

Resultaten van oorspronkelijke RCT's met individuele homeopathie en hoge potenties in vergelijking met placebo en standaardbehandelingen.

Klaus von Ammon, Loredana Torchetti, Martin Frei-Erb

Doel

Specifieke effecten van individueel voorgeschreven ultramoleculaire medicamenten (klassieke homeopathie met hoge potenties $\geq C12$) worden in dit overzicht vergeleken met placebo of standaardtherapie in studies van te behandelen patiënten.

Methode

Door literatuuronderzoek in gepubliceerde meta-analyses en in de databank „Medline“ (zoekcriteria: „homeopath*“ AND „RCT“ AND publicatiedatum 01.01.2012–31.12.2014) werden kwalitatief hoogstaande (minimumcriterium: Jadad¹-Score ≥ 3), in peer-review beoordeelde originele publicaties van gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) over de werking van individueel voorgeschreven ultramoleculaire medicamenten (potentie $\geq C12$) geïdentificeerd en voor een beschrijvende beoordeling verzameld. Boeken of boekbijdragen, dissertaties of conferentiebijdragen werden van deze evaluatie uitgesloten, evenals pilotstudies, niet-dubbelblinde studies, studies met een uitvalspercentage $>20\%$, studies met laboratorium- of surrogaat-parameters en preventie-studies. Waar mogelijk werden de originele studies gebruikt, zo niet dan werden de gegevens uit de meta-analyses geëxtraheerd.

Uitkomsten

Uitgaande van de publicaties van Linde 1997², Linde en Melchart 1998³, Clausius 1998⁴ en Shang 2005⁵ werden methodologisch hoogwaardige RCT's met een minimum Jadad-score ≥ 3 geïdentificeerd. Daarbij kwamen ook alle peer-reviewed RCT's in de klassieke homeopathie uit Mathie 2013⁶ en 2014⁷ in aanmerking, en er werd een geactualiseerde Medline-zoekopdracht (periode 2012–2014) verricht. In totaal werden 71 RCT's (zonder doublures) uit de jaren 1982 tot 2014 gevonden. Van deze werden in totaal 62 uitgesloten (voor details zie tabel 1, pagina 20): 26 wegens gebruik van moleculaire stoffen (potentie $< C12$), 14 pilotstudies, 11 enkelblinde studies, 5 wegens laboratorium-/surrogaat-parameters en 6 om andere redenen (2 wegens ontbrekende peer-review, 2 wegens preventief gebruik van homeopathie en 2 wegens hoog uitvalspercentage).

Aan de 9 overblijvende studies (tabel 2, pagina 21) namen 24 tot 126 patiënten deel (standaarddeviatie 31, mediaan 64). Het klinische spectrum omhelst 3 studies over diarree en telkens enkele studies met verschillende andere diagnoses. In 4 studies wordt homeopathie als aanvulling op standaardtherapie als add-on ingezet (Frass 2005¹³, Jacobs 1993¹⁵, Jacobs 1994¹⁶, Jacobs 2000¹⁷). In alle 9 studies wordt homeopathie in vergelijking tot placebo geëvalueerd. Het klinische eindpunt van de

onderzoekstudies varieert van 5 dagen tot 1,5 jaar. Intention-to-treat (ITT)-analyse is standaard.

Ter beoordeling van de studiekwaliteit (risk of bias) wordt in meta-analyses van RCT's meestal de interne validiteit geëvalueerd. In de verschillende meta-analyses werden daarvoor verschillende instrumenten gebruikt: Linde 1997², Linde en Melchart 1998³ en Clausius 1998⁴ hebben de – inmiddels verouderde – Jadad-score¹ (maximaal 5 punten, afkappunt voor laag biasrisico ≥ 3) evenals een eigen schaal ter beoordeling van de interne validiteit gebruikt (maximaal 6 resp. 7 punten, afkappunt ≥ 4 resp. ≥ 5 punten; voor details zie tabel 3, pagina 23). Bij Shang 2005⁵ wordt de studiekwaliteit met vergelijkbare criteria als Jadad beoordeeld (hogere kwaliteit = dubbelblind en adequate randomisering) en Mathie 2014⁷ gebruikt het momenteel gebruikelijke Cochrane-instrument⁸, uitgebreid met een gedifferentieerde classificatie van bias-categorieën. De studiekwaliteit van Frei 2005¹⁴ en Lökken 1995¹⁸ hebben we ter vergelijking aan de hand van Cochrane-criteria en volgens de classificatie van Mathie beoordeeld. Enkele studies werden dientengevolge door middel van verschillende instrumenten beoordeeld. De methodologische kwaliteit van de meeste studies werden bij de verschillende meta-analyses op gelijke wijze beoordeeld, met uitzondering van Jacobs 2000¹⁷ (Shang minder, Mathie meer biasrisico), en van Whitmarsh 1997¹⁹ (Mathie en Shang meer biasrisico, Linde en Melchart goede kwaliteit). Mathie beoordeelt alleen het werk van Jacobs 1994¹⁶ als betrouwbaar bewijs. Volgens onze inschatting kan de studie van Frei 2005¹⁴ eveneens als betrouwbaar beschouwd worden.

Over het geheel genomen is de studiekwaliteit niet altijd optimaal, maar wel bevredigend. Van de 9 studies vertoont alleen Frei 2005¹⁴ volgens de Cochrane-criteria een laag biasrisico, bij 5 studies wordt het biasrisico als onzeker beoordeeld, bij 3 studies wordt het biasrisico als hoog ingeschat. De uitkomsten van deze studies dienen dus met enig voorbehoud geïnterpreteerd te worden.

Om de studies te kunnen vergelijken en meta-analytisch te evalueren, worden in meta-analyses de uitkomsten van de originele studies omgezet in effectmaten, zoals b.v. in odds ratio's (OR). Wanneer het bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval niet 1 bevat, wordt ervan uitgegaan, dat de ene groep superieur aan de andere is.

Van de 8 RCT's met berekende OR komt bij 6 ervan naar voren dat klassieke homeopathie superieur is aan placebo, bij 2 ervan is de situatie omgekeerd (tabel 4, pagina 23). Bij alle individuele studies zijn echter de betrouwbaarheidsintervallen wegens de kleine steekproefgrootte te breed om een duidelijke superioriteit van het effect van klassieke homeopathie resp. van placebo te constateren. De enige uitzondering vormt de studie van Frass 2005¹³, waarbij de uitkomst eenduidig ten gunste van de homeopathie uitvalt.

Bij Frei 2005¹⁴ is weliswaar geen OR beschikbaar, maar de significantietest om groepsverschillen aan te tonen wijst echter op superioriteit van klassieke homeopathie ten opzichte van placebo, ook wanneer dergelijke significantietesten geen maten opleveren voor sterkte van het effect en dus niet geschikt zijn voor een alomvattende evaluatie.

Beperkt men zich tot de studies met hoogste kwaliteit volgens de criteria van Mathie (reliable evidence), dan valt de OR bij Jacobs 1994¹⁶ ten gunste van de klassieke homeopathie uit, terwijl het betrouwbaarheidsinterval precies bij 1 begint. Ook bij Frei 2005¹⁴ schijnt de homeopathie superieur aan placebo te zijn, ook wanneer er geen OR met betrouwbaarheidsinterval voor een directe vergelijking voorhanden is.

Discussie

In overeenstemming met de meerderheid van de tot nu toe gepubliceerde systematische reviews en meta-analyses blijken er aanwijzingen te bestaan voor een superioriteit van de klassieke homeopathie in vergelijking met placebo. Ook kan, in overeenstemming met vroegere meta-analyses, worden aangemerkt dat de kwaliteit van de studies in het algemeen niet bevredigend is. Als zeer strenge parameters worden gehanteerd (bias laag of onzeker, volgens Mathie 2014⁷) wordt het aantal bruikbare studies tot 6 teruggebracht, de overige 3 studies wijzen volgens Mathie 2014⁷ op een hoog biasrisico. Met deze uitkomsten op basis van relatief weinig studies en kleine onderzoekspopulaties zijn de volgende eindconclusies alleen met voorbehoud te interpreteren (cf. Mathie 2014⁷).

Het criterium van deze review is de individuele toepassing van hoge potenties, die bij verschillende diagnoses met van elkaar verschillende uitkomst-criteria (outcome measures) en meetmomenten werden gebruikt. In zoverre zijn de data niet homogeen en maken alleen een beschrijvende presentatie mogelijk.

Het is verrassend, dat alle studies placebogecontroleerd zijn en vergelijkende onderzoeken met alleen standaardbehandeling in de dagelijkse klinische praktijk ontbreken, en dat in een hoog aantal (4/9) studies de homeopathie als aanvullende therapie gebruikt werd. Dat weerspiegelt de experimentele aanpak van de meeste studies en roept vragen op over overdraagbaarheid en toepasbaarheid in de dagelijkse praktijk. Ook verrassend is de breedte van het diagnose-spectrum van acute en chronische, lichte (Lökken 1995¹⁸) tot de zwaarste (Frass 2005¹³) ziektebeelden. Behalve de drie studies van Jacobs¹⁵⁻¹⁷ over diarree bij kinderen werd geen van deze studies tot dusverre gerepliceerd.

Om meer eenduidige uitkomsten te kunnen behalen, zouden toekomstige klinische studies prospectief, met grotere onderzoekspopulaties en bij de praktijk aansluitende methoden moeten worden opgezet.

In dit overzicht zijn niet-peer-reviewed studies met klassieke homeopathie buiten beschouwing gelaten, evenals alle studies met alle niet-individuele homeopathische methoden – klinische, complexmiddel-homeopathie, complexe (integratieve) toepassingen en isopathie –, die tot het ervaringsgebied van de toegepaste homeopathie behoren.

Samenvatting

In de laatste 25 jaar verschenen enkele kwalitatief goede studies met individuele homeopathie en ultramoleculaire medicamenten na peer review in Medline-geïndexeerde tijdschriften van hoog niveau. In het merendeel (7/9) wijzen ze op een specifieke werking van deze geneesmiddelen, ook wanneer de onderzoekspopulatie van de individuele studies in het algemeen te klein zijn om op zichzelf staand een duidelijk superieur effect te vertonen.

Voor niet-peer-reviewed studies (n=15 bij Mathie 2013⁶) en niet-individueel voorgeschreven homeopathie (n= 279 bij Mathie 2013⁶) zou een vergelijkbaar overzicht nog verricht moeten worden.

Referenties

- 1) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
- 2) Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997

- Sep;350(9081):834–43.
- 3) Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med.* 1998 Winter;4(4):371–88.
 - 4) Clausius N. *Kontrollierte klinische Studien zur Homöopathie. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse.* Essen: Karl und Veronica Carstens-Stiftung; 1998.
 - 5) Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005 Aug 27–Sep 2;366(9487):726–32.
 - 6) Mathie RT, Hacke D, Clausen J, Nicolai T, Riley DS, Fisher P. Randomised controlled trials of homeopathy in humans: characterising the research journal literature for systematic review. *Homeopathy.* 2013 Jan;102(1):3–24. doi: 10.1016/j.homp.2012.10.002.
 - 7) Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, Ford I. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2014 Dec 6;3:142. doi: 10.1186/2046-4053-3-142.
 - 8) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

Referenties oorsponkelijke studies

a) Geïnccludeerde oorsponkelijke studies (I=Included)

- 11) Bonne O, Shemer Y, Goralı Y, Katz M, Shalev A Y. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatr.* 2003; 64:282–287.
- 12) Chapman EH, Weintraub RJ, Milburn MA, Pirozzi TO, Woo E. Homeopathic treatment of mild traumatic brain injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Head Trauma Rehabil.* 1999;14:521–542.
- 13) Frass M, Linkesch M, Banyai S, Resch G, Dielacher C, Löbl T, Endler C, Haidvogel M, Muchitsch I, Schuster E. et al. Adjunctive homeopathic treatment in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit. *Homeopathy.* 2005; Apr;94:75–80.
- 14) Frei H, Everts R, von Ammon K, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr.* 2005;164:758–767.
- 15) Jacobs J, Jimenez LM, Gloyds SS, Casares FE, Gaitan MP, Crothers D. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhoea. A randomized clinical trial in Nicaragua. *Br Homoeopath J.* 1993;82:83–86.
- 16) Jacobs J, Jimenez LM, Gloyds SS, Gale JL, Crothers D. Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine; a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics.* 1994;93:719–725.
- 17) Jacobs J, Jimenez LM, Malthouse S, et al. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhoea: results from a clinical trial in Nepal. *J Altern Complement Med.* 2000;6:131–139.
- 18) Lökken P, Straumsheim PA, Tveiten D, Skjelbred P, Borchgrevink CF. Effect of homeopathy on pain and other events after acute trauma: placebo controlled trial with bilateral oral surgery. *BMJ.* 1995;310:1439–42.
- 19) Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia.* 1997;17:600–604.

b) Niet-geïnccludeerde oorsponkelijke studies (E=Excluded)

- E1) Adler UC, Paiva NM, Cesar AT, Adler MS, Molina A, Padula AE, Calil HM. Homeopathic Individualized Q-Potencies versus Fluoxetine for Moderate to Severe Depression: Double-Blind, Randomized Non-Inferiority Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:520182. doi: 10.1093/ecam/nep114. Epub 2011 Jun 8.
- E2) Adler UC, Krüger S, Teut M, Lüdtker R, Schützler L, Martins F, Willich SN, Linde K, Witt CM. Homeopathy for depression: A randomized, partially double-blind, placebo-controlled, four-armed study (DEP-HOM). *PLoS One.* 2013 Sep 23;8(9):e74537. doi: 10.1371/journal.pone.0074537. eCollection 2013.
- E3) Andrade L, Ferraz MB, Atra E, Castro A, Silva MSM. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1991;20:204–208.
- E4) Awdry R. Homeopathy and chronic fatigue – The search for proof. *Int J Altern Complement Med.* 1996;14:19–22.

- E5) Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Cunningham V, Baldwin CM. Individual differences in response to randomly assigned active individualized homeopathic and placebo treatment in fibromyalgia: implications of a double-blinded optional crossover design. *J Altern Complement Med.* 2004;10:269–283.
- E6) Bell IR, Lewis DA 2nd, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Scott A, Brooks AJ, Baldwin CM. Electroencephalographic cordance patterns distinguish exceptional clinical responders with fibromyalgia to individualized homeopathic medicines. *J Altern Complement Med.* 2004;10:285–299.
- E7) Bell IR, Lewis DA 2nd, Lewis SE, Schwartz GE, Brooks AJ, Scott A, Baldwin CM. EEG alpha sensitization in individualized homeopathic treatment of fibromyalgia. *Int J Neurosci.* 2004;114:1195–1220.
- E8) Bell I, Lewis D, Brooks A, Schwartz G, Lewis S, Walsh B, Baldwin C. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology.* 2004;43:577–582.
- E9) Brien S, Lachance L, Prescott P, McDermott C, Lewith G. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1070–1082.
- E10) Brigo B. Homeopathic treatment of migraine: A sixty case, double-blind, controlled study (homeopathic remedy vs. placebo). *Proceedings of the 42nd LMHI Congress. Arlington, VA, March 29–April 2, 1987, pp318–329.* (see also Brigo B, Serpellini G. Homeopathic treatment of migraines: A randomized double-blind study of sixty cases (homeopathic remedy versus placebo). *Berl J Res Hom.* 1991;1:98–106.) JADAD=2 bei Clausius.
- E11) Carlini EA, Braz S, Troncone LRP, Tufik S, Romanach AK, Pustiglione M, Sposati MC, Cudizio Filho O, Prado MIA. Efeito hipnótico de medicação homeopática e do placebo. Avaliação pela técnica de duplo-cego e cruzamento [Hypnotic effect of homeopathic medication and placebo. Evaluation by double-blind and crossover techniques]. *Rev Assoc Méd Bras.* 1987;33:83–88.
- E12) Cavalcanti AM, Rocha LM, Carillo R Jr, Lima LU, Lugon JR. Effects of homeopathic treatment on pruritus of haemodialysis patients: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Homeopathy.* 2003;92:177–181.
- E13) Chakraborty PS, Lamba CD, Nayak D, John MD, Sarkar DB, Poddar A, Arya JS, Raju K, Vivekanand K, Singh HBK, Baig H, Prusty AK, Singh V, Nayak C. Effect of individualized homeopathic treatment in influenza like illness: A multicenter, single blind, randomized, placebo controlled study. *Indian J Res Homoeopathy.* 2013;7:22–30.
- E14) Chakraborty PS, Varanasi R, Majumdar AK, Banoth K, Prasad S, Ghosh MS, Sinha MN, Reddy GRC, Singh V, Nayak, C. Effect of homeopathic LM potencies in acute attacks of haemorrhoidal disease: A multicentric randomized single-blind placebo-controlled trial. *Indian J Res Homoeopathy.* 2013;7:72–80.
- E15) Chand KS, Manchanda RK, Mittal R, Batra S, Banavaliker JN, De I. Homeopathic treatment in addition to standard care in multi drug resistant pulmonary tuberculosis: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Homeopathy.* 2014 Apr;103(2):97–107. doi: 10.1016/j.homp.2013.12.003.
- E16) Chapman EH, Angelica J, Spitalny G, Strauss M. Results of a study of the homeopathic treatment of PMS. *J Am Inst Hom.* 1994;87:14–21.
- E17) Chauhan VK, Manchanda RK, Narang A, Marwaha RK, Arora S, Nagpal L, Verma SK, Sreenivas V. Efficacy of homeopathic intervention in subclinical hypothyroidism with or without autoimmune thyroiditis in children: an exploratory randomized control study. *Homeopathy.* 2014 Oct;103(4):224–31. doi: 10.1016/j.homp.2014.08.004. Epub 2014 Sep 27.
- E18) de Lange de Klerk ESM, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effects of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Br Med J.* 1994;309:1329–1332.
- E19) Fisher P. An experimental double-blind trial method in homeopathy. Use of a limited range of remedies to treat fibrositis. *Br Homeopath J.* 1986;75:142–147.
- E20) Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *Br Med J.* 1989;299:365–366.
- E21) Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2001;40:1052–1055.
- E22) Fisher P, McCarney R, Hasford C, Vickers A. Evaluation of specific and non-specific effects in homeopathy: Feasibility study for a randomised trial. *Homeopathy.* 2006;95:215–222.
- E23) Gaucher C, Jeulin D, Peycru P, Amengual C. A double blind randomized placebo controlled study of cholera treatment with highly diluted and succussed solutions. *Br Homeopath J.* 1994;83:132–134.

- E24) Gerhard I, Monga B, Roebruck P, Runnebaum B. Homeopathy versus conventional therapy in female infertility: interim analysis of a randomized study. *Forsch Komplementarmed*. 1997;5:262–269.
- E25) Gmünder R, Kissling R. The efficacy of homeopathy in the treatment of chronic low back pain compared to standardized physiotherapy. *Z Orthop Grenzgeb*. 2002;140:503–508.
- E26) Haila S, Koskinen A, Tenovuo J. Effects of homeopathic treatment on salivary flow rate and subjective symptoms in patients with oral dryness: a randomized trial. *Homeopathy*. 2005;94:175–181.
- E27) Harrison H, Fixsen A, Vickers A. A randomized comparison of homeopathic and standard care for the treatment of glue ear in children. *Complement Ther Med*. 1999;7:132–135.
- E28) Hitzemberger G, Korn A, Dorcsi M, Bauer P, Wohlzogen FX. Kontrollierte randomisierte doppelblinde Studie zum Vergleich einer Behandlung von Patienten mit essentieller Hypertonie mit homöopathischen und pharmakologisch wirksamen Medikamenten. *Wien Klin Wochenschr*. 1982;94:665–670.
- E29) Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:177–183.
- E30) Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005b;11:21–27.
- E31) Jacobs J, Williams A–L, Girard C, Njike VY, Katz D. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005a;11:799–806.
- E32) Jansen GRHJ, van der Veer ALJ, Hagenaaers J, van der Juy A. Lessons learnt from an unsuccessful clinical trial of homeopathy. Results of a small-scale, double-blind trial in proctocolitis. *Br Homoeopath J*. 1992;81:132–138.
- E33) Kainz JT, Kozel G, Haidvogel M, Smolle J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands: a randomized, double-blind clinical trial. *Dermatology*. 1996;193:318–320.
- E34) Katz T, Fisher P, Katz A, Davidson J, Feder G. The feasibility of a randomised, placebo-controlled clinical trial of homeopathic treatment of depression in general practice. *Homeopathy*. 2005;94:145–52.
- E35) Kuzeff RM. Homeopathy, sensation of well-being and CD4-levels – A placebo-controlled, randomized trial. *Complement Ther Med*. 1998;6:4–9.
- E36) Mourão LC, Moutinho H, Canabarro A. Additional benefits of homeopathy in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2013 Nov;19(4):246–50. doi: 10.1016/j.ctcp.2013.05.002. Epub 2013 Jul 27.
- E37) Mourão LC, Cataldo DM, Moutinho H, Fischer RG, Canabarro A. Additional effects of homeopathy on chronic periodontitis: a 1-year follow-up randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2014 Aug;20(3):141–6. doi: 10.1016/j.ctcp.2014.03.003. Epub 2014 Apr 8.
- E38) Mousavi F, Mojaver YN, Asadzadeh M, Mirzazadeh M. Homeopathic treatment of minor aphthous ulcer: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2009;98:137–141.
- E39) Naudé DF, Couchman IMS, Maharaj A. Chronic primary insomnia: efficacy of homeopathic simillimum. *Homeopathy*. 2010;99:63–68. [Published erratum: *Homeopathy*. 2010;99:151]
- E40) Oberai P, Gopinadhan S, Varanasi R, Mishra A, Singh V, Nayak C. Homeopathic management of attention deficit hyperactivity disorder: A randomised placebo-controlled pilot trial. *Indian J Res Homoeopathy*. 2013;7:158–167.
- E41) Paterson C, Ewings P, Brazier JE, Britten N. Treating dyspepsia with acupuncture and homeopathy: reflections on a pilot study by researchers, practitioners and participants. *Complement Ther Med*. 2003;11:78–84.
- E42) Peckham EJ, Relton C, Raw J, Walters C, Thomas K, Smith C, Kapur K, Said E. Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. *Homeopathy*. 2014 Jul;103(3):172–7. doi: 10.1016/j.homp.2014.05.001. Epub 2014 May 29.
- E43) Rastogi DP, Singh VP, Singh V, Dey SK, Rao K. Homeopathy in HIV infection: a trial report of double-blind placebo controlled study. *Br Homoeopath J*. 1999;88:49–57.
- E44) Relton C, Smith C, Raw J, et al. Healthcare provided by a homeopath as an adjunct to usual care for fibromyalgia (FMS): results of a pilot randomised controlled trial. *Homeopathy*. 2009;98:77–82.
- E45) Relton C, O’Cathain A, Nicholl J. A pilot ‘cohort multiple randomised controlled trial’ of treatment by a homeopath for women with menopausal hot flushes. *Contemp Clin Trials*. 2012 Sep;33(5):853–9. doi: 10.1016/j.cct.2012.04.003. Epub 2012 Apr 20.
- E46) Saha S, Koley M, Hossain SI, Mundle M, Ghosh S, Nag G, Datta AK, Rath P. Individualized homeopathy versus placebo in essential hypertension: A double-blind randomized controlled trial. *Indian J Res Homoeopathy*. 2013;7:62–71.
- E47) Sajedi F, Alizad V, Alaeddini F, Fatemi R, Mazaherinezhad A. The effect of adding homeopathic treatment to

- rehabilitation on muscle tone of children with spastic cerebral palsy. *Complement Ther Clin Pract*. 2008;14:33–37.
- E48) Schreier T, Hartmann M, Petzoldt D, et al. Homöopathie versus konventionelle Therapie bei männlicher Unfruchtbarkeit: Zwischenbericht einer randomisierten Studie. *Forsch Komplementarmed*. 1997;4:325–331.
- E49) Schwab G. Lässt sich eine Wirkung homöopathischer Hochpotenzen nachweisen? Karlsruhe: Deutsche Homöopathische Union; 1990.
- E50) Siebenwirth J, Lüdtke R, Remy W, Rakoski J, Borelli S, Ring J. Wirksamkeit einer klassisch- homöopathischen Therapie bei atopischem Ekzem. Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie [Effectiveness of classical homeopathic treatment in atopic eczema. A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial]. *Forsch Komplementärmed*. 2009;16:315–323.
- E51) Sinha MN, Siddiqui VA, Nayak C, Singh V, Dixit R, Dewan D, Mishra A. Randomized controlled pilot study to compare Homeopathy and Conventional therapy in Acute Otitis Media. *Homeopathy*. 2012 Jan;101(1):5–12. doi: 10.1016/j.homp.2011.08.003.
- E52) Steinsbekk A, Bentzen N, Fønnebo 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.
- E53) Steinsbekk A, Fønnebo V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomized, controlled trial comparing randomized homeopathic care and waiting-list controls. *Complement Ther Med*. 2005;13:231–238.
- E54) Straumsheim P, Borchgrevink C, Mowinckel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J*. 2000;89:4–7.
- E55) Thompson EA, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. A pilot, randomized, double-blinded, placebo- controlled trial of individualized homeopathy for symptoms of estrogen withdrawal in breast-cancer survivors. *J Altern Complement Med*. 2005;11:13–20.
- E56) Thompson EA, Shaw A, Nichol J, et al. The feasibility of a pragmatic randomised controlled trial to compare usual care with usual care plus individualised homeopathy, in children requiring secondary care for asthma. *Homeopathy*. 2011;100:122–130.
- E57) van Erp VMA, Brands M. Homoeopathic treatment of malaria in Ghana: open study and clinical trial. *Br Homoeopath J*. 1996;85:66–70.
- E58) Walach H, Häusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Haag G. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia*. 1997;17:119–126.
- E59) Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, Parry GJ, McKendrick MW, Green ST, Stanley PJ, Lynch SP. A randomized, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2004;56:189–197.
- E60) White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax*. 2003;58:317–321.
- E61) Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116:1499–1505.
- E62) Yakir M, Kreitler S, Brzezinski A, Vithoulkas G, Oberbaum M, Bentwich Z. Effects of homeopathic treatment in women with premenstrual syndrome: a pilot study. *Br Homeopath J*. 2001;90:148–153.

Tabel 1 Bronnen en primair uitsluitingscriterium van de RCT's die niet in het overzicht werden opgenomen

nr.	auteurs	jaar	Bronnen							Primair uitsluitingscriterium				
			Linde 1997	Clausius 1998	Linde & Melchart 1998	Shang 2005	Mathie 2013	Mathie 2014	Medline-search (2012-2014)	Potentie <C12	Pilot-studie	Single-blind	Lab/surrogaat parameter	Ander
E1	Adler	2011					x				x			
E2	Adler	2013							x				x	
E3	Andrade	1991	x	x	x				x		x			
E4	Awdry	1996			x									x ¹
E5	Bell	2004							x				x	
E6	Bell	2004							x				x	
E7	Bell	2004							x				x	
E8	Bell	2004							x		x			
E9	Brien	2011							x		x			
E10	Brigo	1991			x									x ¹
E11	Carlini	1987			x				x		x			
E12	Cavalcanti	2003							x		x			
E13	Chakraborty	2013							x			x		
E14	Chakraborty	2013							x			x		
E15	Chand	2014								x			x	
E16	Chapman	1994	x	x	x	x					x			
E17	Chauhan	2014								x		x		
E18	de Lange	1994	x	x	x				x		x			
E19	Fisher	1986		x							x			
E20	Fisher	1989		x	x						x			
E21	Fisher	2001							x		x			
E22	Fisher	2006							x			x		
E23	Gaucher	1994							x		x			
E24	Gerhard	1997							x			x		
E25	Gmünder	2002							x				x	
E26	Haila	2005							x				x	
E27	Harrison	1999							x			x		
E28	Hitzenberger	1982		x					x		x			
E29	Jacobs	2001					x		x			x		
E30	Jacobs	2005							x		x			
E31	Jakobs	2005							x		x			
E32	Jansen	1992							x			x		
E33	Kainz	1996			x				x		x			
E34	Katz	2005							x		x			
E35	Kuzeff	1998			x				x				x	
E36	Mourão	2013											x	
E37	Mourão	2014											x	
E38	Mousavi	2009							x				x	
E39	Naudé	2010							x		x			

E40	Oberai	2013						x				x		
E41	Paterson	2003					x					x		
E42	Peckham	2014						x		x				
E43	Rastogi	1999						x		x				
E44	Relton	2009					x					x		
E45	Relton	2012						x				x		
E46	Saha	2013						x					x	
E47	Sajedi	2008						x		x				
E48	Schreier	1997					x					x		
E49	Schwab	1990	x	x	x							x		
E50	Siebenwirth	2009						x		x				
E51	Sinha	2012							x				x	
E52	Steinsbekk	2005						x						x ²
E53	Steinsbekk	2005					x							x ²
E54	Straumsheim	2000				x		x		x				
E55	Thompson	2005						x				x		
E56	Thompson	2011					x					x		
E57	Van Erp	1996					x							x ³
E58	Walach	1997			x	x		x		x				
E59	Weatherley-Jones	2004						x		x				
E60	White	2003						x		x				
E61	Witt	2009					x							x ³
E62	Yakir	2001						x				x		

Opmerkingen

¹ geen peer-review

² preventie

³ hoge drop-out-rate: E57 van Erp 1996: 26%, E61 Witt 2009: 53%

Tabel 2 Beschrijving van de geïncludeerde studies

nr.	auteurs	jaar	diagnose	nITT	nPP	duur	experimentgroep	controlegroep
I1	Bonne	2003	angststoornis	44	39	10 weken	HOM	PLA
I2	Chapman	1999	traumatische hersenbeschadiging	61	50	4 maanden	HOM	PLA
I3	Frass	2005	sepsis	70	67	180 dagen	standaard + HOM	standaard + PLA
I4	Frei	2005	ADHD	62	57	180 dagen	HOM	PLA
I5	Jacobs	1993	acute diarree bij kinderen	34	33	≤ 6 dagen	standaard + HOM	standaard + PLA
I6	Jacobs	1994	acute diarree bij kinderen	92	81	≤ 5 dagen	standaard + HOM	standaard + PLA
I7	Jacobs	2000	acute diarree bij kinderen	126	116	5 dagen	standaard + HOM	standaard + PLA
I8	Lökken	1995	extractie verstandskies	24	24	5 dagen	HOM	PLA
I9	Whitmarsh	1997	migraine	63	60	4 maanden	HOM	PLA

Opmerkingen

ITT= Intention-to-treat analyse; PP= per protocol analyse; ADHD= Attention Deficit Hyperactivity Syndrome

HOM= homeopathie; PLA= placebo; standaard=standaard-therapie

Tabel 3 Risk of bias van de geïncludeerde studies

nr.	auteurs	jaar	RoB Linde 1997: Jadad (5;≥3) ¹	RoB Linde 1997: IV (7;≥5) ²	RoB Clausius 1998: MV (10;≥5) ³	RoB Linde & Melchart 1998: Jadad (5;≥3) ¹	RoB Linde & Melchart 1998: IV (6;≥4) ⁴	studie-kwaliteit Linde & Melchart 1998 ⁵	RoB Shang 2005 ⁶	RoB Mathie 2014 ⁷	RoB naar Mathie ⁸
11	Bonne	2003								onzeker (B3)	
12	Chapman	1999							laag	onzeker (B1)	
13	Frass	2005								onzeker (B2)	
14	Frei	2005									laag (A)
15	Jacobs	1993	3	3.5	7	3	3	B	hoog	hoog (C1.4)	
16	Jacobs	1994	5	6	9	5	5	A	laag	onzeker (B1) ⁹	
17	Jacobs	2000							laag	hoog (C2.0)	
18	Lökken	1995	5	6	5	5	5.5	A			onzeker (B1) ⁹
19	Whitmarsh	1997				4	4	A	hoog	hoog (C1.4)	

Opmerkingen

RoB=Risk of Bias; IV=interne validiteit; MV=modelvaliditeit; MA=meta-analyse

¹ Jadad 1996: maximaal 5 punten (cut-off ≥3 voor 1) randomisering; 2) adequate randomisering; 3) dubbelblind; 4) adequate blinding; 5) rapportage van drop-outs en lost-to-follow-up.

² Interne validiteit Linde 1997: maximaal 7 punten (cut-off ≥5 voor 1) randomisering; 2) adequate randomisering; 3) vergelijkbaarheid van groepen voor de behandeling; 4) blinding van patiënten; 5) blinding van evaluatoren; 6) selectiefouten na het begin van de behandeling; 7) adequate statistische evaluatie.

³ modelvaliditeit Clausius 1998: maximaal 10 punten (cut-off ≥5): 1) naleving similia-principe (0-5 punten); 2) gevalideerd geneesmiddelvoorschrift (0-1); 3) mate van vertrouwen in voorschrift (0-1); geneesmiddel in de homeopathie bekend (0-1); 5) enkelvoudig geneesmiddel (0-1); 6) homeopathische vakkennis arts (0-1).

⁴ interne validiteit Linde & Melchart 1998: maximaal 6 punten (cut-off ≥4), exacte criteria niet na te gaan.

⁵ studiekwaliteit Linde & Melchart 1998: A) goede methodologische kwaliteit waarschijnlijk; B) grotere gebreken onwaarschijnlijk; C) duidelijke minimale of matige problemen; D) niet te evalueren/grotere gebreken.

⁶ Shang 2005: lage risk-of-bias=dubbelblind, adequate randomisering (d.w.z. adequate vorming van selectievolgorde en adequate selectieblinding)

⁷ Risk of Bias Mathie 2014: 7 Cochrane-gebieden 1) adequate vorming van random selectievolgorde; 2) adequate selectieblinding; 3a) blinding van deelnemers en het onderzoekspersoneel; 3b) blinding van evaluatoren; 4) volledigheid van outcome-data; 5) selectieve rapportage; 6) andere bias. A=lage risk of bias in alle 7 gebieden; Bx= onzekere risk of bias in x gebieden, lage risk of bias in alle andere gebieden; Cy.x=hoge risk of bias in y gebieden, onzekere risk of bias in x gebieden, lage risk of bias in alle andere gebieden.

⁸ studies waarvan risk of bias niet reeds in de meta-analyse van Mathie 2014 werden geëvalueerd, hebben we volgens de Cochrane-criteria beoordeeld en op grond van Mathie's classificatie geëvalueerd.

⁹ betrouwbare studie volgens Mathie 2014, d.w.z. minstens biascategorie B1 en vrij van bias in de Cochrane-gebieden 1,2,3a en 3b.

¹⁰ risk of bias voor Lökken 1995 (volgens Cochrane-gebieden): onduidelijk in gebied 1 (d.w.z. onduidelijk of random selectievolgorde adequaat is) en lage risk of bias in alle overige gebieden.

Tabel 4 Resultaten van geïncludeerde studies

nr.	auteurs	jaar	OR Linde 1997 & Clausius 1998 (>1 positief voor HOM) ¹	BI Linde 1997: ¹	OR RoB Shang 2005 (<1 positief voor HOM) ²	BI Shang 2005 ²	OR Mathie 2014 (>1 positief voor HOM) ³	BI Mathie 2014	Resultaat test voor groepsverschillen ⁴
11	Bonne	2003					0.87	0.28-2.73	
12	Chapman	1999			ca. 1 ⁵	Incl. 1	1.98 ⁶	0.72-5.49	
13	Frass	2005					3.13	1.10-8.86	
14	Frei	2005							HOM>placebo ⁷
15	Jacobs	1993	1.97	Incl. 1	<1	Incl. 1	n.g.	n.g.	
16	Jacobs	1994	2.24	Incl. 1?	<1	Incl. 1?	2.22	1.00-4.94	
17	Jacobs	2000			<1	Incl. 1?	n.g.	n.g.	
18	Lökken	1995	0.72	Incl. 1					
19	Whitmarsh	1997				Incl. 1	1.72	0.69-4.34	hoog

Opmerkingen

OR=Odds Ratio; BI=95%-betrouwbaarheidsinterval; HOM=homeopathie; MA=meta-analyse

¹ OR en BI werden bij Linde 1997 slechts grafisch weergegeven, bij Clausius 1998 werd deze OR (zonder BI) daarentegen gerapporteerd.

² Shang 2005: OR en BI werden slechts grafisch weergegeven

³ n.g.= bij Mathie niet in meta-analyse geïncludeerd, omdat data niet konden worden geëxtraheerd

⁴ Voor de tot nu toe in geen meta-analyse geïncludeerde studie van Frei 2005 werd het resultaat van de statistische testen voor groepsverschillen gerapporteerd.

⁵ uitkomst: activiteitbeperking

⁶ uitkomst: symptomen

⁷ Frei 2005: cross-over-studie waarin homeopathie met placebo werd vergeleken; het lineaire gemengde model liet een significant within-person-verschil zien ten gunste van de homeopathie (-1.67 punten op de symptoom-uitkomst-meting, met 95%-BI van -3.316 tot -.016, p=0,0479).