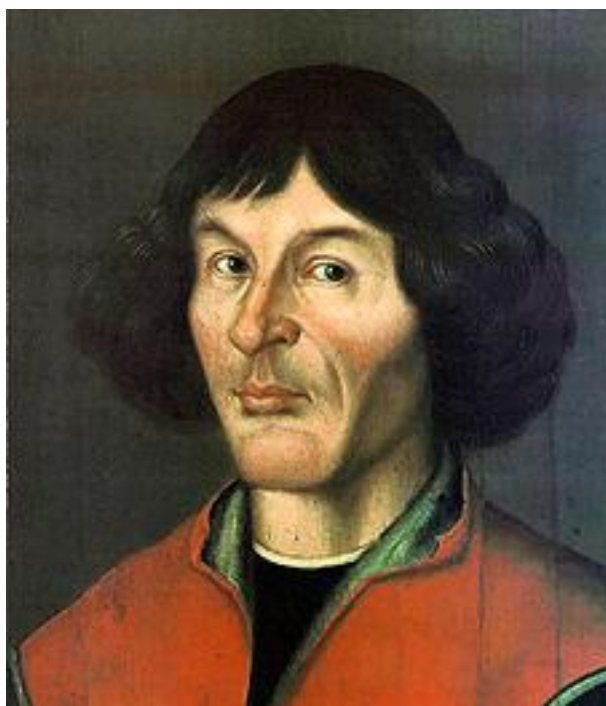


Przegląd z pisma Lancet z roku 2005 udowodnił wyższą jakość próbek homeopatycznych

Dr Lex Rutten

Minęło już ponad 30 lat odkąd rozpocząłem swoją praktykę lekarską jako lekarz ogólny, bez jakiegokolwiek znajomości homeopatii. Jak się okazało, u wielu pacjentów stosowana przeze mnie medycyna konwencjonalna nie przynosiła pożądanych efektów, dolegliwości bardzo często powracały. Po pewnym czasie przyszło do mnie kilkoro pacjentów z informacją, że homeopatia była w stanie wyleczyć u nich to, czego nie potrafiła medycyna konwencjonalna. Zaintrygowało mnie to; przede wszystkim dlatego, iż byłoby wysoce aroganckim nie przyjrzeć się temu bliżej po odniesieniu porażki w leczeniu.

Jedyną rzeczą, jaką wiedziałem na temat homeopatii było to, że nie mogła ona działać z powodu rozcieńczeń. Po pewnym czasie zdałem sobie sprawę, iż oznaczało to jedynie, że nie mogła ona działać tak, jak medycyna konwencjonalna, i rzeczywiście, według pacjentów działała inaczej. Uświadomiłem sobie oczywiście, iż fakt, że homeopatia zadziałała po tym, jak zawiodła medycyna konwencjonalna, był spowodowany właśnie tym, że działa inaczej! Jak istotne jest podanie teoretycznych wyjaśnień? Sławny polski naukowiec, Mikołaj Kopernik (1473-1543, ilustracja 1), na podstawie swoich własnych obserwacji udowodnił, że teoria może być całkowicie mylna. Odrzucenie homeopatii na podstawie opisującej ją teorii nakazywałoby cofnięcie nauki z powrotem do średniowiecza. Wszystko to, co daje efekty, warto jest dogłębnego zbadania. Jest tyle rzeczy, których nie znamy, szczególnie tych dotyczących istoty życia.



Rycina 1: Mikołaj Kopernik (1473-1543)

Pierwszą rzeczą, jaką należało zbadać było założenie, że homeopatia jest efektem placebo. Złotym standardem dla tego typu badań jest przeprowadzenie randomizowanej próby klinicznej (ang. *Randomised Clinical Trial* lub *RCT*). Po wystarczającej ilości testów *RCT*, dowód ten może być przeanalizowany za pomocą metaanalizy.

Subiektywność

Jednak nawet w najbardziej zaawansowanym złotym standardzie nauk medycznych, w metaanalizie (przeeglądach systematycznych) badań RCT, występuje aspekt subiektywności. Po przeanalizowaniu znacznej liczby badań ze światowej bazy Cochrane, Ezzo doszedł do wniosku, że: *“Ilość badań wskazujących na to, że współczesne ingerencje biomedyczne wykazują brak efektu lub został on niedostatecznie dowiedziony, jest zadziwiająco wysoka. Niezgodności sugerują niespodziewany stopień subiektywnych interpretacji zawartych w badaniach systematycznych”*.¹

Wyraźnie zatem widać, iż blask złotych standardów jest zależny od rzucanego na nie światła. Sławny epidemiolog, profesor Jan Vandenbroucke, stwierdził w 2001 roku, iż *“Refleksja nad postępowaniem zwolenników medycyny konwencjonalnej względem jednej z form medycyny alternatywnej – homeopatii – uczy nas, iż lekarze odrzucają pozornie solidny dowód, ponieważ nie współgra on z teorią”*²

Obecnie opublikowane zostały cztery duże metaanalizy (dotyczące homeopatii):

1991: Kleijnen et al.³ 105 testów

Wniosek: *„Ilość niepodważalnych dowodów nawet wśród najlepszych badań była dla nas niespodzianką. Opierając się na tych dowodach z ochotą przyjęlibyśmy, że homeopatia może być skuteczna, jeśli tylko mechanizm działania byłby bardziej przekonujący... dowód przedstawiony w tym badaniu byłby prawdopodobnie wystarczający na to, aby przyjąć homeopatię jako rutynowy sposób leczenia określonych dolegliwości”*

1997: Linde et al.⁴ 186 testów, 89 służących analizie

Wniosek: *„Rezultaty nie były zgodne z hipotezą, że efekty homeopatii stanowią w całości efekt placebo”*

2000: Cucherat et al.⁵ 184 testów

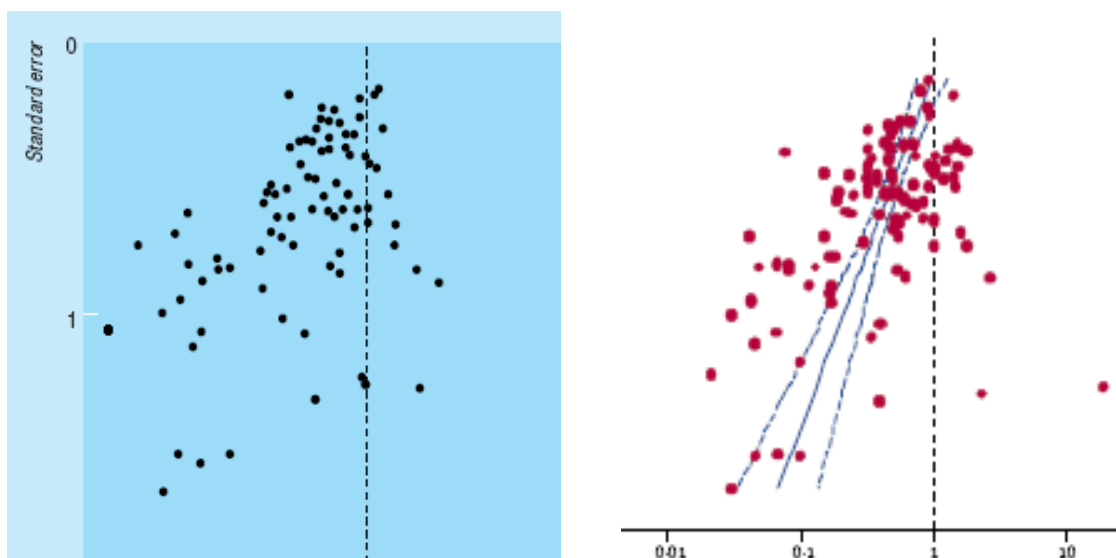
Wniosek: Szansa, że homeopatia jest jedynie efektem placebo, wywnioskowana na podstawie 17 „najlepszych” badań (2001 pacjentów) $p < 0,001$, ale jakość jest zbyt niska.

2005 Shang et al.⁶ 110 badań homeopatycznych porównanych ze 110 odpowiadającymi badaniami konwencjonalnymi.

Wszystkie cztery metaanalizy doprowadziły do wniosku, że całościowy wynik jest porównywalny z medycyną konwencjonalną. Druga i trzecia analiza stwierdza, że wynik jest stale pozytywny w testach dobrej jakości, trzecia natomiast wykazała niską jakość testów.

Powtórna analiza

Ostatnia analiza zyskała jak dotąd najszerzy rozgłos. Czy zostało to spowodowane tym, że wnioski nie przemawiały za homeopatią? W każdym razie, jest to najbardziej interesująca analiza, ponieważ została przeprowadzona przez zespół kierowany przez niezwykle kompetentnego przeciwnika homeopatii, profesora Mathiassa Eggera. Niewielu ludzi wie, że Egger dokonał analizy homeopatii w zasadzie dwukrotnie. Poprosił i otrzymał dane źródłowe Lindego, przedstawił je w *British Medical Journal* w 2001 roku⁷, a później w swojej re-analizie zamieszczonej w piśmie *Lancet*, w 2005 roku. Oba wykresy przedstawiono na rysunku nr 2.



Ryc. 2. Dwie analizy badań homeopatycznych sporządzone przez Eggera, po lewej stronie schemat z 2001 roku (źródło: Sterne, Egger, Smith; BMJ 2001;323:100-105) obejmujący 89 'badań Lindego', po prawej schemat z 2005 roku (źródło: Shang, Egger et al; Lancet 2005;366:726-732) obejmujący 110 badań.

Na tych wykresach, punkty widoczne po lewej stronie od pionowej przerywanej linii oznaczają testy dodatnie, efekt medycyny homeopatycznej jest lepszy niż placebo. Punkty widoczne po prawej stronie od pionowej linii wykresu przedstawiają testy, w których placebo działa silniej niż prawdziwy lek. W dolnej części wykresu zobrazowane są mniejsze badania, z udziałem niewielkiej liczby pacjentów. Największe badania przedstawione są na górze wykresów. Lewy wykres sporządzony został przez Eggera w 2001 roku, prawy z kolei w 2005 roku. Z prawym wykresem stało się coś niezwykłego. Składa się on, rzecz jasna, z większej ilości testów (110) niż analiza Lindego (89), ponieważ zawiera on dodatkowo późniejsze dane. Jednak cztery dodatnie testy widoczne w lewym górnym kwadrancie wykresu z 2001 roku, zniknęły z wykresu z 2005 roku. Według później opublikowanych danych, nie można było znaleźć dla tych testów żadnych im odpowiadających^{8, 9, 10, 11}. Rezultatem jest jednak bardziej asymetryczny wykres. Co więcej, Egger stawia hipotezę, że obszerne testy są lepsze, ale nie wszyscy się z nim zgadzają w tym punkcie.

Z powodu subiektywności metaanalizy, Cochrane Collaboration ostrzega: „*Wiarygodne wnioski mogą być wyciągnięte tylko z tych analiz, które są wcześniej starannie określone, jeszcze przed dokonaniem przeglądu wyników badań*”¹². Prowadzący analizę homeopatii w 2005 roku był zaznajomiony z większością wcześniejszych badań. Dlaczego w dokumencie z 2005 roku nie została wspomniana analiza z 2001 roku? Zaskakujące było również to, że na sześć najlepszych badań z analizy Lindego, cztery nie były uznane za dobre. Te cztery badania zostały opublikowane w wiodących czasopiśmie medycznych.

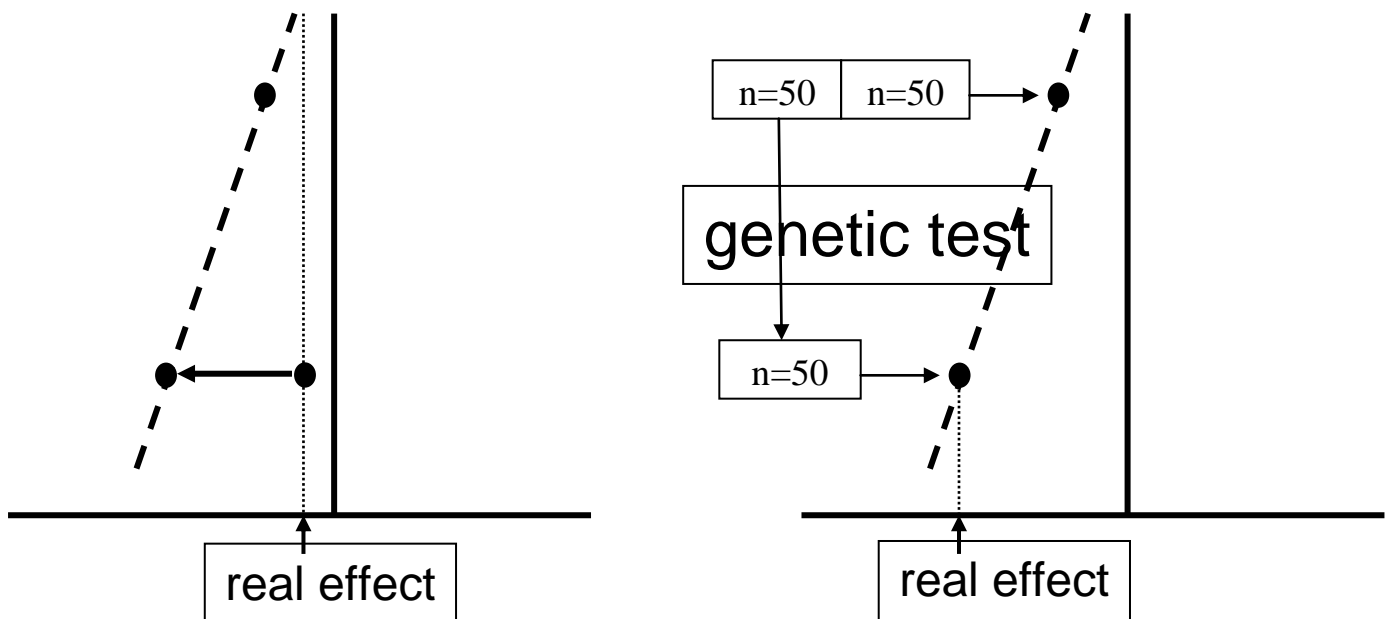
Lewy wykres na ryc. 2 oparty został na analizie Lindego z 1997 roku. Opierając się na tej samej analizie, Vandenbroucke podczas wykładu z okazji 175 rocznicy pisma Lancet postawił publiczności wyzwanie: „*Wyobraźmy sobie, że ten wykres lejkowy (funnel plot) nie dotyczy homeopatii, ale czegoś, w co wierzymy – naszej ulubionej choroby i naszego ulubionego leku, którego działania jesteśmy pewni. Gdyby wykres lejkowy wyglądał dokładnie tak, jak ten wykres, co byśmy powiedzieli? Spojrzelibyśmy na ten schemat i przyznalibyśmy, że: „Tak, wiemy, że literatura fachowa jest zawsze poniekąd optymistyczna, ale nawet jeśli odrzucimy elementy odstające, pozostaje wymierny wynik, prawda? A jeśli przyjrzy się bliżej szczególnie badaniom wysokiej jakości, efekt ciągle pozostaje. A co z tą niewielką ilością*

większych testów bez dodatnich wyników? Zostały one przeprowadzone przez osoby, które zajmują się dużymi, ale byle jakimi testami, nie użyli oni właściwych dawek lub podali je w złym czasie, a także nie wykluczyli prawidłowo pacjentów z przeciwwskazaniami. A teraz, gdy myślimy o tym, możemy wyjaśnić owe elementy odstające: to subpopulacja pacjentów cierpiących na bardziej poważne choroby, co powoduje rozdzielenie wyników. Leki działają u nich bardziej efektywnie; można to zobaczyć. Mają one swoje własne małe schematy lejkowe”. Czyż nie brzmi to znajomo?”¹³.

W skrócie: skrytykowany może być każdy wykres badań, nawet ten dotyczący najlepszych terapii medycznych, a interpretacja jest subiektywna. Vandembroucke kwestionuje jakość większych badań.

Hipoteza: asymetria i błędy jakościowe

W 2001 rok Egger sformułował swoją tezę dotyczącą pozytywnych wyników homeopatii (BMJ). Twierdził, iż przesadzone efekty mogły być spowodowane przez mierną jakość, dlatego też dla uchybień jakościowych powinna być stosowana inna metoda analizy, mianowicie analiza metaregresyjna. W analizie tej, na wykresie rysowana jest linia regresji, która jest ekstrapolowana w kierunku największych testów (patrz: ryc. 3, lewa część). Jeśli wykres jest asymetryczny, a linia pochylona jest w kierunku efektu zerowego na wierzchołku, może to oznaczać, iż największe próby nie wykazują efektu. Zalecana jest tu jednak ostrożność, ponieważ asymetria wykresu nie zawsze jest efektem błędów.



Ryc. 3: różnica pomiędzy wysoką i niską jakością. Po lewej: w wyolbrzymionych efektach niskiej jakości, które znikają przy większych próbach; stąd ekstrapolacja ku większym próbom dla oszacowania efektu. Po prawej: w studiach wysokiej jakości silniejszy efekt wyjaśnia się przez lepszy dobór pacjentów, czyli tym samym przez efekt rzeczywisty (*real effect*).

Dlaczego mniejsze badania mogą słusznie wykazywać silniejsze efekty i dawać niesymetryczny wykres? Załóżmy, że chcemy przetestować konwencjonalny lek na nadciśnienie na 100 pacjentach. Wiadomo, że na skuteczność tego rodzaju leku mogą wpływać czynniki genetyczne. A teraz załóżmy, że mamy test genetyczny umożliwiający dokonanie wyboru 50% pacjentów, którzy lepiej zareagują na ten lek. Mamy tym samym silniejszy efekt w mniejszej grupie składającej się z 50 pacjentów, patrz: prawa strona ryc. 3. Tak samo jest z homeopatią: leki homeopatyczne powinny być starannie dobrane do pacjentów.

Z drugiej jednak strony, jeśli mamy niską jakość próby gdzie przyporządkujemy pacjentom otrzymującym placebo liczby nieparzyste, a przyjmującym prawdziwy lek liczby parzyste (nieprawidłowe ukrycie przydziału), to lekarze mogą rozpoznać pacjentów po ich numerach. Nie jest jednak jasne, czy ukrycie przydziału bardziej wpływa na mniejsze próby.

A zatem analiza metaregresyjna powinna być przeprowadzana tylko na próbach niskiej jakości. W swojej analizie homeopatii z 2001 roku, Egger stwierdził, iż metaregresja prób Lindego nie dała żadnych dowodów na to, że wyraźne korzyści wynikające z homeopatii były spowodowane błędami, podejrzewał natomiast kombinację błędów w publikacjach oraz niewystarczającą jakość metodologiczną.

W analizie z roku 2005 Shang, Egger i współpracownicy porównali 110 badań homeopatycznych ze 110 badaniami konwencjonalnymi dopasowanymi pod względem diagnozy. Jednak ich wniosek, o tym, że homeopatia to efekt placebo w porównaniu z medycyną konwencjonalną, był w istocie oparty na 8 badaniach homeopatycznych i 6 konwencjonalnych. Jak możliwa jest ta różnica liczby badań w analizie, która została przez autorów zakwalifikowana jako „porównawcze studium starannie dobranych badań”?

Normalna nauka?

Patrząc wstecz na przebieg zdarzeń pytamy siebie: czy to jest normalna nauka? Czy to normalna nauka, gdy autorzy wielokrotnie odmawiają dostarczenia istotnych danych wspierających ich konkluzję? Komitet wykonawczy dla tej analizy skrytykował autorów w raporcie końcowym odnośnie tego punktu 24 kwietnia 2005 roku¹⁴, ale w publikacji pisma Lancet cztery miesiące później (27 sierpnia) danych tych ciągle brakowało. Po publikacji ludzie prosili o te informacje telefonicznie, ale im odmawiano. W odpowiedzi na listy wydawcy pisma Lancet (17 grudnia) dostarczono tylko 8 badań homeopatycznych i 6 konwencjonalnych.¹⁵ 23 grudnia została dostarczona reszta danych, ale autorzy nie dostarczyli ilorazów szans (*ORs, odds ratios*) i przedziałów ufności (*CI, confidence intervals*), a tylko grafy. Z tego powodu, *ORs* i *CI*s musiały zostać zrekonstruowane z oryginalnych artykułów, bardzo czasochłonny proces.

Z powodu brakujących danych nie była możliwa adekwatna odpowiedź krótko po publikacji w Lancet i mogliśmy jedynie postawić pytania:

- czy była to rzeczywiście analiza porównawcza?
- o wpływ subiektywnych wyborów, który niewątpliwie prowadzi do „wydłubywania rodzynek z ciasta” („cherry-picking”) by otrzymać pożądane wyniki?
- o wpływ nieefektywnych terapii?

Czy to normalna polityka wydawnicza, gdy Lancet publikuje artykuł o tak szerokim oddziaływaniu i nie spełnia stanowiska QUOROM, które mówi, że metaanalizy powinny być opatrzone istotnymi danymi? Czy to fair, że w danym czasie nie można udzielić adekwatnej odpowiedzi, ponieważ dane ciągle nie zostały dostarczone? Czy to fair, że odpowiedź, po dokonaniu rekonstrukcji danych w czerwcu 2006 była natychmiastowo odrzucona przez Lancet? Została ona opublikowana w październiku 2008, po obszernej recenzji¹⁶ w the Journal of Clinical Epidemiology.

Dopasowanie i porównywalność

Nawet po krytyce autorzy utrzymują, że ich wniosek był oparty na „...porównawczym studiu starannie dobranych badań”. Nie było to prawdą, wniosek był oparty o podgrupę, w której zagubiono dopasowanie. Porównywalność homeopatycznych i konwencjonalnych badań była wadliwa od samego początku, ponieważ grupa homeopatyczna zawierała 16 (15%) badań niepublikowanych a grupa konwencjonalna żadnego. Dobrze wiadomo, że w medycynie konwencjonalnej niepublikowane badania mają mniejsze oddziaływanie. Według Chan et al iloraz szans opublikowanych wyników w medycynie konwencjonalnej jest większy jeśli wyniki były znaczące (sumaryczny iloraz szans 2,4, 95% przedziały ufności 1,4 do 4,0).¹⁷

Autorzy analizy z Lancet rozpoczęli od porównania jakości i kontynuowali z porównaniem efektów w podzbiorach, gdzie zagubione zostało dopasowanie. Stopnie dopasowania w najbardziej istotnych grupach to:

110 homeopatia - 110 konwencjonalna	100%
Badania z $n < 100$	82%
Badania z $n < 66$ (mediana)	65%
'wyższej jakości'	19%
Ostateczny podzbiór	37,5%

Inną różnicą pomiędzy grupami było bezpieczeństwo. Homeopatia jawi się w badaniach i praktyce jako bezpieczna, zaś autorzy przyznają, że nie rozważali bezpieczeństwa. Później pokażemy jego wpływ.

Subiektywne wybory

Czy dokonano wpływowych subiektywnych wyborów, innymi słowy: czy miało miejsce wydfubywanie rodzynek (*cherry picking*)? Pierwszy uderzający wybór został wspomniany uprzednio: nowa definicja jakości, która spowodowała, że 4 z 6 najlepszych badań Linde'go nie uznano za dobre. Te badania w czasie publikacji były uznane za najwyższej jakości przez najlepsze czasopisma. Tabela 1 pokazuje cztery próby najlepszej jakości według Linde'go, które zostały odrzucone przez Shang'a i współpracowników

Pierwszy autor	Wskazania	Wielkość próby	Iloraz szans (OR)	95% CI z OR
de Lange-de Klerk ¹⁸	Infekcja górnych dróg oddechowych	170	0,85	0,47 to 1,53
Reilly ¹⁹	Pyłkowica	144	0,43	0,22 to 0,85
Hofmeyr ²⁰	Poród	122	1,03	0,40 to 2,64
Reilly ²¹	Astma	24	0,08	0,02 to 0,40

Tabela 1: Cztery najlepsze studia według Linde et al, uporządkowane według rozmiaru próby.

Włączenie tych czterech badań miałyby mały wpływ na wyniki dobrych prób, iloraz szans (OR) przesunąłby się z OR = 0,76 (95% CI 0,59-0,99) dla 21 badań w kierunku OR=0,74 (95% CI 0,59-0,94) dla 25 badań. Jednak widzimy, że ma to wyraźny wpływ na ostateczną podgrupę.

Drugim uderzającym wyborem jest zdefiniowanie „większych badań”. Semantycznie wydaje się to proste: pojęcia mniejsze czy większe to dychotomia, tak więc wartością odcięcia powinno być badanie o wielkości mediany. Zatem, większe badania to badania z próbą o wielkości ponad medianę, w tym wypadku $n > 65$, włączając w to 14 badań o dobrej jakości.

Autorzy jednak, zdefiniowali ‘większe’ jako “Badania z Błędem Standardowym w najniższym kwartylu”, włączając 8 homeopatycznych prób o wysokiej jakości. Ten uderzający wybór dał uderzające różnice. ‘Powyżej mediany’ wykazał najlepszy, znacząco pozytywny, wynik dla homeopatii. Wbrew ważności Błędu Standardowego (SE), autorzy nie zamieścili SE w ich danych opublikacyjnych.

Te dwa wybory utworzyły podgrupę ‘Większych badań o wyższej jakości’, pokazaną w Tabeli 2.

Wskazania	Homeopatia	Medycyna konwencjonalna
Biegunka	Jacobs ²² N=116	Kaplan ²³ N=256
Leczenie grypy	Papp ²⁴ N=334	Nicholson ²⁵ N=319
Zapobieganie grypie	Rottey ²⁶ N=501	de Flora ²⁷ N=248
Brodawki podszwowe	Labrecque ²⁸ N=162	
Utrata wagi	Schmidt ²⁹ N=208	
Bolesność mięśni	Vickers ³⁰ N=400	
Bóle głowy	Walach ³¹ N=98	
Zapalenie zatok	Weiser ³² N=104	
Udar (żylny)		Horn ³³ N=454
Infekcje pooperacyjne		Crowley ³⁴ N=273
Pyłkowica		Möller ³⁵ N=146

Tabela 2: Większe studia o wyższej jakości, według Shanga et al

Patrząc na tabelę 2 jest oczywistością, że nie było to ‘porównanie starannie dobranych badań’; tylko trzy z ośmiu badań homeopatycznych pasują do badań konwencjonalnych. Fakt, że osiem badań homeopatycznych ma osiem wskazań jest sprzeczny z zaleceniami Cochrane, że „Metaanaliza powinna być rozważana tylko wtedy, gdy grupa badań jest dostatecznie homogeniczna pod względem uczestników, interwencji i wyników, aby zapewnić znaczące podsumowanie”.

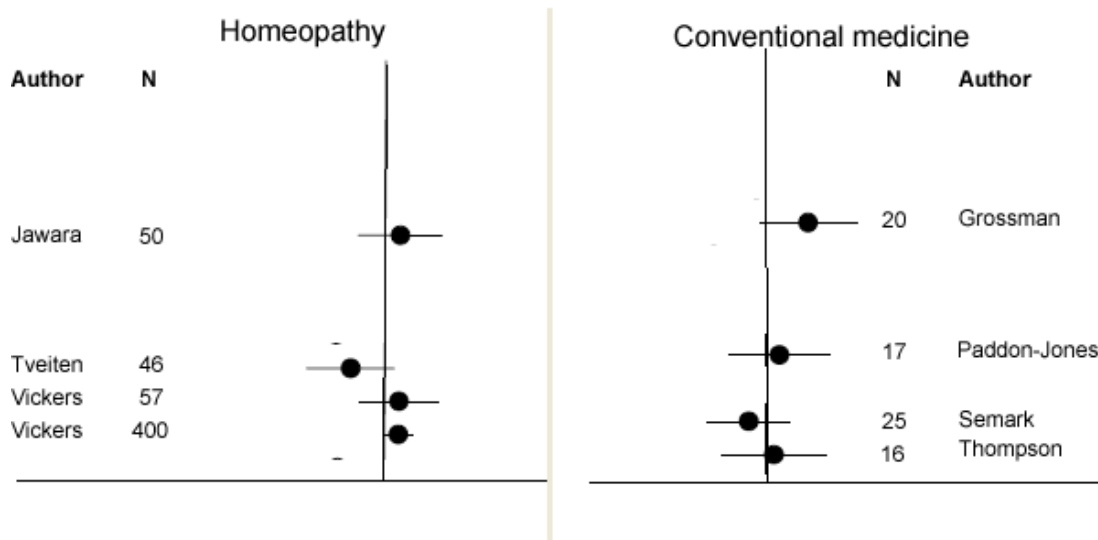
Dopasowanie badań mogło być poprawione poprzez włączenie badania Reilly’ a dotyczące pyłkowicy z wielkością próby 144 i uznane za najwyższej jakości przez Lancet w 1986. W tym przypadku nawet wartość odcięcia ‘większych badań’ wybrana przez autorów mogłaby dać bardziej pozytywne wyniki dla homeopatii, ponieważ dla badania Reilly’ a $OR=0,43$ (95% CI 0,22-0,85).

Wpływ jednego z 16 wskazań

W odpowiedzi na list wydawcy Lancet z 17 grudnia, Shang, Egger et al mieli dwie odpowiedzi. Pierwsza, że porównanie zostało starannie dopasowane. Zostało to przez nas obalone powyżej. Druga odpowiedź brzmiała: „Dlaczego to (brak wyników w ostatecznej podgrupie) nie wystąpiło w przypadku medycyny konwencjonalnej?” Odpowiedź na to byłaby jasna, gdyby włączono analizę wrażliwości uwzględniającą rolę odmiennych wskazań. Egger ostrzegł wcześniej „Opinie często będą się rozbiegały przy prawidłowej metodzie

przeprowadzenia poszczególnej metaanalizy. Odporność wyników względem różnych założeń powinna być zawsze sprawdzona poprzez analizę wrażliwości”.³⁶ Odpowiedź leży w wybiórczym włączeniu jednej z 16 grup wskazań do grupy „badania dobrej jakości”, rycina 4.

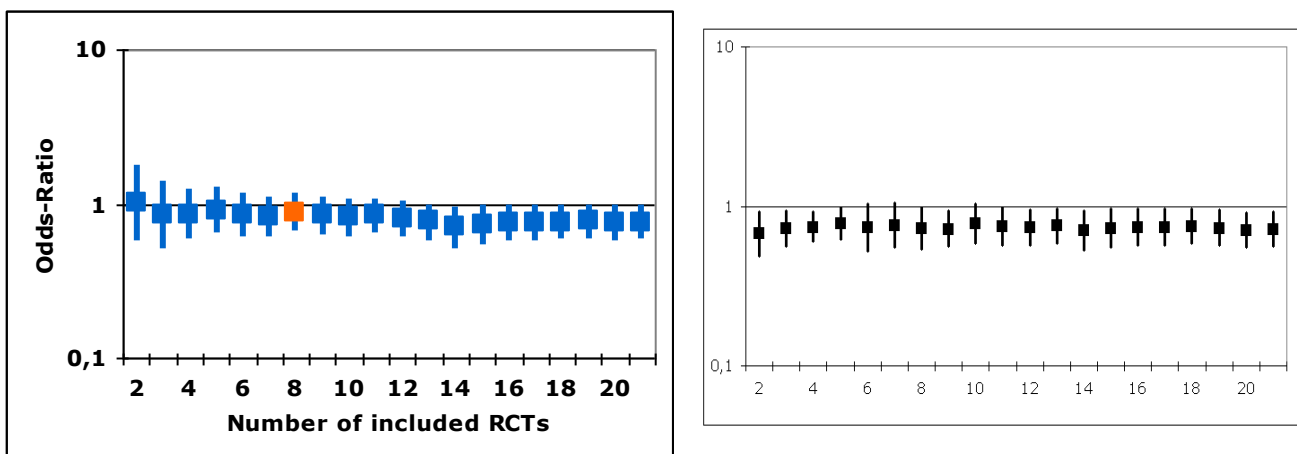
Musculoskeletal complaints - Muscle soreness



Rycina 4: Porównane efekty homeopatii i medycyny konwencjonalnej na ‘bolesność mięśni’. Inne badania w grupie ‘dolegliwości mięśniowo-szkieletowe’ zostały zignorowane. Cztery studia rozważające bolesność mięśniową dla obu metod zostały wskazane przez nazwiska autorów. N = wielkość badania. Źródło: www.ispm.ch.

Wskazanie “Bolesność mięśniowa po maratonie” jest atrakcyjne z organizacyjnego punktu widzenia, ale musimy uświadomić sobie, że w tym przypadku mamy do czynienia z bardzo zdrowymi ludźmi. Jest całkiem możliwe, że lek w tym przypadku nie może ‘leczyć’, bo nie ma nic do leczenia. I rzeczywiście, ani homeopatia, ani medycyna konwencjonalna nie były efektywne w tym wskazaniu: trzy z czterech badań dały negatywne wyniki zarówno dla homeopatii jak i medycyny konwencjonalnej. Jednak cztery studia homeopatyczne zostały uznane jako studia dobrej jakości zaś wszystkie konwencjonalne nie. Wszystkie badania homeopatyczne były również większe niż badania konwencjonalne. Oznacza to, że studia homeopatyczne są wyżej w prawym wykresie na rycinie 1 i powodują większą asymetrię.

Rycina 5 pokazuje jak obszerny był wpływ tego pojedynczego wskazania na wyniki. Obliczyliśmy sumaryczne efekty zaczynając od dwóch największych badań i sukcesywnie dodawaliśmy badania w opadającym porządku względem liczby pacjentów. Poniżej poziomej linii wynik jest dodatni. Wykres po lewej stronie jest oryginalnym zestawem 21 badań z włączoną ‘bolesnością mięśniową’, wykres po prawej stronie jest bez wskazania ‘bolesność mięśniowa’, ale z włączeniem czterech badań Lindego o wysokiej jakości. Dodanie tych czterech badań nie zmienia całkowitego wyniku, ale odrzucenie ‘bolesności mięśniowej’ spowodowało dużą różnicę: homeopatia była znacząco efektywna w większości kombinacji.



Rycina 5: wykres ogólnych ilorazów szans (OR) (losowy efekt analizy) i przedziałów ufności (CI), w zależności od liczby włączonych badań, sukcesywnie usuwanych z badań wysokiej jakości w porządku wielkości próby. Lewy wykres zawiera wskazanie 'bolesność mięśniowa' (4 próby), po prawej wyłączono 'bolesność mięśniowa', włączając 4 najlepsze próby Lindego.

Dochodzimy do konkluzji, że wniosek Shanga, Eggera i współpracowników był oparty o sekwencję 8 dyskusyjnych wyborów:

1. odrzucenia większych badań pozytywnych
2. nowych kryteriów jakości odrzucających 4 z 6 najlepszych badań
3. nieporównywalności poprzez rozbicie dopasowania
4. nieporównywalności spowodowanej różną jakością
5. różnych stronniczości względem publikacji i bezpieczeństwa
6. dziwnej definicji 'większych badań'
7. wybiórczego włączenia jednej z nieefektywnych terapii
8. heterogeniczności: 8 badań z 8 różnych wskazań

Ale nawet wtedy...

Wykazaliśmy, że podjęto szereg kwestionowanych wyborów dla uzyskania wniosku, że homeopatia jest efektem placebo. Ale nawet wtedy... Czy wniosek ten był uprawniony?

Podejmijmy wyzwanie Vandenbroucke'a i spójrzmy na wynik jak gdyby dotyczył ogólnie akceptowanej terapii konwencjonalnej.

Wniosek dla homeopatii został oparty o $OR=0,88$ (CI: 0,65-1,19), ogólna wielkość próby $n=1923$.

Na świecie wiele miliardów dolarów jest wydawane na leczenie statynami. W metaanalizie leczenia statynami i wystąpienia udaru krwotocznego Vergouwen et al stwierdzili efekt $OR=0,88$ (CI:0,78-0,99).³⁷ Jest to taki sam iloraz szans, jak w ostatecznym zestawie Shanga, ale 95% przedział ufności nie obejmuje 1,0 ponieważ próba była znacznie większa.

Jeśli zwiększymy wielkość próby homeopatycznej poprzez włączenie wszystkich dobrej jakości badań według definicji Shanga, Eggera et al (a więc także 'bolesności mięśniowej') to wielkość próby wzrasta do $n=2651$. Mimo iż wielkość tej próby jest znacznie mniejsza niż w przykładzie ze statynami to otrzymujemy znaczący wynik: $OR=0,76$ (CI: 0,59-0,99).

Wszystkie podręczniki epidemiologii ostrzegają przed tą pułapką: błąd typu II lub fałszywie negatywne wnioski oparte o niedostateczną wielkość próby.

Wydłubywanie rodzynek (Cherry picking)

A co stanie się jeśli przyjmujemy inny punkt widzenia? Szanując istniejące kryteria jakościowe, które są stosowane przez wiodące czasopisma przy akceptacji badań do publikacji, zdefiniujemy ‘większy’ poprawnie semantycznie jako ‘wielkość próby powyżej mediany’ i przeprowadzimy analizę wrażliwości zalecaną przez Eggera wyłączwszy wskazanie ‘bolesność mięśniowa’. Wynik dla wyboru ‘większych badań o dobrej jakości’ wyniesie $OR=0,76$ (95% CI 0,57-0,97, $p=0,0273$).

Czy to udowadnia, że homeopatia działa? Nie, zostalibyśmy oskarżeni o wybieranie rodzynek ponieważ użyliśmy 21 wytypowanych badań. No cóż..., to jest dokładnie to czego chcieliśmy dowieść: wniosek Shanga i Eggera został oparty o wybieranie rodzynek. Może ujmijmy to bardziej naukowo:

Wniosek dotyczący efektywności homeopatii zależy wysoce od zestawu analizowanych badań.

A przy okazji: wniosek ten jest uprawniony dla większości metaanaliz w medycynie! Wnioski oparte na analizie podgrup zawsze mogą być kwestionowane.

Co nowego wnosi analiza z 2005?

Uzupełniliśmy niektóre brakujące dane w analizie Shanga/Eggera et al i wykazaliśmy, że wniosek oparty o podgrupy może być z łatwością uznany jako wybieranie rodzynek (*cherry picking*). To w istocie nie jest żadną nowością i dowody dla homeopatii są ciągle porównywalne z dowodami dla medycyny konwencjonalnej. Wcześniejsze analizy pokazują, że homeopatia działa, nawet jeśli analizowane są próby dobrej jakości. Negatywny wniosek z analizy z 2005 został wydłubanym rodzynek przez nową definicję jakości, zakwestionowaną definicję ‘większych badań’, heterogeniczność i fałszywie negatywny wniosek.

Czy zatem analiza ta wnosi coś pożytecznego? Wróćmy w tym miejscu do pierwotnej hipotezy:

1. Odchylenie jest większe w homeopatii niż w medycynie konwencjonalnej
2. To odchylenie z większym prawdopodobieństwem wpływa na mniejsze badania.

Wniosek dotyczący pierwszej hipotezy zawarto w artykule z pisma Lancet: 21 (19%) badań homeopatycznych i 9 (8%) badań konwencjonalnych ma dobrą jakość, zatem pierwsza hipoteza została sfalsyfikowana ($p=0,03$)

Co ciekawe, druga hipoteza nie została rozpatrzona w artykule z pisma Lancet. Dla drugiej hipotezy powinniśmy wybrać wartość odcinającą dla ‘mniejszych badań’. Wybraliśmy $n < 100$ ponieważ jest ono bliskie wartości odcięcia Shaga, Eggera et al. I ponieważ przy tej wartości odcięcia dopasowanie wskazań ciągle wynosiło 82%. Dla mniejszych badań homeopatia miała 14 badań dobrej jakości, a medycyna konwencjonalna 2. Stąd hipoteza 2 również została sfalsyfikowana ($p=0,003$).

Załóżmy, że wniosek byłby przeciwny: jakość homeopatii jest niższa, szczególnie w małych badaniach. Wtedy moglibyśmy powiedzieć „tak, wykresy dla homeopatii i medycyny konwencjonalnej są podobne, ale jest to spowodowane niską jakością mniejszych badań homeopatycznych i analiza metaregresyjna udowadnia, że homeopatia nie działa”. W rzeczywistości jednak mamy przeciwną sytuację, gdzie analiza regresyjna jest bez znaczenia.

Analiza metaregresyjna

Wbrew brakowi znaczenia regresji w badaniach dobrej jakości w artykule w piśmie Lancet zamieszczono sugestywną rycinę, gdzie porównano linie metaregresji badań homeopatycznych i badań konwencjonalnych. Linia regresji dla homeopatii kieruje się bardziej, ale nie znacząco, w kierunku efektu zerowego. Według autorów wspiera to hipotezę, że homeopatia jest efektem placebo, patrzy ryc. 6.

Istnieje kilka zastrzeżeń względem tego wniosku. Najpierw obciążenie wyniku wynikające z selekcji (*selection bias*). Wcześniej wykazaliśmy, że brak jest czterech badań homeopatycznych w lewym-dolnym kwadrancie (górną część ryciny 5), ponieważ „nie można było znaleźć pasujących badań”. Dla jednego z nich jest to zupełnie nieoczekiwane, ponieważ było to badanie reumatoidalnego zapalenia stawów.

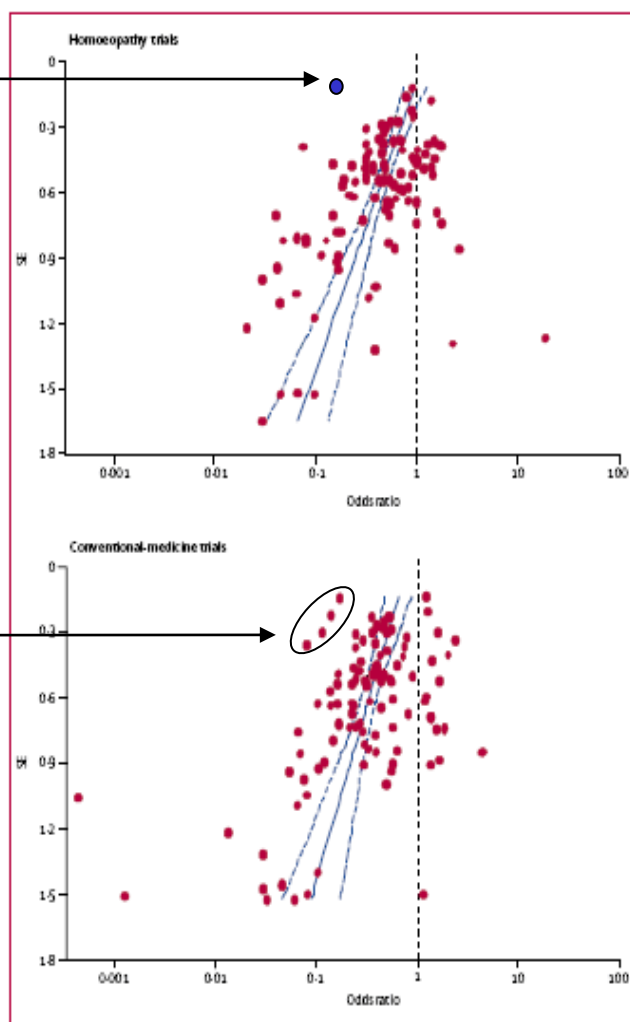
4 brakujące punkty u Shanga, np. Wiesnauer, Reumatoidalne zapalenie stawów, n=176 (brak pasującego badania)

Homeopatia: 16 (15%) nieopublikowanych badań
Konwencjonalna: 0 nieopublikowanych badań

Homeopatia: 21 (19%) dobrej jakości
Konwencjonalna: 9 (8%) dobrej jakości

Najsilniejszy wpływ:

1. Szczepionka na grypę -grypa, n=1358
2. Piroxicam – bolesność mięśni, n=1282
Przeciwwskazany (EMA 2006)
3. Deladumone -karmienie piersią, n=450
Przeciwwskazany (FDA 1989)
4. Dexfenfluramine - otyłość, n=133
Przeciwwskazany (FDA 1997)



Rycina 6: porównanie 110 badań homeopatycznych (powyżej) i 110 dopasowanych badań konwencjonalnych (poniżej) (źródło Shang, Egger et al; Lancet 2005;366:726-732).

Porównanie krzywych regresji pomiędzy homeopatią i medycyną konwencjonalną (niższa część ryciny 6) jest bez znaczenia ponieważ jakość jest nieporównywalna, ale to nie wszystko.

Te dwie metody są nieporównywalne z powodu różnicy stroniczości publikacji.

Homeopatia ma 16 (15%) nieopublikowanych badań a medycyna konwencjonalna żadnego, a więc efekt medycyny konwencjonalnej został przeszacowany.

Nieporównywalność asymetrii obu wykresów jest również spowodowana wskazaniem 'bolesność mięśniowa'. Trzy ujemne badania z homeopatii są wyżej na wykresie z powodu większej wielkości prób. Zwiększa to asymetrię, podczas gdy niska pozycja trzech negatywnych badań medycyny konwencjonalnej zmniejsza asymetrię.

Ostatni problem tego porównania to bezpieczeństwo. Homeopatia jest wysoko oceniana ze względu na swoje bezpieczeństwo, jednak autorzy pomijają tę kwestię. Konwencjonalne badanie spadku masy ciała wykazało godny uwagi pozytywny efekt Dexfenfluraminy,³⁸ ale Dexfenfluramina została wycofana w 1997 przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) z powodu ciężkich powikłań sercowych.³⁹ Dwa inne większe studia, Deladumone (androgen-estrogen) w karmieniu piersią i Piroxicam na uszkodzenia tkanek miękkich miały taki sam problem.^{40, 41} Obie te terapie zostały wycofane z powodu działań niepożądanych.^{42, 43} Również inne badania mogą być trudne do porównania z powodu bezpieczeństwa, jak np. Tamoxifen w zespole przedmiesiączkowym.⁴⁴

Podsumowanie

Dane przeglądowe dostarczone po publikacji analizy Shanga i współpracowników nie uprawniają do wniosku, że homeopatia jest efektem placebo. Dokonano pomieszczenia porównania jakości i porównania efektów, przy czym utracono dopasowanie. Porównanie efektów zostało dotknięte skazą ze względu na subiektywność wyborów i heterogeniczność. Wybór wartości odcinającej dla 'większych' badań miał wpływ na wynik w podgrupie, z której wyciągnięto wniosek. Porównawcza analiza metaregresyjna nie miała znaczenia z powodu błędu selekcji (*selection bias*), różnic jakościowych mniejszych badań i nieporównywalności pod względem wskazań i bezpieczeństwa. Nie ma różnicy pomiędzy homeopatią a bezpiecznymi terapiami medycznymi. Jeśli ograniczymy się do z góry określonej hipotezy i części analizy która jest spójna z zamiarem porównania, jedynym uprawnionym wnioskiem jest to, że jakość badań homeopatycznych jest lepsza od badań konwencjonalnych, zarówno dla wszystkich badań ($p=0,03$) jak i dla mniejszych badań ($n < 100$ ($p=0,003$)).

Medycyna oparta na dowodach

Jednym z wniosków analizy z pisma Lancet z 2005 roku było: "*Osiem badań leków homeopatycznych w ostrych infekcjach górnych dróg oddechowych, które zostały włączone do naszej próby, daje połączony efekt (pooled effect) wskazujący na istotnie dobroczynny efekt (iloraz szans 0,36 [95% CI 0,26–0,50]) i nie ma przekonujących dowodów na asymetrię wykresu lejkowego ani dowodów, że efekt ten różnił się pomiędzy badaniami sklasyfikowanymi jako badania o raportowanej wysokiej jakości i pozostałymi badaniami*". W medycynie konwencjonalnej osiem badań wystarczy dla wyciągnięcia wniosku według

Cochrane Collaboration. Wniosek ten oznacza, że homeopatia jest Medycyną Opartą na Dowodach dla choroby najczęściej występującej w praktyce ogólnej.

Wyniki naukowe dla medycyny konwencjonalnej w ostrej infekcji górnych dróg oddechowych są raczej słabe:

- Petersen et al, (BMJ 2007;335:982-4): Antybiotyki nie są uzasadnione dla zmniejszenia ryzyka poważnych komplikacji w infekcjach górnych dróg oddechowych. (>3,3 miliona przypadków)
- CDC: leki tłumiące kaszel sprzedawane bez recepty mają ograniczoną skuteczność
- CDC: leki antyhistaminowe i udrażniające mogą ulżyć przy kaszlu towarzyszącemu nagminnym przeziębieniom

Poza wszystkim, analiza homeopatii w piśmie Lancet z 2005 przynosi niezwykle wniosek: większość powszechnie występujących w praktyce ogólnej chorób ostrych powinna być leczona homeopatycznie!

Co dalej?

Naszym konwencjonalnym kolegom chcielibyśmy powiedzieć: co dalej zależy od Was. My wykonaliśmy naszą pracę naukową i dowód epidemiologiczny, że homeopatia nie jest efektem placebo jest tak dobry jak tylko być może. Jest on porównywalny z dowodami dla medycyny konwencjonalnej a to oznacza, że można go odrzucić poprzez dokonanie własnych wyborów. Jednak to jest problem dowodów naukowych, a nie homeopatii.

Teraz możecie kurczowo trzymać się opinii, że homeopatia nie może działać, czy raczej stwierdzić, że 'homeopatia nie może działać tak jak konwencjonalna medycyna'. Może to być uznane za problem, ale również za możliwość. Jeśli działa inaczej, to może być uznana za wartościowe uzupełnienie medycyny konwencjonalnej.

Naukowa postawa oznacza 'chęć poznawania'. Posłuchajcie swoich pacjentów z dobrymi wynikami po homeopatii, a oni powiedzą wam, że ona działa inaczej. Nauczcie się jak przepisywać leki homeopatyczne i spróbujcie tego sami. Zobaczycie, że działa inaczej i daje wam dodatkowe możliwości terapeutyczne.

Podziękowania

Dziękuję Rainerowi Lüdtkę z fundacji Karl & Veronica Carstens za jego pomoc w statystyce. Dedykuję ten wykład licznym badaczom którzy dokonują ogromnych wysiłków dla wykonania wysokiej jakości badań w dziedzinie homeopatii.

Wykład został wygłoszony 26 sierpnia 2009 w Warszawie
w sali koncertowej Pałacu Kultury jako wykład inauguracyjny
64. Kongresu Międzynarodowej Medycznej Ligi Homeopatycznej (LMHI).

Literatura

- ¹ Ezzo J, Bausell B, Moerman DE, Berman B, Hadhazy V. Reviewing the reviews. How strong is the evidence? How clear are the conclusions? *Int J Technol Assess Health Care*. 2001 Fall;17(4):457-66
- ² Vandembroucke JP, Crea JM de. Alternative medicine: a “mirror image” for scientific reasoning in conventional medicine. *Ann Intern Med*. 2001;135:507-513
- ³ Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy *British Medical Journal* 1991;302:316-323
- ⁴ Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges L, Jonas W. Are the clinical effects of homeopathy Placebo effects? - A meta-analysis of Placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-843
- ⁵ Cucherat M, Haugh M, Gooch M, Boissel J. Evidence of clinical efficacy of homeopathy - A meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:27-33
- ⁶ Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-732
- ⁷ Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001;323:101-105
- ⁸ Albertini H, Goldberg W, Sangui T. Bilan de 60 observations randomisés - Arnica contre placebo dans les névralgies dentaires. *Homéopathie* 1:47, 1984
- ⁹ Mössinger P. Zur therapeutischen Wirksamkeit von Hepar sulfuris calcareum D4 bei Pyodermien und Furunkeln. *Allgemeine Homöopathische Zeitung* 225:22-28, 1980
- ¹⁰ Paterson J. Report on mustard gas experiments (Glasgow and London). *British Homeopathic Journal* 33:1-12, 1943
- ¹¹ Wiesenauer M, Gaus W. Wirksamkeitsnachweis eines Homöopathikums bei chronischer Polyarthrit. Eine randomisierte Doppelblindstudie bei niedergelassenen Ärzten. *Aktuelle Rheumatologie* 16:1-9, 1991
- ¹² Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- ¹³ Vandembroucke JP. Medical journals and the shaping of medical knowledge. *Lancet* 1998;352:2001-2006
- ¹⁴ Melchart D, Mitscherlich F, Amiet M, Eichenberger R, Koch p Schlussbericht Programm Evaluation Komplementärmedizin. Bern 24-4-2005
- ¹⁵ Shang A, Jüni P, Sterne JAC, Huwiler-Müntener K, Egger M. Author's reply. *Lancet* 2005;366:2083-2085
- ¹⁶ Lütke R, Rutten AL. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:1197-1204.
- ¹⁷ Chan AW, Hjobartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-2465
- ¹⁸ de Lange-de Klerk ESM. Effects of homeopathic medicines on children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ* 1994;309:1329-32
- ¹⁹ Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency with pollen in hay fever as model. *Lancet*, 1986;881-6.
- ²⁰ Hofmeyr GJ, Picconi V, Blauhof P. Postpartum homeopathic Arnica montana: a potency-finding pilot study. *Br J Clin Pract* 1990;44: 619-621
- ²¹ Reilly D, Taylor MA, Beattie NG, Campbell JH, McSharry C, Aitchison TC, Carter R, Stevenson RD. Is evidence for homeopathy reproducible? *Lancet* 1994;344:1601-6
- ²² Jacobs J, Jiménez LM, Malthouse S, Chapman E, Crothers D, Masuk M, Jonas WB: Homeopathic Treatment of Acute Childhood Diarrhea - Results from a Clinical Trial in Nepal. *J Alternat Complement Med* 2000;6(2):131-139
- ²³ Kaplan MA, Prior MJ, McKonny KI, Du Pont HL, Temple AR, Nelson EB. A multicenter randomized controlled trial of a liquid loperamide product versus placebo in the treatment of acute diarrhea in children. *Clin Pediatr* 1999; 38: 579-91.
- ²⁴ Papp R, Schuback G, Beck E, Burkard G, Bengel J, Lehl S, Belon P: Oscillocoquinum in patients with influenza-like syndroms: A placebo controlled double-blind evaluation. *Brit Homeopath J* 1998;87(2):69-76
- ²⁵ Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1845-50.
- ²⁶ Rottey EED, Verleye GB, Liagre RLP: Het effect van een homeopathische bereiding van micro-organismen bij de preventie van griepsymptomen - Een gerandomiseerd dubbel-blind onderzoek in de huisartspraktijk. *Tijdschr Integ Geneeskunde* 1995;11:54-58
- ²⁷ de Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J* 1997; 10:1535-41.
- ²⁸ Labrecque M, Audet D, Latulippe L, Drouin J: Homeopathic treatment of plantar warts. *Can Med Assoc J* 1992;146(10):1749-1753

-
- ²⁹ Schmidt JM, Ostermayr B: Does a homeopathic ultramolecular dilution of Thyroidinum 30CH affect the decrease of body weight reduction in fasting patients? - A randomised Placebo-controlled double-blind trial. *Homeopathy* 2002;91(4):197-206
- ³⁰ Vickers AJ, Fisher P, Wyllie SE, Rees R: Homeopathic Arnica 30X Is Ineffective for Muscle Soreness After Long-Distance Running - A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 1998;14(3):227-231
- ³¹ Walach H, Haeusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Gaus W, Haag G: Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17:119-126
- ³² Weiser M, Clasen BPE: Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Euphorbium compositum-Nasentropfen S bei chronischer Sinusitis. *Forsch Komplementarmed* 1994;1:251-259
- ³³ Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M. Very early nimodipine use in stroke (venous): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001;32:461-465.
- ³⁴ Crowley T, Low N, Turner A, Harvey I, Bidgood K, Horner P. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortal upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:396-402.
- ³⁵ Möller C, Berg I-M, Berg T, Kjellman M, Strömberg L. Nedocromil sodium 2% eye-drops for twice-daily treatment of seasonal allergic conjunctivitis: a Swedish multicentre placebo-controlled study in children allergic to birch pollen. *Clin Exp Allergy* 1994;24:884-887.
- ³⁶ Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. Second edition 2001. BMJ books.
- ³⁷ Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39:497-502
- ³⁸ Enzi G, Crepaldi G, Inelmen EM, Bruni R, Baggio B. Efficacy and safety of dexfenfluramine in obese patients: a multicenter study. *Clin Neuropharmacology* 1995;12:S173-78
- ³⁹ Available from: <http://www.fda.gov/CDER/news/phen/fenphenpr81597.htm>
- ⁴⁰ Louviere RL, Upton RT, Evaluation of Deladumone OB in the suppression of postpartum lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:641-42
- ⁴¹ Lacey PH, Dodd GD, Shannon DJ. A double blind, placebo controlled study of piroxicam in the management of acute musculoskeletal disorders. *Eur J Rheum Inflamm* 1984;7:95-104
- ⁴² Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/102998b.pdf>
- ⁴³ EMEA. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam. London 25 June 2007
- ⁴⁴ Grio R, Cellura A, Geranio R, Porpiglia M, Piacentino R. Efficacia clinica del tamoxifene nel trattamento della mastodynia premenstruale. *Min Ginecol* 1998;50:101-03