zoals kwantummechanica, zijn minder onwaarschijnlijk als verklaring voor een effect van een combinatie van schudden en ‘oneindige verdunningen’.

Kwantummechanica leek aanvankelijk het 'bouwwerk' van bestaande kennis omver te werpen, maar bleek uiteindelijk een aanvulling. Fundamenteel onderzoek (<http://www.carstens-stiftung.de/hombrex/>) in meer dan 2200 studies lijkt aan te tonen dat het schudproces, essentieel bij het bereiden van een homeopatisch middel, een verschil maakt. Dit onderzoek is tot nu toe niet in de discussie betrokken. Kunnen we hier niet hetzelfde interpretatieprobleem verwachten als bij epidemiologisch bewijs?

Gebruikers en voorschrijvers van homeopathie worden als dwazen afgeschilderd, dat is kiezen voor het argumentum ad hominem en in een wetenschappelijke discussie ongewenst. Slechts weinig patiënten kiezen in eerste instantie voor homeopathie, de meesten hebben daarvoor reeds jaren reguliere geneeskunde toegepast met onvoldoende resultaat.<sup>14,15</sup> Zij ervaren langdurige verbetering van hun chronische klachten met homeopathie.<sup>16</sup> We zien een eenzijdig negeren van het oordeel van gebruikers en voorschrijvers in deze discussie. Voor het beoordelen van alle geneeskunde is deskundigheid vereist. Een groot deel van het regulier handelen is ook gebaseerd op expert opinie. De discussie sturen met bedrog, zoals Shang/Egger, of selectie van trials, zoals NHMRC, leidt niet tot meer reflectie over interpretatie van bewijs zoals Vandenbroucke en de Craen voorstellen.<sup>17</sup>

Het is weinig zinvol om de discussie over homeopathie nu te beëindigen met uitspraken of het wel of niet werkt. De arts-filosoof Wiersma stelt: *"Alles wijst erop dat noch het fysiologisch experiment, noch statistische methoden als clinical trials zich kunnen doen gelden als de superieure motor van de ontwikkeling van geneeskundige kennis"*. Als belangrijk nieuw probleem dient zich resistentie voor antibiotica aan. Het O'Neill rapport schat dat antibioticaresistentie in 2050 met 10 miljoen doden wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak wordt.<sup>19</sup> Huisartsen die ook verstand hebben van homeopathie schrijven beduidend minder antibiotica voor.<sup>20</sup>

Nu het advies van de Gezondheidsraad van 1993 voor sommige alternatieve methoden achterhaald is moet er een plan B komen: hoe gaan we om met een paradigmaprobleem in de geneeskunde? Hebben gebruikers van geneeskunde die niet past in het heersend paradigma evenveel recht op een voor hen effectieve, veilige en deskundige behandeling? Wie heeft het recht om te oordelen over alternatieve geneeskunde zonder daar verstand van of ervaring mee te hebben? Is dit niet te vergelijken met een oordeel over het Copernicaanse wereldbeeld zonder bereidheid zelf waarnemingen te doen? De Gezondheidsraad heeft kennelijk onvoldoende rekening gehouden met het paradigmaprobleem, dit lijkt een interessante kluit voor filosofen.

#### Literatuur

1. Gezondheidsraad. *Alternatieve Behandelwijzen En Wetenschappelijk Onderzoek*. 's-Gravenhage; 1993.
2. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homoeopathy. *BMJ*. 1991;302(6772):316-323. doi:10.1136/bmj.302.6772.316.
3. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997;350(9081):834-843. doi:10.1016/S0140-6736(97)02293-9.
4. Vandenbroucke J. Medical journals and the shaping of medical knowledge\*. *Lancet*. 1998;352:2001-2006. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Medical+journals+and+the>

- +shaping+of+medical+knowledge#0. Accessed December 12, 2014.
5. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366(9487):726-732. doi:10.1016/S0140-6736(05)67177-2.
  6. Sterne J a, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001;323(7304):101-105. doi:10.1136/bmj.323.7304.101.
  7. Reinhart A. *Statistics Done Wrong*. first. San Francisco: No Starch Press, In; 2015.
  8. Lüdtke R, Rutten ALB. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(12):1197-1204. doi:10.1016/j.jclinepi.2008.06.015.
  9. Council NH and MR. *NHMRC INFORMATION PAPER Evidence on the Effectiveness of Homeopathy for Treating Health Conditions*. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2015.
  10. Optum. Effectiveness of homeopathy for clinical conditions: Evaluation of the evidence. 2014;(October):1-301.
  11. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2(8):e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124.
  12. Ioannidis JPA. Why Most Clinical Research Is Not Useful. *PLoS Med*. 2016;13(6):1-10. doi:10.1371/journal.pmed.1002049.
  13. Rutten L, Mathie RT, Fisher P, Goossens M, van Wassenhoven M. Plausibility and evidence: the case of homeopathy. *Med Health Care Philos*. 2013;16(3):525-532. doi:10.1007/s11019-012-9413-9.
  14. Jong MC, van de Vijver L, Busch M, Fritsma J, Seldenrijk R. Integration of complementary and alternative medicine in primary care: what do patients want? *Patient Educ Couns*. 2012;89(3):417-422. doi:10.1016/j.pec.2012.08.013.
  15. van Wassenhoven, M;Goossens, M; Anelli, M;Sermeus, G;Kupers, P;Morgado, C;Martin, E;Bezerra M. Homeopathy and health related Quality of Life: a survey in six European countries. *Homeopathy*. 2014;103(4):250-256. doi:10.1016/j.homp.2014.08.005.
  16. Witt CM, Lüdtke R, Mengler N, Willich SN. How healthy are chronically ill patients after eight years of homeopathic treatment?--Results from a long term observational study. *BMC Public Health*. 2008;8:413. doi:10.1186/1471-2458-8-413.
  17. Vandenbroucke, Jan P. de CJ, Vandenbroucke JP, de Craen AJ. Alternative medicine: a "mirror image" for scientific reasoning. *Ann Intern Med*. 2001;135(7):507-513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578154>. Accessed December 12, 2014.
  18. Smulders Y. Evidence based: to be or not to be? *Neth J Med*. 2011;69(2):53-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411839>. Accessed December 15, 2014.
  19. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill. *Antimicrobial Resistance : Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations.*; 2014.
  20. Grimaldi-Bensouda L, Bégaud B, Rossignol M, et al. Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One*.

2014;9(3):e89990. doi:10.1371/journal.pone.0089990.