# Het effect van een homeopathische bereiding van micro-organismen bij de preventie van griepsymptomen. Een gerandomiseerd dubbel-blind onderzoek in de huisartspraktijk.

**E.E.D. Rottey, G.B. Verleye, R.L.P. Liagre,**

## Samenvatting

In de huisartspraktijk werd aan de hand van een gerandomiseerde, dubbel-blind placebo-gecontroleerde klinische studie de preventieve effectiviteit van een homeopathische bereiding in 200 K van micro-organismen (Labo Vanda) bij het voorkomen van griep en N.K.O.-infecties bestudeerd. Er werd een significant verschil waargenomen tussen de placebo- en de experimentele groep voor wat betreft de frequentie en de gerapporteerde last van griepsymptomen. Daarnaast was de algemene beoordeling door de arts positiever in de effectief behandelde groep. Mucococcinum 200K is samengesteld uit een drietal soorten (gedode) microorganismen, t.w.: Klebsiella pneumoniae, Branhamella catarrhalis en Micrococcus tetragenes. Deze bacteriën zijn betrokken bij het ontstaan van vaak voorkomende KNO-infecties. Wegens de gerapporteerde positieve resultaten is het aangewezen deze studies te herhalen met een rigoureus dubbel blind opzet. [*Dit artikel werd eerder in dit tijdschrift gepubliceerd (TIG 1994;**9**, 200-204). Thans publiceren wij een tweede versie. In deze tweede versie zijn in overleg met de auteurs enkele, door een redactionele ingreep ontstane, inhoudelijke onjuistheden gecorrigeerd.*]

**Correspondentie-adres**
*Mw. A.E. Rottey*
*LABO VANDA N.V.*
*Wetenschappelijke Dienst*
*Toevluchtweg 18620*
*Nieuwpoort*
*België*

**Auteursbeschrijving**
*E.E.D. Rottey promoveerde tot industrieapotheker in 1990 aan de Gentse Rijksuniversiteit. Na wetenschappelijk werk in het domein van de fytotherapie werd ze begin 1992 verantwoordelijk voor de wetenschappelijke dienst van Labo Vanda.*
*G.B. Verleye promoveerde in 1988 in de bedrijfs- en experimentele psychologie. Na bijkomende vormingen in de statistiek werd hij assistent/docent aan het Centrum voor Statistiek van de Vrije Universiteit Brussel.*
*Dr. R.L.P. Liagre is huisarts-homeopaat te Gent, België*

## Inleiding

Aandoeningen, kenmerkend voor het winterseizoen, eisen ieder jaar weer de nodige slachtoffers. Vroeg of laat hebben we te maken met een vervelende griep of een N.K.O.-infectie die ons gedurende enkele dagen het werken praktisch onmogelijk maakt. Symptomatische behandelingen helpen ons dan wel over het ergste heen, ze zijn echter niet afdoend om de narigheid te voorkomen. In de homeopathie gaan we op zoek naar de mogelijkheid om preventief de kans op griep en winteraandoeningen in het algemeen, te verminderen.

Influenza of griep is een virale, acute, besmettelijke en epidemische (soms pandemische) respiratoire aandoening waarvan het pathogeen agens een RNA-virus is : 'Orthomyxovirus influenzae' ook kortweg influenzavirus genoemd. Het bestaat uit een kernzuur (RNA) dat omgeven is door een mantel van eiwitten.

Serologisch kunnen drie types influenzavirussen worden onderscheiden : A, B en C, waarvan alleen de eerste twee betekenis hebben als ziekteverwekkers. Het griepvirus, meer bepaald het type A, komt het vaakst voor en muteert zeer gemakkelijk, waardoor subtypes ($H_0$...$H_3$, $N_1$, $N_2$) en varianten (genoemd naar de plaats en de datum van isolering) kunnen worden onderscheiden. De antigenen variaties van het griepvirus verklaren waarom de immuniteit tegen griep die het ene jaar wordt verkregen, gewoonlijk niet beschermt tegen latere griepaanvallen.

De acute respiratoire aandoening die bij influenza voorkomt is het gevolg van infectie en daaropvol-

gende destructie van de epitheelcellen en bovenste cellagen van de hogere ademhalingswegen, trachea en bronchi. De virussen treden de nasopharynx binnen en na een incubatieperiode van ca. 3 dagen verspreiden ze zich over de gevoelige cellen waarvan het membraan specifieke mucoproteïne receptoren bevat die door het virus herkend en opgelost kunnen worden. Specifiek wordt het trilhaarepitheel aangevallen. Virale vermenigvuldiging leidt tot necrose en intensieve desquamatie, wat de typische symptomen uitlokt : koorts, rillingen, veralgemeende (spier)pijn, hoofdpijn, prostratie en verlies van eetlust. Vermits het virus beperkt blijft tot hogervermelde epithelia, lijkt een afbraakprodukt verantwoordelijk te zijn voor al deze reacties op afstand.

Normaliter is influenza een zelf-limiterende ziekte en genezing treedt op na 3 à 7 dagen. Doch door de specifieke verzwakte toestand wordt vooral het ademhalingsstelsel gevoelig voor bacteriële super-infecties zoals coryza, angina, sinusitis, pneumopathie en andere N.K.O.-infecties van bacteriële aard. Deze bacteriën kunnen ook op zichzelf het organisme aanvallen en zonder tussenkomst van het influenzavirus de typische griepsymptomen uitlokken. Vandaar dat men vaker spreekt over het 'griepaal syndroom' dan over griep.

Verondersteld wordt dat de toediening van een homeopathische bereiding van micro-organismen die bij winteraandoeningen een rol spelen, een immuunsysteem-versterkende werking heeft waardoor men minder gevoelig wordt voor het griepaal syndroom. Recente klinische studies (Ferley et al 1989, Nollevaux et al 1990, Nollevaux et al 1991) bevestigen de doeltreffendheid van analoge bereidingen met enger spectrum in de preventie en de behandeling van griepachtige toestanden.

## Methode

In de huisartspraktijk werd in de winter 1992-1993 (van september 1992 tot april 1993) een gerandomizeerde placebo gecontroleerde dubbel-blind studie uitgevoerd naar het effect van de preventieve toediening van een homeopathische bereiding in 200 K van micro-organismen (Labo Vanda) op de prevalentie van griepsymptomen. Deze homeopathische bereiding bestaat uit een virus- en een bacteriefractie. De virusfractie of het Polyinfluenzinum is een mengsel in 200 K van geïnactiveerde influenzavirussen die de laatste 5 jaar verantwoordelijk waren voor griep, waaronder

- Virus A Singapour 6/86 $H_1N_1$
- Virus A Guizhou 54/89 $H_3N_2$
- Virus A Beijing 353/89 $H_3N_2$
- Virus B Yamagata 16/88.

Daarnaast is in het preparaat een mengsel van gedode bacteriën aanwezig, eveneens in een 200 K potentie, die verantwoordelijk geacht worden voor de meest voorkomende gevallen van N.K.O.-infecties. Deze bacteriën zijn een lysaat van:

- Klebsiella pneumoniae
  *(Pneumobacillus van Friedlander; enterobacterie; gramnegatief)*
- Branhamella catarrhalis
  *(Micrococcus catarrhalis; Neisseria catarrhalis; coccus; gramnegatief)*
- Micrococcus tetragenes
  *(Peptostreptococcus tetradius; coccus; grampositief)*
- Streptococcus pyogenes
  *(Streptococcinum; coccus; grampositief)*
- Staphylococcus aureus
  *(Staphylococcinum; coccus; grampositief).*

De fractie bestaande uit: Klebsiella pneumoniae, Branhamella catarrhalis en Micrococcus tetragenes, wordt beschreven door Julian (1979) als Mucotoxine. Deze fractie wordt evenals Staphylococcinum en Streptococcinum geïnactiveerd door LMG Culture Colection en gedynamiseerd door Labo Vanda. Dit homeopathisch mengsel wordt geïmpregneerd op globules (1%) die op hun beurt dosisgewijs verpakt worden in gelules. 12 Gelules worden geblisterd en vertegenwoordigen een 3 maanden durende preventieve kuur.

In totaal werden 1000 genummerde verpakkingen met bijbehorende case report forms klaargezet voor het onderzoek. Na *ad random* trekking met een eerlijke dobbelsteen (Binomiale verdeling B(1000,.5)) kregen de verpakkingen een placebo of een studiemedicatie-inhoud waarbij het verband casenummer-inhoud beveiligd werd opgeslagen voor later gebruik.

40 Artsen uit Vlaanderen (België) die interesse vertoonden voor klinische studies verleenden hun medewerking aan dit onderzoek. Aan iedere arts werden 25 studiemedicatiepakketten persoonlijk afgeleverd. Deze vroegen hun patiënten 1 maal per week, steeds op de zelfde dag, 's morgens nuchter een gelule te openen en de inhoud (globules) onder de tong te laten smelten. Deze procedure werd

| | | Man | Vrouw | P-waarde |
|---|---|---|---|---|
| **Leeftijd** | gemiddelde | 36,14 | 38,62 | 0,217 |
| | *s.d.* | *22,30* | *21,51* | |
| **Gewicht** | gemiddelde | 63,70 | 55,82 | 0,000 |
| | *s.d.* | *22,76* | *17,90* | |

**Tabel 1.**
*Studiepopulatie verdeeld naar geslacht.*

| | | Placebo-groep | Experimentele groep | P-waarde |
|---|---|---|---|---|
| **Aantal** | | 250 | 251 | |
| **Leeftijd** | gemiddelde | 36,62 | 38,95 | 0,241 |
| | *s.d.* | *20,89* | *22,93* | |
| **Gewicht** | gemiddelde | 58,62 | 60,14 | 0,425 |
| | *s.d.* | *19,59* | *21,23* | |

**Tabel 2.**
*Leeftijd en gewicht in beide groepen*

| Symptoom | Groep | Gemiddelde | Standaard deviatie (s.d.) | P-waarde |
|---|---|---|---|---|
| Koorts | placebo | 0,2440 | 0,546 | 0,026 |
| | *verum* | *0,1474* | *0,436* | |
| Myalgie | placebo | 0,1560 | 0,425 | 0,009 |
| | *verum* | *0,0717* | *0,274* | |
| Hoofdpijn | placebo | 0,1560 | 0,425 | 0,077 |
| | *verum* | *0,0956* | *0,333* | |

**Tabel 3.**
*Gemiddelden van de gerapporteerde frequenties van drie symptomen in beide groepen. De gemiddlde waarde is het gemiddelde aantal rapporteringen per geval.*

| | Koorts | Myalgie | Hoofdpijn |
|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | |
| geen | 80,0 | 86,4 | 86,8 |
| weinig | 0,8 | 1,2 | 0,4 |
| gemiddeld | 6,0 | 5,6 | 7,2 |
| veel | 13,2 | 6,8 | 5,6 |
| ***Verum*** | | | |
| *geen* | *88,0* | *93,2* | *91,6* |
| *weinig* | *2,0* | *0,4* | *1,2* |
| *gemiddeld* | *1,6* | *2,8* | *4,0* |
| *veel* | *8,4* | *3,6* | *3,2* |

**Tabel 4.**
*Gerapporteerde last van koorts, myalgie en hoofdpijn in procenten.*

gedurende 12 weken herhaald. De toediening van een klassiek griepvaccin gold als enig criterium om een persoon niet te laten deelnemen. De patiënten werd gevraagd om op standaardformulieren enerzijds de inname nauwkeurig bij te houden en anderzijds op gedetailleerde wijze hun eventuele ziektebeeld te beschrijven door het beantwoorden van deels gesloten, deels open vragen. De dokters werd gevraagd om patiëntenformulieren bij te houden met vermelding van onder andere een persoonsbeschrijving, de data van bezoeken en de aard van het ziektebeeld in deels gesloten, deels open vragen. De richtlijnen van de *Guidelines on Good Clinical Practice* werden hierbij nageleefd met inbegrip van informed consent door de patiënt. Gedurende de studie werden de artsen telefonisch gecontacteerd om naar het goede praktische verloop van de studie te polsen. In april 1993 werden alle artsen persoonlijk gecontacteerd om de studiegegevens terug op te halen. Uiteindelijk werden de gegevens van 501 personen in de analyse opgenomen. Niet opgenomen werden de gegevens van patiënten (a) die het middel niet correct innamen en (b) van wie het volledige dossier door verlies of onoplettendheid (random missing) niet beschikbaar was.

## Beschrijving van de studiepopulatie

501 Personen werden in de statistische analyse opgenomen waarvan 56% vrouwen en 44% mannen. Van de 501 personen bleken er na breken van de code 250 aan de controlegroep toegewezen te zijn en 251 aan de experimentele groep. Een chi-kwadraat afhankelijkheidstoets bevestigt dat de beide geslachten evenredig vertegenwoordigd zijn in de.beide studiegroepen (p=.278). De gemiddelde leeftijd bedraagt 36.98 jaar (s.d.=21.91). De jongste deelnemer was 1 jaar, de oudste 88 jaar. Er is geen significant verschil (t-toets p=.217) tussen de leeftijd van de deelnemende mannen (36.14, s.d.=22.30) en de deelnemende vrouwen (38.62, s.d.=21.51). Tevens is er geen significant verschil (t-toets p=.241) tussen de gemiddelde leeftijd in de 2 studiegroepen vastgesteld : in de experimentele groep bedraagt deze 38.95 (s.d.=22.93), in de placebogroep is de gemiddelde leeftijd gelijk aan 36.62 (s.d.=20.89). Tabel 1 en tabel 2 geven een overzicht van deze cijfers.

## Resultaten

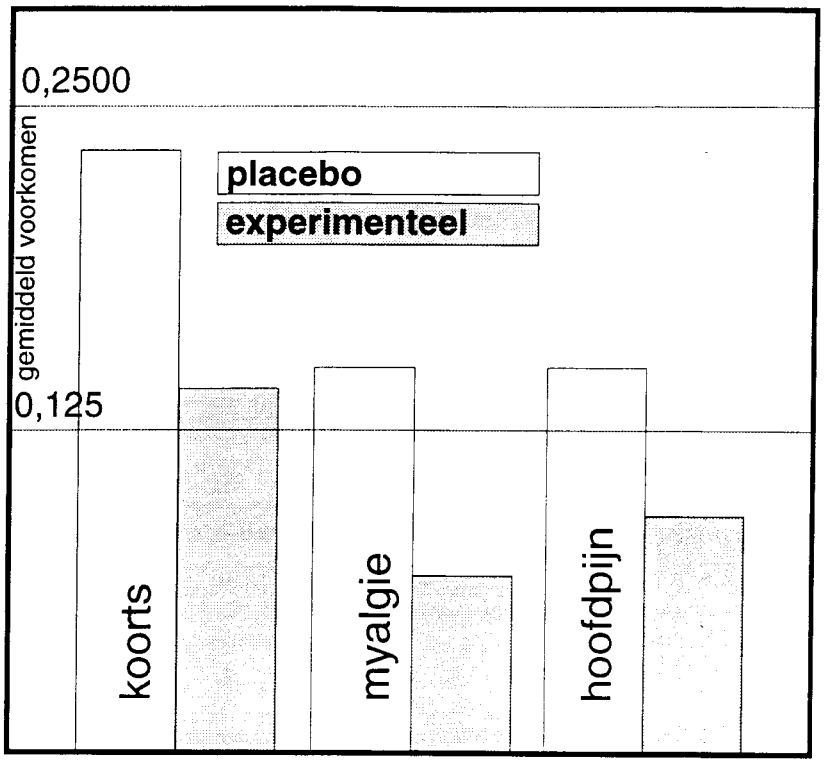
Bij de statistische analyse werd gebruik gemaakt van de volgende methoden : log-lineaire analyse, parametrische en niet-parametrische correlatie en ANOVA methoden. Enkel die personen die de volledige preventieve kuur (12 weken placebo of studiemedicatie) volgden werden in de analyse opgenomen (N=501).

Tussen de 2 studiegroepen werd een verschil (t-toets p10) vastgesteld voor wat betreft het gemiddeld aantal gerapporteerde griepsymptomen per persoon. In de experimentele groep bedroeg dit gemiddelde 1.69 (s.d.=2.32) terwijl dit 2.04 (s.d.=2.51) bedroeg in de controlegroep. Tevens werd in de experimentele groep een lagere score voor wat betreft de door de patiënt gerapporteerde last (4 punts Likertschaal: geen last, weinig last, gemiddeld last, veel last) van griepsymptomen vastgesteld in vergelijking met de controlegroep (Mann Whitney U test p05).

Bij verdere analyse blijken na preventieve behandeling met de homeopathische bereiding de verschillen manifest voor wat betreft koorts (t-toets p05), myalgieën (t-toets p01) en hoofdpijn (t-toets p08). Tabel 3 geeft het gemiddelde aantal rapporteringen weer van deze 3 symptomen in de 2 bestudeerde groepen. Grafiek 1 geeft daarvan een grafische voorstelling.

Tevens was de gerapporteerde last die men van deze 3 symptomen ondervond significant geringer (Mann-Whitney U test) in de experimentele groep in vergelijking met de placebogroep : voor koorts p05, voor myalgieën p05 en voor hoofdpijn p08. Tabel 4 geeft een overzicht van deze resultaten.

Bij verdere analyse door middel van ANOVA methoden werd geen enkele invloed van leeftijd, sexe of gewicht vastgesteld op de hierboven beschreven resultaten. Naast beoordeling door de patiënt vond ook een evaluatie door de geneesheer plaats. Met behulp van een Likertschaal van 0 (zeer slecht) tot 10 (excellent) werd een significant hogere gemiddelde score (8.07, s.d.=2.65) vastgesteld bij de experimentele groep in vergelijking tot de controlegroep (7.01, s.d.=3.10) (t-toets p001). Analyse van de spontane opmerkingen van de geneesheer bevestigt deze tendens (chi-kwadraat test p001): 21% meer 'zeer goed' vermeldingen in de experimentele groep en 123 % meer 'geen effect' vermeldingen in de controlegroep. Ook hier werden geen enkele invloed van leeftijd, sexe of gewicht vastgesteld op de resultaten.




**Figuur 1.**
*Gemiddelde gerapporteerde frequenties van drie griepsymptomen in beide groepen.*

Na zorgvuldige differentiële statistische frequentie-analyse van de gerapporteerde aandoeningen in de twee groepen tijdens de eerste 3 weken van preventieve inname werd geen enkele vorm van homeopathische agravatie vastgesteld.

## Discussie

Na de preventieve inname gedurende 12 weken van een homeopathische bereiding in 200 K van micro-organismen (Labo Vanda) blijkt de experimentele groep effectief minder last te hebben van griepsymptomen, in het bijzonder koorts, myalgiën en hoofdpijn.

Dit fenomeen wordt op twee wijzen bevestigd:

- Enerzijds vermeldt de patiënt bij inname van de homeopathische bereiding gemiddeld minder griepsymptomen en rapporteert hij minder last van deze symptomen.
- Anderzijds is de subjectieve beoordeling door de arts positiever in de experimentele groep.

Voor drie specifieke griepsymptomen namelijk koorts, myalgiën en hoofdpijn werd een significant effect vastgesteld. Voor wat betreft rillingen, coryza, otitis, pneumopathieën en hoest werd geen significant verschil genoteerd tussen de beide studiegroepen. Aangezien dit eerder symptomen zijn van N.K.O.-infecties waartegen in de studiemedicatie een homeopathisch mengsel in 200 K van gedode bacteriën werd toegediend, kan de vraag

naar het nut hiervan worden gesteld. Daar nooit een gesimplifiëerde versie van de studiemedicatie, enkel bestaand uit een homeopathische verdunning van polyinfluenzinum, op een analoge wijze werd getest, kan met enige voorzichtigheid verondersteld worden dat de verkregen preventieve bescherming het resultaat is van een synergisch effect van alle bestanddelen in het geteste preparaat.

## Literatuur


*Ferley JP et al. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes. Br. J. Clin. Pharmac. 1989; 27: 329-335.*

*Julian OA. Traité de micro-immunothérapie dynamisée, Tomes I et II. Paris, Librairie·Le François. 1977.*

*Nollevaux MA et al. Intérêt du Mucococcinum 200 K en pathologie grippale. XXVIème Semaine Homéopathique de Paris, 18 okt. 1990. Publicatie Altermedica.*

*Nollevaux MA et al. Klinische studie van Mucococcinum 200 K als preventieve behandeling van griepachtige aandoeningen : een dubbelblinde test tegenover placebo. 1991. Altermedica publicatie.*

*Rodwick JM. L'homéopathie en ORL - de la clinique à la thérapeutique. Ed. Techniced Voisin H. Matière médicale du praticien homéopathe. Paris, Ed Maloine s.a. 1976.*

*Van Damme R. Compendium Homeopathie -Homeopathische complexen ter behandeling van acute ziektesymptomen. Vanda*

*Clarke H. A Dictionary of Practical Materia Medica, Vol I,II & III. Bradford, Health Science Press. 1977.*

*Julian OA. Materia Medica of New Homeopathic Remedies. Beaconsfield UK, Beaconsfield Publishers Ltd. 1979.*

*Allen HC. Keynotes and Characteristics with Comparisons of some of the leading Remedies of the Materia Medica. New Delhi, Jain Publishing Co. 1982.*

*Vannier L, Poitier J. Précis de Matière médicale homéopathique. Paris, Doin. 1972.*

*Binet C. L'Homeopathie pratique. Paris, Editions Dangles. 1972.*

*Duprat H. Traité de Matière médicale homéopathique I & II. Baillière.*

*Pijck. Microbiologie, cursus gedoceerd aan de RUG - Faculteit van de Pharmaceutische Wetenschappen., 1986-1987.*



## Summary

The preventive treatment with a homeopathic solution in 200 K of micro-organisms to prevent the occurrence of flue-symptoms, had in this double-blind clinical trial performed in the winter of 1992-1993 (from September 1992 until April 1993) a positive effect. A significant difference was observed between placebo and the experimental group for the frequency and the statement of nuisance of flue-symptoms. The overall judgement by the investigator was more positive with respect to the participants in the experimental group.