

5 METHODIEK

5.1 Inleiding

In de vorige hoofdstukken zijn de meest voorkomende wetenschappelijke onderzoeksmethodes besproken. Methodes die de standaard vormen in de wetenschap, de ‘gouden standaard’, in het geval van de RCT. Na veelvuldige toepassing van deze beproefde wetenschappelijke methodes, blijkt dit wellicht niet voldoende om de werkzaamheid van de homeopathische geneeskunde aan te tonen. Resultaten worden in twijfel getrokken en wanneer men echt niet om de resultaten heen kan, herziet men nog liever de eigen onderzoeksmethodes (RCT) dan dat men de resultaten zou accepteren, in het geval van de epidemioloog Vandenbroucke in reactie op de meta-analyse van Linde *et al.* Vandenbroucke stelt dat de complete wetenschap op de helling moet om homeopathie te accepteren. De vraag of de uitkomsten passen in de gangbare wetenschappelijke theorie is ogenschijnlijk belangrijker dan de waarde van de onderzoeksmethode.

Nu vormt zich de vraag of RCTs en meta-analyses überhaupt wel de juiste methodes zijn voor onderzoek naar de effectiviteit van homeopathie. Klinische studies in de homeopathie worden bemoeilijkt door de vele variabelen die van invloed zijn op individuele symptomen die daardoor nauwelijks te generaliseren en controleren zijn. Bij meta-analyses van klinische studies in de homeopathie heeft men te maken met problemen aangaande het verzamelen van gelijke studies onder gelijke onderzoekspopulaties die dezelfde interventies hanteren. 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”*.¹

In het homeopathie-onderzoek, net als in het reguliere circuit, is de validiteit van de therapie van het grootste belang: de behandeling wordt zoveel mogelijk gestandaardiseerd, de onderzoekspopulatie zo homogeen als maar mogelijk is samengesteld en toediending van het homeopaticum vindt plaats onder blinding van patiënt en behandelaar (en onderzoeker). Bij de zogeheten ‘indicatie-homeopathie’ (klinische- en complexhomeopathie) hoeft dit geen probleem te vormen maar voor de klassieke homeopathie is dit een ander verhaal. De klassieke homeopathie is een systeem dat niet werkt met standaardtherapieën voor standaardaandoeningen. Omdat de voorschrijver vaak niet direct het ‘similimum’ kan vaststellen, zullen gedurende een behandelperiode ook anderen homeopathische middelen en doseringen worden voorgeschreven. In dit geval zorgt blinding van behandelaar en patiënt dat de behandelaar niet adequaat kan handelen. De behandelaar moet dan zo handelen alsof zijn patiënt het middel heeft gekregen, ook in het geval dat hij in de placebo-groep terecht is gekomen. Gaat het goed met de patiënt en is het beeld ook bij vervolggconsulten voor de behandelaar duidelijk, dan is er geen probleem. Wanneer de patiënt een middel heeft gehad dan handelt de behandelaar juist en gaat het om een placebo-patiënt, dan hebben de beslissingen van de behandelaar geen invloed op de patiënt. Problemen ontstaan bij die patiënten bij wie het geneesmiddelbeeld misschien niet geheel duidelijk was, of bij wie ondanks een duidelijk geneesmiddelbeeld toch een niet-passende reactie optreedt. Door de zo

¹ <http://www.cochrane.org/>

ontstane onzekerheid bij de behandelaar kan deze nu verkeerde conclusies trekken. Het gevolg is dat hierdoor de uitkomsten van de klinische studie onjuist geïnterpreteerd kunnen worden.

Verdere bezwaren op placebo-gecontroleerde studies klinken ook vanuit de Gezondheidsraad² die een drietal belangrijke beperkingen ziet.

Ten eerste de onduidelijkheid over het zogenaamde ‘placebo-responderschap’, ten tweede de ‘voorkennis’: het besef zowel bij de onderzoeker als bij de patiënt dat de patiënt de kans heeft een placebo te krijgen en ten derde het fenomeen van de ‘geconditioneerde placebo-respons’.

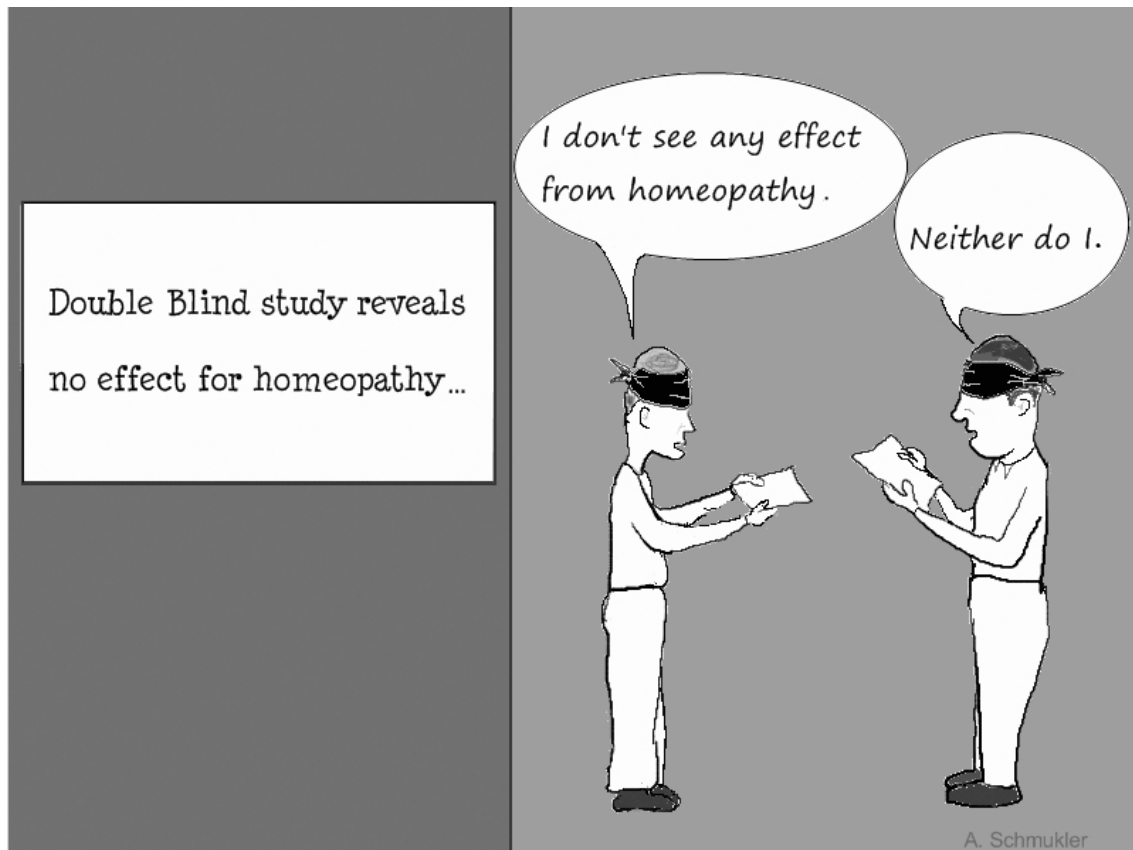
Omdat er nog niet genoeg inzicht bestaat rondom de aard en omvang van het placebo-fenomeen, zal volgens de Gezondheidsraad *“de evaluatie van onderzoek naar de effectiviteit van welke behandelwijze dan ook – zowel regulier als alternatief – uiterst moeizaam blijven – ofwel belangrijke aspecten buiten beschouwing laten als gevolg waarvan het formuleren van conclusies een hachelijke onderneming wordt.”*

Een Duitse onderzoeker signaleert op basis van een uitgebreide literatuurstudie vier specifieke ongewenste bijwerkingen van blinding in een onderzoek, die alle kunnen leiden tot een relatieve toename van het placebo-effect in de groep die met placebo wordt behandeld, en daarmee tot foute onderzoeksresultaten.³

De belangrijkste van deze ongewenste bijwerkingen is het zogenaamde *compensatoire placebo-effect*. Dit houdt in dat de proefpersoon bij zichzelf als het ware automatisch (psychogeen) een positief effect van het geneesmiddel genereert indien het verwachte farmacogene effect van het middel uitblijft. Proefpersonen in een placebo-groep zullen op deze wijze, naar verwachting sterker dan in de *verum*-groep, het effect van het te onderzoeken middel compenseren. Een dergelijk placebo-effect is dan niet gelijkelijk verdeeld over verum- en controlegroep.

² Gezondheidsraad, 1993

³ Kiene, 1997



Verschillende auteurs gaan in op de problemen bij klinisch onderzoek in de homeopathie, voornamelijk de problemen rondom blinding en placebo-controle. Zij wijzen met name op het feit dat blinding kan leiden tot ongelijkheid van het placebo-effect in onderzoeks- en controlegroep en daarmee tot een potentiële vertekening van de onderzoeksresultaten. Op die manier wordt het instrument van blinding, dat beoogt vertekening te voorkomen, *zelf* tot een vertekend element bij onderzoek. Verder is dubbelblind-onderzoek erg diagnosegericht en zodoende niet geheel geschikt voor onderzoek in de homeopathie.

“Ik verkies een goede helderziende boven een dubbel blinde”. (Prof. Andre Cier)

Mede omdat bij de meeste alternatieve stromingen een gedegen theoretische grondslag ontbreekt, adviseert de Gezondheidsraad in eerste instantie onderzoek te doen volgens de methode van de *black box*. Hierbij richt men zich alleen op de resultaten van de behandelmethode.⁴ In een publicatie van de ECH (European Committee for Homeopathy) zegt men deze ‘black box’ te willen openen ten behoeve van het optimaliseren van de toepassing van de therapie. *“The changing attitude from **proving** to **improving** homeopathy requires the opening-up of the ‘black box’, characterizing the different fields of research and approaching these different aspects of homeopathy in a systematic way.”*⁵

Hiermee doelen zij op het belang van verder fundamenteel onderzoek naar het werkingsmechanisme, maar ook op klinisch onderzoek dat niet alleen gericht is op het

⁴ Gezondheidsraad, 1993

⁵ *A strategy for research in homeopathy* – ECH, 2005

bewijzen van de effectiviteit, maar ook op de ontwikkeling en optimalisatie van de homeopathie in de praktijk. Grootschalige, gerandomiseerde, dubbelblinde (placebo)gecontroleerde studies verdienen in het algemeen niet de hoogste prioriteit vanwege het beperkte nut (positieve resultaten overtuigen de tegenstanders niet) en vanwege de toenemende discussie over de nadelige implicaties van placebo-controles. Mogelijke alternatieven zijn studies met een hoge mate van generaliseerbaarheid en studies met een meer praktisch nut versus primair een bewijs-functie. Hieronder volgt een uiteenzetting van onderzoeks-mogelijkheden.

5.2 Vergelijkend onderzoek

Wil men uitsluitend informatie over het effect van een homeopathisch geneesmiddel en/of homeopathische behandeling, dan is vergelijkend (= gecontroleerd) onderzoek de aangewezen methode. In vergelijkend onderzoek worden de behandelresultaten in twee, of eventueel meerdere situaties met elkaar vergeleken: een situatie waarin de proefpersoon (of een groep proefpersonen) de te toetsen behandeling krijgt en een controlesituatie waarin de proefpersoon geen, of een andere behandeling krijgt. Dit kan men op twee manieren realiseren: via een *between patient* vergelijking en via een *within patient* vergelijking.

Bij de *between patient* vergelijking kijkt men naar de behandelresultaten van twee (of meer) groepen waarbij de ene groep de te toetsen behandeling krijgt en de andere groep niet. Bij de *within patient* vergelijking kijkt men naar het verschil in behandelresultaten bij de proefpersonen zelf.

Hiernaast is er nog een derde onderzoeksmogelijkheid, de *between group* vergelijking. De *between group* vergelijking wordt gebruikt voor zogenaamd ecologisch onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van bestaande gegevens over bepaalde groeperingen / sectoren in de samenleving.

Bij een *between patient* vergelijking en *within patient* vergelijking kan eventueel gebruik worden gemaakt van randomisering, blinding en placebo-controle. De RCT is ook een voorbeeld van een *between patient* vergelijking.

Speciaal in het geval van de homeopathie kan het controle-element in het onderzoek ook op een andere manier worden ingebouwd: via de zogenaamde *patient-remedy-score* (PRS). De PRS is gebaseerd op de similia-regel. Op grond hiervan zou de voorschrijver in principe in staat moeten zijn aan te geven in welke mate een homeopathisch voorschrift bij de desbetreffende patiënt past en daarmee welk effect dat voorschrift bij de patiënt zou moeten hebben. Hiertoe houdt de voorschrijver een score voor 'de mate van gelijkheid' bij: de patient-remedy-score. In een klinische studie kan dan gemeten worden in hoeverre de mate van verbetering van de patiënt samenhangt met de mate van gelijkheid tussen de symptomen / kenmerken van het voorgeschreven homeopathische middel en de symptomen van de patiënt.⁶

In de categorie *between patient* vergelijking kent men ook de zogenaamde (gecontroleerde) observationele studies. Bij observationele studies vergelijkt men ook proefpersonen (groepen) maar hierbij is geen sprake van randomisering. Een bekend voorbeeld van de observationele studie is de *cohort-studie*. In een cohort-studie worden de groepen niet *at random* gevormd, maar vormt een groep zich doordat zij

⁶ *Klinische toetsing van de homeopathie - een leidraad voor onderzoekers*. Kramers, 1998

wel resp. niet zijn blootgesteld aan verschillende niet-opgelegde condities (risico-factoren). Vervolgens onderzoekt men of de groepen verschillen in gezondheidstoestand.

Observationele onderzoeksvormen vinden vooral toepassing ten behoeve van de preventieve geneeskunde (opsporing van risico-factoren). Op het gebied van de homeopathie bestaat nog nauwelijks ervaring met dit type onderzoek.

Een bekend voorbeeld van de *within patient* vergelijking is het *cross-over design*. *Cross-over* studies zijn experimenten waarbij proefpersonen verschillende behandelingen wordt aangeboden en waarbij de patiënten tussen de ene en andere therapie kunnen switchen. Deze vorm van onderzoek komt eigenlijk alleen in aanmerking voor een behandelvorm die een snel en kortdurend effect oplevert dat na het terugnemen van de therapie weer verdwijnt.

Een voorbeeld van een homeopathische *cross-over* studie is het onderzoek van Hitzenberger *et al.* (1982) met tien hypertensie-patiënten: vijf patiënten kregen eerst zes weken reguliere middelen en daarna zes weken homeopathie; bij de andere vijf patiënten ging het andersom. Wegens vermeende *carry-over* effecten (langdurige werking van de ene interventie die na de switch naar de andere interventie blijft doorwerken) waren de studieresultaten negatief.

Er zijn meerdere voorbeelden te geven van vergelijkende / gecontroleerde studies, maar de voorbeelden van niet-gecontroleerd onderzoek zijn wellicht interessanter ten opzichte van mogelijkheden voor homeopathie-onderzoek.

5.3 Niet-gecontroleerd onderzoek

5.3.1 Outcomes research

Een goed voorbeeld van generaliseerbaar onderzoek is de *outcomes research*. Deze vorm van onderzoek beoogt antwoord te geven op de vraag hoe het leven van de patiënt primair volgens die patiënt zelf, door medische behandelingen beïnvloed wordt. Hierbij gaat het dus niet om objectieve klinische werkzaamheid.

Een voordeel van deze methode bestaat daarin dat er, in vergelijking met de typische gerandomiseerde klinische studie, veel meer verschillende gegevens beschikbaar kunnen komen over veel grotere patiëntengroepen. Daarmee zijn de resultaten beter overdraagbaar naar de dagelijkse praktijk. Een ander voordeel is dat *outcomes research* geen randomisatieprocedures vraagt. Men is niet geïnteresseerd in een scheiding van de zogenaamde specifieke en de niet-specifieke effecten van de behandeling. Bij behandelingen als de homeopathie gaat het er juist om de totaliteit van de behandelsetting te evalueren: de verschillende effect-aspecten (specifiek en niet-specifiek) worden daar immers beschouwd als onlosmakelijk met elkaar verbonden.

In 1993 werden de resultaten van een onderzoek gepubliceerd waarin de *outcomes research* methode in praktijk werd gebracht.⁷ In deze studie werd in de praktijk van een klassiek homeopathisch werkende arts gedurende drie jaar de relatie tussen behandeling en gezondheidstoestand van de patiënten geanalyseerd. Het doel was een methode te ontwikkelen waarmee behandelaars hun eigen homeopathisch handelen kunnen evalueren. De arts beoordeelde de patiënten na elke behandeling op een viertal aspecten. Hij deed dit met behulp van een vijfpunts-schaal. De vier aspecten betroffen: verbetering van de algemene gezondheidstoestand, syndroomverschuiving, veranderingen in de hoofdklacht / hoofddiagnose en veranderingen in andere symptomen. Als criterium voor een werkzame homeopathische behandeling gold een gemiddelde verbetering van de klachten van meer dan 40%. Hierbij werd gekeken naar de gemiddelde verbetering binnen een aantal afzonderlijke conventioneel-medische diagnosegroepen. Voor drie diagnosegroepen (hooikoorts, constitutioneel eczeem en acute middenoorontsteking) waren de resultaten statistisch significant.

De generaliseerbaarheid van dit soort onderzoek kan worden verhoogd door eenzelfde onderzoeksmodel in meerdere praktijken toe te passen. Een vergelijkende analyse van de gegevens in verschillende praktijken kan de sterke en zwakke punten in de zorgverlening aan het licht brengen. Vooral ook in de klassieke homeopathische praktijk, waar niet met complexmiddelen en specifieke reguliere indicaties wordt gewerkt, kan *outcomes research* een nuttig evaluatie-instrument zijn.

5.3.2 N=1 onderzoek

Het N=1 onderzoek, ofwel de individuele *case-study* is in de alfa-wetenschappen (geesteswetenschappen) al volledig geaccepteerd. Waar het bèta-onderzoek zich vooral op de klacht richt, richt de alfa-wetenschap zich op de totale mens (in bijvoorbeeld psychologie en andere sociale wetenschappen).

De klassieke *case-study* behelst een (niet-kwantitatieve) benadering van de patiënt, met een gedetailleerde beschrijving van klachtenpatroon of ziekte, voorgeschiedenis, behandelverloop, reacties van de patiënt en/of resultaat beoordeling. De essentie van het N=1 onderzoek is hierin gelegen dat de resultaat-beoordeling gebaseerd is op de voortgang van genezingsprocessen in individuele patiënten. Meerdere van dergelijke beoordelingen bij vergelijkbare patiënten kunnen, zo luidt de stelling, onder nader te bepalen voorwaarden tot gevolgtrekkingen leiden betreffende de effectiviteit van een behandeling.

Enkele praktische voordelen van het N=1 design zijn: er kan met een geringer aantal patiënten worden volstaan, tussentijdse resultaat-aanwijzingen komen beschikbaar, de patiënt is nauwer betrokken en gemotiveerd, einduitkomsten zijn sneller bekend, en de kosten van het onderzoek zullen doorgaans lager uitvallen. Criteria en verdere aanwijzingen omtrent N=1 onderzoek is te vinden op de website voor CAM-research.⁸

Naast de *case-study* kent men ook de *case-series*. Dit is een beschrijving van een aantal patiënten die een bepaalde aandoening hebben of die een bepaalde behandeling

⁷ Van Berckel Smit, 1993

⁸ <http://www.cam-research.nl>

ondergaan. Dit kan een (eerste) indruk geven over de effecten van een bepaald middel en het is een goede toetsing van het voorschrijfgedrag.

Homeopathisch arts en onderzoeker Martien Brands bespreekt in een interview het belang van het registreren van geslaagde casussen.⁹ Bijvoorbeeld, wat zijn de symptomen die men in een bepaalde patiënt aantroft die naar het middel *Phosphorus* verwezen? Op die manier kan men op den duur uitspraken doen over de zogenaamde 'likelihood ratio' (waarschijnlijkheidsverhouding) van een bepaald symptoom richting een geneesmiddel.

5.3.3 Bayesiaanse statistiek en likelihood ratio

Lex Rutten, homeopathisch arts en onderzoeker, pleit voor een benadering volgens het 'theorema van Bayes'. Het theorema van Bayes stamt uit 1763. Het is een algoritme voor leerprocessen, geen instrument voor bewijs. Het theorema laat zien hoe het komt dat bijvoorbeeld iemand die veel in de natuur vertoeft na enkele ervaringen met onweer in staat is met vrij grote zekerheid onweer te voorspellen. Na ieder meegemaakt onweer gaat hem dit beter af, dit berust op complexe en ongebruikelijke waarnemingen aan de bewolking die aan het onweer voorafgaan. Op een vergelijkbare manier leert een arts in de praktijk een diagnose beter herkennen. Lex Rutten: *"Een homeopathisch geneesmiddel kan niet op één criterium (de orgaandiagnose) worden voorgeschreven. Meerdere persoonskenmerken maken de kans dat een homeopathisch geneesmiddel werkt steeds groter. Onze diagnose is de verwachting dat een homeopathisch middel succes zal hebben. In de conventionele geneeskunde berust de orgaandiagnose meestal ook op een Bayesiaanse benadering: meer feiten maken de diagnose steeds waarschijnlijker. Het verschil met de homeopathie is dat de orgaandiagnose tussen de ziekteverschijnselen en de behandelresultaten geschoven wordt."*¹⁰

Volgens Rutten past het Bayesiaanse denken perfect bij de homeopathie en is daarmee heel goed mogelijk om de methode op een wetenschappelijke manier effectiever te maken. De *likelihood ratio* (LR) is een maat voor de toename van waarschijnlijkheid bij de aanwezigheid van een bepaald symptoom. Men kan de LR van homeopathische symptomen onderzoeken en hiermee de 'kans' op werkzaamheid aanzienlijk vergroten.

In 2004 is een onderzoek gestart door een groep artsen voor homeopathie in Nederland. Zij inventariseerden de aanwezigheid van een zestal homeopathische symptomen bij alle nieuwe patiënten in tien praktijken. Tevens werden alle voorschriften van homeopathische geneesmiddelen genoteerd en werd het resultaat nauwkeurig bijgehouden. Na drieënhalf jaar waren meer dan vierduizend patiënten in het onderzoek opgenomen en wist men van ruim vierduizend voorschriften wat het effect was. Ongeveer de helft van deze voorschriften had een resultaat dat als 'goed genoeg' werd gekwalificeerd.

Lex Rutten formuleert de winst van deze nieuwe onderzoeksmethode als volgt: *"1. De methode homeopathie wordt wetenschappelijk; 2. De methode wordt beter*

⁹ Interview met Martien Brands. Dynamis, december 2010

¹⁰ <http://www.dokterrutten.nl>

reproduceerbaar; we kunnen nu uitleggen hoe wij te werk gaan; 3. We kunnen onze gegevens corrigeren.”

Op het wereldcongres van homeopathische artsen in 2008 te Oostende was de methode van Bayes één van de hoofdthema's. De Nederlandse artsen hebben hun onderzoeksresultaten daar gepresenteerd. Ook de Belgische arts voor homeopathie Michel van Wassenhoven heeft zijn jarenlange registratie van praktijkgegevens op deze manier uitgewerkt. Zijn gegevens komen grotendeels overeen met de uitkomsten van het Nederlandse onderzoek. Wereldwijd zien steeds meer homeopaten deze methode als een noodzakelijke ontwikkeling voor de homeopathie.

De Nederlandse artsen schatten dat ongeveer 600 symptomen op deze manier onderzocht zouden moeten worden. Dat komt neer op 100 onderzoeken, die wellicht verspreid kunnen worden over een groot aantal onderzoeksgroepen wereldwijd. Door deze manier van onderzoeken zal de homeopathische methode effectiever worden in de dagelijkse praktijk, maar ook bij nieuw onderzoek om de methode te bewijzen.

5.3.4 BPS model

In het kader van het wetenschappelijk onderzoek in de homeopathie, is er onlangs een mogelijk nieuw wetenschapsfilosofisch model gepresenteerd.¹¹

Prof. Josef Schmidt, hoogleraar aan het Instituut voor ethiek, geschiedenis en theorie van de Geneeskunde aan de Universiteit van München, constateerde dat de conventionele wetenschappelijke geneeskunde zich blijft baseren op dezelfde methodes en principes: generalisatie, kwantificering en statistieken. Prof. Schmidt probeert 'nieuwe gebieden te verkennen om het verschijnen van fenomenen die we anders niet waar kunnen nemen mee te nemen in de wetenschap'. Vanuit de incompatibiliteit tussen homeopathie en conventionele geneeskunde, heeft hij zich ertoe gezet om een theorie van geneeskunde te ontwikkelen die uit kan leggen wat conventionele geneeskunde en homeopathie doen.

Een model hiervoor is het *Bio Psycho Sociale model*. Dit model baseert zich op de concepten van de 'functionele cyclus' van Jakob von Uexkull, een zoöloog die de functionele cyclus en specifieke biotoop van dieren beschreef.

Een deel van het BPS model is de weergave van de subjectieve omgeving van de patiënt. Het model moet toepasbaar zijn op alle niveaus van het organisme: cellen, organen, psyche en de sociale relaties. Het model houdt er rekening mee dat iedereen in zijn eigen individuele realiteit leeft en zijn individuele geschiedenis heeft. Het beschrijft het startpunt van het 'zelf' en haar omgeving: 'Stimmung', het afstemmen. En hier raakt Schmidt aan Hahnemann, die ziekte zag als een ontregelde afstemming.

Schmidt stelt dat de homeopathie een allesomvattende theorie mist, die voor erkenning nodig is. Omdat traditionele homeopathische begrippen niet kunnen worden begrepen in het kader van de conventionele geneeskunde, pleit Schmidt voor het BPS model, waarin deze begrippen kunnen worden vertaald. Dit model is nog in

11

The bio-psycho-social model and its potential for a new theory of homeopathy. Prof. Dr. Josef M. Schmidt, Universiteit van München, 2011

ontwikkeling, maar er wordt al op meerdere plaatsen in Duitsland mee gewerkt. Mogelijk biedt zij een verrijking voor het onderzoek in de homeopathie.