

(bijvoorbeeld de HOPE-studie²) die laten zien dat toevoegen van een ACE-remmer bij hoog-risicopatiënten, ook bij degenen met een normale bloeddruk, een zeer effectieve en veilige maatregel ter secundaire preventie is. Hoewel er in de PROGRESS-studie, zoals ook te verwachten, in de actief behandelde groep meer uitvallers waren wegens hypotensie dan in de placebogroep (2,1 versus 0,9%), was het aantal uitvallers in de normotensieve groep niet groter dan in de hypertensieve groep. Dat de in deze studie gebruikte medicatie gemiddeld toch veilig is, blijkt ons inziens duidelijk uit het ondubbelzinnig gunstig effect van behandeling op de harde uitkomstmaten zoals recidiefberoerte. Niettemin kan bij een individuele patiënt uiteraard toch (orthostatische) hypotensie optreden met de in de studie gebruikte medicatie en dat is ook de reden dat wij in ons commentaar duidelijk hebben geadviseerd met een zo laag mogelijke dosis van een middel te beginnen en dit onder geleide van de (staande) bloeddruk op te hogen.

Samenvattend: wij blijven van mening dat de PROGRESS-studie belangrijke resultaten heeft opgeleverd, die ook bruikbaar zijn voor de dagelijkse praktijk en die wel degelijk in het belang van de individuele patiënt aangewend kunnen worden. Dit wil uiteraard niet zeggen dat deze behandeling nu zonder verstand van zaken bij elke patiënt klakkeloos toegepast moet worden. Evenals voor elke andere behandeling zullen bij iedere individuele patiënt de te verwachten voordelen van behandeling afgewogen moeten worden tegen te verwachten mogelijke neveneffecten. De laatste opmerking betreffende de 'verkoopcijfers' hoort onzes inziens niet thuis in een inhoudelijke discussie over secundaire preventie.

LITERATUUR

- 1 Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996;313:147.
- 2 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

J.W.M. LENDERS
TH. THIEN

Nijmegen, maart 2002

Dwalingen in de methodologie (slot). XXXIX. De ultieme waarheid

In 1993 publiceerde de Gezondheidsraad, na 10 jaar voorbereiding, het advies 'Alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek'.¹ Over 'erkenning' van alternatieve geneeskundige methoden zegt dit advies dat '[...] 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' (bl. 210). Inmiddels is het zover dat het onderzoek naar homeopathie ruimschoots aan de eisen van de Gezondheidsraad voldaan heeft. Dat erkennen ook Rosendaal en Bouter (2002:304-9), maar zij stellen, 9 jaar na het advies, dat onderzoek naar homeopathie bij voorbaat onzinnig is. De auteurs baseren dit op de stelling dat de priorkans dat homeopathie werkt uiterst klein is. De onderbouwing van deze stelling bestaat echter uit niet meer dan de suggestieve opmerking dat '[...] de uitgangshypothese onjuist was: er kán namelijk geen effect zijn van homeopathische geneesmiddelen'.

Waarschijnlijk luidt de impliciete stelling van de auteurs dat (a) door het bereidingsproces van homeopathische geneesmid-

delen (potentiëren = verdunnen + schudden) het vaak onmogelijk is dat er één molecule van de uitgangsstof in het geneesmiddel aanwezig is en (b) een genezend effect alleen mogelijk is op basis van moleculen van de uitgangsstof. Het eerste deel van de stelling is juist, het tweede deel is onjuist en daarmee is de basis voor de lage inschatting van de priorkans weggevalen. Andere dan moleculaire werkingsmechanismen van geneesmiddelen (zoals resonantie, verandering van de structuur van water en kwantumfysica) zijn nog weinig onderzocht, vooral omdat de wetenschappelijke wereld in afwachting is van het statistisch onderzoek. Het is te verwachten dat onderzoek naar het werkingsmechanisme ingewikkeld zal zijn en er moet een politiek draagvlak voor bestaan. De stelling van de auteurs creëert een vicieuze cirkel: geen onderzoek naar het werkingsmechanisme zonder statistisch bewijs en geen statistisch bewijs zonder werkingsmechanisme.

Bij het inschatten van de priorkans dat homeopathie werkt, zijn nog enkele andere gegevens relevant die in het artikel niet genoemd worden. Zo is er ook veelvuldig fundamenteel onderzoek gedaan. Een meta-analyse hiervan uit 1994 laat zien dat de nulhypothese van een placebo-effect bij homeopathie onwaarschijnlijk is.² Recent zijn in verschillende onafhankelijke onderzoekslaboratoria significante effecten aangetoond van homeopathische verdunningen op degranulatie van basofiele granulocyten.^{3,4} Verder worden ook binnen het reguliere biomedische onderzoek onverwachte en consistente effecten van hoge verdunningen tot 10⁻²² mol/l gevonden bij oplossingen die als controle gebruikt worden.⁵ De auteurs schrijven dat de clinicus vaak een inschatting moet maken van de priorkans. Inmiddels hebben gedurende twee eeuwen honderdduizenden artsen over de hele wereld vanuit een kritische houding met homeopathie gewerkt en hun inschatting van de priorkans dat homeopathie werkt, is daardoor aanmerkelijk hoger geworden. Hebben al deze medici achteraf gezien een andere intuïtie dan hun reguliere vakbroeders die homeopathie niet geprobeerd hebben? Dat mag dan wel eens nader onderzocht worden; dergelijke grote verschillen in intuïtie onder artsen leveren grote verschillen in priorkansen. Wie heeft nu eigenlijk om het effectiviteitsonderzoek gevraagd? De KNMG heeft zich op het standpunt gesteld dat de effectiviteit op dezelfde manier als in de reguliere geneeskunde moest worden vastgesteld.⁶ Omdat 5 miljoen Nederlanders homeopathie gebruiken,⁷ acht ook de overheid onderzoek naar homeopathie noodzakelijk. Aan deze wens is nu voldaan. Hoe nu verder? Het advies van de Gezondheidsraad houdt op bij de conclusie dat een methode na bewijs moet worden erkend.

LITERATUUR

- 1 Gezondheidsraad. Alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad; 1993.
- 2 Linde K, Jonas WB, Melchart D, Worku F, Wagner H, Eitel F. Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum Exp Toxicol* 1994;13:481-92.
- 3 Brown V, Ennis M. Flow-cytometric analysis of basophil activation: inhibition by histamine at conventional and homeopathic concentrations. *Inflamm Res* 2001;50(Suppl 2):47-8.
- 4 Sainte-Laudy J. Modulation of allergen and anti-igE induced human basophil activation by serial histamine dilutions. *Inflamm Res* 2000; 49(Suppl 1):S5-6.
- 5 Eskinazi D. Homeopathy re-revisited: is homeopathy compatible with biomedical observations? *Arch Intern Med* 1999;159:1981-7.
- 6 Nationale Raad voor de Volksgezondheid (NRV). Advies beroepsuitoefening en opleidingen alternatieve geneeswijzen. Zoetermeer: NRV; 1990. p. 10.
- 7 Nederlands Instituut voor de Publieke Opiniepeiling (NIPO). Multi-cliant onderzoek Alternatieve geneeswijzen, module 'Homeopathische middelen'. Amsterdam: NIPO; 1995.

A.L.B. RUTTEN

Breda, februari 2002

Wellicht onbedoeld illustreert de brieffschrijver ons betoog dat de priorverwachting omtrent een hypothese bepaalt of onderzoek zinvol is. Onze priorverwachting wat betreft homeopathie is nul, en dus is onderzoek voor ons zinloos; het kan immers ons oordeel over de werkzaamheid van homeopathie niet veranderen. De brieffschrijver heeft een andere verwachting en in algemene zin kan onderzoek dan zinvol worden: het zou kunnen leiden tot een positiever oordeel over de werkzaamheid, en ook tot een negatiever oordeel indien het onderzoek geen effect aantoont. Indien de brieffschrijver een rotsvast vertrouwen in de werkzaamheid van homeopathie zou hebben, zou onderzoek ook voor hem zinloos zijn. Overigens laat deze redenering ook zien dat het onjuist is te menen dat er met onderzoek of statistiek iets bewezen zou kunnen worden; verwachtingen omtrent de waarheid van een hypothese kunnen sterker of zwaker worden, doch een absoluut bewijs is onmogelijk. Dit staat bekend als 'Humes probleem'.

Hoewel er verschillen in priorkans kunnen bestaan tussen deskundigen, zijn niet alle opvattingen gelijkwaardig: een priorkans moet met redelijke argumenten onderbouwd kunnen worden. Onze stellingname is inderdaad zoals door de brieffschrijver is geïnterpreteerd: het fundament van de chemie, biologie en farmacologie verzet zich tegen de werkzaamheid van schier oneindig verdunde oplossingen. Vage verwijzingen naar de kwantummechanica of resonantie van watermoleculen kunnen onze opvatting niet wijzigen, terwijl experimenten met extreem hoge verdunningen in het laboratorium als frauduleus zijn ontmaskerd.^{1 2}

Een belangrijk argument van de brieffschrijver is dat zoveel artsen – en nog meer patiënten, zouden we kunnen aanvullen – menen dat homeopathie werkt. De waarheid is echter niet onderhevig aan democratische principes of politieke overwegingen. Drie miljoen Amerikanen geloven dat zij ooit door buitenaardse wezens zijn ontvoerd, miljoenen geloven in astrologie en nog meer mensen hangen elkaar uitsluitende religieuze overtuigingen aan, zonder dat deze aantallen enige relevantie hebben voor het waarheidsgehalte van die verschillende opvattingen.

LITERATUUR

- 1 Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, Robinzon B, Miadonna A, et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 1988;333:816-8.
- 2 Maddox J, Randi J, Stewart WW. 'High-dilution' experiments a delusion. *Nature* 1988;334:287-91.

F.R.ROSENDAAL
L.M.BOUTER

Leiden, maart 2002

Nadelige effecten van passief roken op het (ongeboren) kind

Terecht vroegen Hofhuis et al. aandacht voor de invloed van het roken tijdens en na de zwangerschap op het kind; zij gaven een goed overzicht van veel nadelige effecten (2002:356-9). Graag wil ik daarbij twee kanttekeningen maken.

De eerste geldt de morfologische afwijkingen die door roken ontstaan in de placenta. Daarvoor noemden Hofhuis et al. als referentie een artikel uit 1992,¹ waarin enkele afwijkingen werden beschreven in de placenta bij zwangerschappen die in het eerste trimester werden afgebroken. Hiermee gaan auteurs echter voorbij aan het feit dat al vanaf 1982 Nederlandse onderzoekers veel uitgebreider afwijkingen beschreven bij aterm geboren placenta's van rokende moeders.²⁻⁴ Daarbij werden onder meer beschreven een kleinere diameter van de capillaren in de villi, vermindering van het aantal vasculo-syncytiële membranen en een verdikking van de basale membraan, af-

wijkingen die naar alle waarschijnlijkheid de gaswisseling bemoeilijken en daarmee een mogelijke verklaring bieden voor de nadelige invloed van roken op het ongeboren kind.

De tweede kanttekening geldt de invloed van roken op het geboortegewicht. De auteurs stellen dat roken tijdens de zwangerschap oorzaak is van een lager geboortegewicht. Dat is juist, maar een verschil van ruim 200 g bij aterm geboren kinderen is niet het belangrijkste; veel vrouwen zien dat zelfs als gunstig omdat zij denken dat de bevalling dan gemakkelijker zal zijn. Ernstiger is dat er een verschuiving optreedt naar de lagere percentielgroepen van het geboortegewicht. De laagste groep (percentiel < 2,3) bleek bij rokende moeders 9,5% van alle kinderen te omvatten, met een relatief risico van circa 4 op ernstige groeivertraging en alle nadelige gevolgen van dien.⁵ Het laatstgenoemde onderzoek is ook in dit tijdschrift gepubliceerd.⁶

LITERATUUR

- 1 Jauniaux E, Burton GJ. The effect of smoking in pregnancy on early placental morphology. *Obstet Gynecol* 1992;79(5 (Pt 1)):645-8.
- 2 Veen F van der, Fox H. The effects of cigarette smoking on the human placenta: a light and electron microscopic study. *Placenta* 1982; 3:243-56.
- 3 Velde WJ van der, Copius Peereboom-Stegeman JHJ, Treffers PE, James J. Structural changes in the placenta of smoking mothers: a quantitative study. *Placenta* 1983;4:231-40.
- 4 Velde WJ van der, Copius Peereboom-Stegeman JHJ, Treffers PE, James J. Basal lamina thickening in the placenta of smoking mothers. *Placenta* 1985;6:329-40.
- 5 Velde WJ van der, Treffers PE. Smoking in pregnancy: the influence on percentile birth weight; mean birth weight, placental weight, menstrual age, perinatal mortality and maternal diastolic blood pressure. *Gynecol Obstet Invest* 1985;19:57-63.
- 6 Velde WJ van der, Salvatore CM, Treffers PE. De invloed van roken tijdens de zwangerschap op de geboortegewichtspercentielen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:1809-13.

P.E.TREFFERS

Amsterdam, maart 2002

Wij danken collega Treffers voor zijn nuttige aanvullingen. Hij wijst daarbij op het Nederlandse onderzoek dat is verricht naar placenta's van rokende moeders. Echter, bij de keuze van de referenties hebben wij ernaar gestreefd om zoveel mogelijk aan recente overzichtsartikelen te refereren.

Het tweede punt betreft de verschuiving naar lagere percentielgroepen van het geboortegewicht als gevolg van roken tijdens de zwangerschap. Wij delen de mening van Treffers dat een laag geboortegewicht vooral een reflectie is van een slechtere kwaliteit van leven tijdens de zwangerschap, die niet alleen gepaard gaat met lagere kwantiteit van organen, maar vooral met een lagere kwaliteit van functioneren van verschillende organen. Door velen worden de effecten van prenataal roken ten onrechte gerelativeerd door te redeneren dat het gewicht meestal een inhaalgroei vertoont. Echter, omdat de groei en de ontwikkeling van diverse organen verstoord raken in een kritische fase, is er van een kwalitatieve inhaalgroei van die organen geen sprake. Wij hopen door het overzichtsartikel de betrokken collegae een beter beeld te verschaffen van de zeer uiteenlopende en voor het kind wellicht levenslange consequenties van het roken door zwangeren.

W.HOFHUIS
J.C.DE JONGSTE
P.J.F.M.MERKUS

Rotterdam, maart 2002

Met veel belangstelling lezen wij de bijdrage van Hofhuis et al. (2002:356-9). Zij geven aan dat passief roken door (ongeboren) kinderen een belangrijke oorzaak is van acute en chronische,