

Macht en waarheid

Lex Rutten, arts

Januari 2020

Samenvatting

Na de aanvankelijke conclusie van reviews dat het bewijs voor homeopathie niet onder doet voor regulier bewijs groeit de laatste jaren de tegenstand, met name van organisaties die gelden als autoriteiten in de medische wetenschap. Zij identificeren hun autoriteit met onpartijdigheid. De filosoof Kuhn stelde dat de juist onpartijdigheid van autoriteiten in het geding komt wanneer het paradigma waarop hun autoriteit berust bedreigd wordt. Het bewijs voor homeopathie wordt nu op eenzijdig en post-hoc vastgestelde criteria op 'betrouwbaarheid' beoordeeld. De interpretatie dat 'onvoldoende betrouwbaar bewijs' de placebo hypothese bevestigt is onwetenschappelijk. Homeopathische artsen dienen hun eigen wetenschappelijke sterktes en zwakheden te kennen en hiernaar te handelen. Dit moet een toegankelijker en reproduceerbare homeopathische behandeling opleveren, die door iedere arts kan worden toegepast wanneer reguliere geneeskunde faalt.

Trefwoorden: Kuhn; Popper; Bayes; homeopathie

Inleiding

In 2017 kwam de European Academies' Science Advisory Council (EASAC) met een 'vernietigend' rapport over homeopathie dat ook door de Nederlandse Koninklijke Academie van Wetenschappen (KNAW) onderschreven wordt.¹ De acceptatie van dit rapport en de wereldwijde aanvallen op homeopathie van de laatste jaren, recent nog door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) roepen de vraag op of macht waarheid garandeert. De EASAC verwoordt dit door te stellen: *"The analysis and conclusions are based on the excellent science-based assessments already published by authoritative and impartial bodies"*, zie bijlage.

De samenvatting van het EASAC rapport berust op conclusies van de genoemde medische autoriteiten:

- Het werkingsmechanisme is niet plausibel en strijdig met gevestigde wetenschappelijke opvattingen
- Er zijn geen ziektes bekend waarvoor robuust reproduceerbaar bewijs is
- Homeopathie kan patiënten aanzienlijke schade toebrengen door uitstel van bewezen gezondheidszorg

Dit lezende vraag je je af of de onderliggende documenten wel kritisch bestudeerd zijn zoals je van een academie voor wetenschap verwacht. Over plausibiliteit stelde de Evidence-Based Medicine Working Group (EBMWG) in 1992: *"Evidence-based medicine de-emphasizes intuition, unsystematic clinical experience, and pathophysiologic rationale as sufficient grounds for clinical decision making and stresses the examination of evidence from clinical research"*. Evidence based medicine (EBM) had dus juist tot doel plausibiliteit te overstijgen omdat dit in de praktijk duidelijk niet voldeed.

De claim van geen bewijs is een letterlijk citaat van de Australische National Health and Medical Research Council (NHMRC) uit 2015.² Deze conclusie is echter in 2019 herroepen. De CEO van de NHMRC, Anne Kelso, stelt nu dat dit rapport “did not conclude that homeopathy was ineffective”.³

Een wetenschappelijke onderbouwing van de onveiligheid van homeopathie is niet te vinden. De ervaring van homeopathische artsen en de literatuur leert het tegenovergestelde: de meeste patiënten gebruiken homeopathie pas nadat reguliere geneesmiddelen gefaald hebben - volgens Witt 79% na gemiddeld 8,8 jaar⁴ - of wanneer er geen reguliere behandeling is of deze teveel nadelen heeft. Posadzky en Ernst vonden in de wereldliteratuur over 34 jaar vier slecht gedocumenteerde sterfgevallen na ‘homeopathie’ (bijvoorbeeld verward met fytotherapie) en 16 gevallen van ernstige verwaarlozing.⁵

Homeopathische artsen en patiënten zullen zich moeten wapenen tegen dergelijke aanvallen door autoriteiten. Ze moeten weten waarom dit gebeurt en of de huidige wetenschappelijke discussie wel zin heeft. We moeten consequent duidelijk maken waarom we homeopathie toepassen en ons richten op degenen waar het werkelijk om gaat: patiënten die geen baat hebben bij reguliere behandeling. Dit heeft ook wetenschappelijke consequenties.

Het bewijs

Een aanbeveling van de Gezondheidsraad in 1993 luidde dat “..indien uit herhaald en volgens de door de commissie geformuleerde richtlijnen opgezet en uitgevoerd onderzoek blijkt dat met een behandelwijze positieve resultaten worden bereikt, een dergelijke behandelwijze moet worden erkend”.⁶ Toen was dit gevraagde bewijs al beschikbaar. De door de Nederlandse overheid ingeschakelde Universiteit van Maastricht (Kleijnen et al) concludeerde dat het bewijs voor homeopathie niet onderdeed voor regulier bewijs.⁷ De stelling dat dit aan publication bias zou liggen werd ontkracht door Linde et al.⁸ De volgende veronderstelling was dat dit aan kwaliteitsbias zou liggen. In de enige vergelijking tussen homeopathie en regulier bewijs werd dit ook ontkracht, door Shang et al.⁹ Sindsdien is er aan het bewijs voor homeopathie niets wezenlijk veranderd, nieuwe RCTs leveren geen andere uitkomsten.

Van bewijs naar interpretatie van bewijs

De conclusie van EASAC “... we agree with previous extensive evaluations concluding that there are no known diseases for which there is robust, reproducible evidence that homeopathy is effective beyond the placebo effect” berust niet op het bewijs zelf, maar op de **interpretatie** van het bewijs. Let op de subtiele bewoording: het bewijs is er wel, maar zou niet robuust en reproduceerbaar zijn, anderen gebruiken het woord ‘betrouwbaar’. Ondanks de vergelijkbaarheid van homeopathie en regulier bewijs is de interpretatie tegengesteld. Dit berust op een aantal ingrepen:

- Selectie van bewijs
- Subjectieve interpretatie
- Willekeurige interpretatie
- Post-hoc kwaliteitscriteria
- De waar of niet-waar dichotomie
- Niet vergelijken met regulier bewijs
- Bedrog
- Onwetenschappelijke bevestiging i.p.v. falsificatie van hypothesen

Selectie van bewijs

De reguliere onderzoeker Hahn stelde dat je meer dan 90% van het bewijs weg moet laten om tot een negatief oordeel over homeopathie te komen.¹⁰ Op zich is dit inmiddels te verdedigen, want het meeste reguliere bewijs blijkt onbetrouwbaar te zijn.¹¹ Dit komt vooral doordat RCT bewijs veel meer gemanipuleerd kan worden dan men enkele decennia geleden dacht. Financiële belangen spelen hierbij een rol en het verkrijgen van erkenning is natuurlijk ook een financieel belang.

Subjectieve interpretatie

Het beoordelen van de betrouwbaarheid van bewijs blijkt erg gecompliceerd. Er zijn meer dan 100 beoordelingssystemen, die tegengestelde resultaten opleveren. Inmiddels is er consensus over het GRADE systeem, een ingewikkeld systeem dat niet in één simpel document te vatten blijkt.

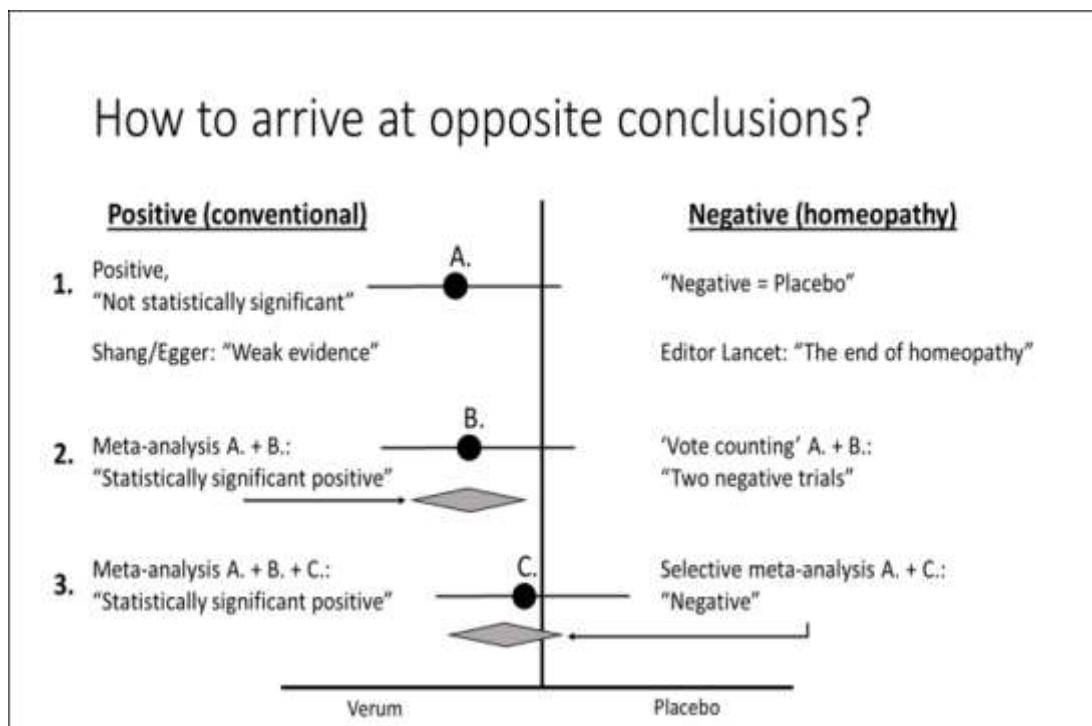
Desondanks erkent GRADE zelf: *“GRADE cannot be implemented mechanically – there is by necessity a considerable amount of subjectivity in each decision. Two persons evaluating the same body of evidence might reasonably come to different conclusions about its certainty”*.¹²

Die subjectiviteit pakt verkeerd uit voor partijen die geen rol hebben in het opstellen van de beoordelingscriteria. Een voorbeeld: een RCT waarbij ouders een keuze uit drie homeopathische middelen moeten maken is slechte homeopathie.¹³ Toch wordt juist deze RCT gebruikt om aan te tonen dat homeopathie niet werkt, het duidelijkst door de NHMRC: *“The one medium-sized, good-quality trial (251 participants) did not detect a difference between homeopathy and placebo in the treatment of children with upper respiratory tract infection”*.

Willekeurige interpretatie

Hoe kun je met bewijs dat niet onderdoet voor regulier bewijs aantonen dat homeopathie niet werkt? Daarvoor zijn grofweg drie methoden beschikbaar, zie Figuur 1:

1. ‘Statistisch niet significant positief’ kwalificeren als ‘negatief’. Zo kwalificeert Shang een (geheime) selectie van acht homeopathie trials als ‘zwak bewijs voor homeopathie’. De redactie van the Lancet maakt daarvan *“The end of homeopathy”*.¹⁴
2. Verschillende trials die niet significant positief zijn kun je samenvoegen als was het één grote trial met een kleiner betrouwbaarheidsinterval (meta-analyse). Dit resulteert vaak in een statistisch significant resultaat. Een andere optie is ‘vote counting’ in combinatie met het voorgaande: herhaald negatief resultaat.
3. Je kunt een bepaalde selectie van trials samenvoegen i.p.v. alle trials, waardoor de meta-analyse geen significant resultaat oplevert.



Figuur 1: drie voorbeelden hoe hetzelfde bewijs bij homeopathie anders geïnterpreteerd wordt, zie tekst.

Willekeurige interpretatie

Je kunt de bovengenoemde subjectieve interpretatie alleen tegen homeopathie gebruiken met toepassing van willekeur, andere regels voor homeopathie dan voor reguliere geneeskunde. De NHMRC selecteerde uit 176 RCTs vijf met een populatiegrootte boven 150, een willekeurige keuze die je niet ziet bij reguliere reviews. De keuze om trials niet samen te voegen is ook willekeurig en levert voor homeopathie 'toevallig' niet-significante uitkomsten op. Shang vond voor homeopathie bij luchtweginfecties een sterk effect door acht trials samen te nemen. De Cochrane Collaboration (Hawke et al) vond geen effect door twee keer twee onderzoeken bij kinderen samen te nemen.¹⁵

Post-hoc kwaliteitscriteria

Stel, je zou nu een perfecte RCT uitvoeren die aan alle regels voldoet. Je kunt er zeker van zijn dat over enkele jaren de kwaliteit van jouw RCT als laag beoordeeld wordt. Er is namelijk een ratrace gaande in het omzeilen van regels en dit weer ondervangen door nieuwe regels. Een voorbeeld is het Nederlandse onderzoek door Elly de Lange-de Klerk.¹⁶ Dit werd uitgevoerd door het beste onderzoeksinstituut, het EMGO, in een academisch ziekenhuis en jarenlang als één van de beste onderzoeken gekwalificeerd. Inmiddels wordt de kwaliteit als laag beoordeeld. Bij de kwaliteitsbeoordeling gaat het niet om de werkelijke kwaliteit van het onderzoek, maar om hoe het is opgeschreven. Dat hangt weer af van de criteria van dat moment, van de redactie en peer reviewers van het tijdschrift en het aantal woorden dat het artikel mag hebben.

De waar of niet-waar dichotomie

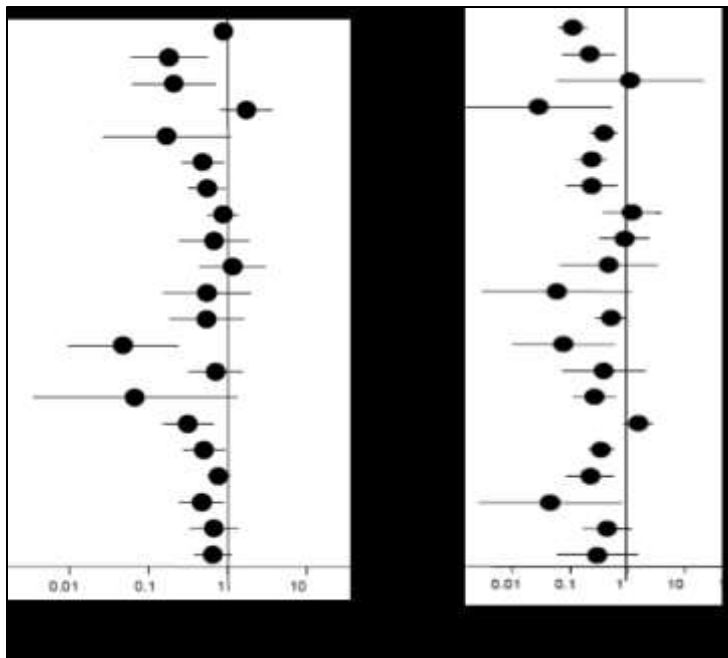
Ondanks alle bezwaren hiertegen blijft men vasthouden aan de illusie dat wetenschappelijk bewijs kan aantonen of in de geneeskunde iets waar of niet waar is. Dan moet je ergens een grens trekken en die grens is dan de significantie, de p-waarde. Wanneer de uitkomst van je RCT een p-waarde 0,06 oplevert heb je miljoenen euro's voor niets geïnvesteerd, is deze 0,05 of lager dan kan dat miljarden winst opleveren. Of erkenning. Stel je eens voor dat jij voor een gezaghebbende organisatie homeopathie moet onderzoeken en een p-waarde van 0,05 of lager vindt. Zou je dit durven publiceren? Tot nu toe waren mensen die dit deden gepensioneerd (Montaigner, Rey) of ze werden terzijde geschoven (Benveniste, het Zwitserse PEK onderzoek en NHMRC).¹⁷

Niet vergelijken met regulier bewijs

De enige vergelijkende meta-analyse door Shang heeft bevestigd dat het bewijs voor homeopathie niet onderdoet voor regulier bewijs. De oorspronkelijke aanname was dat de kwaliteit van homeopathie trials slechter zou zijn dan van regulier, maar het omgekeerde bleek waar. Door niet te vergelijken kun je stellen dat de meeste homeopathie trials van slechte kwaliteit zijn; inderdaad 81%! Maar regulier is 92% van slechte kwaliteit met dezelfde criteria (Shang).

Figuur 2 laat zien dat er geen verschil is tussen bewijs voor homeopathie en regulier bij luchtweginfecties. Cochrane (Hawke) vindt geen bewijs voor homeopathie en acute luchtweginfecties (ARTI) bij kinderen, mogelijk veroorzaakt door onderzoeken niet samen te nemen. Maar dan nog, het resultaat is “..little preventive effect on ARTIs (OR 1.14, 95% CI 0.83 to 1.57). De conclusie is dan dat er geen plaats is voor homeopathie bij de behandeling van luchtweginfecties door niet te vergelijken met regulier. Echter, er is ook een Cochrane analyse van antibiotica bij ARTI bij kinderen: “Ampicillin ... to prevent pneumonia showed a RR of 1.05 (95% CI 0.74 to 1.49)”, dus nog minder bewijs.¹⁸

Een uitkomst die opvallend afwezig is in de analyse hierboven is de bevinding van Shang bij ARTI (alle leeftijden): een sterk effect blijkens acht trials (odds ratio 0.36, [95% CI 0.26-0.50]), zonder aanwijzingen voor kwaliteitsbias. Shang zelf haalt deze conclusie onderuit door te refereren aan de slechte kwaliteit van homeopathie onderzoek terwijl dit juist niet gevonden was. Hier kunnen we ook een vergelijking trekken met een bevinding van de Cochrane Collaboration: “There is no evidence of benefit from antibiotics for the common cold or for persisting acute purulent rhinitis in children or adults. There is evidence that antibiotics cause significant adverse effects in adults when given for the common cold and in all ages when given for acute purulent rhinitis. Routine use of antibiotics for these conditions is not recommended”.¹⁹ Een andere Cochrane review (zonder kwaliteitsbeoordeling) van antibiotica bij keelpijn is iets positiever: “Antibiotics confer relative benefits in the treatment of sore throat. However, the absolute benefits are modest”.²⁰ Ondanks de afwezigheid van verschil in effect meent de NHMRC dat antibiotica te verkiezen zijn boven homeopathie bij luchtweginfecties. Bijwerkingen zijn hierbij niet meegenomen, zie onder.



Figuur 2: vergelijking van 21 homeopathie trials bij luchtweginfecties met reguliere trials. De stippen links van de verticale lijn staan voor meer effectiviteit van het verum, rechts van het placebo. De streepjes door de stippen vertegenwoordigen het 95% betrouwbaarheidsinterval: indien deze de verticale lijn niet kruisen is er spraken van een statistisch significant resultaat. Bron: Shang et al,

http://www.ispm.unibe.ch/research/publications/supplementary_materials_from_published_articles/index_eng.html

Bedrog

De enige vergelijking van homeopathie met regulier kon slechts negatief, d.w.z. statistisch niet-significant positief, uitvallen na bedrog. Deze uitkomst gold alleen voor een bewust geheim gehouden (men weigerde deze informatie te verstrekken voor en na publicatie) selectie van acht homeopathie en zes reguliere onderzoeken. Dit is niet toegestaan volgens de QUOROM richtlijnen. Uiteindelijk moest deze informatie wel verstrekt worden en toen bleek dat er geen sprake was van een vergelijking en dat het om acht onderzoeken bij acht verschillende indicaties ging.²¹ Hierop kan geen enkele conclusie gemaakt worden.

Op het randje van bedrog is de conclusie van de NHMRC: *“There is no reliable evidence from research in humans that homeopathy is effective for treating the range of health conditions considered”*. Dit werd door EASAC en de media vertaald als “homeopathie is voor geen enkele indicatie effectief”. Hierbij werd verdoezeld dat het niet ging om het samennemen van het effect van homeopathie bij alle indicatie, zoals de analyses van Kleijnen en Linde deden, maar om het opdelen van bewijs in kleine stukjes en selectie van vijf onderzoeken waardoor de afzonderlijke stukjes geen statistisch significant resultaat gaven. Je kunt dit vergelijken met een brood in 60 sneeën te verdelen, vast te stellen dat geen enkele snee een brood is en vervolgens te concluderen dat 60 keer bevestigd is dat er geen sprake was van een brood. De NHMRC had geweigerd een eerdere versie van het rapport door een andere onderzoeker te publiceren. Toen deze eerdere versie vrijgegeven werd erkende NHMRC dat de conclusie van onwerkzaamheid niet terecht was.

Bedrog zien we ook bij de Nederlandse overheid. De meta-analyse homeopathie door Kleijnen et al was in opdracht van het Nederlandse ministerie van Volksgezondheid uitgevoerd en medio 1990 afgerond (persoonlijke communicatie prof Knipschild). Toch vroeg Staatssecretaris Simons 21 augustus 1990 aan de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) hoe het stond met het bewijs voor

homeopathie, terwijl hij zelf het antwoord wist. De LHV kende het antwoord niet - want dit werd februari 1991 gepubliceerd - en antwoordde dat er geen bewijs was voor homeopathie (brief LHV 13-09-1990). De LHV sprak van "... *volstrekt onbewezen vermeende substitutie-effecten*". Dit was voor de Staatssecretaris aanleiding om de verwijdering van homeopathische geneesmiddelen uit het ziekenfondspakket in gang te zetten (brief 10-10-1990 aan de Ziekenfondsraad, refererend aan het antwoord van de LHV).

Slechte wetenschap

Door subjectieve interpretaties van bewijs valt het niemand meer op dat hier slechte wetenschap bedreven wordt waarbij naar bevestiging van een hypothese gezocht wordt i.p.v. falsificatie. De peetvader van het wetenschappelijk hypothese testen, Karl Popper, zei hierover: "*No number of sightings of white swans can prove the theory that all swans are white. The sighting of just one black one may disprove it*". Alles wat hierboven genoemd is resulteerde in het vinden van 'mogelijk' witte zwanen, statistisch niet-significant positieve uitkomsten. Figuur 2 laat echter acht zwarte zwanen zien, alleen al onder de 21 trials bij luchtweginfecties.

Eigenlijk is de RCT al een rare wetenschappelijke constructie. Er is geen geneesmiddel dat altijd werkt of nooit werkt, dus dat valt niet te falsificeren.²² Als surrogaat kiest men dan de hypothese dat het effect aan de placebowerking kan worden toegeschreven, maar dan ook weer met een bepaalde waarschijnlijkheid. Een povere poging om wetenschap te bedrijven zoals bij de grote natuurwetenschappelijke kwesties.

Bewijslast

Ondanks de grote hoeveelheid woorden hierboven was dit een zeer summiere samenvatting. Dertig jaar geleden hadden we de illusie dat de uitkomst van een RCT in enkele zinnen een absolute waarheid zou presenteren, maar inmiddels hebben we boekwerken nodig om tegengestelde interpretaties te verdedigen. Het ideaal van evidence based medicine (EBM) heeft nog geen drie decennia stand gehouden.²³ Het is een teken aan de wand dat de EASAC zich desondanks beroept op de wetenschappelijke autoriteit van instanties en de forse problemen die patiënten nu ervaren met geneeskunde negeert. Eigenlijk konden we dit al lang weten omdat de filosoof Kuhn dit voorspeld heeft: "*... scientists fail to reject paradigms when faced with anomalies or counterinstances. They could not do so and still remain scientists*".²⁴ Voorbeelden hiervan zijn hierboven genoemd.

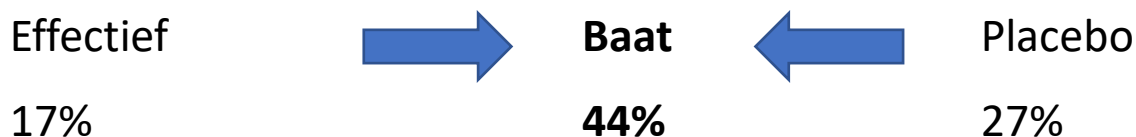
Oorspronkelijk leek het terecht dat de bewijslast van effectiviteit bij de homeopathische beroepsgroep lag, voor reguliere geneesmiddelfabrikanten was dit immers ook zo. Het paradigma maakt de situatie echter onvergelijkbaar. Er is een groot verschil in infrastructuur voor onderzoek en de regels worden door concurrerende partij vastgelegd. Ook de beoordeling van de uitkomst is willekeurig. Op grond van analyse van een groot aantal Cochrane studies vond El Dib et al dat slechts 1% van alle behandelingen onbetwistbaar was, d.w.z. er was meer dan één RCT en niet alle RCTs waren van slechte kwaliteit.²⁵ Voor 43% van alle behandelingen was er wel bewijs, maar op grond van één trials of alleen maar slechte trials. Vergelijk dit met het bewijs dat Shang vond voor homeopathie bij ARTI: sterk effect en geen verschil tussen de ene goede studies en de overige zeven studies. De reguliere geneeskunde is dus de geaccepteerde methode op grond van 1 – 44% van het bewijs. Homeopathie is niet geaccepteerd ondanks dat het bewijs volgens Shang bij de beste 1% hoort. Overigens was de ene goede studie bij Shang die van de Lange, maar zelfs wanneer deze studie als slecht gekwalificeerd wordt, wordt acceptatie op reguliere criteria onthouden.

Vervolgens komt de vraag hoeveel en welk bewijs nodig is wanneer een ‘bewezen’ behandeling faalt. Mag dit dan een bewijs zijn dat niet onderdoet voor regulier bewijs of observationeel onderzoek dat voor homeopathie ruimschoots voorhanden is? Volgens gevestigde autoriteiten niet als zij het niet als ‘robuust’ en ‘reproduceerbaar’ beoordelen. Dan toch liever een onwerkzame reguliere therapie; of antibiotica, of niets ingeval van resistentie voor antibiotica? Heeft de voorschrijver van een falende therapie niet zelf de plicht om een therapie die door de desbetreffende patiënt als wel werkzaam wordt ervaren zelf te testen? Het eisen van bewijs door anderen en dit vervolgens niet accepteren op dezelfde criteria is een paradox.²⁶

Barsten in het paradigma

De angst voor het onthouden van EBM door homeopathie suggereert een onfeilbaarheid van alle reguliere therapie op grond van 1 – 44% van het beschikbare bewijs. Maar zelfs bewijs en plausibiliteit is geen garantie voor een effect. Neem de opioïde pijnstiller Oxycodon® als voorbeeld. Dit middel zal door de meeste voorschrijvers als schoolvoorbeeld van plausible werkzame therapie beschouwd worden. Toch heeft volgens de Cochrane Collaboration slechts bij 44% van de patiënten matig baat bij neuropathische pijn in RCTs, terwijl hetzelfde effect bereikt wordt bij 27%, zie Figuur 3.²⁷ Het echte effect van het middel ervaart dus slechts 17%, dat houdt in dat je het aan bijna 6 patiënten moet voorschrijven voor één echt effect, ofwel de number needed to treat (NNT) is bijna 6. De number needed to harm (NNH) is 4,3. In andere woorden: bij de 83% waar het middel niets doet heeft het in 23% van de gevallen bijwerkingen. Volgens een CEO van GSK geldt voor de meeste geneesmiddelen dat de meeste patiënten er geen baat bij hebben.

Cochrane Database of Systematic Reviews: Oxycodon – neuropathische pijn (2016)



Figuur 3: de werkelijke baat van een geneesmiddel komt gedeeltelijk van het placebo effect, gedeeltelijk van het verum effect.

Een nog groter gevaar vormt antimicrobiële resistentie (AMR). Deze vergt nu meer dan 700.000 doden wereldwijd per jaar en verwacht wordt dat dit binnen 30 jaar stijgt naar 10 miljoen en daarmee de belangrijkste doodsoorzaak wordt.²⁸ Toch wordt 75% van alle antibiotica voorgeschreven bij ARTI, waar het, zoals hierboven beschreven, niet werkt. De NNT voor antibiotica ter preventie van één ernstige complicatie is meer dan 4.000.²⁹ Dit komt met name doordat ernstige complicaties bij ARTI weinig voorkomen. De NNH met ernstige bijwerkingen, afgezien van AMR, ligt daar niet ver vanaf.³⁰ Alleen al anafylaxie komt bij één op 10.000 gebruikers voor. Daarbovenop komen verschillende bijwerkingen met een NNH tussen 300 en 30.000, zie Figuur 4.

Antibiotics: Potential Harms

www.RxFiles.ca Nov 2019

Antibiotics are a valuable resource and judicious use is very important. For many serious infections (e.g. pneumonia, bacterial meningitis, sexually transmitted infections) the benefits of antibiotics clearly outweigh potential harms. However, for conditions that are primarily viral (e.g. pharyngitis, acute sinusitis, acute bronchitis), the benefits are minimal and likely outweighed by harms. Of note: antibiotic-related adverse drug events account for 1 out of every 5 visits to the Emergency Department.¹

Common Adverse Events	Overall NNH = 8-12	Yeast infection NNH = 23
<ul style="list-style-type: none">In a meta-analysis (10 trials, 2450 patients) comparing antibiotics to placebo for acute rhinosinusitis, common adverse events (such as nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain) occurred in 27% of patients on antibiotics versus 15% on placebo (NNH = 8-12).^{2,5} The antibiotics used in this meta-analysis included penicillins, macrolides, and tetracyclines. Trials examining other populations have found similar numbers of adverse events.^{3,4,5}A recent meta-analysis comparing amoxicillin or amox/clav to placebo found risk of yeast infection (candidiasis) ~ 8x higher in those on antibiotics (NNH = 23).⁶		
Allergic Reactions	NNH from 20 (rash, hives) to 10,000 (anaphylaxis)	
Allergic reactions can occur with any antibiotic; penicillin in particular is well studied. About 5-10% of patients will self-report a penicillin allergy; ^{7,8} however the vast majority of these reactions are delayed reactions, occurring days to weeks after initiating therapy, and do not typically indicate a true allergy. ⁹ Anaphylaxis occurs in about 0.01% of patients taking penicillin; about 10% of these reactions are fatal (i.e. 0.001% of all patients prescribed penicillin). ^{10,11,12}		
Serious Adverse Events	NNH from 300 to 30,000	
Rare but serious adverse events are associated with all antibiotics. Large, long-term randomized controlled trials are uncommon, and so it is difficult to put a precise estimate on how prevalent these events are. However, some adverse events include: <ul style="list-style-type: none">Clostridium difficile infection: associated most often with clindamycin (RR=4), cephalosporins, and fluoroquinolones; risk varies depending on patient factors.^{13,14,15}Stevens Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, & other severe skin reactions: these events occur a few times per 100,000 antibiotic prescriptions.¹⁶ Cotrimoxazole in particular has a higher association than most other antibiotics.¹⁷QT prolongation: associated most often with macrolides (esp. clarithromycin and erythromycin) and fluoroquinolones (esp. levofloxacin and moxifloxacin). Risk of QT prolongation is also dependent on other factors (e.g. cardiac, metabolic, other drugs, etc.). See RxFiles QT Prolongation page 32 (12th Ed).Tendon rupture with fluoroquinolones: one large cohort study found a risk of 3.5% for tendon rupture in adults over the age of 65.¹⁸Hyperkalemia with cotrimoxazole: in older adults taking medications which can raise potassium (such as ACEIs, ARBs, spironolactone, or NSAIDs), cotrimoxazole was associated with sudden death (NNH = 300).^{19,20}Contraceptive failure/drug interaction? Well documented with rifampin. Thought to be unlikely with other antibiotics, although a backup birth control method is recommended.		
Other	There are many other less common harms than can be covered here! e.g. serum sickness like reactions, pulmonary fibrosis with nitrofurantoin, tooth discoloration with tetracyclines	
Antibiotic Resistance	NNH as low as 1??? Every course of antibiotic is likely to result in some emerging resistance which could affect the next choice of antibiotic regimen for that individual, especially if within 3 months of the previous antibiotic. Of course the NNH for catastrophic resistance would be much higher.	
Resistance to an antibacterial can develop quickly. For example, strains of <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistant to levofloxacin were documented in the same year levofloxacin was introduced to the market. ²¹ Rare, but worrisome, reports of bacteria resistant to every available antimicrobial can be found in the literature. ²² The good news is that when prescribing patterns change, resistance rates decline. ^{23,24}		

Quotes from the team ☺: Harms speak louder when there is little or no benefit to offset them!

www.RxFiles.ca/ABX

87

Figuur 4: bijwerkingen van antibiotica, zie tekst. Bron: www.RxFiles.ca/ABX

Dit zijn slechts twee van de ernstige tekortkomingen van geneesmiddelen met plausibele werking, maar ook van RCT bewijs waarbij de baat overschat en de schade onderschat wordt. In beide gevallen geeft een placebo minder schade dan het werkzame middel. Daarbij komt nog dat de uitkomst van RCT gaat over de gemiddelde patiënt, het geeft geen voorspelling voor de individuele patiënt. Daarvoor is een ander onderzoek model en andere statistiek nodig.

Personalised medicine

Personalised medicine wordt gezien als één van de belangrijkste nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde. Dit heeft vooral te maken met nieuwe mogelijkheden van genetica - het genotype van de patiënt -, maar ook met het fenotype, de symptomen van de patiënt.³¹ Een prognostic factor kan iedere variabele zijn die gerelateerd is aan het verloop van ziekte, ook symptomen, gedragskenmerken en psychosociale kenmerken.

Biomarkers zijn niet uitsluitend gegevens die uit DNA analyse voortkomen, ook bloeddruk, bloedtesten e.d. en meetbare klinische gegevens als adem- en hartfrequentie.³² Dergelijke 'harde' gegevens lijken vanuit wetenschappelijk oogpunt verre te verkiezen boven klinische inschattingen, maar in de praktijk is dat niet het geval. Het 'niet-pluis' gevoel wordt door vrijwel iedere arts toegepast, vooral op cruciale momenten.³³ Er is weinig verschil tussen diagnose en prognose. De behandeling hangt sterk af van de diagnose, maar de bij RCT gebruikelijke koppeling tussen diagnose en geneesmiddel schiet tekort. Er wordt dan ook gepleit om de diagnose te vervangen door de

prognose van de behandeling.³⁴ In de homeopathie heeft deze vervanging twee eeuwen geleden al plaats gevonden. Net zoals de diagnose is de prognose een kans die stap voor stap groter wordt naarmate meer bevestigende gegevens beschikbaar zijn, zie Figuur 5. Artsen maken een impliciete inschatting van dergelijk kansen, maar deze inschatting is ‘harder’ te maken door observationeel onderzoek: prognostic factor research (PFR). Voorwaarde hierbij is wel dat er geen materiële bonus verwacht wordt van PFR, dus geen extra inkomsten of ‘erkenning’. Materieel gewin corrumpeert RCT onderzoek en observationeel onderzoek nog meer. RCT is om homeopathie te verbeteren, niet te bewijzen.



Figuur 5: het diagnostisch proces bij pneumonie en het prognostisch proces bij de schatting van de genezingskans door Belladonna.

Van ‘zekerheid’ naar kans

Hierboven is aangetoond dat de ‘zekerheid’ die RCT leek te geven een schijnzekerheid is; in feite een kans ($p < 0,05$) dat het effect niet uitsluitend een placebo effect is, maar dan nog afhankelijk van de kwaliteit van het onderzoek. In het diagnostisch/prognostisch proces praten we niet over zekerheden, maar over kansen. De kans dat een patiënt longontsteking heeft is voor de persoon zelf relevant, terwijl de effectiviteit op grond van RCT voor een gemiddelde patiënt geldt, mits deze patiënt bijvoorbeeld geen co-morbiditeit heeft die in de RCT niet is meegenomen. Zo is de prognose van het effect van een homeopatisch geneesmiddel ook relevant voor de patiënt zelf.

Het bepalen van kansen d.m.v. PFR lijkt minder wetenschappelijk dan RCT, maar in feite biedt de RCT ook niet meer dan een kans vanwege de onzekerheid over de betrouwbaarheid van de uitkomst en het feit dat het verschil met placebo een surrogaat is voor de werkelijke baat bij de individuele patiënt. En kansberekening is wel degelijk een ‘harde’ wetenschap, anders konden casino’s en loterijen niet bestaan. De oorsprong is het wiskundige principe van voorwaardelijke kans, vertaald in het theorema van Bayes:

Posterior odds = LR x prior odds

LR = likelihood ratio = prevalentie in de doelgroep / prevalentie in de rest van de populatie

De LR is het wetenschappelijk principe achter ervaringskennis, consensus en PFR. We weten op grond van ervaring en consensus welke symptomen vaker voorkomen bij longontsteking en bij patiënten die goed reageren op *Belladonna*. Voor de patiënt met een longontsteking die resistent is voor antibiotica en met symptomen zoals in Figuur 5 beschreven is homeopatisch *Belladonna* dan het geneesmiddel met de beste wetenschappelijke onderbouwing, zelfs als deze uitsluitend op

expert kennis berust. Inmiddels weten we uit PFR dat de LR van 'tandenknarsen in de slaap' voor *Belladonna* 5,46 is. Toepassing van de formule van Bayes maakt hard dat de kans dat *Belladonna* stijgt van 50% naar 80% als dit symptoom aanwezig is.³⁶

Van expert kennis naar consensus en PFR

Expert kennis is voor verbetering vatbaar, dat geldt onverkort ook voor homeopathie. De ervaringskennis over een bepaald homeopathisch middel van één expert is beperkt tot een klein aantal 'best cases'. Bijvoorbeeld: tijdens de Nederlandse materia medica validering (MMV) van het veel gebruikte middel *Sulphur* brachten 20 ervaren homeopathische artsen 23 *Sulphur* cases in.³⁵ Slechts één van deze patiënten had een angst voor de dood. De dokter die deze casus inbracht had twee *Sulphur* casus ingebracht. Voor hem had 50% van de *Sulphur* patiënten angst voor de dood. Voor de overige 19 dokters was angst voor de dood niet aanwezig bij *Sulphur* patiënten. Dit voorbeeld maakt duidelijk hoeveel invloed statistische variatie heeft op expert kennis. Een consensus procedure als MMV leert ons dat een prevalentie van ongeveer 4% voor dit symptoom onder *Sulphur* patiënten een betere schatting is.

Een ander probleem met expert kennis is confirmation bias, bevestiging van bestaande kennis. Er zijn bijvoorbeeld homeopathische artsen die nooit *Stramonium* voorschrijven wanneer de patiënt geen angst voor donker heeft. Daardoor zal geen van hun *Stramonium* patiënten angst voor donker hebben. MMV van 12 *Stramonium* cases leerde dat slechts 5 van hen (42%) angst voor de dood hadden.

Het gevaar van ervaringsgeneeskunde zoals homeopathie is de afhankelijkheid van docenten die niet immuun kunnen zijn voor statistische variatie en confirmation bias. Daardoor ontstaan scholen met verschillende onjuiste overtuigingen, zoals een school die *Sulphur* voorschrijft omdat de patiënt angst voor de dood heeft, of de school die 58% van de *Stramonium* cases mist door ontbreken van angst voor donker.

Het bij elkaar brengen van ervaring in consensus procedures een eerste stap naar wetenschappelijke verbetering van een geneeskundige methode. De volgende stap is prospectief onderzoek naar de relatie tussen specifieke symptomen en effect van specifieke middelen, zoals het Nederlandse LR onderzoek.³⁶ Door het checken van het symptoom 'angst voor de dood' bij 4094 nieuwe patiënten in 10 praktijken hebben we een nauwkeuriger schatting van de prevalentie van dit symptoom in de hele populatie: 3,9%. Bij de 88 patiënten die goed reageerden op *Sulphur* was de prevalentie 1,1%. Hiermee kunnen we de LR berekenen van het symptoom 'angst voor de dood' voor *Sulphur*. Deze is 0,29, kleiner dan één, en daardoor wordt de kans dat *Sulphur* gaat werken kleiner wanneer dit middel aanwezig is.

Discussie

Het bewijs voor homeopathie is een illustratie van de conclusie van de filosoof Kuhn dat wetenschappelijke autoriteiten hun paradigma niet kunnen afvallen omdat hun autoriteit gebaseerd is op datzelfde paradigma. Dit leidt tot paradoxaal gebruik van argumenten. EBM is ontstaan omdat erkend werd dat het bestaande paradigma van plausibiliteit tekortschoot, maar wordt door EASAC weer gekoppeld aan het paradigma van plausibiliteit. Men verlangt RCT bewijs dat het paradigma tekortschiet, maar verwerpt dit bewijs op grond van het paradigma en negeert tekortkomingen van het paradigma. De subjectiviteit die door EBM experts erkend wordt zou niet gelden voor beoordelingen van homeopathie door wetenschappelijke autoriteiten. Men gebruikt tekortkomingen

van RCT om bewijs voor homeopathie in twijfel te trekken, maar gebruikt eigen keuzes van bewijs vervolgens om de eigen hypothese te bevestigen. De EASAC refereert naar conclusies zonder de onderliggende informatie kritisch te beoordelen. De conclusie over effectiviteit is inmiddels door de bron zelf (NHMRC) herroepen, de conclusie over schadelijkheid wordt in de onderliggende informatie weerlegd.

De consequentie is dat therapieën die meer schade dan baat opleveren, zoals antibiotica bij ARTI, verkozen worden boven homeopathie omdat het bewijs op grond van eigen post-hoc criteria onvoldoende betrouwbaar geacht wordt. Dit terwijl verwacht wordt dat AMR binnen enkele decennia de grootste doodsoorzaak wordt. Patiënten die geen baat hebben bij reguliere behandeling en wel bij homeopathie en zelfs de mogelijkheid dat een aanzienlijk aantal patiënten geen baat heeft bij EBM worden genegeerd.

In deze omstandigheden is een wetenschappelijke discussie weinig zinvol. Hoe kun je geloofwaardig overkomen tegenover een academie voor wetenschappen die het tegengestelde beweert? Er is sprake van een effectieve framing op grond van autoriteit. Aan de andere kant worden de barsten in het heersende paradigma steeds duidelijker en toont de samenvatting van het EASAC rapport aan dat deze organisatie blind is voor deze barsten. We mogen verwachten dat dit gène opwekt bij integere wetenschappers, zoals we al zagen bij Hahn.

Artsen die ervaringsgeneeskunde toepassen moeten weten welke de sterke en zwakke punten hiervan zijn. Dit moet een deel van hun aanvullende opleiding worden, want dit zit niet in de reguliere opleiding. Het sterkste punt is het theorema van Bayes, dit vormt de wiskundige basis van ervaringskennis. Homeopathische artsen werken hier al impliciet mee, maar moeten dit grondig begrijpen en uit kunnen dragen. De zwakste punten zijn statistische variatie en bias. Ook hierin moeten zij worden opgeleid en er moet een beleid komen om dit aan te pakken. Het is niet meer van deze tijd dat docenten in homeopathie hun eigen ervaring over brengen op studenten zonder deze te toetsen met collega's om tot consensus te komen. Toekomstige homeopathische artsen moeten weten dat zij hun eigen wetenschappelijke verantwoordelijkheid hebben voor de ontwikkeling van de methode. Zij moeten hun cases vastleggen zodat deze uitgewisseld kunnen worden met anderen. Zij moeten weten welke bias hun waarneming kan beïnvloeden. Zij moeten participeren in PFR. Met de door de totale beroepsgroep opgebouwde kennis kunnen wij tonen hoe de patiënt met een met antibiotica onbehandelbare pneumonie volgens EBM principes behandeld kan worden met homeopathie en reguliere collega's duidelijke instructie geven hoe zij dit kunnen reproduceren. Dergelijke instructies zouden gevat kunnen worden in een algoritme zoals is ontwikkeld voor premenstrueel syndroom.³⁷

Conclusie

Het bewijs voor homeopathie doet niet onder voor regulier bewijs en is 'as-good-as-it-gets'. De door paradigma aangestuurde interpretatie door wetenschappelijke autoriteiten maakt een verdere discussie en meer RCT bewijs weinig zinvol. Homeopathische artsen moeten bewust worden van hun eigen wetenschappelijke identiteit en hiernaar handelen. Dat betekent bijeenbrengen van casuïstiek voor consensus en PFR. Hiermee kunnen zij een op EBM gebaseerde behandeling bieden aan patiënten die geen baat hebben bij reguliere behandeling. De wetenschappelijk gefundeerde methodiek en de reproduceerbaarheid moet het reguliere collega's gemakkelijker maken om homeopathie zelf toe te passen.

Homeopathic products and practices: assessing the evidence and ensuring consistency in regulating medical claims in the EU Summary

EASAC, the European Academies' Science Advisory Council, is publishing this Statement to build on recent work by its member academies to reinforce criticism of the health and scientific claims made for homeopathic products. The analysis and conclusions are based on the excellent science-based assessments already published by authoritative and impartial bodies. The fundamental importance of allowing and supporting consumer choice requires that consumers and patients are supplied with evidence-based, accurate and clear information. It is, therefore, essential to implement a standardised, knowledge-based regulatory framework to cover product efficacy, safety and quality, and accurate advertising practices, across the European Union (EU).

Our Statement examines the following issues: Scientific mechanisms of action—where we conclude that the claims for homeopathy are implausible and inconsistent with established scientific concepts. Clinical efficacy—we acknowledge that a placebo effect may appear in individual

patients but we agree with previous extensive evaluations concluding that there are no known diseases for which there is robust, reproducible evidence that homeopathy is effective beyond the placebo effect. There are related concerns for patient-informed consent and for safety, the latter associated with poor quality control in preparing homeopathic remedies.

Promotion of homeopathy—we note that this may pose significant harm to the patient if incurring delay in seeking evidence-based medical care and that there is a more general risk of undermining public confidence in the nature and value of scientific evidence. Veterinary practice—we conclude similarly that there is no rigorous evidence to substantiate the use of homeopathy in veterinary medicine and it is particularly worrying when such products are used in preference to evidence-based medicinal products to treat livestock infections. We make the following recommendations. 1. There should be consistent regulatory requirements to demonstrate efficacy, safety and quality of all products for human and veterinary medicine, to be based on verifiable and objective evidence, commensurate with the nature of the claims being made. In the absence of this evidence, a product should be neither approvable nor registrable by national regulatory agencies for the designation medicinal product.

2. Evidence-based public health systems should not reimburse homeopathic products and practices unless they are demonstrated to be efficacious and safe by rigorous testing.

3. The composition of homeopathic remedies should be labelled in a similar way to other health products available: that is, there should be an accurate, clear and simple description of the ingredients and their amounts present in the formulation.

4. Advertising and marketing of homeopathic products and services must conform to established standards of accuracy and clarity. Promotional claims for efficacy, safety and quality should not be made without demonstrable and reproducible evidence.

Literatuur

-
- ¹ EASAC. *Homeopathic Products and Practices: Assessing the Evidence and Ensuring Consistency in Regulating Medical Claims in the EU.*; 2017.
- ² NHMRC. *NHMRC INFORMATION PAPER Evidence on the Effectiveness of Homeopathy for Treating Health Conditions.* Canberra: National Health and Medical Research Council; 2015.
- ³ <https://www.hri-research.org/2019/08/hri-statement-on-release-of-first-report-by-nhmrc/> . geraadpleegd 3-1-2020.
- ⁴ Witt CM, Lüdtke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health.* 2005;5:115. doi:10.1186/1471-2458-5-115.
- ⁵ Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1178-1188. doi:10.1111/ijcp.12026
- ⁶ Gezondheidsraad. *Alternatieve Behandelmwijzen En Wetenschappelijk Onderzoek.* 's-Gravenhage; 1993.
- ⁷ Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homoeopathy. *BMJ.* 1991;302(6772):316-323. doi:10.1136/bmj.302.6772.316
- ⁸ 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(September 20):834-843. doi:10.1016/S0140-6736(97)02293-9
- ⁹ Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):726-732. doi:10.1016/S0140-6736(05)67177-2
- ¹⁰ Hahn RG. Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementarmed.* 2013;20(5):376-381. doi:10.1159/000355916
- ¹¹ Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005;2(8):e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124
- ¹² <https://bestpractice.bmj.com/info/us/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/> . Geraadpleegd 3-1-2020.
- ¹³ Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebø V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:447-455. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02336.x
- ¹⁴ Editor L. The end of homoeopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):690. doi:10.1016/S0140-6736(05)67149-8
- ¹⁵ Hawke K, van Driel M, Buffington B, McGuire T, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(4). doi:10.1002/14651858.CD005974.pub4
- ¹⁶ de Lange de Klerk, ESM; Blommers, J; Kuik, DJ; Bezemer PFL. Effect of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ.* 1994;309:1329-1332.
- ¹⁷ https://www.hahnmann.nl/content/informatie_onderzoek.html . Geraadpleegd 4-1-2020
- ¹⁸ Alves Galvão MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJL. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(2). doi:10.1002/14651858.CD007880.pub3
- ¹⁹ Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;6:CD000247. doi:10.1002/14651858.CD000247.pub3
- ²⁰ Spinks A, Glasziou P, Del Mar C. Antibiotics for sore throat (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):1-78. doi:10.1002/14651858.CD000023.pub4. www.cochranelibrary.com
- ²¹ 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
- ²² Poletiek F. De paradox van Popper. In: Draaisma, Douwe; Heerden, Jaap van; Schilling G e. a., ed. *De Vreugdeloze Wetenschap.* J.M. Meulenhof, Amsterdam; 2005:141-149.
- ²³ Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014;348(June):g3725. doi:10.1136/bmj.g3725
- ²⁴ Kuhn TS. *The Structure of Scientific Revolutions.* second. Chicago: The University of Chicago Press; 1970.
- ²⁵ El Dib RP, Atallah ÁN, Andriolo RB. Mapping the Cochrane evidence for decision making in health care. *J Eval Clin Pract.* 2007;13(4):689-692. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00886.x
- ²⁶ Rutten LALB. Proving non-conventional methods: A paradigmatic paradox. *Indian J Res Homoeopath.* 2019;13(3):192-203. doi:10.4103/ijrh.ijrh_64_19
- ²⁷ Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(7). doi:10.1002/14651858.CD010692.pub3

-
- ²⁸ O'Neill J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: An Overview of Our Work the Review on Antimicrobial Resistance.*; 2016.
- ²⁹ Petersen I, Johnson a M, Islam A, Duckworth G, Livermore DM, Hayward a C. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2007;335(7627):982. doi:10.1136/bmj.39345.405243.BE
- ³⁰ <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/> . geraadpleegd 6-1-2020.
- ³¹ Riley, Richard D;Hayden, Jill A; Steyerberg, Ewout W; Moons KG al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. *PLoS Med*. 2013;346(2):e5595. doi:10.1136/bmj.e5595
- ³² Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *npj Digit Med*. 2019;2(1):1-5. doi:10.1038/s41746-019-0090-4
- ³³ Stolper CF, Van de Wiel MWJ, De Vet HCW, et al. Family physicians' diagnostic gut feelings are measurable: construct validation of a questionnaire. *BMC Fam Pract*. 2013;14(1):1-9. doi:10.1186/1471-2296-14-1
- ³⁴ Dinant G-JGJ, Buntinx FF, Butler CCC. The necessary shift from diagnostic to prognostic research. *BMC Fam Pract*. 2007;8:53. doi:10.1186/1471-2296-8-53
- ³⁵ Stolper, E;Rutten, L;LugtenR;Barthels R. Materia Medica Validation and meta-analysis. *Homeopath Links*. 2004;(3):186-192.
- ³⁶ Rutten ALB, Stolper CF, Lugten RFG, Barthels RWJM. Statistical analysis of six repertory rubrics after prospective assessment applying Bayes' theorem. *Homeopathy*. 2009;98(1):26-34. doi:10.1016/j.homp.2008.11.012
- ³⁷ Klein-Laansma C, Jansen J-P, van Tilborgh A, van Vliet M, Jong M. Towards an evidence-based homeopathic treatment for PMS. *Homeopathy*. 2014;103(1):72-73. doi:10.1016/j.homp.2013.10.025