

Experimentele klinische studies – meta-analyses

Naast observationele studies zijn er in de laatste decennia ook studies met een strikter, experimenteel karakter uitgevoerd. Een groot deel daarvan is in belangrijke, international bekende, peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd. In veel gecontroleerde klinische studies is de effectiviteit van homeopathie aangetoond.

De eerste systematische review van homeopathisch onderzoek werd gepubliceerd in de British Medical Journal in 1991. Van de 105 onderzoeken met interpreteerbare uitkomsten, waren er 81 die positieve resultaten te zien gaven, waaronder gerandomiseerde, gecontroleerde studies die hoge scores hadden voor randomisering, blinding, steekproefomvang, en andere methodologische criteria. De onderzoekers, drie reguliere epidemiologen, kwamen tot de volgende conclusie: "The amount of positive evidence even among the best studies came as a surprise to us. Based on this evidence we would readily accept that homeopathy can be efficacious, if only the mechanism of action were more plausible". En "The evidence presented in his review would probably be sufficient for establishing homeopathy as a regular treatment for certain indications". □ [7]

In 1996 publiceerde de European Commission Homeopathic Medicine Research Group een review, waarbij 184 gecontroleerde klinische studies werden betrokken. De gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies van de allerhoogste kwaliteit met een totaal van 2.001 patiënten werden geselecteerd. De onderzoeksgroep gebruikte een vrij ongebruikelijke techniek waarbij p-waarden van de geselecteerde studies werden gecombineerd om de vraag te beantwoorden: 'Heeft homeopathie een effect?'. Het bleek dat homeopathie effectiever was dan placebo ($P < 0.001$) hoewel "the strength of this evidence is low because of the low methodological quality of the trials" ($P = 0.082$ voor de subgroep van 5 studies met de allerhoogste kwaliteit). [8] Deze review verscheen later in een iets gewijzigde vorm in een wetenschappelijk tijdschrift. [9]

Een meta-analyse die werd gepubliceerd in *The Lancet* in 1997 omvatte 186 placebo-gecontroleerde studies, waarvan er 89 bruikbaar werden geacht voor analyse. De overall mean odds ratio voor deze 89 klinische studies was 2,45 (95% confidence interval 2.05–2.93) ten voordele van homeopathie, hetgeen betekent dat de kans dat homeopathie een gunstig effect had 2 tot 3 keer groter was dan voor placebo. Zelfs in een "worst case" scenario, waarbij alleen studies werden geanalyseerd van hoge kwaliteit, met gebruik van hoge of middelhoge verdunningen, gepubliceerd in door MEDLINE geciteerde tijdschriften, en met gepredefiniëerde primaire uitkomsten, was de gepoolde odds ratio 1,97 en bleef statistisch significant. De voornaamste conclusie was dat de uitkomsten "were not compatible with the hypothesis that the effects of homeopathy are completely due to placebo". Bij verdere analyse maakten de onderzoekers duidelijk dat studies van hogere kwaliteit minder positief waren

dan die van lage kwaliteit – hetgeen in de reguliere geneeskunde ook het geval is –, hoewel het verschil met placebo statistisch significant bleef totdat de analyse beperkt werd tot slechts vijf studies. Er was een onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over welke homeopathische behandeling effectief is bij welke diagnose. [10]

In 2005 volgde weer een review in *The Lancet*. Deze keer met als doel om 110 placebo-gecontroleerde studies in de homeopathie te vergelijken met 110 gematchte studies in reguliere geneeskunde. Homeopathie en reguliere geneeskunde vertoonden beide een positief behandelingseffect. Volgens de onderzoekers hadden 21 homeopathische studies en 9 reguliere studies een hogere methodologische kwaliteit. Van deze groep werden de uitkomsten van 14 niet-gespecificeerde "grotere studies van hogere kwaliteit" (8 homeopathie, 6 reguliere geneeskunde) geanalyseerd. De gemiddelde odds ratio was 0,88 (95% CI, 0,65-1,19) voor de 8 homeopathiestudies, en 0,58 (95% CI, 0,39-0,85) voor de 6 reguliere studies. In deze publicatie, in tegenstelling tot de review uit 1997, wees een odds ratio *kleiner dan* 1,0 op een effect dat groter is dan placebo. De onderzoekers concludeerden dat er "weak evidence for a specific effect of homeopathic remedies, but strong evidence for specific effects of conventional interventions" aanwezig was. Volgens hen paste dat bij de veronderstelling dat de klinische effecten van homeopathie placebo-effecten zijn. □ De analyse van de onderzoekers kreeg de nodige kritiek te verduren omdat er selectie-bias in het spel kon zijn met name bij het reduceren van de 21 studies van hoge kwaliteit tot 8 studies met grote patiëntenaantallen. Het is overduidelijk dat de uitkomsten afhankelijk zijn van hoe de drempel voor "grote" studies werd gedefinieerd. De resultaten – en de conclusies die daaruit kunnen worden getrokken – veranderen afhankelijk van welke subgroep van homeopathiestudies wordt geanalyseerd. De keuze van een andere subgroep kan zelfs tot tegenovergestelde conclusies leiden. Bijvoorbeeld, vier van de 21 studies betroffen de preventie of behandeling van spierpijn na inspanning en een eerdere systematische review had al aangetoond dat een homeopathische behandeling daarbij waarschijnlijk niet effectief was. Als de analyse tot de overige 17 studies wordt beperkt wordt een statistisch significant effect gevonden. Daarnaast is er geen duidelijk criterium waarom een "grote" studie N=98 of meer patiënten zou moeten omvatten (behalve dan dat op die manier een statistisch niet-significante studie met een steekproefgrootte van precies 98 kan worden inbegrepen). Als bijvoorbeeld de grens bij N=66 was gelegd, de mediaan steekproefgrootte van alle 110 homeopathiestudies, had men een significant effect ten gunste van homeopathie kunnen vaststellen. De conclusies van deze onderzoekers, onder leiding van Professor Matthias Egger, welbekend om zijn anti-homeopathie standpunt, zijn dus lang niet zo definitief als ze in het Lancet-artikel worden gepresenteerd. [11]

Het feit dat sommige meta-analyses een positief bewijs voor de effectiviteit van homeopathie hebben kunnen vaststellen is nog heel opmerkelijk omdat meta-analyses verre van geschikt zijn wanneer studies nogal verschillend van aard zijn

(zoals bij homeopathie), niet alleen wat betreft hun uitkomsten maar ook in de interventies en ziektediagnoses en wanneer een behandelwijze bij sommige aandoeningen mogelijk wel en bij andere niet werkzaam is. Het Cochrane Handbook for Systematic Reviews doet de volgende aanbeveling: "Meta-analysis should only be considered when a group of trials is sufficiently homogeneous in terms of participants, interventions and outcomes to provide a meaningful summary".

7. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G (1991). Clinical trials of homeopathy, *British Medical Journal* 1991, 302: 316-323 □
8. Boissel JP, Cucherat M, Haugh M, Gauthier E (1996). Critical literature review on the effectiveness of homeopathy: overview of data from homeopathic medicine trials. In: *Homeopathic Medicine Research Group, Report of the, Commission of the European Communities, Directorate-General XII – Science, Research and Development, Directorate E – RTD Actions: Life Sciences and Technologies – Medical Research, Brussels 1996; Chap.11: 195-210* □
9. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP (2000). Evidence of clinical efficacy of homeopathy – A meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56:27-33 □ □
10. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB (1997) Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*, 350: 834-843
11. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M (2005). Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet*, 366:726-32