

Breda 10-1-2016

Geachte mevrouw Enzlin,

Uw belangstelling voor de mening van lezers van *Arts enAuto* over alternatieve geneeskunde stel ik zeer op prijs. Ik ben zo'n 'bekeerde', in 1978 gestart als huisarts zonder enige kennis van homeopathie en sinds 1979 stap voor stap meer bezig met homeopathie. Waarom? Ik had een jonge praktijk met veel kinderen met regelmatig otitis media en keelontstekingen. Dat antibiotica niet helpen bij keelontsteking wist ik al, maar toen werd ook bekend dat ze niet helpen bij otitis media. Ik was, en ben nog steeds, een voorstander van een wetenschappelijke aanpak. Dus schreef ik hiervoor geen antibiotica voor. Dat was moeilijk voor patiënten; sommigen accepteerden mijn uitleg, anderen gingen over naar een collega die wel antibiotica voorschreef en weer anderen gingen naar een homeopaat.

Die homeopaat zat achter in de winkel van de drogist, zeer verwerpelijk in mijn ogen. Maar mijn (ouders van) patiënten waren enthousiast over het resultaat. Zij vroegen mij om homeopathie voor te schrijven, omdat ze mijn weerstand tegen geneeskunde in een drogist door een medisch ongekwalificeerde wel begrepen. Een redelijke wens, maar bovendien leek mij een onschadelijk homeopatisch geneesmiddel dat niet werkt beter dan een regulier geneesmiddel dat niet werkt maar wel schadelijk is.

Mijn oordeel over homeopathie heb ik moeten bijstellen naarmate ik daar meer ervaring mee kreeg en door vergelijken van het effect van mijn homeopathische met dat van mijn reguliere voorschriften. In het begin schreef ik bij ieder kind met otitis media het homeopatisch middel voor dat de ouders aan hun kinderen gaven, Chamomilla. Soms werkte dat, meestal niet, maar als het werkte kwam de oorontsteking minder terug en bleek het steeds minder vaak nodig. Dat was met antibiotica anders: de ouders meenden dat antibiotica meer recidieven gaf en onderzoek gaf hen later gelijk (Bezáková, Damoiseaux, Hoes, Schilder, & Rovers, 2009). Enige literatuurstudie leerde dat het homeopatisch middel niet alleen bij de kwaal maar ook bij de persoon moet passen. Tegenwoordig noemen we dat personalised medicine. Chamomilla helpt vaker wanneer het een kind is dat rustig is op de arm van de moeder, maar begint te krijsen wanneer je het neerlegt. Een kind met oorontsteking dat 's nachts tandenknarst en meer pijn heeft bij liggen zal eerder baat hebben bij Belladonna. Dergelijke symptomen noemen we nu prognostic factors en kunnen gevalideerd worden (Riley et al, 2013)(Rutten & Stolper, 2009). Door me te concentreren op kinderen die deze beelden vertoonden werd het succespercentage groter. Steeds duidelijker bleek dat homeopathie anders werkt dan reguliere farmacie.

Vroeger dacht ik "homeopathie kan niet werken". Deze ervaringen leerden dat dit onnauwkeurig was. Juister is "homeopathie kan niet werken als reguliere farmacie", want het werkt inderdaad anders. Is een ander werkingsmechanisme onmogelijk? Hoeveel weten we nu eigenlijk over levende systemen, en is juist een onbegrepen mechanisme niet een aantrekkelijke optie wanneer het reguliere mechanisme faalt? Of, zoals Einstein het formuleerde: "*We can't solve problems by using the same kind of thinking we used when we created them*".

Wanneer u een homeopathisch arts vraagt wat hem overtuigd heeft zal hij meerdere opmerkelijke casus beschrijven vanuit de laatste 10 patiënten die hij gezien heeft; patiënten die na jaren vruchteloze reguliere behandeling een opvallende en blijvende verbetering ervaren. Op zich zou dit al nieuwsgierig moeten maken, maar de eis van wetenschappelijk bewijs d.m.v. dubbelblind onderzoek is terecht. In 1993 verscheen een advies van de Gezondheidsraad met daarin de aanbeveling: "*..indien uit herhaald en volgens de door de commissie geformuleerde richtlijnen opgezet en uitgevoerd onderzoek blijkt dat met een behandelwijze positieve resultaten worden bereikt, een dergelijke behandelwijze moet worden erkend*" (Gezondheidsraad, 1993). Wij vroegen toen aan de Gezondheidsraad "Wat bedoelt u met 'herhaald onderzoek', welke reguliere methode is eerder op grond van hoeveel onderzoek erkend?". Wij hebben daar toen en later nooit een antwoord gekregen. Kennelijk is nog nooit een reguliere methode in de geneeskunde op grond van wetenschappelijk bewijs erkend. En dus weet niemand hoe dat nu moet: erkennen op grond van bewijs bij een methode die vanuit patiënten wordt aangedragen en niet vanuit de beroepsgroep.

Klopt het wel dat reguliere geneeskunde bewezen is en alternatieve geneeskunde (Complementary/Alternative Medicine, CAM) niet, zoals u kennelijk ook denkt? De Nederlandse overheid stelt dit zonder enige onderbouwing, terwijl dit voor de Amerikaanse overheid al uitgezocht is. Uit deze vergelijkende analyse blijkt dat van de reguliere studies 41,3% aantoonde dat er (mogelijk) effectiviteit bestaat, voor CAM is dit 38,4%. Dat is dus een klein verschil, maar er is een groter verschil in schadelijkheid: reguliere geneeskunde is in 8.1% bewezen schadelijk, CAM in 0,69%.

Bewijs voor homeopathie

In februari 1991 verscheen een analyse van het bewijs voor homeopathie (105 studies), door de Universiteit Maastricht in opdracht van de Staatssecretaris Volksgezondheid (Kleijnen, Knipschild, & ter Riet, 1991). De conclusie was: "*The amount of positive evidence even among the best studies came as a surprise to us. Based on this evidence we would be ready to accept that homeopathy can be efficacious, if only the mechanism of action were more plausible*". In 1997 verschijnt een nieuwe analyse (89 RCTs) met de conclusie dat het onwaarschijnlijk is dat homeopathie uitsluitend op een placebo-effect berust (Linde et al., 1997). Naar aanleiding van deze analyse daagt de epidemioloog prof. Vandenbroucke in de jubileumlezing van the Lancet 1998 en in de Gezondheidsraadlezing van 1999 zijn gehoor uit de grafische voorstelling (funnel plot) van het bewijs voor homeopathie te vergelijken met ieders favoriete reguliere methode (Vandenbroucke, 1998). Sterne en Egger maakten hiertegen bezwaar: een funnel plot toont geen kwaliteit van studies en slechte trials laten een overdreven effect zien. Onder leiding van Egger is de enige vergelijkende analyse (homeopathie/reguliere geneeskunde) uitgevoerd (Shang et al., 2005). Dit leverde een onverwacht resultaat: bij homeopathie waren 21 van de 110 (19%) trials kwalitatief goed bij reguliere trials slechts 9 van de 110 (8%). De funnel plots laten zien dat het aantal trials waar het placebo meer effect heeft dan het verum voor reguliere geneeskunde en homeopathie hetzelfde is. Bovendien is homeopathie hier in het nadeel omdat geen rekening gehouden is met mindere kwaliteit, meer publicatie bias en meer onveiligheid bij reguliere geneeskunde.

Bij een placebo verwachten we dat het 'placebo- verum' even vaak werkzaam is als het placebo. Dit kan dan verder opgesplitst worden in statistisch significante resultaten en statistisch niet-significante resultaten. De tabel laat zien wat de verwachte uitkomsten zijn bij een behandeling die niet beter is dan placebo en wat het resultaat is van deze vergelijking tussen 110 homeopathische en 110

reguliere trials. Met 50 statistisch significant positieve resultaten en 41 niet-significant positieve resultaten laat homeopathie een beeld zien dat niet past bij een placebo.

Tabel 1: bij onwerkzame behandeling verwachte en werkelijke verdeling van 110 homeopathische en reguliere RCTs.

Bron:

http://www.ispm.unibe.ch/research/publications/supplementary_materials_from_published_articles/index_eng.html#e180656, geraadpleegd 16-01-2016.

	Statistisch significant positief	Niet-significant positief	Niet-significant negatief	Statistisch significant negatief	Totaal
Verwacht indien placebo	3	47	47	3	110
Homeopathie	50	41	17	2	110
Conventionele geneeskunde	66	26	15	3	110

Cherry picking

De getoonde grafische vergelijking tussen 110 homeopathische en 110 vergelijkbare reguliere trials laat geen verschil zien. Maar door selecteren van onderzoeken (cherry picking) valt alles te bewijzen, dat is met homeopathie ook gebeurd. De vergelijkende analyse van Shang et al kwam tot de conclusie “zwak bewijs voor homeopathie, sterk bewijs voor reguliere geneeskunde”, echter op grond van een geheime selectie van 8 uit 110 homeopathische en 6 uit 110 reguliere onderzoeken. Een conclusie op grond van een geheime selectie is niet toegestaan volgens de QUOROM richtlijnen die door the Lancet onderschreven worden. De auteurs weigerden lange tijd deze gegevens te verstrekken en toen dit uiteindelijk wel gebeurde bleek dat deze subgroepen niet vergelijkbaar waren en op discutabele gronden geselecteerd (Lüdtke & Rutten, 2008).

Een ander voorbeeld van cherry picking geeft de Australische NHMRC (NHMRC, 2013). Zij stellen dat er voor geen enkele indicatie bewijs is voor homeopathie. In 2013 waren er ongeveer 20 RCTs m.b.t. bovenste luchtweginfecties bekend, op 5 na waren deze statistisch significant positief. De NHMRC selecteerde 3 van de niet statistisch significant positieve trials, deed geen meta-analyse, en baseerde het oordeel vooral op één trial die als beste werd beoordeeld. Dit betrof een vergelijking tussen placebo en selectie van homeopathische middelen door ouders van de patiëntjes, dus een ondeskundig voorschrift. De vergelijkende analyse van Shang uit 2005 had eerder een “aanzienlijk effect” (odds ratio 0,36, 95%CI 0,26 - 0,50) gevonden op grond van 8 trials bij bovenste luchtweginfecties.

Een regulier alternatief?

Een vaak aangevoerd bezwaar tegen CAM is dat patiënten afgehouden worden van effectieve reguliere therapie. De hierboven getoonde geringe verschillen tussen effectiviteit van regulier en CAM maken dit al minder waarschijnlijk, maar in de praktijk hebben de CAM gebruikers geen regulier alternatief. Smulders schetst een onthutsend beeld over de geldigheid van RCT bewijs bij individuele patiënten, vooral door uitsluiting van deelname aan RCT van beduidend meer dan de helft van de patiënten, bijvoorbeeld door co-morbiditeit (Smulders, 2011). De harde realiteit is dat een ‘bewezen’ effectief middel niet bij iedereen werkt. De meeste patiënten komen pas na langdurige

ontoereikende reguliere behandeling bij een homeopathisch arts. Een groot aantal heeft meerdere aandoeningen. Of de patiënt heeft recidiverende luchtweginfecties en wil geen antibiotica. Of de jongere met depressiviteit wil geen reguliere antidepressiva gebruiken.

Artsen mogen hun ogen niet sluiten voor het feit dat veel patiënten onvoldoende baat hebben bij reguliere geneeskunde. Moeten deze patiënten in de kou blijven staan omdat alternatieven niet plausibel zijn? Hebben deze patiënten geen recht op een verantwoorde behandeling door een arts? Methoden als acupunctuur en homeopathie mogen dan niet plausibel zijn, zij worden al eeuwen wereldwijd door artsen en patiënten gewaardeerd. Men kan discussiëren over het wetenschappelijk bewijs, maar dat geldt ook voor reguliere geneeskunde. Wanneer reguliere geneeskunde niet werkt is homeopathie misschien te verkiezen boven een onbewezen en mogelijk schadelijke plausibele behandeling. Veel van mijn patiënten verwonderen en ergeren zich over de afwijzende houding tegenover CAM door enkele van hun behandelende artsen. Niemand is hierbij gebaat.

Wat nu?

Nu blijkt dat het probleem van erkenning van een geneeskundige methode op grond van epidemiologisch bewijs onderschat is. Het nu beschikbare bewijs gaat duidelijk verder dat het door de Gezondheidsraad vereiste 'herhaald bewijs'. Het probleem lijkt veroorzaakt door het feit dat CAM methoden niet uit het heersende paradigma voortkomen. Ze berusten niet op een zorgvuldige opbouw van kennis vanuit chemische en fysische inzichten. Aan de andere kant is de bestaande reguliere geneeskunde nog niet perfect. Patiënten die onvoldoende reageren op reguliere behandeling gaan noodgedwongen op zoek naar andere wegen 'outside the box'.

Ook patiënten die kiezen voor CAM hebben recht op een deskundige behandeling waarbij het risico van doctors delay vermeden wordt. Dit recht mag hun niet ontzegd worden wanneer geen bewezen reguliere behandeling aanwezig is of wanneer deze behandeling bij hen niet aanslaat. Artsen die aan deze wens tegemoet komen en CAM toepassen hebben de KNMG richtlijn onderschreven dat een CAM behandeling niet in de plaats mag komen van een effectieve reguliere behandeling. Zij zijn behandelaars en i.h.a. niet opgeleid als onderzoeker. Nu aan de eis van dubbelblind onderzoek is voldaan is een patstelling ontstaan: het beschikbare resultaat lijkt positief, maar is niet kennelijk niet opgewassen tegen het theoretische probleem. De kwaliteit van homeopathische en regulier onderzoek valt tegen. Maar het is onwaarschijnlijk dat een complementaire methode – zelfs wanneer deze even effectief is als reguliere geneeskunde – een beter resultaat kan leveren. Het lijkt niet aannemelijk dat het werkingsmechanisme van bijvoorbeeld acupunctuur en homeopathie binnenkort gevonden zal worden.

Het probleem CAM gaat voorlopig niet verdwijnen. Patiënten hebben geen boodschap aan een theoretisch probleem wanneer plausibele geneeskunde hun klachten niet kan verhelpen en niet-plausibele geneeskunde wel. Ook het antibioticaprobleem vraagt om 'outside the box' denken. Homeopathie wordt vooral toegepast bij bovenste luchtweginfecties, één van de voornaamste redenen voor het voorschrijven van antibiotica (Grimaldi-Bensouda et al., 2014). Antibiotica blijken hierbij vaak weinig effectief (Petersen et al., 2007).

Kunt u zich achteraf een discussie over het Copernicaanse wereldbeeld voorstellen tussen mensen die wel en mensen die niet door een telescoop willen en/of kunnen kijken? Toch mengen velen die geen ervaring hebben met CAM zich nu in het debat. Veel artsen hebben door dergelijke ervaring hun aanvankelijke scepsis terzijde geschoven, met als reactie dat hun oordeelsvermogen in twijfel

getrokken wordt door degenen die het niet willen proberen. Hierdoor verhardt de discussie. Nu de wetenschappelijke discussie doodloopt moeten we nieuwe wegen vinden om uit de loopgraven te komen.

Met vriendelijke groet,

Lex Rutten

Homeopathisch arts, oud-huisarts

Literatuur:

- Bezáková, N., Damoiseaux, R. A. M. J., Hoes, A. W., Schilder, A. G. M., & Rovers, M. M. (2009). Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. *BMJ*, *338*(July), b2525. <http://doi.org/10.1136/bmj.b2525>
- Gezondheidsraad. (1993). *Alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek*. 's-Gravenhage.
- Grimaldi-Bensouda, L., Bégaud, B., Rossignol, M., Avouac, B., Lert, F., Rouillon, F., ... Guillemot, D. (2014). Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PloS One*, *9*(3), e89990. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0089990>
- Kleijnen, J., Knipschild, P., & ter Riet, G. (1991). Clinical trials of homoeopathy. *BMJ*, *302*(6772), 316–323. <http://doi.org/10.1136/bmj.302.6772.316>
- 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. *The Lancet*, *350*(9081), 834–843. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02293-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02293-9)
- Lüdtke, R., & Rutten, A. L. B. (2008). The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, *61*(12), 1197–204. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.015>
- NHMRC. (2013). *Effectiveness of Homeopathy for Clinical Conditions : Evaluation of the Evidence*.
- Petersen, I., Johnson, a M., Islam, A., Duckworth, G., Livermore, D. M., & Hayward, a C. (2007). Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ*, *335*(7627), 982. <http://doi.org/10.1136/bmj.39345.405243.BE>
- Riley, Richard D;Hayden, Jill A; Steyerberg, Ewout W; Moons, K. G. al. (2013). Prognosis research strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. *PLoS Medicine*, *346*(2), e5595. <http://doi.org/10.1136/bmj.e5595>
- Rutten, A. L. B., & Stolper, C. F. (2009). Diagnostic test evaluation by patient-outcome study in homeopathy: balancing of feasibility and validity. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *15*(6), 1230–5. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01285.x>
- Shang, A., Huwiler-Müntener, K., Nartey, L., Jüni, P., Dörig, S., Sterne, J. a C., ... Egger, M. (2005). Are

the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet*, 366(9487), 726–32.
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67177-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67177-2)

Smulders, Y. (2011). Evidence based: to be or not to be? *The Netherlands Journal of Medicine*, 69(2), 53–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411839>

Vandenbroucke, J. (1998). Medical journals and the shaping of medical knowledge*. *The Lancet*, 352, 2001–2006. Retrieved from
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Medical+journals+and+the+haping+of+medical+knowledge#0>