

Een decennium discussie over hinderlijke verontreiniging

Daniël Dresden

‘Het probleem van homeopathie’, schreef Jan Vandenbroucke in 1997 in *The Lancet*, ‘is dat de “oneindige verdunningen” van de gebruikte middelen onmogelijk een effect kunnen produceren. Een gerandomiseerde trial van “alleen oplosmiddel” versus “oneindige verdunningen” is een kansspel tussen twee placebo’s.’ Zijn polemische titel was ‘Homoeopathy trials: going nowhere’¹, de aanleiding was de publicatie van een veelbesproken meta-analyse.

Is de homeopathie een decennium later nog steeds op weg naar niemandsland? Of heeft deze alternatieve stroming een *evidence-based* richting gekregen? In 2005 barstte de discussie in alle hevigheid los, als een smeulende veenbrand die weer oplaaide.

‘D e resultaten van onze meta-analyse zijn niet verenigbaar met de hypothese dat de klinische effecten van homeopathie zijn toe te schrijven aan het placebo-effect’, zo luidt de eerste zin van de conclusie van de betreffende meta-analyse uit 1997. Niet toe te schrijven aan het placebo-effect? Dus toch een farmacologische werking van homeopathie? Dat klinkt de voorstanders vast als muziek in de oren.

Helaas voor de aanhangers doet de tweede zin van de conclusie hun jubelstemming teniet. ‘We vonden echter vanuit deze studies onvoldoende *evidence* dat homeopathie duidelijk effectief is voor één afzonderlijke klinische conditie.’² Er waren onvoldoende goed opgezette en uitgevoerde klinische onderzoeken beschikbaar. Ongeveer tweederde had een kwalitatief slechte methodologie; een derde had een redelijke en een tiende een zeer goede kwaliteit. Veel *trials* waren volgens hen *low budget* en uitgevoerd door aanhangers met veel enthousiasme, met dus een grotere preoccupatie in het voordeel van homeopathie.²

‘Hoewel we hebben geprobeerd om alle mogelijke belangrijke verklaringen voor onze bevindingen aan de orde te stellen, compliceren twee problemen de interpretatie’, aldus de meta-analyse.² Deze twee problemen zijn publicatiebias en kwaliteit van de *evidence*. Publicatiebias is het preferentieel publiceren van *trials* met statistisch significante en positieve resultaten, vergeleken met studies zonder significante of met negatieve resultaten. Er kon niet worden uitgesloten dat diverse vormen van *bias* een verklaring vormden voor de resultaten. Het gebiaste kaf van het wetenschappelijke koren onderscheiden is overigens zeer moeilijk.

BLANCO MIDDEL

‘Hoe kan een nutteloos middel (Eng.: *a blank*) een significant resultaat geven?’, vroeg Vandenbroucke zich destijds af. ‘De meta-analyse is geheel *state of the art*. De auteurs hebben nauwkeurig de bekende vormen van *bias* geanalyseerd.’¹

De titel van de meta-analyse vat kortweg de centrale vraag samen die momenteel nog steeds de

gemoederen bezig houdt, namelijk: *Are the clinical effects of homeopathy placebo effects?*²

In de discussie die in 1997 volgde, werd ook het belang van correctie voor publicatiebias en methodologische kwaliteit aangestipt.³ Gezien de matige effecten (i.e. vergelijkbaar met placebo) en matige methodologische kwaliteit vindt een andere discussiant het 'oneerlijk' dat Klaus Linde et al. beweren dat het gepoolde verschil in effectgrootte in het voordeel zou zijn van homeopathie. Hij vindt dat deze data 'nauwkeurig gecheckt' moeten worden, omdat 'de vooringenomenheid van zijn [Lindes] groep in het voordeel van homeopathie duidelijk is, en uitgebreid gebruikt zal worden door fabrikanten van homeopathische middelen.'⁴ Die verwachting bleek inderdaad bewaarheid te worden.

Ook de voorstanders van homeopathie kwamen in *The Lancet* aan het woord. Zo schreef Charlotte Paterson vol lof over de homeopathie: 'De meta-analyse toonde overweldigende *evidence* van het voordeel van homeopathie voor een wijd arsenaal aan ziektebeelden.' Ze vulde hierop aan dat het effect zelfs 'meer dan twee keer zo hoog is als placebo'.

Ze was bedroefd dat de commentaren in *The Lancet* 'slechts afkomstig waren van het zwaar bewaakte wetenschappelijke fort'.⁵ Het zwaar bewaakte wetenschappelijke fort? Het feit dat haar artikel is geplaatst via de *peer*-selectie van *The Lancet* en dat de auteurs van de meta-analyse werkten bij het Centrum voor Complementair Geneeskundig Onderzoek te München (Duitsland), wijst mijns inziens op een andere conclusie, namelijk dat zowel voor- als tegenstanders zijn geconsulteerd.

Aaron Vallance en Kim Jobst benaderden deze problematiek vanuit een wetenschapsfilosofisch perspectief, onder andere via beschrijving van het Bayesiaanse model. Ze meenden dat je niet alleen sceptisch, maar ook rationeel hiernaar moet kijken. De tegenovergestelde attitude, waarschijnlijk als een vingerwijzing naar de sceptici van homeopathie, is volgens hen 'geblindeerd door dogma, beroofde ons bijna van de ontdekkingen van Galileo, Semmelweis, Pasteur, Einstein en Bohr'.⁶ Wat deze opsomming met de homeopathiediscussie te maken heeft, blijft in het ongewisse. Vervolgens schrijven deze filosofen: 'Uiteindelijk zou gevonden kunnen worden dat homeopathie niet meer effect heeft dan placebo. Maar progressie van medische hypotheses en additionele *evidence* in

het voordeel van homeopathie zou de wetenschap leiden naar onbekend terrein, met verstrekkende implicaties voor de geneeskunde'.⁶ Deze lucht-fietserij, vol truïsmen en onbeargumenteerde vergelijkingen, wilde ik u niet onthouden.

FELLE DISCUSSIE ANNO 2005

In een gedetailleerdere vervolganalyse twee jaar later van dezelfde data schrijven Linde e.a. dat de meer solide *trials* resulteerden in een kleinere effectgrootte. Daarnaast constateren ze dat hun eigen eerdere meta-analyse uit 1997 waarschijnlijk 'de effecten van homeopathische middelen minimaal heeft overschat'.⁷

Precies acht jaar na publicatie van de eerste meta-analyse staat wederom een overzichtsartikel in *The Lancet*. De titel luidde wederom 'Are the clinical effects of homeopathy placebo effects?' Dit keer wordt dit aangevuld met 'Comparative study of placebo-controlled *trials* of homeopathy and allopathy'.⁸

Aijing Shang et al. analyseerden 110 homeopathische *trials* en 110 gematchte *trials* naar conventionele middelen. Deze studie is een update van de eerdere meta-analyse van Linde et al. (1997).⁷ Een belangrijk verschil is dat in de laatste studie homeopathie is vergeleken met reguliere behandelingen. De belangrijkste resultaten van beide meta-analyses kwamen geheel met elkaar overeen. Beide studies vonden veel *bias* en kwamen tot eenzelfde conclusie over de effectiviteit van homeopathie.

Wat betreft verschillende vormen van vertroebeling van de resultaten noemen de auteurs dezelfde problemen als Linde et al. acht jaar eerder. Er is namelijk sprake van publicatiebias en veel *trials* hebben een lage methodologische kwaliteit. De laatstgenoemde tekortkoming komt vaker voor bij kleine studies. En juist de kleine *trials*, net als die van Linde e.a., toonden positievere resultaten dan de *trials* met een grotere omvang of betere kwaliteit.

Op grond van deze resultaten concluderen Shang et al.: 'Wanneer rekening wordt gehouden met deze bias, bestaat er geringe *evidence* voor een specifiek effect van homeopathische middelen, maar harde *evidence* voor specifieke effecten van conventionele interventies. Deze bevinding is verenigbaar met de theorie dat de klinische effecten van homeopathie placebo-effecten zijn'.⁸

Het redactioneel van dit zelfde tijdschrift, met de prikkelende titel *The end of homeopathy*, viel niet bij iedereen in goede aarde. *The Lancet* zou zich moeten schamen voor het redactioneel dat is toegevoegd bij de studie [Shang et al.]. De conclusie dat artsen hun patiënten zouden moeten vertellen dat “homeopathie geen nut heeft” en dat “de tijd is verstreken voor... verdere investering in onderzoek” wordt geheel niet ondersteund door de data. [...] We vinden het nu extreem teleurstellend dat een belangrijk medisch tijdschrift eenzelfde studie in een totaal kritiekloze en polemische manier misbruikt. Een subversieve filosofie dient noch de wetenschap noch patiënten’, was de felle respons van twee auteurs van de meta-analyse uit 1997.⁹ En volgens een andere brief: ‘We zijn het ermee eens dat de tijd is verstreken voor “selectieve analyses en vertroebelde rapporten”, maar we vinden het ironisch dat dit *Editorial* rijdt op de rug van slechts zo een rapport.’¹⁰

Wat staat precies in dit redactioneel van *The Lancet*? ‘Dat het slecht gesteld is met homeopathie in vergelijking met allopathie in de systematische evaluatie van Aijing Shang en collega’s, is niet verrassend. Van groter belang is het feit dat dit debat doorgaat ondanks 150 jaar van ongunstige bevindingen. Hoe meer verdund de *evidence* voor homeopathie wordt, hoe groter de populariteit lijkt’, aldus de eerste drie zinnen.¹¹

Het redactioneel eindigt met de volgende zinnen, wederom als letterlijk citaat (in vertaling) overgenomen: ‘Met zekerheid is de tijd verstreken voor selectieve analyses, vertroebelde (Eng.: *biased*) rapporten of verdere investering in onderzoek om het debat homeopathie versus allopathie voort te zetten. Het is nu nodig dat dokters doortastend en eerlijk naar hun patiënten zijn over het gebrek aan nut van homeopathie en met henzelf over het falen van de moderne geneeskunde om de behoeften van patiënten voor een persoonlijke behandeling aan te pakken.’¹¹ Overigens is het laatstgenoemde probleem, het falen om een persoonlijke behandeling te geven binnen de reguliere gezondheidszorg, een belangrijk discussiepunt, dat buiten het bestek van dit artikel valt.

In een reactie in dezelfde *Lancet* (2005) schrijft Jan Vandenbroucke dat ‘op het eerste gezicht zowel homeopathie als allopathie effectief lijken te zijn.’ Hierop vervolgt hij zijn betoog meteen met: ‘Echter, een metaregressie en een subgroep van

trials van hogere kwaliteit toonde een hogere sensitiviteit voor potentiële *bias* voor homeopathische dan voor allopathische *trials*.’¹²

Enkele maanden later barst in de kerstspecial de discussie helemaal los. Klaus Linde en Wayne Jonas, beide medeauteurs van de eerdere meta-analyse uit 1997, die hierboven uitgebreid is besproken, schrijven: ‘We feliciteren Aijing Shang en zijn collega’s met hun meta-analyse waarin de klinische effecten van homeopathie zijn onderzocht.’⁹ Verder schrijven ze dat de methoden van Shang et al. hun eigen eerdere resultaten uit 1997 grotendeels reproduceren.

De voorstanders van homeopathie krijgen in het vervolg van het artikel van Linde en Jonas een veeg uit de pan: ‘Onze meta-analyse uit 1997 is jammerlijk misbruikt door homeopaten als *evidence* dat hun therapie is bewezen.’⁹ Na deze kritiek volgt een volgende spreekwoordelijke klap in hun gezicht. Linde en Jonas, overigens nog steeds werkzaam bij het Centrum voor Complementair Geneeskundig Onderzoek te München, schrijven namelijk: ‘We beamen dat homeopathie zeer onwaarschijnlijk is en dat de *evidence* vanuit placebogecontroleerde *trials* niet robuust is.’⁹ Dit staat nog allemaal los van een kritische update/revisie van de eerdere resultaten van Klaus Linde et al. (1999)⁷, die minder positieve (lees: meer negatieve) resultaten toonde.

Shang et al., de auteurs van de hierboven besdiscussieerde meta-analyse, kaatsen de bal vervolgens terug: ‘Linde en Jonas lijken nu grote beperkingen te ontdekken in de benadering waarmee zij pioneerden. Ze redeneren dat, als homeopathie voor sommige maar niet alle condities werkt, onze studie een foutnegatief resultaat zou kunnen produceren. Hun argument wordt niet ondersteund door de *evidence*.’¹³

DISCUSSIE ANNO 2010

Homeopathie is een hinderlijke verontreiniging (Eng.: *nuisance*), reageren Harald Walacha en George Lewith begin dit jaar in *The Lancet*.¹⁴ Ze stellen zich de schijnbaar tegenstrijdige vraag: waarom blijven in alle opzichten rationele mensen gebruik maken van irrationele wetenschap en waarom vinden ze deze middelen effectief? De auteurs dragen enkele mogelijke redenen aan. Patiënten gebruiken hun eigen persoonlijke ervaringen en geloofsovertuigingen

gen om een staat van welbevinden te creëren. Sommige patiënten hebben het meeste geprobeerd wat de moderne geneeskunde hen te bieden heeft, maar vonden dit te wensen overlaten, vooral voor chronische ziekten. Reguliere artsen verwaarlozen dit perspectief met het nodige gevaar, zo waarschuwen Walacha en Lewith. Er is een beter begrip nodig van de behoefte van onze patiënten. Homeopathie is volgens hen een wetenschappelijke anomalie. Zij is gebaseerd op principes die onze huidige wetenschappelijke kennis tegenspreken. Zijn de homeopaten magiërs die grote aanhoudende placebo-effecten leveren, wat niet bewerkstelligd wordt door alle vertrouwen en *evidence* van conventionele artsen, vragen ze zich af.¹⁴

Placebo's ontberen objectieve klinische effecten. Als je in het geheim een placebo in iemands drinken stopt, werkt het niet. De auteur van deze brief, Alain Braillon, verwoordt zijn mening vervolgens als volgt: 'Placebo's worden verhandeld door op geld beluste kwakzalvers, ze versterken de medische arrogantie en infantiliseren patiënten. Dit heeft een naam: verhandelen van ziekten (Eng.: *disease mongering*).' Volgens hem zouden noch geneesmiddelregulerende autoriteiten, noch wetenschappelijke comités moeten blijven doorgaan om deze warboel te ondersteunen.¹⁵

Het verlenen van marktautorisatie aan homeopathische producten geeft de boodschap af dat deze middelen compassie en respect zouden verdienen, schreven Silvio Garattini and Vittorio Bertelé eind vorig jaar in hetzelfde tijdschrift. Het beschouwen van deze producten als medicijnen kan mensen ten onrechte overtuigen dat ze nuttig zouden zijn. Volgens hen is die situatie zeer bedenkelijk.¹⁶ Wanneer een publieke instelling een product op de markt toelaat, is enige mate van evaluatie nodig. Zelfs mineraalwater heeft die route afgelegd. Het doel is om consumenten en patiënten te beschermen. Mineraalwater en homeopathie: 'gelijke monniken, gelijke kappen' zou je zeggen. ■

Daniel Dresden is arts/medisch bioloog

Literatuur

- 1 Vandenbroucke JP. Homeopathy trials: going nowhere. *Lancet*. 1997 Sep 20;350(9081):824.
- 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 20;350(9081):834-43.

- 3 Seed P. Meta-analysis of homeopathy trials. *Lancet*. 1998 Jan 31;351(9099):365.
- 4 Kahn MF. Meta-analysis of homeopathy trials. *Lancet*. 1998 Jan 31;351(9099):365.
- 5 Paterson C. Meta-analysis of homeopathy trials. *Lancet*. 1998 Jan 31;351(9099):365-6.
- 6 Vallance AK, Jobst KA. Meta-analysis of homeopathy trials. *Lancet*. 1998 Jan 31;351(9099):366.
- 7 Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jul;52(7):631-6.
- 8 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.
- 9 Linde K, Jonas W. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2081-2.
- 10 Fisher P, Berman B, Davidson J, Reilly D, Thompson T. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2082-3.
- 11 Editorial. The end of homeopathy. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):690.
- 12 Vandenbroucke JP. Homeopathy and 'the growth of truth'. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):691-2.
- 13 Shang A, Jüni P, Sterne JAC, Huwiler-Müntener K, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? – Authors' reply. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2083-5.
- 14 Walach H, Lewith G. Homeopathic remedies and drug-regulatory authorities. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):279.
- 15 Braillon A. Homeopathic remedies and drug-regulatory authorities. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):279-80.
- 16 Garattini S, Bertelé V. Homeopathy: not a matter for drug-regulatory authorities. *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1578-80.