

Meta-analyses in het klinisch onderzoek van de homeopathie

Jens Behnke

1 Inleiding

Het concept van Evidence-Based-Medicine (EBM) gaat ervan uit dat de meest betrouwbare kennis over de werkzaamheid van een therapiemethode verkregen kan worden middels één of meerdere meta-analyses van gerandomiseerde, gecontroleerde studies van hoge kwaliteit. Een therapie, waarvoor binnen dit kader genoeg positieve data voorhanden zijn, is bewezen als de hoogste graad van bewijs, Ia, bereikt is.¹ Deze krijgt met betrekking tot de vraag of en in welke mate een bepaalde methode in de therapeutische praktijk moet worden toegepast, de aanbevelingsgraad A, respectievelijk een “must-aanbeveling”.²

Omdat de homeopathie het onderwerp is van onophoudelijke controversen, beroepen zowel voor- als tegenstanders zich vaak op meta-analyses van de voorhanden zijnde klinische studies om ieders positie te ondersteunen met argumenten die in overeenstemming zijn met de hoogste wetenschappelijke standaard van EBM. Tegen deze achtergrond zal in het onderstaande een poging worden gedaan een overzicht te geven over de belangrijkste meta-analyses van klinisch onderzoek gedaan in de homeopathie. Alle relevante studies zullen de revue passeren en afzonderlijk worden besproken, om op basis hiervan een algehele beoordeling te geven van de stand van het klinisch onderzoek in de homeopathie, voor zover dat binnen het kader van deze publicaties is inbegrepen. De relevante vraag hierbij is, of de klinische effecten van de homeopathie placebo-effecten zijn of dat gepotentieerde geneesmiddelen in staat zijn specifieke effecten te weeg te brengen.

2.1 Kleijnen, Knipschild en ter Riet (1991)³

Deze systematische review van de homeopathie, werd in 1991, dus in het begin van het tijdperk van EBM, gepubliceerd. De auteurs beginnen hun artikel met te verwijzen naar de vaak voorkomende bewering, dat de homeopathie ten eerste ongeloofwaardig en ten tweede niet met moderne methoden (gecontroleerde studies) onderzocht is. Kleijnen, Knipschild en ter Riet vonden 105 bruikbare studies, die zij in hun analyse betrokken. Daarvan onderzochten 14 de klassieke homeopathie met individuele geneesmiddelkeus, 58 studies waarbij telkens één enkel middel werd voorgeschreven op grond van de klinische diagnose (beproefde indicatie), 26 studies gingen over het voorschrijven van complexpreparaten en 16 van isopathie. De studies werden volgens een eigen methode op hun kwaliteit beoordeeld en van punten voorzien, waarbij de uitkomsten aan de hand van de gegeven puntenwaardering afzonderlijk werden gewogen en zo in de eindanalyse werden opgenomen. 81 studies wezen op een effectiviteit van de homeopathie groter dan placebo-effecten,

¹ Vgl. Cochrane (2014)

² Vgl. Harbour en Miller (2001)

³ Kleijnen, Knipschild en ter Riet (1991)

waaronder het merendeel van de studies, die qua randomisering, blinding, patiëntenaantal en vergelijkbare methodologische criteria als kwalitatief hoogwaardig werden ingedeeld (15 van de 22). Kleijnen, Knipschild en ter Riet (1991) merken weliswaar kritisch op dat er veel studies van lagere kwaliteit waren, maar stellen tegelijkertijd vast dat de trend ten gunste van de homeopathie zowel bij die studies met een ontwerp dat aan alle eisen voldoet als bij de methodologisch zwakkere studies te vinden zou zijn.

De auteurs komen tot de volgende conclusie:

“At the moment the evidence of clinical trials is positive but not sufficient to draw definitive conclusions because most trials are of low methodological quality and because of the unknown role of publication bias. This indicates that there is a legitimate case for further evaluation of homeopathy, but only by means of well performed trials.”⁴

(“Op dit moment is het bewijs verkregen met klinisch onderzoek positief maar niet voldoende om definitieve conclusies te trekken, omdat de meeste onderzoeken van lage methodologische kwaliteit zijn en vanwege de onbekende rol die publicatiebias speelt. Dat wijst erop dat verdere evaluatie van de homeopathie gerechtvaardigd is, maar alleen door middel van goed uitgevoerde onderzoeken.”)

2.2 Linde et al. (1997)⁵

Met de vraagstelling of de klinische werkzaamheid van de homeopathie enkel door een placebo-effecten te verklaren is, voerden Linde et al. (1997) een in het gerenommeerde vaktijdschrift *“The Lancet”* gepubliceerde meta-analyse uit van alle placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde en/of dubbelblinde klinische studies in de homeopathie. Van de 119 gevonden studies bevatten 89 genoeg data om in de meta-analyse opgenomen te worden. Deze subgroep werd door Linde et al. beoordeeld op hun methodologische kwaliteit door middel van een eigen beoordelingsmethode. De beoordeling werd uitgevoerd door twee onafhankelijke experts en de resultaten hiervan werden met elkaar vergeleken. Bij de beoordeling werd een hoge mate van overeenstemming bereikt [inter-rater-reliability (betrouwbaarheid tussen beoordelaars) $k=0,76$]. De gemiddelde kwaliteit van de geanalyseerde studies ($n=89$) bedroeg wat betreft randomisering, dubbelblinding, aanpak van uitval van proefpersonen en dergelijke, 52% van de maximale waarde op een algemeen aanvaarde beoordelingschaal van de kwaliteit van klinische studies (Jadad-score)

In de analyse werden 13 studies opgenomen naar individuele homeopathie met enkelvoudige middelkeus (klassieke homeopathie), 49 onderzochten de voorschriften gekozen op de klinische diagnose, 20 studies betroffen homeopathische complexmiddelen en 7 isopathie. 22% van de opgenomen studies onderzochten middelhoge potenties (naar de definitie van Linde et al. D9 – D23 resp. C5 – C11) en 37% hoge potenties (boven de D23 resp. C11, eveneens volgens Linde et al.) waarbij beide groepen volgens de auteurs theoretisch te weinig moleculen van de uitgangsstof bevatten om op welke manier dan ook een farmacologische werking te hebben (geschatte totale concentratie per patiënt minder dan 10^{-13} mol/l).

Voor de 89 studies, die in de meta-analyse waren opgenomen, kwam een significant betere werking van de homeopathie ten opzichte van placebo naar voren (gemiddelde odds ratio 2,45; 95% betrouwbaarheidsinterval 2,05 – 2,93). Voor de 26 onderzoeken die methodologisch als hoogwaardig

⁴ Kleijnen, Knipschild en ter Riet (1991)

⁵ Linde et al. (1997)

werden aangemerkt, berekenden Linde et al. een geringere maar altijd nog significante werkzaamheid ten opzichte van placebo (odds ratio 1,66; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,33 – 3,75). Dit resultaat hield stand na verschillende sensitiviteitsanalyses (b.v. slechts de kwalitatief beste studies met vooraf gedefinieerde te bereiken parameters, die in de MEDLINE-databank staan, n=5; odds ratio 1,97; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,04 – 3,75). Ook een correctie van de resultaten die op grond van mogelijke fouten, zoals die door selectieve rapportage (publicatie-bias) konden zijn ontstaan, deden de positieve effecten van de homeopathie niet verdwijnen. Met betrekking tot de beginvraag van de meta-analyse constateren de onderzoekers ten slotte:

“The results of our meta-analysis are not compatible with the hypothesis that the clinical effects of homeopathy are completely due to placebo. However, we found insufficient evidence from these studies that homeopathy is clearly efficacious for any single clinical condition. Further research on homeopathy is warranted provided if it is rigorous and systematic”

(“De resultaten van onze meta-analyse zijn niet verenigbaar met de hypothese dat de klinische effecten van de homeopathie geheel toe te schrijven zijn aan placebowerking. Echter, we vonden onvoldoende bewijs in de studies dat homeopathie duidelijk werkzaam is bij enige klinische aandoening op zich. Verder onderzoek naar de homeopathie is gerechtvaardigd indien het van goede kwaliteit en systematiek is.”)

De kritiek op deze meta-analyse richtte zich voornamelijk op de kwaliteit van de opgenomen studies, die Linde et al. (1997) met een eigen systeem beoordeeld en dienovereenkomstig in de eindanalyse meegenomen hadden. Als reactie hierop deelden de auteurs het materiaal nogmaals in en maakten ze subgroepen afhankelijk van de Jadad-score, die de studies behaalden. Op deze manier introduceerden ze een externe beoordelingsmaatstaf⁶. Deze her-analyse gaf als resultaat dat de superioriteit van homeopathie boven placebo ten dele afnam als studies van hogere kwaliteit bekeken werden zonder echter geheel te verdwijnen en zonder dat deze correlatie lineair zou zijn: de 10 studies met de hoogste Jadad-score van 5 lieten een groter effect zien van de homeopathische behandeling dan de 19 studies met een Jadad-score van 3 en de 11 studies die 4 punten kregen. Als eindconclusie bleek dat homeopathie in elk van de zes op grond van de Jadad-score gevormde subgroepen, de placebobehandeling significant overtrof, waarmee het argument werd ontkracht dat het effect van de homeopathische behandeling des te geringer zou worden naar mate de studie-opzet hoogwaardiger was.

2.3 Cucherat et al. (2000)⁷

Deze systematische review werd als onderdeel van een rapport aan het Europees parlement gemaakt. De auteurs verrichtten een systematisch literatuuronderzoek en betrokken hierbij farmaceutische firma's om gerandomiseerde placebogecontroleerde studies over homeopathie te vinden.

Er werden alleen onderzoeken meegeteld waarbij potenties boven de C3 gebruikt werden, respectievelijk preparaten die de fabrikant van het label “homeopathisch” voorziet. Ontbrekende blinding werd niet als uitsluitcriterium gehanteerd. Alleen studies die een van tevoren helder gedefinieerd eindpunt hadden, werden in aanmerking genomen. Voor de beoordeling van de kwaliteit van de studies werden twee experts aangetrokken, die in het geval van uiteenlopende evaluaties door een derde expert ondersteund werden. Als statistische methode voor de meta-analyse werd de vaststelling van de gemiddelde significantie waarde (p-waarde) gekozen, omdat de geïncludeerde

⁶ Linde et al. (1999)

⁷ Cucherat et al. (2000)

studies met betrekking tot de behandelde ziektebeelden, voorschrijfmethode en doelcriteria zeer heterogeen waren. Een gecombineerde p-waarde kleiner dan 0,05 betekent in dit geval, dat de nulhypothese onjuist is en de homeopathische behandeling zich daarmee significant onderscheidt van een placebo.

Van de 118 gevonden studies werden 16 opgenomen in de meta-analyse, omdat de overige studies naar de mening van de auteurs óf geen van tevoren helder gedefinieerd primair eindpunt hadden (92,9 %), en/óf methodisch te kort schoten. Een van deze 16 studies bevatte in totaal drie groepen proefpersonen (standaardbehandeling, homeopathie en placebo) zodat in totaal 17 vergelijkingen homeopathie versus controlegroep getoetst werden. 11 van deze 17 studieresultaten (65%) leverden een resultaat ten gunste van de homeopathie op, in drie waren er aanwijzingen voor superioriteit van het placebo, met waarden onder het significantieniveau. Als totaalresultaat van de analyse van alle studies, die voldeden aan de in- en uitsluitingscriteria van hun onderzoek, presenteerden Cucherat et al. aldus een hoog significante gemiddelde p-waarde van 0,000036, die een duidelijke werking aantoont van homeopathie boven placebo-effecten. De auteurs sluiten een vertekening van dit resultaat door een publicatie-bias uit, omdat er volgens hun berekeningen 155 fictieve studies met een negatief resultaat respectievelijk niet-significante uitkomst nodig zouden zijn geweest om de gecombineerde p-waarde van hun meta-analyse boven de 0,05 te tillen. Weliswaar bleek uit een subgroep-analyse dat het significantieniveau niet bereikt wordt bij een analyse van alleen die studies, die een uitvalspercentage (drop-out) van minder dan 5% laten zien (n=5), (p=0,082). Cucherat et al. constateren op grond van deze vaststelling:

“There is some evidence that homeopathic treatments are more effective than placebo; however, the strength of this evidence is low because of the low methodological quality of the trials. Studies of high methodological quality were more likely to be negative than the lower quality studies.”⁸

(“Er is enig bewijs dat homeopathische behandelingen effectiever zijn dan placebo; echter, de kracht van het bewijs is gering vanwege de lage methodologische kwaliteit van de onderzoeken. Studies van hoge methodologische kwaliteit bleken eerder negatief dan die van studies met een lage kwaliteit.”)⁸

Deze voorzichtige globale waardering berust op de definitie van “methodologische kwaliteit” (methodological quality) die in dit geval in grote mate steunt op het aantal “drop-outs”. Het gebruik hiervan als standaard voor de kwaliteit van de studies, is echter aanvechtbaar. Want beslissend voor de betrouwbaarheid van het resultaat van een studie is niet primair het aantal patiënten dat de behandeling voortijdig afbreekt, maar eerder het totale aantal gevallen, de correcte randomisering van de proefpersonen in de onderzoeksgroepen, de blinding van patiënten en bij het onderzoek betrokken artsen etc. Maar ook met betrekking tot het uitvalspercentage is voornamelijk de statistische methode die toegepast wordt om het hierdoor ontstane data-verlies te compenseren, relevant voor de kwaliteit van de studie.⁹ Hiervoor bestaan verschillende ingangen, om om te gaan met een “drop-out ratio” van duidelijk meer dan 5 %.¹⁰ De overeenkomstige methoden zijn in de praktijk van de epidemiologie gebruikelijk en het door Cucherat et al. gekozen criterium om de kwaliteit van de studie te bepalen in het kader van hun meta-analyse, inclusief de hieruit afgeleide beperking van de conclusie van hun meta-analyse, is daarom uit methodologisch oogpunt zeer ongebruikelijk.

⁸ Cucherat et al. (2000)

⁹ Vgl Sakpal (2010)

¹⁰ Vgl EMA (2010)

2.4 Shang et al. (2005)¹¹

Deze in het gerenommeerde vaktijdschrift “The Lancet” gepubliceerde studie heeft van alle wetenschappelijke studies over homeopathie wel de meeste weerklank in de media gevonden.

De redactie van “The Lancet” voorzag het artikel van een editorial dat “het einde van de homeopathie”¹² verkondigde.

Shang et al. (2005) baseerde zich op vrijwel dezelfde gegevensverzameling als destijds Linde et al. (1997), bij de eindanalyse werden echter slechts 8 van de aanvankelijk 110 onderzochte onderzoeken meegenomen. Deze 8 studies werden als grootsten uitgekozen uit een pool van eerst 21, die een hoge methodische kwaliteit lieten zien. De gecombineerde odds ratio van deze homeopathie studies bedroeg 0,88 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,65-1,19). Ter vergelijking kozen de auteurs eerst 110 studies uit het veld van de reguliere geneeskunde uit een Cochrane-databank, waarvan 6 in de eindanalyse opgenomen kwalitatief gedegen studies, een gecombineerde odds ratio van 0,58 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,39-0,85) lieten zien. Shang et al. concludeerden:

“Biases are present in placebo controlled trials of both homeopathy and conventional medicine. When account was taken for these biases in the analysis, there was weak evidence for a specific effect of homeopathic remedies, but strong evidence for specific effects of conventional interventions. This finding is compatible with the notion that the clinical effects of homeopathy are placebo effects”¹³

“Biases zijn aanwezig bij de placebo-gecontroleerde onderzoeken in de homeopathie evenals bij de reguliere geneeskunde. Als er rekening werd gehouden met deze biases in de analyse, was er een zwak bewijs voor een specifieke werking van homeopathische geneesmiddelen, maar een sterk bewijs voor specifieke effecten van conventionele interventies. Dit resultaat komt overeen met de bewering dat de effecten van homeopathie placebo-effecten zijn”¹³

Deze meta-analyse werd door diverse auteurs van kritisch commentaar voorzien, waarin ze op verscheidene significante zwakheden van de studie werk wezen:

Fisher¹⁴ klaagt over de niet-transparante keus van de studies, in zoverre dat de oorspronkelijke publicatie van Shang et al. (2005) geen aanwijzingen bevatte over welke 8 studies uiteindelijk getoetst werden.

Dit punt vormt een opvallende afwijking van de wetenschappelijke standaard voor meta-analysen, zoals die in de QUOROM-richtlijnen zijn vastgelegd¹⁵. Deze richtlijn vereist o.a. dat alle voor een onderzoek bekeken studies, zowel de uiteindelijk getoetste als de van de eindanalyse uitgesloten studies samen met de criteria van dit selectieproces gedetailleerd worden beschreven, opdat de resultaten van een meta-analyse alsook de weg waarlangs men tot deze resultaten komt, na te trekken zijn. Hoewel deze procedure voor elke wetenschappelijke publicatie vanzelfsprekend is, is volgens Fisher een nauwgezet vasthouden aan deze standaard vereist, vooral bij studies, die verstrekkende, definitieve eindoordelen bevatten, zoals bij de studie van Shang et al. (2005) het geval is.

Bovendien twijfelt Fisher eraan of de 110 studies die betrekking hebben op de reguliere geneeskunde wel vergeleken kunnen worden met die studies die over de homeopathie gaan. Deze laatsten zijn in doorsnee van duidelijk hogere kwaliteit geweest, waardoor de waarschijnlijkheid van een positief

¹¹ Shang et al (2005)

¹² The lancet (2005)

¹³ Shang et al. (2005)

¹⁴ Fisher (2006)

¹⁵ Moher (1999)

resultaat afneemt. Daarnaast hebben Shang et al. verzuimd sensitiviteitsanalyses uit te voeren, op grond waarvan men had kunnen zien in hoeverre het negatieve resultaat afhangt van de keuze van de studies¹⁶. Een zelfde mening zijn Rutten en Stolper (2008) toegegaan.

“Re-analysis of Shang’s post-publication data did not support the conclusion that homeopathy is a placebo effect. The conclusion that homeopathy is and that conventional is not placebo effect was not based on comparative analysis and not justified because of heterogeneity and lack of sensitivity analysis”¹⁷

(“Heranalyse van de data van Shang na de publicatie geeft geen steun aan de conclusie dat homeopathie een placebo-effect is. De conclusie dat homeopathie placebo is en conventionele geneeskunde niet was niet gebaseerd op een vergelijkende-analyse en niet gerechtvaardigd vanwege heterogeniteit en het ontbreken van een sensitiviteitsanalyse”)

Een dergelijke uitvoerige sensitiviteits-analyse leverden daarom Lüdtke en Rutten (2008), nadat bekend geworden was welke 8 studies tot het gepresenteerde resultaat geleid hadden. Het bleek dat de beoordeling van de 21 kwalitatief gedegen studies uit de groep van Shang et al. (2005) een significante superioriteit van homeopathie ten opzichte van een placebo aantoonde. Het negatieve resultaat dat de auteurs als eindconclusie presenteren, hangt voornamelijk af van één enkele grote studie, die de werkzaamheid van een homeopatisch middel ter preventie van spierpijn onderzoekt.¹⁸

Een verder zwak punt van de meta-analyse van Shang et al. is de heterogeniteit van de slechts enkele uitgekozen studies in samenhang met de algemene conclusie, die uit deze studies werd afgeleid.

De auteurs hebben onderzoeken naar de werkzaamheid van gepotentieerde geneesmiddelen ter preventie van verkoudheden, voor de behandeling van wratten, ter preventie van spierpijn en voor de behandeling van migraine, diarree bij kinderen alsook zware hersenletsels waarvan steeds slechts één studie bestond gezamenlijk geëvalueerd. Dit is een methode, waarbij men de mogelijkheid in aanmerking moet nemen dat homeopathie een werkzame therapie is voor bepaalde indicaties, maar voor andere niet. Zou men in de reguliere geneeskunde 3 duidelijk negatieve studies over de behandeling met bepaalde geneesmiddelen van kanker, weke-delen-trauma’s en reuma combineren met een zwak positieve-studie over behandeling van hoofdpijn met aspirine in het kader van een meta-analyse, dan zou de negatieve uitkomst daarvan toch eigenlijk niet geschikt zijn om tot de conclusie te komen dat alle conventionele farmacologische interventies niet werkzaam zijn.

Bij veel van de naar voren gebrachte kritiekpunten sloot zich ook Linde aan, de auteur van de eerste grote meta-analyse over de homeopathie, wiens onderzoek eveneens in de Lancet gepubliceerd was, evenals ook andere experts op het gebied van het onderzoek naar complementaire geneeskunde.¹⁹

Als conclusie moet vastgesteld worden dat de studie van Shang en collegae duidelijke methodische zwakheden vertoont en dat hun eindconclusie op een relatief klein aantal studies is gebaseerd, die op basis van twijfelachtige gezichtspunten zijn uitgekozen.

2.5 Mathie et al (2014)

De nieuwste meta-analyse over homeopathie van Mathie en collega’s is uit 2014. In dit onderzoek werden uitsluitend studies opgenomen, waarvan de therapievorm viel binnen de categorie

¹⁶ Vgl Fisher (2006)

¹⁷ Rutten und Stolper (2008)

¹⁸ Vickers et al. (1998)

¹⁹ Vgl Linde en Jonas (2005) alsook Bell et al. (2005)

“geïndividualiseerde homeopathie”. Achtergrond van deze werkwijze is dat de auteurs van de veronderstelling uitgaan dat het voorschrijven van gepotentieerde geneesmiddelen niet noodzakelijk voldoende als criterium kan gelden, dus dat we met één enkele coherente behandelmethode te maken hebben. Klinische homeopathie, complexmiddel homeopathie, isopathie e.d. onderscheiden zich ten minste in zoverre van de geïndividualiseerde aanpak van de klassieke homeopathie, dat bij de laatste methode geregeld een duidelijk veel langere anamnese tijd vereist is. Dit punt zou een belangrijk onderscheid kunnen verklaren in betrekking tot de overige voorschrijfmethoden.

Mathie et al. beginnen zich hiermee te verwijderen van het concept van de globale meta-analyse, die de vraag probeert te beantwoorden of elke methode, die binnen het verzamelbegrip homeopathie valt, werkzaam is. Deze methode geeft de mogelijkheid een meer gedifferentieerde blik te krijgen op een deel van de aanwezige data dan enig eerder gedane studies, hoewel ook Linde et al. (1997) al analyses uitvoerden van subgroepen, die betrekking hebben op verschillende manieren van voorschrijven van gepotentieerde geneesmiddelen.

Echter niet alleen de beperking tot 32 studies, die geïndividualiseerde homeopathie onderzoeken, kenmerkt de meta-analyse van Mathie et al. Ook nieuw is de methode van kwaliteitsbeoordeling van elke studie apart, door het geven van een waardering aan een biasrisico gebruikmakend van een instrument van de Cochrane Collaboration,²⁰. De methodische standaarden hiervan behoren tot de “state of the art” van de EBM, vooral wat betreft systematische reviews en meta-analyses, zodat Mathie et al. met hun methode methodologisch zeer bij de tijd zijn.

Van de 32 geïncludeerde studies gaven 22 voldoende data om in de eindanalyse opgenomen te worden. Deze studies leverden een significant positieve uitkomst ten gunste van de homeopathie (OR 1,53; betrouwbaarheidsinterval 95% 1,22 – 1,91). De beoordeling van het gevonden studiemateriaal met betrekking tot de 7 aspecten (domeinen) van de methodologische kwaliteit, (blinding, randomisering, selectieve rapportage etc.) volgens de Cochrane-criteria, leidde bij Mathie et al. (2014) er echter toe dat slechts 3 studies als betrouwbaar geclassificeerd konden worden. De gecombineerde odds ratio van deze publicaties lag met 1,98 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,16 – 3,38) weliswaar hoger dan het gemiddelde, maar de database is door uitsluiting van een groot deel van het gevonden materiaal zo klein dat de auteurs vaststellen:

“Though our conclusions can be made most securely from three trials with reliable evidence, this subset of studies is too small to enable a decisive answer to our hypothesis.”²¹

“Hoewel onze conclusies met de grootste zekerheid getrokken kunnen worden uit de 3 studies met betrouwbaar bewijs, is deze subgroep te klein om een definitief antwoord te geven op onze te testen hypothese.”

De voornaamste uitkomsten van de meta-analyse van Mathie et al. komen volgens hun inschatting overeen met die van vergelijkbare eerdere studies: er kunnen (kleine) specifieke effecten van de homeopathische behandeling worden geïdentificeerd. Deze zijn robuust voor zover sensitiviteitsanalyses van verschillende subgroepen van de geanalyseerde studies vergelijkbaar sterke effecten laten zien. De kwaliteit van het gevonden bewijs wordt in zijn geheel als klein of onduidelijk aangemerkt, zodat geen definitieve conclusies mogelijk zouden zijn. Als gevolg hiervan zijn er meer

²⁰ Higgins en Altman (2011)

²¹ Mathie et al. (2014)

RCT's van hoge kwaliteit in de geïndividualiseerde homeopathie vereist om betrouwbare uitspraken te kunnen doen.²²

3. Slot

Als alle tot op heden gepubliceerde maatgevende meta-analyses over homeopathie in ogenschouw worden genomen, blijkt dat er in vier van de vijf gevallen een tendens gezien wordt naar een specifieke werkzaamheid van gepotentieerde geneesmiddelen boven placebo. Het eindresultaat valt telkens slechts dan negatief uit (homeopathie versus placebo) als het grootste deel van de voorhanden zijnde gegevens (90-95%)²³ van de beoordeling wordt uitgesloten en / of er dubieuze statistische methodes worden toegepast. Hierbij worden telkens maatregelen getroffen die niet met de gebruikelijke wetenschappelijke standaarden overeenkomen. Tenminste voor zover de beoogde toename van betrouwbaarheid door het uitsluiten van studies met bepaalde kenmerken niet in passende verhouding staat tot de daaruit voortvloeiende verkleining van de database (bijvoorbeeld: drop-out rate < 10 % = 9 studies ten opzichte van drop-out rate < 5 % = 5 studies)²⁴

Een uitzondering hierop vormt de laatste studie van Mathie et al. (2014): Bij deze studie wordt eveneens een groot deel van de vooraf gevonden data als (relatief) onbetrouwbaar beoordeeld. De auteurs baseren zich hierbij echter op aanvaarde standaardprocedures en hun studie levert een voor de homeopathie positief resultaat op. De enige studie die tot het eindresultaat leidt, dat de klinische effecten van de homeopathie geheel door placebowerking te verklaren zouden zijn²⁵, laat vanuit methodologische standpunt aanzienlijke gebreken zien.

Bij het onderzoek naar de homeopathie schijnt de beoordeling van de data op grond van de onverenigbaarheid met bepaalde vooringenomen theoretische opvattingen, een belangrijke rol te spelen. Dit verschijnsel wordt in de wetenschapstheorie "plausibiliteits-bias" (plausibility bias) genoemd.²⁶ Hahn (2013) analyseert bijvoorbeeld de in- en uitsluitingscriteria voor studies in het kader van meta-analyses over homeopathie, waarbij een negatieve of neutrale tendens heerst en toont o.a. aan de hand van statistische overwegingen aan, dat zij waarschijnlijk achteraf geformuleerd werden. Hij vermoedt dat deze methodologische procedure ideologisch gemotiveerd is, hetgeen volledig in tegenspraak zou zijn met de wetenschappelijke eisen van EBM.

De auteurs van de besproken publicaties zijn het er in meer of mindere mate over eens, dat het beschikbare bewijs geen definitieve slotconclusies mogelijk maakt betreffende de werkzaamheid van gepotentieerde geneesmiddelen bij afzonderlijke ziektebeelden. Want het ontbreekt aan onafhankelijke replicaties van gedegen, gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblind-studies bij een en dezelfde indicatie.

Deze vaststelling geeft, in samenhang met andere overwegingen, mogelijkwerwijs een richting aan voor de toekomst van het onderzoek in de homeopathie: Vanuit dit perspectief zou een evaluatie van de beschikbare data zinvol zijn vanuit het standpunt van de modelvaliditeit, alsook de hieruit volgende planning van nieuwe op elkaar afgestemde studies. De weg hiernaartoe zou ons kunnen voeren via het

²² Ibid.

²³ Vgl Hahn (2013)

²⁴ Vgl Cucherat et al. (2000)

²⁵ Shang et al. (2005)

²⁶ Rutten et al. (2013)

uitvoeren van meta-analyses die, gedifferentieerder dan tot nu toe, afzonderlijke methoden van voorschrijven en /of bovenal indicaties voor de homeopathische behandeling in ogenschouw nemen. Nieuwe inzichten zouden bovendien overzichtsstudies kunnen bieden, die het tot dusver buiten beschouwing gelaten materiaal meenemen, zoals bijvoorbeeld observationele studies, en die op basis hiervan een meeromvattend beeld zouden kunnen geven van het bewijs voor de werkzaamheid van de homeopathie.

Referenties

Bell I.R., Belon P., Bolognani, F. et al. (2005): Letter to the Editor: Are the Clinical Effects of Homeopathy Placebo Effects? In: *The Lancet*, 366, 2082.

Das Deutsche Cochrane Zentrum (2014): Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme). <http://www.cochrane.de/de/evidenz-empfehlung>

Cucherat, M., Haugh, M.C., Gooch, M. & Boissel, J. P. (2000): Evidence of Clinical Efficacy of Homeopathy. A Meta-Analysis of Clinical Trials. HMRAG. Homeopathic Medicines Research Advisory Group. In: *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56 (1), 27–33.

Egger, M., Smith, G.D., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test. In: *British Medical Journal*, 15(7109), 624–634.

European Medicines Agency (2010): Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf; bezocht op 17.12.2015]

Ernst, E. & Pittler, M.H. (2000): Re-Analysis of Previous Meta-Analysis of Clinical Trials of Homeopathy. In: *Journal of Clinical Epidemiology*, 53 (11), 1188.

Evidence Based Medicine Working Group (1992): Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. In: *Journal of the American Medical Association*, 286, 2420-2425.

Fisher, P. (2006): Homeopathy and The Lancet. In: *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 3(1), 145–147.

Hahn, R. G. (2013): Homeopathy: Meta-Analyses of Pooled Clinical Data. In: *Forschende Komplementärmedizin*, 20 (5), 376–381.

Higgins, J.P.T., Altman, D.G. (2011): Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. Edited by: Higgins, J.P.T. & Green, S. The Cochrane Collaboration, 2011.

Kleijnen, J., Knipschild, P., ter Riet, G. (1991): Clinical Trials of Homoeopathy. In: *British Medical Journal*, 302 (6772), 316–323.

Linde, K. & Jonas, W. (2006): Are the Clinical Effects of Homoeopathy Placebo Effects? In: *The Lancet*, 366 (9503), 2081–2082.

Linde, K. & Melchart, D. (1998): Randomized Controlled Trials in Individualized Homeopathy: A State-of-the-Art Review. In: *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 4, 371–388.

Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L.V. & Jonas, W.B. (1997): Are the Clinical Effects of Homoeopathy Placebo Effects? A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. In: *The Lancet*, 350 (9081), 834–843.

Linde, K., Scholz, M., Ramirez, G., Clausius, N., Melchart, D. & Jonas, W.B. (1999): Impact of Study Quality on Outcome in Placebo-Controlled Trials of Homeopathy. In: *Journal of Clinical Epidemiology*, 52, 631–636.

Lüdtke, R. & Rutten A.L. (2008): The Conclusions on the Effectiveness of Homeopathy Highly Depend on the Set of Analyzed Trials. In: *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(12), 1197–204.

Mathie, R.T., Lloyd, S.M., Legg, L.A., Clausen, J., Moss, S., Davidson, J.R.T., Ford, I. (2014): Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: Systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2014, 3:142 doi:10.1186/2046-4053-3-142

Moher D., Cook, D.J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D. & Stroup, D.F. (QUOROM Group) (1999): Improving the Quality of Reports of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials: The QUOROM Statement. In: *The Lancet*, 354, 1896–1900.

Peters, D. (2005): Shang et al. Carelessness, Collusion, or Conspiracy? In: *Journal of Alternative Complementary Medicine*, 11 (5), 779–780.

Rutten, L., Mathie, R.T., Fisher, P., Goossens, M. & Wassenhoven, M. van (2013): Plausibility and Evidence: The Case of Homeopathy. In: *Medicine, Health Care and Philosophy*, 16 (3), 525–532.

Rutten, A.L.B. & Stolper, C.F (2008): The 2005 Meta-Analysis of Homeopathy: The Importance of Post-publication Data. In: *Homeopathy*, 97 (4), 169–177.

Sakpal, T.V. (2010): Sample Size Estimation in Clinical Trial. *Perspectives on Clinical Research*, 1(2): 67–69. Shang, A. et al. (2005): Are the Clinical Effects of Homoeopathy Placebo Effects? Comparative Study of Placebo-controlled Trials of Homoeopathy and Allopathy. In: *The Lancet*, 366 (9487), 726–732.

The Lancet (2005): The End of Homoeopathy. In: *The Lancet* 366 (9487), 690.

Vickers, A.J., Fisher, P., Smith, C., Wyllie, S.E. & Rees, R. (1998): Homeopathic Arnica 30x Is Ineffective for Muscle Soreness After Long-distance Running: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. In: *The Clinical Journal of Pain*, 14 (3), 227–231.