

KAN DE HOMEOPATHIE DE TOETS DER WETENSCHAP DOORSTAAN?

F.J. van Sluijs

Faculteit van de Diergeneeskunde, Yalelaan 1, NL-3584-CL, Utrecht, Nederland

Deze tekst was de bijdrage van Prof. van Sluijs tot een door het Hoofdbestuur van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) ingerichte discussiemiddag over het al dan niet wetenschappelijk zijn van de homeopathie. Het debat werd gevoerd over de vraag of de groep homeopathisch werkende dierenartsen kan worden gehandhaafd als aparte organisatie binnen de KNMvD. De tekst werd eerder gepubliceerd in het Nederlandse Tijdschrift voor Diergeneeskunde.

De discussie, die in dramatische omstandigheden van start ging, is nog niet afgerond, maar de redactie van ons zusterijdschrift heeft voorlopig een staakt-het-vuren afgekondigd omdat het debat begon te ontaarden in een loopgravenoorlog. Wij meenden dat het nuttig was deze bijdrage met de welwillende toestemming van de auteur en van de redactie van het Tijdschrift voor Diergeneeskunde ook aan onze Vlaamse lezers kenbaar te maken.

INLEIDING

Wat betekent de homeopathie in de diergeneeskundige praktijk? Het optreden van drs. E.L. Ellinger tijdens de Mond & Klauwzeercrisis in 2001 geeft een goed beeld van de opvattingen van homeopathisch werkende dierenartsen. Dit beeld mag representatief worden genoemd, want drs. Ellinger is in de wereld van de homeopathie niet de eerste de beste: zij is actief lid van de Groep Homeopathische werkende Dierenartsen van de KNMvD vertegenwoordiger van Nederland in de International Association for Veterinary Homeopathy (IAVH) en in 2001 ook gastdocent bij de Faculteit der Diergeneeskunde in Utrecht (1). Op 4 april 2001 werd zij geïnterviewd door de zender 'RTL5 in het land'. De MKZ crisis was op dat moment op zijn hoogtepunt en er werd volop gediscussieerd over de vraag of de massale ruiming konden worden voorkomen door vatbare dieren in risicogebieden te vaccineren.

Hoewel er in de samenleving een breed draagvlak was voor vaccinatie kon deze weg niet worden bewandeld vanwege de gevolgen voor de export. Drs. Ellinger bood echter een oplossing: zij had een homeopathisch middel samengesteld dat bescherming bood tegen MKZ zonder dat er antilichamen werden gevormd. De export kwam hierdoor niet in gevaar en zij

adviseerde om alle dieren in een straal van 15 km rondom besmette gebieden 'homeopathisch te beschermen'. Deze suggestie werd niet overgenomen, wat ongetwijfeld te maken heeft met het ontbreken van enig bewijs voor de claim van drs. Ellinger dat het door haar ontwikkelde middel tegen MKZ beschermt. Op andere gebieden wordt homeopathie echter toegepast alsof het een gangbare vorm van (dier)geneeskunde is. Hoe zit het hier eigenlijk met de bewijsvoering? Zijn er aanwijzingen dat homeopathie in deze gevallen wel werkt? Om deze vraag te kunnen beantwoorden moeten we ons verdiepen in de achtergronden van de homeopathie en in de methoden van bewijsvoering die in de medische wetenschap algemeen als standaard zijn aanvaard. Met als doel het beantwoorden van de in de titel gestelde vraag: kan de homeopathie de toets der wetenschap doorstaan?

WETENSCHAPPELIJKE TOETSING VAN DE HOMEOPATHIE

Bij het beantwoorden van de vraag of wetenschappelijk is aangetoond of homeopathie werkt kunnen we twee gebieden onderscheiden die voor toetsing in aanmerking komen: de grondbeginselen van de homeopathie en de praktische toepassing van deze principes in de (dier)geneeskundige praktijk. De grondbeginselen

ginselen omvatten twee elementen: het *similia principe* (*similia similibus curentur*) en het *potentiëren*. Voor de praktische toepassing van het *similia-principe* is het *geneesmiddelenbeeld* essentieel. Dit geneesmiddelenbeeld bestaat uit waarnemingen die volgens wetenschappelijke normen kunnen worden vergeleken met vergelijkbare waarnemingen bij een controlegroep. Dit punt komt hierna aan de orde.

Bij het potentiëren wordt het middel stapsgewijs verdund door het herhaaldelijk te schudden met een overmaat aan oplosmiddel. Volgens de homeopathie wordt hierdoor de geneeskracht versterkt; volgens de wetenschap wordt er een zo sterke mate van verdunning bereikt dat er geen moleculen van de oorspronkelijke stof meer in het oplosmiddel aanwezig zijn (2). Of de zo sterk verdunde oplossing andere effecten bewerkstelligt dan het oplosmiddel alleen kan met wetenschappelijk onderzoek worden aangetoond. Ook dit aspect komt straks aan de orde.

De toepassing van de principes in de praktijk is bij uitstek een gebied dat voor toetsing in aanmerking komt. Homeopathisch werkende dierenartsen verschillen niet zo sterk van hun 'reguliere' collega's als wel eens wordt gedacht: ook zij stellen een diagnose, passen een hierop gebaseerde behandeling toe en claimen dat de patiënt hierdoor geneest. Het wel of niet behandelen levert dus een meetbaar verschil op. Ik kom hier later op terug, maar nu eerst de grondbeginselen.

HET GENEESMIDDELENBEELD

De geneesmiddelenbeelden vormen de basis van de homeopathie. Zij zijn vastgelegd in dikke boeken, waarvan de *Materia Medica* van Hahnemann en de *Materia Medica* van Kent de bekendste zijn. Maar er zijn er meer, zoals de driedelige *Dictionary of Practical Materia Medica* van Clarke, de *Complete Materia Medica* van Boericke en Pathak, en de *Homeopathic Drug Pictures* van Tyler. De in deze boeken beschreven geneesmiddelenbeelden zijn gebaseerd op 'provings'. Hoe ging zo'n proving in zijn werk? Hahnemann gaf zelf het voorbeeld. Hij (en zijn familie en vrienden) namen meer dan 100 middelen (3) in en beschreven nauwkeurig de verschijnselen die ze daarbij waarnamen. Deze beschrijvingen zijn erg gedetailleerd, zoals 'trek in iets hartigs', 'de behoefte om meer tabak te gebruiken dan normaal', 'de wens van een kind om door de moeder te worden opgetild' en 'verliefde dromen'. Maar hierbij moeten we natuurlijk beseffen dat Hahnemann in een andere

tijd leefde, toen de romantiek op haar hoogtepunt was en Goethe het lijden van de jonge Werther beschreef.

Maar hoe het ook wordt weergegeven, het geneesmiddelenbeeld is een verzameling waarnemingen die wetenschappelijk kan worden getoetst. Hoe zouden wij met onze huidige kennis van de statistiek een geneesmiddelenbeeld toetsen? De waarnemingen die samen het geneesmiddelenbeeld vormen moeten hiervoor aan drie criteria voldoen: 1) ze moeten meetbaar zijn, 2) de waarneming moet herhaalbaar zijn en 3) de waarneming mag niet berusten op toeval. Als we deze criteria toepassen op de geneesmiddelenbeelden blijft er niet veel van overeind. Veel van de beschreven verschijnselen zijn subjectief en niet te kwantificeren; hoeveel meer is een toegenomen behoefte aan tabak? In een dergelijke situatie is ook de herhaalbaarheid van de waarneming niet vast te stellen. Daar komt nog bij dat altijd onzeker zal blijven of deze subjectieve waarnemingen naar dieren kunnen worden geëxtrapoleerd.

Maar het zwakste punt in het geneesmiddelenbeeld is de statistische toetsing met het oog op 'toeval'. Nu had men in de tijd van Hahnemann natuurlijk nog niet gehoord van dubbelblind gecontroleerd onderzoek, maar tegenwoordig ligt dat anders. Om vast te stellen of een waargenomen effect 'echt' is of op toeval berust wordt een statistische toets toegepast waarvan het resultaat algemeen wordt aangeduid met de term 'significantie'. Een significante afwijking wil zeggen dat de kans dat het waargenomen effect op toeval berust kleiner is dan een vooraf vastgestelde grens. Deze wordt ook wel aangeduid als de alfawaarde en ligt meestal op 5%. Maar voordat de significantie kan worden berekend moeten we er zeker van zijn dat we voldoende waarnemingen hebben gedaan om een significant effect te kunnen vaststellen. Het aantal waarnemingen dat hiervoor nodig is hangt af van de waarde van de te meten variabele en van de omvang van de verwachte afwijking. Hoe groter de variabele en hoe groter het verschil tussen de experimentele groep (het geneesmiddel) en de controlegroep (het placebo), hoe kleiner het benodigde aantal waarnemingen. Maar ik kan u uit eigen ervaring melden dat er bij de gangbare marges meestal tamelijk grote groepen patiënten nodig zijn. Die marge is in dit geval de *z_g* bètawaarde, die meestal wordt gesteld op 20%. De bètawaarde geeft aan hoe groot de kans is dat een effect ook werkelijk wordt gevonden, aannemende dat het er is. Als niet wordt voldaan aan de vooraf vastgestelde alfa- en bètawaarde is er in feite helemaal geen effect waarge-

nomen. En dat is de situatie die op dit moment van toepassing is op de geneesmiddelenbeelden.

HET POTENTIËREN

Bij het potentiëren wordt het toe te passen middel stapsgewijs onder krachtig schudden verdund. Dit verdunnen wordt meestal zo ver voortgezet dat de kans dat er aan het eind van het de procedure nog moleculen van de oorspronkelijke stof in het oplosmiddel aanwezig zijn nihil is. Volgens de wetenschappelijke (dier)geneeskunde kan er dan geen enkel effect meer worden verwacht, maar de homeopathie gaat er vanuit dat tijdens het potentiëren spirituele geneeskracht van de oorspronkelijke stof wordt overgedragen aan het oplosmiddel. Dit effect zou zelfs sterker zijn naarmate de verdunning toeneemt. De gedachte dat een niet aanwezige stof toch een werking kan uitoefenen staat haaks op de opvattingen binnen de natuurwetenschappen. De wetenschap vraagt dan ook om een ijzersterk bewijs van deze claim. Of zoals James Randi het formuleerde: *"unusual claims require unusually good proof"*. In 1988 leek het hier nog van te komen ook. De gerenommeerde Franse astma-onderzoeker Jacques Benveniste diende een bijzonder manuscript in bij het tijdschrift 'Nature'. In dit manuscript beschreef hij een door hem uitgevoerd experiment waarin basofiele granulocyten reageerden op een homeopathische verdunning van een allergeen. Hij schreef dit toe aan het overgaan van een eigenschap van het allergeen naar het oplosmiddel en noemde dit *"the memory of water"*. Hoofdredacteur John Maddox geloofde hier niet in, maar beseftte dat het manuscript een wetenschappelijke revolutie zou kunnen ontketenen. Hij accepteerde het artikel maar stelde één voorwaarde: het experiment moest in het laboratorium van Benveniste met identiek resultaat worden herhaald onder het toezien van een door Maddox samen te stellen delegatie. Benveniste accepteerde de uitdaging en ontving een groep met een onverwachte samenstelling. Het team bestond naast Maddox zelf uit Walter Stewart (een gerespecteerd onderzoeker en bestrijder van wetenschappelijke fraude) en James Randi. Maddox' keuze voor Randi wekte verbazing, want Randi was van huis uit geen wetenschapper, maar een 'professional magician' die optrad onder de naam *'the amazing Randi'*. Maar Randi had ook een reputatie opgebouwd als ontmaskeraar van paranormaal begaafde lieden. Zijn taak in het team was er voor te zorgen dat de blindering van het experiment niet werd verbroken voordat alle me-

tingen waren uitgevoerd. Hiervoor liet hij de ramen van het laboratorium dichtplakken met krantenpapier en de code van de test- en controlebuisjes in een verzegelde envelop tegen het plafond tapen. Bij de herhaling van het experiment bleek de activatie van basofiele granulocyten in de met 'homeopathisch verdund antigeen' behandelde buisjes niet af te wijken van die in de controlegroep, die alleen met het oplosmiddel was behandeld. Later werd duidelijk dat de analisten in het oorspronkelijke experiment wisten welke buisjes met 'homeopathisch allergeen' waren behandeld; zij hadden zich bij de interpretatie van de resultaten laten leiden door hun geloof in de uitkomst.

De publicatie van de resultaten van de herhaling van Benveniste's experiment in Nature betekende het einde van Benveniste's reputatie van gerespecteerd onderzoeker. Maar Randi ging nog een stap verder: hij loofde een beloning uit van 1 miljoen dollar voor degene die het experimentele bewijs zou leveren dat homeopathie werkt. Het Engels wetenschappelijke programma 'Horizon' nam de uitdaging aan en verzamelde een team onderzoekers om een eerder door dr. Madeleine Ennis uitgevoerd experiment in gecontroleerde omstandigheden te herhalen. Het experiment leek sterk op dat van Benveniste, maar deze keer werden de basofiele granulocyten gestimuleerd met homeopathisch verdunde histamine i.p.v. met allergeen. De controle was in handen van twee personen: James Randi en professor John Enderby, vice-president van de Royal Society. Ook deze keer werd er gezorgd voor een zeer stringente blindering. Toen de codes aan het eind van het experiment werden verbroken werd er geen verschil gevonden tussen de effecten van het homeopathisch verdunde histamine en het oplosmiddel. Opnieuw was het bewijs voor *'the memory of water'* ontkracht. De door Randi uitgeloopte beloning ligt nog steeds klaar, maar er hebben zich geen nieuwe gegadigden gemeld.

DE WERKZAAMHEID

Er zijn verschillende manieren waarop de werkzaamheid van een behandeling kan worden getoetst: 1) de mening van deskundigen, 2) retrospectief klinisch onderzoek, 3) prospectief gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek en 4) meta-analyse van klinisch onderzoek. De eerste methode heeft weinig bewijskracht. Er wordt wel eens beweerd dat de zg. consensusbijekomsten van specialisten vooral dienen om vast te stellen waarover men het oneens is. Retrospectief klinisch onderzoek werd vroeger veel

toegepast, maar wordt tegenwoordig door vrijwel geen enkel wetenschappelijk tijdschrift meer geaccepteerd. Het prospectief gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek geldt op dit moment als de gouden standaard. Maar ook dit kan worden gekleurd door bijv. etnische of culturele verschillen of een niet valide analyse van de resultaten. Het komt dan ook voor dat de resultaten van onderzoeken met een vergelijkbare vraagstelling en opzet elkaar tegenspreken. Om de gegevens toch te kunnen interpreteren worden onderzoeken met elkaar vergeleken in meta-analyses. In een dergelijke meta-analyse worden vooral de methodologische aspecten van de verschillende onderzoeken kritisch geanalyseerd. Als we conclusies willen trekken over de werkzaamheid van de homeopathie is vooral het laatste type onderzoek van belang. Er is inmiddels al veel klinisch onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van homeopathie en dit onderzoek is zorgvuldig geanalyseerd in een aantal meta-analyses, die overigens alleen de mens betreffen en niet de veterinaire homeopathie. De resultaten van deze meta-analyses worden hierna samengevat.

De eerste meta-analyse van klinisch onderzoek naar de effecten van homeopathie werd in 1991 gepubliceerd door Jos Kleijnen uit Maastricht. Het onderzoek had betrekking op 96 publicaties waarin 107 klinische onderzoeken werden beschreven. Kleijnen en medewerkers concludeerden dat er weliswaar aanwijzingen waren dat homeopathie werkte, maar er was onvoldoende 'bewijs' voor een definitieve conclusie omdat de meeste artikelen methodologisch van lage kwaliteit waren en er geen inzicht was in de 'publication bias': "*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*" (4). Met 'publication bias' wordt bedoeld dat onderzoek waarin een effect wordt geconstateerd een grotere kans heeft om gepubliceerd te worden dan onderzoek waarin geen effect wordt gezien. Dit vertekent het beeld ten gunste van het effect. Een belangrijke technische tekortkoming was dat niet aan de patiënten werd gevraagd in welke groep ze dachten te zijn ingedeeld. Deze controle van de blinding was in geen van de geanalyseerde onderzoeken toegepast terwijl het verbreken van de code door de patiënt voldoende is om de (kleine) positieve effecten ten gunste van de homeopathie te verklaren.

Hierna was het enkele jaren stil, maar in 1996 besloot de (Nederlandse) Geneesmiddelenbulletin (5) aandacht aan de homeopathie. Het onderzoek van

Kleijnen werd besproken en aangevuld met een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken die "min of meer" voldeden aan de criteria voor een prospectief gerandomiseerd klinisch onderzoek. Het Geneesmiddelenbulletin concludeerde dat "*van geen enkel homeopatisch middel een specifiek effect is aangetoond in een dubbelblind gerandomiseerd en placebocontroleerd onderzoek.*"

In 1997 publiceerde Klaus Linde (een epidemioloog die de homeopathie een warm hart toedraagt) in de Lancet een meta-analyse van 98 klinische onderzoeken (6). Op het eerste gezicht lijkt zijn conclusie gunstig voor de homeopathie: "*The results of our meta-analysis are not compatible with the hypothesis that the clinical effects of homeopathy are completely due to placebo*", maar Linde relativiseert deze conclusie onmiddellijk door op te merken dat er bij afzonderlijke aandoeningen geen duidelijk effect werd vastgesteld: "*However, we found insufficient evidence from these studies that homeopathy is clearly efficacious for any single clinical condition.*" Linde werkte door en publiceerde een jaar later een tweede meta-analyse die betrekking had op 32 klinische onderzoeken over homeopathie (7). De conclusie van deze analyse lijkt sterk op die uit 1997: "*The results of the available randomized trials suggest that individualized homeopathy has an effect over placebo.*" Maar ook nu werd er direct gerelativeerd, want methodologische tekortkomingen gooiden roet in het eten: "*The evidence, however is not convincing because of methodological shortcomings and inconsistencies. When the analysis was restricted to methodologically best trials no significant effect was seen.*" Omdat onderzoekstechnische aspecten kennelijk een grote invloed hebben op de resultaten van klinisch onderzoek naar de homeopathie richtte Linde zijn aandacht speciaal op dit punt. In 1999 publiceerde hij een onderzoek naar het effect van de kwaliteit van klinisch onderzoek naar homeopathie op het resultaat (8). Als uitgangspunt gebruikte hij dezelfde 89 publicaties die hij in 1997 in de Lancet had geanalyseerd. Op deze onderzoeken paste hij drie technieken toe: 1) een componenten analyse, 2) een minimum score analyse, en 3) een cumulatieve meta-analyse. Bij de componentenanalyse worden twee groepen onderzoeken vergeleken m.b.t. een enkel criterium (bijv. wel/geen expliciete vermelding van randomisatie, wel/geen dubbele blinding, wel/geen complete follow-up). Bij de minimum score analyse worden aan afzonderlijke onderzoeken punten toegekend op basis van methodologische aspecten. Vervolgens wordt een grenswaarde vastgesteld

en worden de onderzoeken die boven en onder deze grenswaarde scoren met elkaar vergeleken. Bij de cumulatieve meta-analyse worden afzonderlijke onderzoeken op basis van de eerder toegekende kwaliteits-score stapsgewijs opgenomen in de analyse. Uit Linde's onderzoek kwam naar voren dat vooral dubbele blindering en randomisatie invloed hadden op de resultaten van de onderzochte publicaties: "*Studies that were explicitly randomized and were double-blind [...] yielded significantly less positive results than studies not meeting the criteria.*" Daarnaast wees Linde ook op de eerder genoemde publicatie-bias. Deze constatering brachten hem er toe zijn eerdere conclusies uit 1997 af te zwakken: "*The evidence of bias weakens our original meta-analysis [from 1997], which overestimated the effects of homeopathic treatments*".

De meest recente meta-analyse dateert uit 2002 en werd gepubliceerd door Ezard Ernst, die werkzaam is bij het Department of Complementary Medicine van de Universiteit van Exeter in Engeland. Ernst's analyse richtte zich niet op afzonderlijk klinisch onderzoek, maar op 17 meta-analyses over de werkzaamheid van homeopathie (9). Zes van deze 17 artikelen waren her-analyses van veel geciteerde meta-analyses; de overige 11 werden omschreven als onafhankelijke systematische analyses. Ernst concludeerde dat geen enkele van de onderzochte aandoeningen beter reageerde op homeopathie dan op placebo of andere controle-behandelingen en dat geen enkele homeopatische behandeling meer effect had dan placebo: "*There was no condition which responds convincingly better to homeopathic treatment than to placebo or other control interventions. [...] There was no homeopathic remedy that was demonstrated to yield clinical effects that are convincingly different from placebo.*"

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat er inmiddels veel onderzoek is gedaan naar de werkzaamheid van de homeopathie. Een groot deel van dit onderzoek is methodologisch zwak en laat geen conclusies toe over de werkzaamheid. Maar er is ook goed onderzoek gedaan en hieruit blijkt dat het effect van homeopathie niet uitgaat boven dat van een placebo.

CONCLUSIE

De toets der wetenschap is hard en meedogenloos. Om werkzaamheid te kunnen aantonen moet aan zeer

veel voorwaarden worden voldaan. De gouden standaard is het prospectief gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek. Voor de reguliere geneeskunde is dit een pijnbank, maar voor de homeopathie blijkt het een brandstapel. Na 7 jaar onderzoek voor meer dan 100 miljoen dollar per jaar (10) is er nog steeds geen enkel bewijs dat extreem verdunde oplossingen van homeopathische middelen enig effect hebben. Het bestaan van de geneesmiddelenbeelden is niet aangetoond en de toepassing van homeopathische therapie heeft geen groter effect dan een placebo. Met betrekking tot het uitgangspunt is dus slechts één conclusie mogelijk: de homeopathie heeft de toets der wetenschap niet doorstaan.

NOTEN

1. Drs. Ellinger droeg bij tot het keuzevak 'alternatieve geneeswijzen'. Dit keuzevak is inmiddels opgeheven; Drs. Ellinger is op dit moment geen gastdocent meer bij de Faculteit.
2. Het getal van Avogadro ($N = 6 \times 10^{23}$) geeft aan hoeveel moleculen een grammolecuul van een willekeurige stof bevat. De kans dat verdunningen tot boven dit getal nog een molecuul bevatten is minimaal.
3. Onder deze middelen bevonden zich planten, zoals kamille en wolfskers en anorganische stoffen (bijvoorbeeld zwavel), maar ook minder gebruikelijke stoffen, zoals fijngewreven honingbien, gemalen oesterschelp en geroosterde badspoons.
4. Kleijnen J., Knipschild P., Ter Riet G. (1991). Clinical trials of homeopathy. *British Medical Journal* 302, 316-323.
5. *Geneesmiddelenbulletin* 1996 30, 26-32.
6. 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 clinical trials. *The Lancet* 350, 834-843.
7. Linde K, Melchart D. (1998). Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 4, 371-388.
8. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. (1999). Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *Journal of Clinical Epidemiology* 52, 631-636.
9. Ernst E. (2002). A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 577-582.
10. National Council for Alternative and Complementary Medicine (USA).