


FORSKNING

Fri tillgång



Effekten av homeopatisk behandling: Systematisk genomgång av metaanalyser av randomiserade placebokontrollerade homeopatistudier för alla indikationer

HJ Hamre^{1,2*} , A. Glockmann¹, K. von Ammon², DS Riley^{3,4} och H. Kiene^{1,2}

Abstrakt

Bakgrund och mål Sedan 1997 har flera metaanalyser (MA) av placebokontrollerade randomiserade effektstudier av homeopati för alla indikationer (PRETHAI) publicerats med olika metoder, resultat och slutsatser.

Hittills har en formell bedömning av dessa MA inte utförts. Huvudsyftet med denna systematiska genomgång av MAs av PRETHAIs var att utvärdera effektiviteten av homeopatisk behandling.

Metoder Inklusionskriterierna var följande: MAs av PRETHAIs hos människor; alla åldrar, länder, inställningar, publikationsspråk; och MA publicerade från 1 januari 1990 till 30 april 2023. Uteslutningskriterierna var följande: systematiska översikter utan MAs; MAs begränsade till ålders- eller könsggrupper, specifika indikationer eller specifika homeopatiska behandlingar; och MA som inte bedömde effektiviteten. Vi sökte i 8 elektroniska databaser fram till 14 december 2020, med en uppdateringssökning i 6 databaser fram till 30 april 2023.

Det primära resultatet var effektskattningen för alla inkluderade försök i varje MA och efter att ha begränsat provet till försök med hög metodisk kvalitet, enligt fördefinierade kriterier. Risken för bias för varje MA bedömdes av verktyget ROBIS (Risk Of Bias In Systematic reviews). Kvaliteten på bevis bedömdes av GRADE-ramverket. Statistiska analyser utfördes för att bestämma andelen MA som visar en signifikant positiv effekt av homeopati jämfört med ingen signifikant skillnad.

Resultat Sex MA inkluderades, som täckte individualiserad homeopati (I-HOM, n=2), icke-individualiserad homeopati (NI-HOM, n=1) och alla homeopatityper (ALL-HOM=I-HOM+NI-HOM, n =3). MAs omfattade mellan 16 och 110 försök, och de inkluderade försöken publicerades 1943–2014. Medianprovstorleken för försöket varierade från 45 till 97 patienter. Risken för bias (låg/otydlig/hög) bedömdes som låg för tre MA och hög för tre MA.

Effektuppskattningar för alla försök i varje MA visade en signifikant positiv effekt av homeopati jämfört med placebo (5 av 5 MA, inga data i 1 MA). Känslighetsanalyser med probv begränsning till högkvalitativa prövningar fanns tillgängliga från 4 MA; effekten förblev signifikant i 3 av MA (2 MA bedömde ALL-HOM, 1 MA bedömde I-HOM) och var inte längre signifikant i 1 MA (som bedömde NI-HOM).

*Korrespondens:

HJ Hamre

harald.hamre@ifaemm.de

Fullständig lista med författareinformation finns i slutet av artikeln



© The Author(s) 2023. **Open Access** Denna artikel är licensierad under en Creative Commons Attribution 4.0 International License, som tillåter användning, delning, anpassning, distribution och reproduktion i vilket medium eller format som helst, så länge du ger lämplig kredit till originalet författare(r) och källan, tillhandahåller en länk till Creative Commons-licensen och anger om ändringar har gjorts. Bilderna eller annat material från tredje part i denna artikel ingår i artikelns Creative Commons-licens, om inte annat anges i en kreditgräns till materialet. Om material inte ingår i artikelns Creative Commons-licens och din avsedda användning inte är tillåten enligt lagstadgade regler eller överskrider den tillåtna användningen, måste du få tillstånd direkt från upphovsrättsinnehavaren. För att se en kopia av denna licens, besök <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Avstående från Creative Commons Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) gäller de uppgifter som görs tillgängliga i denna artikel, om inte annat anges i en kreditgräns till uppgifterna.

Diskussion Kvaliteten på bevis för positiva effekter av homeopati utöver placebo (hög/måttlig/låg/mycket låg) var hög för I-HOM och måttlig för ALL-HOM och NI-HOM. Det fanns inget stöd för den alternativa hypotesen om ingen resultatskillnad mellan homeopati och placebo.

De tillgängliga MAs av PRETHAIs avslöjar signifikanta positiva effekter av homeopati utöver placebo. Detta är i enlighet med laboratorieexperiment som visar delvis replikerbara effekter av homeopatiskt potentiserade preparat i fysikalisk-kemiska, in vitro, växtbaserade och djurbaserade testsystem.

Systematisk recensionsregistrering PROSPERO CRD42020209661. Protokollet för denna SR färdigställdes och lämnades in den 25 november 2020 och registrerades den 26 december 2020.

Bakgrund och motivering

Homeopati är ett terapysystem som används i stor utsträckning i Europa, Indien och andra länder [1]. Huvuddragen i homeopati inkluderar läkemedelsprovningar (observation av symtom hos friska personer som exponeras för substanser av mineraliskt, botaniskt eller zoologiskt ursprung), likhetsprincip (likhet mellan symtommonster i läkemedelsprovningar och de symtom som ska behandlas med samma substans) och potentisering (successiv utspädning av det homeopatiska ämnet, där varje spädningsskritt involverar upprepade skakning av vätskor eller malning av fasta ämnen till laktos) [2].

De kliniska effekterna av homeopatisk behandling har undersökts i flera hundra randomiserade kontrollerade studier [3] och i systematiska översikter (SR).

Bland SR:erna kan två kontrasterande tillvägagångssätt urskiljas.

Ett tillvägagångssätt är att fokusera på en specifik indikation (t.ex. depression [4], akuta luftvägsinfektioner hos barn [5]) samtidigt som det ofta inkluderar öppna provningar och observationsstudier. I detta tillvägagångssätt grupperas datasynthesen efter design, vilket ger information om homeopati i patientvården.

Det motsatta tillvägagångssättet är att inkludera alla indikationer samtidigt som man begränsar studiedesignen till placebokontrollerade provningar och aggregerar resultat i en MA, vilket ger information om de specifika effekterna av homeopati utöver de av placebo. En viktig anledning till att använda detta tillvägagångssätt har varit påståendet att "homeopati bryter mot naturliga lagar och därför måste varje effekt vara en placeboeffekt" [6].

Sedan 1997 har minst sex MA med placebokontrollerade homeopati studier för alla tillstånd publicerats [6–11]. Dessa MAs har skiljt sig åt i sina metoder för inkludering av försök, datasyntes och bedömning av risk för bias; dessutom har deras resultat och slutsatser varit inkonsekventa. Under denna period har det skett betydande framsteg i metodik och kvalitetsstandarder för MA och andra SRs [12–15], inklusive SRs av SRs (även kallade översikter eller paraplyreviews) [16–18]. Såvitt vi vet, en formell SR av

MAs av randomiserade placebokontrollerade homeopatiska provningar för något tillstånd har inte utförts.

Häri rapporterar vi en sådan SR.

Mål Forskningsfrågor

1. Har homeopatisk behandling positiva effekter utöver placebo i MA i randomiserade placebokontrollerade studier för något tillstånd?
2. Stödjer resultaten från dessa förvaltningsmyndigheter uppfattningen om en gemensam effekt – eller frånvaro därav – för olika typer av homeopatisk behandling (t.ex. individualiserad, klinisk eller komplex homeopati) och över olika typer av indikationer (t.ex. akuta, kroniska) ?

Metoder

Behörighetskriterier för metaanalyser (MA)

Behörighetskriterierna presenteras i tabell 1.

Informationskällor och sökstrategi Databaser

Vi sökte i åtta onlinedatabaser, inklusive fyra databaser som till stor del eller helt var begränsade till SR (A–D), två generiska databaser (E–F) och två databaser fokuserade på komplementära eller alternativa terapier (G–H) (tabell 2).

Dessutom söktes en privat databas (författare HJH).

Andra källor

En lista över inkluderade MA skickades till experter på området för att identifiera eventuella saknade behöriga MA eller ytterligare analyser av de inkluderade MA.

Valprocess

Undersökning

Två granskare (HJH, AG) sökte oberoende av onlinelitteratordatabaserna och granskade titlarna och sammanfattningarna för att identifiera potentiellt kvalificerade MA. Granskarna jämförde sina screeningsresultat och avvikelser löstes genom diskussion (HJH, AG).

Tabell 1 Behörighetskriterier för metaanalyser

Funktion	Omfatta	Utesluta
Design	MA av randomiserade kontrollerade studier, inklusive sekundära analyser av dessa	Berättande recensioner; systematiska översikter utan kvantitativ syntes av uppskattningar av behandlingseffekter, MA inte baserad på randomiserade kontrollerade studier
Patienter och inställningar	Människor, ingen åldersbegränsning, vilket land som helst, vilken miljö som helst	Veterinärförsök, MA begränsad till specifika ålders- eller könsggrupper
Indikationer	MA som täcker alla indikationer, sjukdomar eller symptom	MA begränsad till specifika indikationer, indikationsgrupper eller kliniska domäner
Interventioner	Homeopati, definierad som: a) Förebyggande eller behandling med homeopatiska läkemedelsa, dvs produkter tillverkade enligt en metod som beskrivs i en homeopatisk farmakopé (obligatorisk) b) Homeopatisk behandling (valfritt) [19]	Varje annan ny intervention (men fortsättning av pågående terapi leder inte till uteslutning) Homeopatiska fall utan användning av homeopatiska läkemedel MA begränsat till specifika homeopatiska produkter eller produktgrupper
Komparatorer	Placebo	MA inkluderar inte placebokontrollerade prövningar
Resultat	MA av terapeutisk nytta, mätt med alla kliniskt relevanta resultat	MA som inte inkluderar terapeutiska fördelar (t.ex. endast användning eller säkerhet)
Tidsram för rapport MA-publikationer från 1 januari 1990 till 30 april 2023	Rapportspråk Alla språk	MA-publikationer efter 30 april 2023
Publicering, allmänna aspekter	Alla tre kriterierna (a–c) måste vara uppfyllda: a) skrivna och daterade rapporter med identifierbara författare b) som är eller har varit allmän egendom ELLER har skickats till tredje part c) med presentation av metoder och resultat i tillräcklig detalj, vilket möjliggör bedömning av forskningsfrågorna på ett meningsfullt sätt	
Publiceringsämne	1. Protokoll för en MA 2. Primär publicering av en MA 3. Ytterligare analyser: alla kriterier (a–c) måste vara uppfyllda a) som avser en MA som ingår i denna systematiska översikt b) presentera resultat som inte ingår i den primära MA-publikationen c) att bidra till bedömningen av forskningsfrågorna på ett meningsfullt sätt	

MA metaanalys

^a Läkemedel: ibland används termerna "läkemedel" eller "läkemedel".

Tabell 2 Onlinedatabaser och sökstrategier

Databas, URL	Sökstrategi
A. Cochrane Database of Systematic Reviews https://www.cochranelibrary.com/cdsr/about-cdsr	MeSH BESKRIVNING Homeopati EXPLODERA ALLA TRÅD
B. Databas med sammanfattningar av recensioner av effekter (DARE) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	MeSH BESKRIVNING Homeopati EXPLODERA ALLA TRÅD
C. International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/	MeSH BESKRIVNING Homeopati EXPLODERA ALLA TRÅD
D. Joanna Briggs Institute (JBI) Systematic Review Register https://joannabriggs.org/systematic-review-register	homeopati ELLER homeopati ELLER Homöopati ELLER homeopati ELLER homeopatisk ELLER homöopatisk
E. PubMed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	("metaanalys"[Publicationstyp] ELLER "systematisk granskning"[Publicationstyp]) OCH "homeopati"[MeSH-villkor] OCH "människor"[MeSH-villkor])
F. Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) https://lilacs.bvsalud.org/en/	Tillämpade filter (Huvudämne: Homeopati; Typ av studie: Systematiska översikter)
G. Allied and Complementary Medicine Database (AMED) https://health.ebsco.com/products/amed-the-allied-and-complementary-medicine-database/complementary-alternative-medicine	(homeopati ELLER homeopati) OCH TI (metaanalys ELLER recension ELLER placebokontrollerad) INTE (veterinär ELLER djur) OCH Filter: "Akademiskt tidskrifter"
H. CAMbase http://cambase.dmz.uni-wh.de/CiXbase/camdb/	Nyckelord (Homeopati ELLER homeopatisk ELLER homeopati ELLER homeopatisk) AND (systematisk granskning ELLER metaanalys)

Behörighet

För de potentiellt kvalificerade MA-posterna erhöles fulltextrapporter. Två granskare (HJH, AG) läste oberoende av varandra de fullständiga texterna och bedömde deras behörighet i enlighet med behörighetskriterierna (tabell 1). Granskarna jämförde sina behörighetsbedömningar och avvikelser löstes genom diskussion (HJH, AG).

Datinsamlingsprocess

Två granskare extraherade oberoende data från fulltextrapporterna till Excel-filer (HJH + [GSK, HK eller AG]) med hjälp av ett pilotdataextraktionsformulär. Granskaren AG jämförde de två uppsättningarna av extraherade data. Avvikelse löstes genom diskussion (HJH + [GSK, HK eller AG]).

Vi extraherade och sammanfattade data på försöksnivå från tabeller över MAs men inspekterade inte originalförsökspublikationer (med ett undantag, jfr ytterligare fil 2, avsnitt 2.3.1). Indikationer/diagnoser i individuella försök kodades enligt International Classification of Diseases, 10:e upplagan (ICD-10). Om mer än en diagnos var listad kodades den först listade diagnosen. Om två försök eller försöksjämförelser analyserades separat i en MA och analyserades tillsammans i en annan MA, räknades de som 3 försök respektive jämförelsejämförelser. Om mer än en prövningsrapport för samma prövning var listad, extraherades endast en prövningsrapport.

Dataobjekt

Alla utfall i följande underavsnitt hänvisar till den kombinerade effektuppskattningen med ett mått på precision för det primära kliniska utfallet som rapporterats i varje MA (hädanefter "effektuppskattning").

Primärt resultat

Effektuppskattningar för.

1. Alla inkluderade försök i varje MA.
2. En analys med försöksprovet begränsat till "försök av hög kvalitet" enligt följande kriterier, som alla måste uppfyllas:

- prövningar av högre metodisk kvalitet (eller lägre risk för bias), som anges och definieras av författarna till MA
- baserat på en bedömning av minst tre specificerade komponenter av metodisk kvalitet (t.ex. döljande av tilldelningssekvens, blindning av resultatbedömare)
- högst en enda högkvalitetskategori definierad för respektive MA

Känslighetsanalyser

Effektuppskattningar i känslighetsanalyser, beräknade efter begränsning av provet baserat på den metodologiska kvaliteten (risk för bias) hos individuella försök, enligt bedömning av:

- individuella kvalitetskomponenter (risk för bias) såsom döljande av allokeringssekvens, dubbelblindning [blindning av deltagare, studiepersonal och resultatbedömare], risk för bias i resultatrapportering, peer-reviewed studiepublikation
- kriteriet "försök av hög kvalitet" (som i punkt 2 ovan) + en eller flera ytterligare kvalitetskomponenter
- annan kombination av kvalitetskomponenter, grupperade efter totalt antal komponenter i respektive analys: 2–4 eller 5
- kumulativa MAs med stegvis borttagning av försök genom risk-of-bias-värderingar, konceptualiserade i hierarkisk ordning av författarna till respektive MA (t.ex. stigande siffror i en numerisk skala eller "dålig", "fair", "bra")

Kompletterande analyser som tar upp metabias

Effektuppskattningar i kompletterande analyser baserade på antagen risk för bias över försök (meta-bias):

- Statistisk justering för eventuell publiceringsbias/liten studiebias
- Känslighetsanalyser, med begränsningar av inkluderade prover, baserat på provets storlek
- Analyser som tar itu med möjlig resultatrapportering

Kombinerade analyser

Effektuppskattningar i analyser som kombinerar funktioner i avsnitten "[Känslighetsanalyser](#)" och "[Kompletterande analyser som tar upp metabias](#)" ovan.

Undergruppsanalyser

När det gäller forskningsfråga 2 undersöktes fem typer av försöksundergrupper i respektive MA (A.1–5).

Undergruppsanalyserna hade fyra typer av resultat (B.1–4), och de grupperades efter tidpunkten för analysen (C.1–2):

A. Undergruppstyper

1 Homeopatityp (beskrivningar från Linde 1997 [6]; ytterligare beskrivningar i Suppl. Tabell 10)

en individualiserad eller klassisk homeopathy (I-HOM) (singlehomeopatisk läkemedel vald, baserat på den totala symtombilden hos en patient)

b, klinisk homeopati (ett eller flera enstaka läkemedel som administreras för vanliga kliniska situationer eller konventionella diagnoser)

c, komplex homeopati (flera läkemedel blandade i en standardformel för att täcka en persons symtom och diagnoser)

d, isopati (serieskadade utspädningar gjorda av det orsakande medlet i ett infektiöst eller toxikologiskt tillstånd)

e, icke-individualiserad homeopati (NI-HOM)=b+c+d

2 Homoeopatiskt potensområde: lågt (<C1 eller <D24)/högt (γC12 eller γD24)

3 Åldersgrupper: barn, vuxna, äldre (enligt definitioner i MA)

4 Indikation: akut eller kronisk (enligt definitioner i MA)

5 Typ av utfall från rättegången

a en binär

b kontinuerlig eller rangordnad

B. Analysresultat

1 Tester för interaktioner mellan undergrupper

2 Effekttuppskattningar i undergrupper

3 Statistisk homogenitet/heterogenitet

4 Trattsymmetri/asymmetri och relaterade statistiska tester

C. Tidpunkt för undergruppsanalys

1 Förspecificerad (specificerad i förpublicerat protokoll

ELLER uttryckligen anges vara förspecificerad)

2 Post hoc ELLER ingen information

Andra variabler

Andra variabler som samlats in från MAs listas i Suppl. Bord 1.

Bedömning av risk för bias i de inkluderade MA

Risken för bias/metodologisk kvalitet hos MA bedömdes med hjälp av ROBIS-verktyget (Risk of Bias in System-atic Reviews) [13], kompletterat med punkterna 7, 10 och 16 från AMSTAR-2-verktyget (A MeaSurement Tool to

Bedöm systematiska recensioner) [14], som inte behandlas

i ROBIS. Bedömningar utfördes oberoende av två granskare (HJH, GSK); diskrepanser löstes genom diskussion mellan granskarna.

Resultatet av dessa bedömningar var den sammansatta samlingen av rapporter, bestående av.

1-protokoll för MA, om tillgängligt

2 primär publicering av respektive MA

3 ytterligare analyser av MA, om författarna inkluderar första författare eller sista författare eller motsvarande författare för punkt 2.

Effektåtgärder

Effekttuppskattningar av varje MA (jfr avsnittet 'Utfall' ovan)

rapporterades med det mått som rapporterades i MA (t.ex. oddskvot [OR], standardiserad medelskillnad [SMD]). Standardiserade medelskillnader för homeopati jämfört med placebo rapporterades med punktskattningar >0, vilket indikerar en fördel med homeopati.

Syntesmetoder

Effekttuppskattningar sammanfattades i tabellformat och klassificerades enligt följande:

1 "Betydande, positiv effekt av homeopati utöver placebo":

Effekttuppskattning som gynnar homeopatigruppen med 95 % konfidensintervall som inte passerar gränsen mellan "gynna homeopati" och "gynna placebo", som definieras i respektive metaanalys ELLER (om 95 % konfidensintervall ej rapporterat) p-värde<0,05

2 'Ingen signifikant skillnad mellan homeopati och placebo':

Konfidensintervallet på 95 % för effekttuppskattningen korsar gränsen mellan att "gynna homeopati" och "gynna placebo", enligt definitionen i respektive metaanalys ELLER (om 95 % konfidensintervall inte rapporterat) p-värde ≥0,05

3 'Betydande, negativ effekt av homeopati utöver placebo':

samma som 1, förutom att effektskattningen gynnar placebogruppen

Om både fasta effekter och slumpmässiga effekter modeller hade använts för samma analys, användes resultaten från modeller för slumpmässiga effekter för datasyntesen häri.

Metabiasbedömning

Se avsnitten "[Kompletterande analyser som tar upp metabias](#)" och "[Kombinerade analyser](#)" ovan.

Förtroende för kumulativ bedömning av bevis/säkerhet

Förtroendet för kumulativ evidens för de två forskningsfrågorna (Sektionen [Forskningsfrågor](#)) bedömdes.

- För fråga 1 användes det konceptuella ramverket för Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-gruppen [20], med fokus på sex frågor: risk för partiskhet i individuella försök [21], inkonsekvens/heterogenitet [22], risk för publikationsbias/liten studiebias [23], oprecision [24], indirekthet [25] och tillfällen för att betygsätta beviskvaliteten [26].
- För fråga 2 användes resultat från undergrupps- och heterogenitetsanalyser [22].

Resultat

Identifiering, screening och inkludering av metaanalyser

Från de åtta onlinedatabaserna identifierade vi 293 litteraturregister över potentiellt kvalificerade metaanalyser (sökningen slutfördes den 14 december 2020). Efter borttagandet av 82 dubletter screenades 211 poster, varav 191 exkluderades och 20 bedömdes ytterligare för behörighet.

Dessutom gav sökningar i databasen för granskare HH (20 jan. 2021+tillägg av Gartlehner 2022 den 04 juli 2022, jfr avsnittet "Ytterligare data: Gartlehner 2022") och brev till experter (skickade 10 feb. 2021) totalt av 9 icke-duplicerade poster som också bedömdes för kvalificering. Tuss, 29 fulltextrapporter bedömdes för behörighet, varav 13 exkluderades. Tus, 16 rapporter om

6 olika MA inkluderades (PRISMA 2020 [27] flödesdiagram, jfr Fig. 1).

Senast den 30 april 2023 hade en period på 30 månader gått efter utgången av rapporttidsramen enligt de ursprungliga behörighetskriterierna (rapporter publicerade fram till den 31 oktober 2020). Vi gjorde därför en uppdaterad sökning av rapporter publicerade under perioden 1 november 2020 till 30 april 2023. Vi sökte i databaserna A–C, E, G–H (tabell 2; D var inte längre tillgänglig, och F utelämnades för budget skäl, efter att inte ha gett några icke-duplicerade poster i den primära sökningen) och databasen för granskare HJH. Den uppdaterade sökningen gav 13 poster, varav 11 exkluderades och 2 bedömdes för behörighet. Av dessa hade 1 rapport redan inkluderats den 4 juli 2022 (Gartlehner 2022 jfr.

Avsnittet "Ytterligare data: Gartlehner 2022") och 1 exkluderades (PRISMA 2020 flödesdiagram för uppdateringen i ytterligare fil 4).

En lista över de 14 uteslutna publikationerna (ursprunglig sökning: n=13, uppdatering n=1) med skäl för uteslutningar presenteras i Suppl. Tabell 2.

De 16 rapporterna bestod av 6 primära publikationer av en [6–8, 10, 11] eller två [9] MA, 2 publicerade MA-protokoll [28, 29], 7 publikationer av ytterligare analyser [3, 30–34] och 1 felkorrigering [35] (tabell 3).

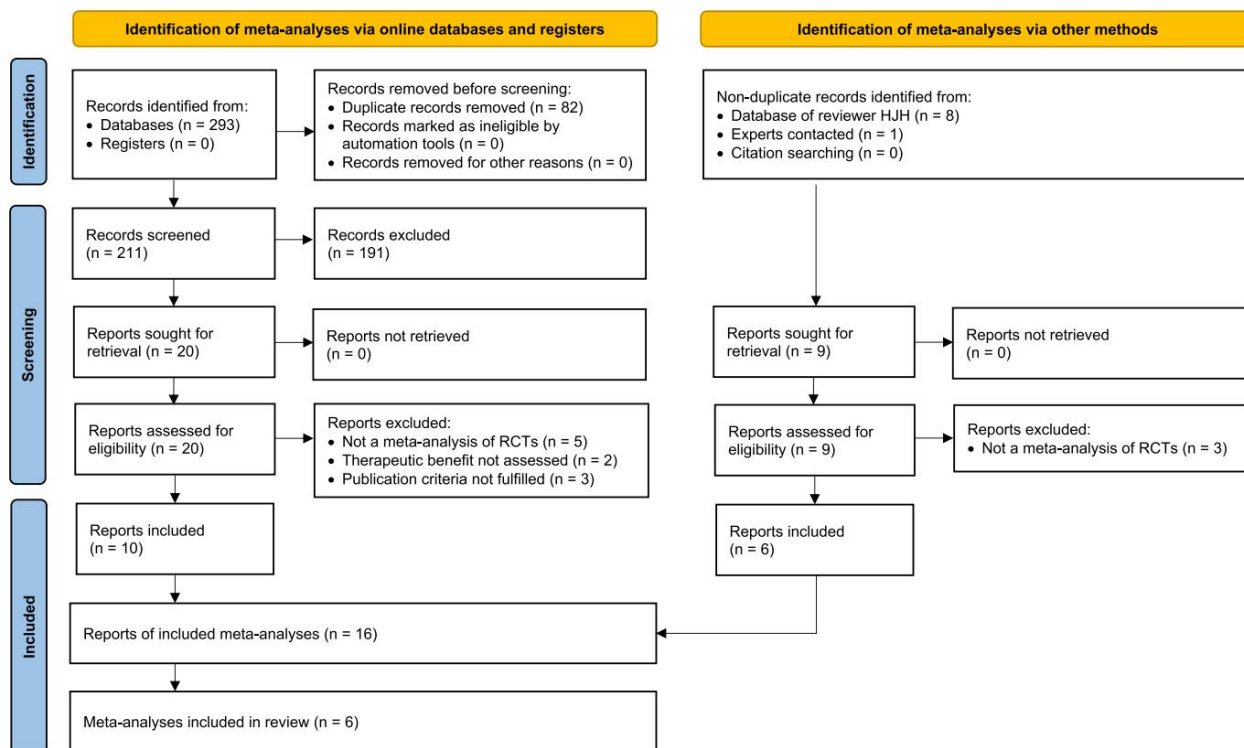


Fig. 1 PRISMA 2020 flödesdiagram för ny systematisk granskning som inkluderade sökningar i databaser, register och andra källor

Beskrivning av metaanalyser

Kronologisk översikt

De sex MA:erna publicerades under perioden 1997–2017. De två första (Linde 1997 [6] och 1998 [7]) och de två senaste (Mathie 2014 [10] och 2017 [11]) MA var MA 'par', dvs de genomfördes och publicerades av samma första författare med överlappande medförfattarskap. De andra två MA (Cucherat 2000 [8], Shang 2005 [9]) publicerades av olika författargrupper.

Te MA utförd av Linde (1997) [6] var den första MA av placebokontrollerade homeopatistudier för alla tillstånd över hela världen. Den primära publiceringen följdes av en detaljerad bedömning av sambandet mellan studiekvalitet (risk för bias) och effektskattningar (Linde 1999) [30]. Te MA utförd av Linde (1998) [7] var en uppdaterad undergruppsanalys av Linde (1997) [6], begränsad till I-HOM.

Masterexamen utförd av Cucherat (2000) [8] härrörde från en homeopati rapport som utarbetats för Europaparlamentet av Homoeopathic Medicine Research Group (Boissel 1996) [31]. Jämfört med Boissel-rapporten hade MA som genomfördes av Cucherat [8] ändringar i vissa analyser. Vi ansåg att denna MA var det definitiva arbetet, men vi konsulterade också Boissel-rapporten som en ytterligare informationskälla om MA:s metoder och uppförande.

Den MA som utfördes av Shang [9] utformades som en prospektiv jämförelse av två MA av placebokontrollerade studier: en MA av vilken typ av homeopatisk behandling som helst för alla sjukdomar och en MA med matchade studier på konventionell behandling. Enligt protokollet för den nuvarande SR [37] var resultaten av den senare MA utanför ramen för denna SR. Men författarna till MA utförd av Shang [9] använde resultaten av MA om konventionell behandling för att dra slutsatser om homeopati MA-resultat. Vi inkluderade därför jämförande data om de två MA:erna (presenteras i Ytterligare fle 2).

Masterstudierna utförda av Mathie (2014, 2017) [10, 11] var en del av ett omfattande MA-program (Mathie 2013) [3], som täckte placebokontrollerade studier av

individualiserad [10] respektive icke-individualiserad [11] homeopati.

Metoder för metaanalyser

Forskningsmål eller hypotes

Det huvudsakliga forskningsmålet gällde effektiviteten av homeopatiska produkter kontra placebo i alla sex MA:er: allmänt angivet [7, 8] eller i termer av resultatskillnad mellan homeopati och placebo [6, 10, 11] (fulltextutdrag i Suppl Tabell 3). I MA som utfördes av Shang [9] specificerades forskningshypotesen ytterligare: "Vi antog att effekterna som observerades i placebokontrollerade prövningar av homeopati kunde förklaras av en kombination av metodologiska brister och partisk rapportering" (Diskussion, s. 730).

Urvalskriterier

Design, publikationstyper I alla sex MA inkluderades randomiserade parallella studier, medan crossover-studier exkluderades från fyra MA [6, 9–11], inkluderade i MA som utfördes av Linde (1998) [7] och som inte nämns i MA utförd av Cucherat [8]. Fyra MA hade inga begränsningar vad gäller publiceringsformat, medan två (Mathie 2014 och 2017) [10, 11] var begränsade till referentgranskade tidskriftsartiklar på minst 500 ord (Suppl. Tabell 4).

Patienter och indikationer Restriktion till sjukdomsgrupper som sådan tillämpades inte i någon MA (Suppl. Tabell 5). Noterbart, i MA utförd av Shang [9] jämfördes homeopatiska prövningar med placebokontrollerade prövningar av interventioner som används inom konventionell medicin, matchade för indikation. För 94,0 % (n=110/117) av i övrigt berättigade homeopatiprövningar kunde en prövning av konventionell medicin för respektive indikation hittas, medan 7 omatchbara homeopatiprövningar uteslöts.

Interventioner, komparatorer I MAs utförda av Mathie (2014 och 2017) [10, 11] var de homeopatiska interventionstyperna begränsade enligt följande: radioniskt framställda läkemedel, antroposofisk medicin,

Tabell 3 Översikt över ingående metaanalyser och publikationer

Primär publikation	Protokoll	Ytterligare analyser	Felkorrigering
Linde (1997) [6]		Linde (1999) [30]; Sterne (2001) [36]	Linde (1997)-Rättelse [35]
Linde (1998) [7]			
Cucherat (2000) [8]		Boissel (1996) [31]	
Shang (2005) [9]		Lüdtke (2008) [32]; Rutten (2008) [33]	
Mathie (2014) [10]	Mathie (2014)-Protokoll [28]	Mathie (2013) [3]	
Mathie (2017) [11]	Mathie (2017)-Protokoll [29]	Mathie (2013) [3]; Gartlehner (2022) [34]	

Tabell 4 Kvaliteten på försöksdatahanteringen

Artikel	Svarkategorier	Linde 1997 [6]	Linde 1998 [7]	Cucherat 2000 [8]	Shang 2005 [9]	Mathie 2014 [10]	Mathie 2017 [11]
Visning av titlar och abstracts	1: en person	2-IN	3	1	3	3	3
Bedömning av fulltext för inkludering	2-CH och 2-IN: se nedan	2-IN	1	2-CH	3	3	3
Dataextraktion	3: Oklart	2-IN	1	2-IN	2-IN	2-IN	2-IN
Bedömning av studiekvalitet/risk för bias		2-IN	1	3	3	2-IN	2-IN
Lista över uteslutna försök?	0: Nej, 1: Ja	0	0	0	lb	1	1
Angivna skäl för uteslutningar av försök? 0: Nej, 1: Ja		1	0	1	lb	1	1

^a 2-CH: A utför+B kontrollerar delar av A:s resultat. 2-IN: två personer oberoende

^b Lista publicerad på webbplatsen för institutionen för senior författare 4 månader efter publicering

homotoxicologi och homeopati i kombination med andra (kompletterande eller konventionella) behandlingar exkluderades (Suppl. Tabell 6).

Övrigt I metaanalysen utförd av Cucherat [8] inkluderades "endast försök med ett klart definierat primärt resultat" (Suppl. Tabell 7).

Litteratursökning och inkludering, dataextraktion och analys

För alla sex MA, konsulterades tidigare publicerade MA eller SR [38]. Mellan 4 [6] och 19 [9] onlinedatabaser undersöktes. För alla MA kontaktades experter på området för information om ytterligare försök; manuella sökningar av referenslistor användes i fem MA men inte i MA som utfördes av Linde (1998) [7], vilket till stor del var en uppdatering av deras tidigare MA från 1997 (Suppl. Tabell 8). Granskning av titlar och sammanfattningar utfördes oberoende av två granskare i MA utförd av Linde (1997) [6] och av en granskare i MA utförd av Cucherat [8]. Screeningmetoden rapporterades inte i de fyra andra MA. Fulltextbedömningar utfördes oberoende av två personer i MA utförd av Linde (1997) [6]; av en person och delvis kontrollerad av en annan person i MA som utförs av Cucherat [8]; och av en person i MA utförd av Linde (1998) [7]. Helttextbedömningsmetoden rapporterades inte i tre MA.

Dataextraktion utfördes oberoende av två personer i fem MA och av en person i MA utförd av Linde (1998 [7]).

Bedömningar av risk för bias utfördes oberoende av två personer i tre MA [6, 10, 11] och av en person i MA utförd av Linde (1998 [7]). Antalet personer som utförde risken för biasbedömning rapporterades inte i två MA. Listor över uteslutna försök fanns tillgängliga i tre MA [9-11]. Skälen för uteslutning av försök angavs i alla MA förutom den som utfördes av Linde (1998) [7] (tabell 4).

Alla sex MA använde ett kliniskt huvudresultat för varje prövning eller jämförelse. För MA utförd av

Cucherat [8], detta var det primära resultatet som rapporterades i försöken (jfr avsnittet "Kvalificeringskriterier", ovan); för övriga MA användes en fördefinierad hierarkisk lista över kriterier för extraktion av huvudresultatet (Suppl. Tabell 9).

Protokoll

För två MA (Mathie 2014 och 2017) [10, 11] fanns ett förpublicerat protokoll; för två MA (Linde 1997. Cucherat [6, 8]) hänvisades till ett protokoll i publikationen; och för två MA (Linde 1998, Shang 2005 [7, 9]) nämndes inte ett protokoll i publikationen, medan ett enda designkriterium (out-come-extraktion i båda fallen) uttryckligen angavs som fördefinierat.

Risk för biasbedömning, heterogenitet, meta-bias

Högkvalitativa prövningar Högkvalitativa prövningar enligt våra kriterier (jfr avsnitt 'Dataposter' / 'Primärt resultat' ovan) utfördes i fyra MA [6, 9–11].

Kriterierna för högkvalitativa prövningar beskrevs som fördefinierade (Linde 1997) [6] eller helt (Mathie 2017) [11] eller delvis (Mathie 2014) [10] definierade i ett förpublicerat protokoll. En MA nämnde inte denna aspekt (Shang [9]). Kriterierna för högkvalitativa försök var följande:

Te MA utförd av Linde (1997) [6] använde en kombination av två partiturbaserade instrument:

- Jadad-poäng [39] (intervall 0–5 poäng, därav 0, 1 eller 2 poäng vardera för objekt nr 1 och 3 och 0–1 poäng för punkt 11 i tabell 5): 3 poäng

OCH

- Intern validitetsskala [30] (intervall 0–7 poäng, därav 0, 0,5 eller 1 poäng vardera för punkterna 1–2, 4–7 och 11 i Tabell 5): 5 poäng

Tabell 5 Kriterier för högkvalitativa försök

Namn på kvalitetsinstrument	Linde (1997) [6]		Shang (2005) [9]		Mathie 2014 [10] och 2017 [11]	
	Jadad poäng	Intern Validitetsskala	[Inte angivet]	Cochrane risk-of-bias bedömningsverktyg (RoB 1)		
Kvalitetskomponenter* (1: använd; 0: ej använd)						
1. Generering av allokeringssekvens adekvat	1	1	1	1		
Allokeringsdöljande adekvat	0	1	1	1		
2. Dubbelblindande adekvat	1	0	1	0		
3. ...Blindning av patienter	0	1	0	1a		
4. Blindning av utvärderare	0	1	0	1		
5. Baslinjämförbarhet adekvat	0	1	0	0		
6. Ingen selektionsbias efter randomisering	0	1	0	0		
7. 8. Fullständighet av resultatdata	0	0	0	1		
9. Bortfall/uttag beskrivs	1	0	0	0		
10. Intention-to-treat-analys	0	0	1 eller 0	0		
11. Statistisk analys tillräcklig	0	1	0	0		
12. Ingen selektiv resultatrapportering	0	0	0	1		
13. Inga andra källor till partiskhet	0	0	0	1		
N olika kvalitetskomponenter		0 8b	3 eller 4	7		

^a Mathie (2014 och 2017): Blindning av deltagare och studiepersonal

^b N kvalitetskomponenter i Jadad-poäng + intern validitetsskala, exklusive komponent nr. 3 i Jadad, vilket är överflödigt med nr. 4 och 5 i Intern validitetsskala

De instrument som användes i följande MA bestod av uppsättningar av obligatoriska kriterier, som alla skulle uppfyllas.

De MAs utförda av Mathie (2014 och 2017) [10, 11] använde Cochrane risk-of-bias-verktyget (RoB, version 2011) [40]: låg risk för bias för punkterna 1–2 och 4–5 i Tabell 5, låg risk för två av de tre punkterna 8 och 12–13 och låg eller osäker risk för en av de fyra senare punkterna.

I MA utförd av Shang [9] beskrevs antalet använda kvalitetskomponenter på olika sätt som 3 eller 4, vilket motsvarar uppfyllandet av punkterna (1–3) eller (1–3+10) i tabell 5. Lütke [32] tolkade Shang [9] som att ha använt 3 komponenter (Suppl. Tabell 29). Detaljer för support av antingen 3 eller 4 komponenter presenteras i Suppl. Tabell 11.

Kvalitetskriterierna baserades på 8 [6], 7 [10, 11] och antingen 3 eller 4 kvalitetskomponenter [9] (tabell 5).

Risk för bias (metodologisk kvalitet) annars

Det totala antalet metodologiska kvalitetskomponenter som bedömts i varje MA (inklusive komponenter av högkvalitetskriterier såväl som andra komponenter) varierade från 3 [8] till 10 [6, 7], detaljer i Suppl. Tabell 12. Samband mellan kvalitetskomponenter och resultat analyserades med hypotesprövning i fyra

MA (inte i MA utförd av Linde (1998) [7] och Cucherat [8]).

Kumulativ MA med stegvis borttagning av försök i enlighet med ökande kvalitetskategorier utfördes i fyra MA med intervallskalade [7, 10, 11] eller rangordnade [8] kategorier. Av de två andra MA hade en [7] resultatanalys i 4 rankade kvalitetsundergrupper istället för kumulativ MA.

Statistisk heterogenitetstestning utfördes i fyra MA (inte i MA som utfördes av Linde (1998) [7] och Cucherat [8]); alla utom en MA [7] inkluderade en bedömning av publikationsbias/liten studiebias (Suppl. Tabell 14). Potentiella intressekonflikter angavs och förklarades för minst en författare i två MA (Mathie 2014 och 2017) [10, 11]; ett uttalande om att någon författare inte har några intressekonflikter inkluderades i en MA (Shang) [9], medan denna fråga inte togs upp i de tre andra MA.

Testegenskaper

Antal prövningar, prövningsjämförelser och prövningsrapporter

För varje MA bedömdes mellan 150 och 359 fulltextposter för behörighet (data tillgängliga för fyra MA) och mellan 16 och 119 försök var berättigade till SR, inklusive 16–110 försök med extraherbara data för MA. Sammanlagt ingick 182 olika prövningar (eller i vissa fall prövningsjämförelser) rapporterade i 165 olika publikationer eller andra prövningsrapporter i de 6 MA. Av dessa inkluderades n=88 försök i 1 MA, 65 försök i 2 MA, 24 försök i 3

MA och 5 försök i 4 MA, med totalt 310 försök eller försöksjämförelser (Suppl. Tabell 15). Alla följande beskrivningar hänvisar till dessa 310 försök.

Tillgång till beskrivande data

Sammanfattande beskrivande data om 12 olika prövningsegenskaper (exklusive design, prövningskvalitet och resultat) presenterades, från 3 [8] till 9 [7] artiklar per MA (Suppl. Tabell 16).

Alla sex MA hade minst en tabell med egenskaper för individuella försök. Totalt 38 olika artiklar presenterades (eller sammanfattningsvis angavs som närvarande/frånvarande i alla försök), allt från 8 (Shang [9]) till 33 artiklar (Mathie 2017 [11]) per MA (Suppl. Table 17). De mest rapporterade artiklarna var följande:

- första författare, antal patienter, indikation (kortfattad), intervention i homeopatigrupp, resultat, sammanfattad bedömning av metodisk kvalitet (presenteras i n=6 MA)
- indikationsgrupp, grafisk visning av effektstorlek med 95 % konfidensintervall (n=5 MA)

Beskrivande data

Försöken publicerades under perioden 1943–2014 (tabell 6). Medianprovstorleken per studie låg i intervallet 45–97 patienter med en minsta provstorlek på 5–28 och en maximal storlek på 175–1573 patienter. Försöken av varje MA hade utförts i 11–15 länder (data tillgängliga för fyra MA). De länder där varje prövning utfördes rapporterades i tre MA [7, 10, 11]; de vanligaste länderna var Storbritannien (n=18 försök bland de tre MA, flera svar möjliga), Tyskland (n=17), USA (n=9) och Frankrike och Indien (båda med n=6 försök) (Tilläggsstabell 18). De vanligaste språken för testpublikationer var engelska (intervall 39–95 % av försöken), tyska (5–29 %) och franska (0–28 %).

(Tabell 6).

Data om åldersgrupper och kön fanns tillgängliga i tre MA [7, 10, 11] med totalt 94 försök (flera svar möjliga). Totalt 14,9% (n=14/94) av alla försök inkluderade endast barn, 55,3% (n=52) inkluderade endast vuxna och 29,8% (n=28) inkluderade både vuxna och barn eller okända. Totalt 14,9 % (n=14/94) av försöken inkluderade endast kvinnor; 2,1 % (n=2) av försöken inkluderade endast män; och 83,0 % (n=78) av försöken inkluderade båda könen eller rapporterade inte dessa data (data om individuella MA i Suppl. Tabell 19).

Indikationer för alla 310 försök (flera svar möjliga) kodades enligt ICD-10:

- De vanligaste ICD-10-diagnoskapitlen var J00-J99 Sjukdomar i andningsorganen (24,5 %, n=76/310), S00-T98 Skada, förgiftning och vissa andra konsekvenser av yttre orsaker (11,9 %, n= 37), K00-K93 Sjukdomar i matsmältningssystemet (11,0 %, n=34) och M00-M99 Sjukdomar i muskuloskeletala systemet och bindväv (8,7 %, n=27) (Suppl. Tabell 20).
- De vanligaste tresiffriga ICD-10 diagnoserna var J30 Vasomotorisk och allergisk rinit (7,1 %, n=22/310), J11 Infuenza, virus ej identifierat (4,8 %, n=15), J06 Akuta övre luftvägsinfektioner av flera och ospecificerade platser (4,2 %, n=13) och K91 postprocedurella störningar i matsmältningssystemet, inte klassificerade någon annanstans [postoperativ ileus] (4,2 %, n=13) (Suppl. Tabell 21).

Interventioner, resultat

Interventionen var I-HOM i alla studier för 2 MA [7, 10] och i 0–18 % av studierna av de fyra andra MAs. I dessa fyra MA var NI-HOM-interventionen klinisk homeopati i 44–71 % av försöken, komplex homeopati i 6–44 % (Mathie 2017 [11]: **inklusive** "kombinationsprodukter") och isopati i 6–13 % (Tabell 7). De homeopatiska produkterna som användes hade endast hög potens (ÿC12 ellerÿD24) i 29–39 % av försöken.

Huvudresultatet var binärt i 43–89 % av försöken. Den huvudsakliga resultatanalysen visade en signifikant positiv effekt av homeopati jämfört med placebo hos 14–65 % (vägt medelvärde 36,5 % (n=113 av 310 studier), en obetydlig överlägsenhet för homeopati hos 18–55 % (vägt medelvärde 44,2 %), en icke-signifikant överlägsenhet av placebo i 16–32 % (medelvärde 19,0 %) och en signifikant positiv effekt av placebo jämfört med homeopati i 0–1 % (0,3 %, n=1 studie) (tabell 7).

Bedömningar av bias och heterogenitet

Risk för bias (metodologisk kvalitet) av försök

Översikt över metodologiska kvalitetskomponenter För 10 olika metodologiska kvalitetskomponenter har antalet försök som uppfyller respektive kriterium bedömts i minst två MA, med totalt 43 analyser (tabell 8, komponenter 1–10). Uppfyllelsegraden varierade från 17 % (tilldelningsdöljande adekvat i MAs utförda av Mathie (2017) [11]) till 100 % (8 fall); 44 % (n=19/43) av analyserna visade en uppfyllnadsgrad på ÿ50 %. Viktade genomsnittliga uppfyllelsegrader för var och en av de 10 komponenterna (flera svar möjliga, eftersom försök kan inkluderas i mer än en MA) varierade från 20 % (inga finansieringsrelaterade egenintressen i MAs utförda av Mathie

Table 6 Literature searches, characteristics of trials with extractable data for meta-analysis

	Linde (1997) [6]	Linde (1998) [7]	Cucherat (2000) [8]	Shang (2005) [9]	Mathie (2014) [10]	Mathie (2017) [11]
<i>N</i> full-text records assessed for eligibility	No data	No data	150	156	348	359
<i>N</i> trials						
Assessed for eligibility	186	No data	118	No data	No data	No data
Eligible for systematic review	119	31	17	110	32	75
Extractable data for meta-analysis	N = 89	N = 18	N = 17	N = 110	N = 22	N = 54
Year range for trial publication	1943–1995	1980–1997	1980–1998	1960–2003	1994–2011	1976–2014
Sample size of trials						
Total	9283	1019	2480	12,879	1335	5739
Mean	149	38	133	117	33	101
Median	60	45	97	65	57	64
Interquartile range	39–120	30–74	53–237	37–104	40–71	39–131
Total range	5–1270	10–175	28–478	10–1573	23–175	18–478
<i>N</i> countries	13	12	No data	No data	11	15
Publication language	<i>N</i> %	<i>N</i> %	<i>N</i> %	<i>N</i> %	<i>N</i> %	<i>N</i> %
English	35 39.3%	16 88.9%	9 52.9%	57 51.8%	21 95.5%	37 68.5%
French	25 28.1%	0 0.0%	4 23.5%	22 20.0%	0 0.0%	2 3.7%
German	26 29.2%	1 5.6%	4 23.5%	28 25.5%	1 4.5%	13 24.1%
Other	3 3.4%	1 5.6%	0 0.0%	3 2.7%	0 0.0%	2 3.7%
Total	89 100.0%	18 100.0%	17 100.0%	110 100.0%	22 100.0%	54 100.0%

Tabell 7 Interventioner, mått på huvudresultat, försöksresultata

Meta-analys	Linde (1997) [6]		Linde (1998) [7]		Cucherat (2000) [8]		Shang (2005) [9]		Mathie (2014) [10]		Mathie (2017) [11]	
N försök	85		22		17		110		22		54	
Homeopatisk intervention N %			N %		N %		N %		N %		N %	
Individualiserad	13	14,6 %	18	100,0 %	3	17,6 %	18	16,4 %	22	100,0 %	0	0,0 %
Icke-individualiserade												
Klinisk homeopati	49	55,1 %	0	0,0 %	12	70,6 %	48	43,6 %	0	0,0 %	23	42,6 %
Komplex homeopati	20	22,5 %	0	0,0 %	1	5,9 %	35	31,8 %	0	0,0 %	24	44,4 %
Isopati	7	7,9 %	0	0,0 %	1	5,9 %	8	7,3 %	0	0,0 %	7	13,0 %
Oklar	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Endast hög styrka (YC12)?												
Ja	31	34,8 %	7	38,9 %	5	29,4 %	Inga data		8	36,4 %	21	38,9 %
Nej	58	65,2 %	3	16,7 %	8	47,1 %	Inga data		9	40,9 %	33	61,1 %
Oklar	0	0,0 %	8	44,4 %	4	23,5 %	Inga data		5	22,7 %	0	0,0 %
Mätvärde för huvudresultat												
Binär	74	83,1 %	16	88,9 %	Inga data		Inga data		16	72,7 %	23	42,6 %
Kontinuerlig eller rangordnad	15	16,9 %	2	11,1 %	Inga data		Inga data		6	27,3 %	31	57,4 %
Provresultat												
HOM>PLAC betydelsefull	38	42,7 %	6	33,3 %	11	64,7 %	40	36,4 %	3	13,6 %	15	27,8 %
HOM>PLAC inte signifikant	37	41,6 %	8	44,4 %	3	17,6 %	51	46,4 %	12	54,5 %	26	48,1 %
PLAC>HOM inte signifikant	14	15,7 %	4	22,2 %	3	17,6 %	18	16,4 %	7	31,8 %	13	24,1 %
PLAC>HOM betydelsefull	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %

^a Data extraherade från tabeller över individuella försök (Shang 2005: delvis från sammanfattade data) i publikation

Tabell 8 Risk för bias (metodologisk kvalitet) av försök: kriterier som används i γ^2 metaanalyser

Kvalitetskomponent	Linde (1997) [6]		Linde (1998) [7]		Cucherat (2000) [8]		Shang (2005) [9]		Mathie (2014) [10]		Mathie (2017) [11]		Alla MA				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N				
1. Generering av allokeringssekvens adekvata 64 2.	72		15		83		17		100	27	25	11	50	19	35	153	49
Tilldelningsdöljande adekvat 3.	34	38	9		50		17		100	49	45	6	27	9	17	124	40
Dubbelblindande adekvat 4.	81	91	18		100	16	94	101	92	15	68	25	46	256	83		
Avhoppshantering adekvat / ITT-analys / fullständiga resultatdata	28	31	6		33	ND	ND	33		30	9	41	20	37	96		33
5. Ingen selektiv utfallsrapportering 6.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	19			86	40	74	59	78		
Primärt utfallsmått anges	21	24	7		39	17	100	ND	ND	ND	ND	ND	45				36
7. Tidskriftsartikel	76	85	16		89	15	88	94	85	22	100	54	100	277	89		
8. Peer-reviewedc tidskriftsartikel 9.	23	26	10		56	ND	ND	45		41	22	100	54	100	154	53	
Inget finansieringsrelaterat egenintresse 10.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4			18	11	20	15	20		
Ingen annan risk för partiskhet	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	13			59	26	48	39	51		
Högkvalitativa försök	26	29	ND	ND	ND	21			19	3	14	3	6	53	19		
Totala försök	89	100	18	100	17			100	110	100	22		100	54	100	310	100

MA metaanalyser, ITT intention to treat, ND inga data

^a Linde (1999) [30]: explicit randomiserad

^b Mathie (2014 och 2017) [10, 11]: 'Blindning av deltagare och studiepersonal' och 'Blindning av utvärderare' bedömdes separat

^c Linde (1997) [6] och Shang [9]: Medline-indexed

(2014) [10] och (2017) [11] till 89 % (publikationsformat=tidskriftsartikel i alla sex MA).

Trädkomponenter (tidskriftsartikel, tillräcklig dubbelblindning, ingen selektiv resultatrapportering) hade en viktad genomsnittlig uppfyllelsegrad över 75 %.

Resultatrapporteringsbias I MA som utfördes av Linde (1997) [6] hade 23,6 % (n=21/89) av försöken ett fördefinierat primärt resultat (effektuppskattning efter provbegränsning till dessa försök rapporterade i Suppl. Tabell 28) . I MA som genomfördes av Cucherat [8] var endast försök med ett enda "tydligt definierat" primärt resultat kvalificerade.

I MAs utförda av Mathie (2014 och 2017) [10, 11] bedömdes risken för resultatrapporteringsbias i domän V i Cochrane RoB-verktyget genom att jämföra resultatavsnittet med protokollet eller, om inget protokoll fanns tillgängligt, med metoddelen av publikationer.

I MA som genomfördes av Mathie (2014) [10] bedömdes frihet från risk för utfallsrapporteringsbias som "ja" i 86,4 % (n=19/22) av försöken i MA, "osäkert" i 4,5 % (n) =1) och 'nej' i 9,1 % (n=2). I MA utförd av Mathie (2017) [11] var motsvarande betyg "ja" i 74,1 % (n=40/54) av försöken i MA, "osäker" i 9,3% (n=5) och " no' i 16,7 % (n=9) (tabell 8, komponent nr 5). Effektuppskattningar för de 19 respektive 40 "ja"-klassade försöken publicerades inte.

Högkvalitativa försök Andelen högkvalitativa försök varierade från 6 % (n=3/54) av försöken analyserade av Mathie (2017) [11] till 29 % (n=26/89) av försöken analyserade av Linde (1997) [6] (tabell 8). Kriterierna för "hög kvalitet" skilde sig mycket åt mellan MA:erna:

- Hög kvalitet (benämnt "tillförlitliga bevis") i MAs utförda av Mathie (2014 och 2017) [10, 11] motsvarar ungefär en intern validitetsskala på 6,5 poäng eller högre i MA som utförts av Linde (1997) [6] , vilket uppfylldes med 8% (n=7/89) försök i MA utförd av Linde (1997) [6], medan 29% uppfyllde högkvalitetskriterierna för författarna för Linde (1997) [6].
- Om högkvalitetskriterierna i MAs utförda av Mathie (2014 och 2017) [10, 11] hade begränsats till kvalitetskomponenterna 1–3 i Tabell 8 (motsvarande 3-komponentsmodellen i Shang), andelen högkvalitativa prövningar hade varit 23 % istället för 14 % av prövningarna i MA utförd av Mathie (2014) [10] och 11 % istället för 6 % i MA som utfördes av Mathie (2017) [11] . Om man tillämpar samma kriterier på MA som genomfördes av Cucherat [8] (som inte hade en bedömning av "högkvalitativ prövning" som definieras i denna SR), skulle de vara uppfyllda för 94 % av försöken.

För de tre förvaltningsmyndigheterna som använder en uppsättning obligatoriska kriterier för "hög kvalitet" (Shang med 3 eller 4 kriterier; Mathie (2014) [10] och (2017) [11] med 7 kriterier vardera), jämfördes metodologisk kvalitet med kvaliteten på andra försök, bedömda enligt identiska kriterier:

- Shang [9] inkluderade en sådan jämförelse: Bland 110 HOM- och 110 CON-studier, matchade för diagnos och resultattyp, var andelen högkvalitativa prövningar betydligt högre bland HOM-prövningar (19,1 %, n=21/110) än för CON-försök (8,2 %, n=9/110), (p=0,0294) (Ytterligare del 2).
- Mathie [10, 11] använde Cochrane RoB-verktyget (2011-versionen) med 6 standardiserade kriterier och 1 icke-standardiserad post 'other sources of bias', som utelämnades från den efterföljande RoB-versionen 2 [41]. I en utvärdering av detta instrument sammanfattades den metodologiska kvaliteten på randomiserade studier i 100 Cochrane SR och 18 icke-Cochrane SR publicerade i slutet av 2014 med hjälp av de 6 standardiserade kriterierna. De två SRs utförda av Mathie ([10, 11], inklusive prövningar kvalificerade för SR men inte för MA) och Cochrane SRs hade liknande andelar av randomiserade prövningar bedömda som låga (A: 3–6%), osäkra (B: 33–38 %) och hög (C: 59–61 %) risk för bias respektive, medan icke-Cochrane SR hade jämförelsevis fler försök med osäker risk (53 %) och färre försök med hög risk (41%) [42] (tabell 9).

Heterogenitet

Heterogenitet i hela provet Signifcant statistisk heterogenitet över försök hittades i 3 MA [6, 9, 11, 30] och hittades inte i 1 MA (Mathie 2014) [10], medan heterogenitet inte bedömdes i 2 MA [7, 8] (Suppl.

Tabell 23). Särskilt i MA utförd av Cucherat [8] angavs sannolikheten för statistisk heterogenitet på grund av klinisk heterogenitet som en viktig anledning till att välja p-värdeskombination istället för metaanalytisk effektuppskattning.

Heterogenitet efter provrestriktion eller 'trim-and-fill' I MA utförd av Linde (1997/1999) [6, 30] var heterogenitet $\hat{\chi}^2$ -kvadrat 0,43 i hela provet (n=89 försök). Efter provbegränsning till försök med högre metodologisk kvalitet reducerades heterogeniteten i 6 av 7 univariata analyser, med $\hat{\chi}^2$ -kvadrat mellan 0,31 för dubbelblinda försök (n=81) till 0,41 för explicit randomiserade försök (n = 64). I en multivariat analys reducerades heterogeniteten till $\hat{\chi}^2$ -kvadrat=0,28 för explicit randomiserade försök (Suppl. Tabell 23).

Tabell 9 Risk för bias av prövningar av systematiska översikter, utvärderade med Cochrane RoB-verktyget (2011), domänerna I, II, IIIa, IIIb, IV och V

	Mathie (2014) [10]		Mathie (2017) [11]		Cochrane recensioner		Recensioner av icke-Cochrane	
N systematiska översikter	1		1		100		18	
N försök	32		75		1242		424	
Risk för partiskhet av prövningar	N	Procent	N	Procent	N	Procent	N	Procent
A. Låg risk	1	3,1 %	3	4,0 %	74	6,0 %	25	5,9 %
B. Osäker risk	12	37,5 %	27	36,0 %	407	32,8 %	226	53,3 %
C. Hög risk	19	59,4 %	45	60,0 %	761	61,3 %	173	40,8 %
Total	32	100,0 %	75	100,0 %	1242	100,0 %	424	100,0 %

I MA utförd av Mathie (2017) [11] reducerades inte heterogeniteten (I-kvadrat 65%) efter "trim-and-fill"-proceduren för asymmetri i trattdiagram (FPA, I-kvadrat 79%).

Icke-rapporterande bias, liten studiebias

Ej tillgängliga prövningar Omfattande sökningar efter potentiellt kvalificerade prövningar gjordes för fem MA (inte Linde 1998) [7], och opublicerade studier var kvalificerade för tre MA [6, 8, 9] men inte för de två MA som utfördes av Mathie [10, 11].

Data om otillgängliga prövningar rapporterades för tre MA:er:

- Linde (1997) [6]: Författarna antog att 15–30 opublicerade försök som de inte kunde få fram kunde existera, men presenterade inga kvantitativa resultat som stöder detta antagande.
- Cucherat [8]: Författarna identifierade 1 opublicerad rättegång, för vilken data skyddades av lagar om skydd för industriell egendom och därför inte var tillgänglig.
- Shang [9]: Författarna rapporterade 9 otillgängliga prövningsrapporter, varav 5 tidskriftsartiklar på engelska (n=2) respektive spanska (n=3), och 4 konferenshandlingar på engelska. Av dessa nio rapporter hade en tidskriftsartikel blivit felklassificerad, eftersom det faktiskt var fråga om flerfaldig publicering (Straumsheim 1997, inkluderad i MA utförd av Shang [9] som homeopatiförsök nr 87), tre tidskriftsartiklar listades i Mathie (2013) [3] som placebokontrollerade studier men inte kvalificerade för MAs utförda av Mathie (2014) [10] (n=2) respektive Mathie (2017) [11] (n=1), eftersom de hade inte publicerats i en peer-review-tidskrift. Ett konferensförfarande (Lara-Marquez 1997) inkluderades i SR som utfördes av Linde (1998) [7] men inte i respektive MA, eftersom den endast var tillgänglig som ett sammandrag (Suppl. Tabell 24).

Oidentifierade försök Mathie (2013) [3] identifierade följande:

- 25 prövningsrapporter (2 referentgranskade, 23 inte expertgranskade) som potentiellt är kvalificerade för inkludering i MA utförda av Linde (1997) [6] men inte listade där,
- 41 prövningsrapporter (14 fackgranskade, 27 inte fackgranskade) som potentiellt är kvalificerade för MA utförda av Shang [9] men inte listade där.

Trattplot, fullständigt prov Trattplotinspektion utfördes i fyra MA. Trattplottar konstruerades genom att plotta effektuppskattningen för varje försök – uttryckt som logoddsförhållandet [6, 9, 10] eller standardiserad medelskillnad (Mathie 2017 [11]) – mot standardfelet.

I tre MA [6, 9, 11] hittades FPA, med försök med högre standardfel som hade större effekter. I en MA (Mathie 2014 [10]) var trattens plot symmetrisk. Eggers test var signifikant i de första tre MA men inte i MA som utfördes av Mathie (2014) [10] (Suppl. Tabell 25).

Trim-and-fill-tester utfördes i tre MA [6, 8, 11]. Slumpmässiga effekter och icke-parametriska urvalsmodeller för att bedöma möjliga saknade försök användes i MA utförd av Linde (1997) [6]. Under olika förhållanden varierade antalet faktiska ytterligare försök med noll effekt som krävs för att ändra resultat från en signifikant till en icke-signifikant överlägsenhet för homeopati från 11 (Mathie (2017) [11]) till 4511 (Linde (1997) [6]), modell med fasta effekter (Suppl. Tabell 26).

Trattplot, försök med högre kvalitet Sterne (2001) [36] konstruerade en trattplot med n=34 försök med 'tillräckligt döljande'+ 'dubbelblindning' från MA utförd av Linde (1997) [6] (ej de n=26 högkvalitativa försöken enligt Linde (1997) [6]). Vid inspektion påträffades FPA, och motsvarande tester var signifikanta (rankkorrelation: p=0,014; regression: p<0,001).

Lüdtke (2008) [32] konstruerade en trattplot av de 21 högkvalitativa försöken analyserade av Shang [9] genom att plotta logoddsförhållandet mot standardfelet. Plottet visade ett kluster av 18 till stor del symmetriska försök och 3 extrema

extremvärden, med 2 som starkt gynnar homeopati och 1 starkt gynnar placebo. Eggers test visade en stor men inte signifikant FPA (asymmetrikoeficient 0,40, $p=0,17$); detta var också fallet för de 8 största högkvalitativa försöken (1,15, $p=0,94$, trattdiagram visas inte) [32] (Suppl. Tabell 25).

Samband mellan metodisk kvalitet och effektskattningar

Samband mellan metodisk kvalitet eller andra undergrupper och effektuppskattningar analyserades i 4 MA (Linde 1997 [6], Shang [9], Mathie 2014 [10] och 2017 [11], Suppl. Tabell 27).

Linde (1997 [6] och 1999 [30]): Författarna analyserade uni- och multivariata associationer mellan fyra enkla kvalitetskomponenter och effektskattningen och fann signifikanta associationer för 'dubbelblindning' (uni- och multivariat) och 'explicit randomiserade' (multivariat) men inte för "tillräckligt döljande av slumpmässig tilldelning" eller "fullständig uppföljning" (varken uni- eller multivariat). Univariata analyser visade signifikanta samband mellan tre sammansatta kvalitetsmått (A: Jadad-skala>2; B: Intern validitetspoäng>4,5; C: A och B) och effektuppskattning. Å andra sidan visade spridningsdiagram av Jadad-skalan och intern validitetspoäng mot oddskvoter inga tydliga linjära samband (Suppl. Tabell 27).

Linde (1997) [6] / Sterne [36]: Författarna analyserade uni- och multivariata samband mellan 'engelskspråkig publikation' respektive 'Medline-indexerad publikation' och effektskattningar: två av fyra analyser visade signifikanta samband ('Engelska språket', uni-variate+'Medline-indexed', multivariate Suppl. Tabell 27).

Shang [9] analyserade univariata associationer mellan sex enkla kvalitetskomponenter och effektuppskattningar, och signifikanta associationer hittades för tre ('Medline-indexed', 'dubbelblindande', 'adekvat generering av allokationsekvens'). Likaså fann man ett signifikant samband för högkvalitativa försök (Suppl. Tabell 27). I multivariata analyser, som sammanfattats av författarna, var standardfelet för logoddskvoten (asymmetrikoeficient) den dominerande variabeln. Koeficienter för andra variabler, inklusive studie kvalitet, försvagades och blev icke-signifikanta' (Shang [9], s. 929-930).

De MAs genomförda av Mathie (2014 [10] och 2017 [11]) avslöjade inga signifikanta samband mellan "publicering fri från egenintresse" och effektuppskattningar (båda MA, Suppl. Tabell 27).

Risk för bias av metaanalyser ROBIS

Enligt våra ROBIS [13] bedömningar var risken för bias låg i tre MA (Linde 1997, Mathie 2014 & 2017 [6, 10, 11]) och hög i tre MA (Linde 1998, Cucherat,

Shang [7–9]) (Tabell 10). ROBIS bedömningar av varje MA med våra kommentarer om enskilda objekt presenteras i Tilläggsfel 1.

AMSTAR

AMSTAR [14] punkterna 7 (lista över exkluderade studier), 10 (finansieringskällor för inkluderade studier) och 16 (intressekonflikter från översiktsförfattarna) fick sämst möjliga betyg (0) för de första tre MA (Linde 1997 & 1998, Cucherat [6–8]) och bästa möjliga betyg (1 eller 2) i de senaste MA (Mathie 2014 [10] och 2017 [11]).

Te MA utförd av Shang [9] hade två "0" betyg och en "1" (0–2 möjliga) (tabell 11).

Primärt resultat av denna systematiska granskning

Alla försök med extraherbar data för metaanalys

Effektuppskattningar – eller för MA utförd av Cucherat [8]: kombinerade p-värden – för alla försök med extraherbara data rapporterades i fem MA (inte från Shang [9]). Alla analyser visade en signifikant positiv effekt av homeopati jämfört med placebo (tabell 12).

Provbegränsning till högkvalitativa prövningar

Effektuppskattningar för högkvalitativa prövningar. [Dataobjekt / primärt resultat](#) var tillgängliga för fyra MA (inte för MA som utfördes av Linde (1998) [7] och Cucherat [8]).

Tree MAs (Linde 1997, Shang/Lüdtke, Mathie 2014 [6, 9, 10, 32]) visade en signifikant positiv effekt av homeopati jämfört med placebo, och en MA (Mathie 2017) [11] visade ingen signifikant skillnad mellan homeopati och placebo (tabell 12).

Sekundära resultat

Känslighetsanalyser: Provbegränsning till försök som uppfyller kvalitetskriterier

Provbegränsning till försök som uppfyller ett kvalitetskriterium Känslighetsanalyser med provbegränsning till försök som uppfyller 1 kvalitetskriterium rapporterades i fyra MA [6, 7, 10, 11], med totalt 12 analyser baserade på 7 olika enstaka kvalitetskomponenter ('explicit randomized', 'adekvat döljande av slumpmässig tilldelning', 'dubbelblindning angiven', 'uppföljning tillräcklig/fullständig', 'huvudresultat fördefinierat', 'Medline-listad', 'fri från [finansieringsrelaterat] egenintresse').

Av de 12 analyserna visade 11 en signifikant positiv effekt av homeopati jämfört med placebo (Suppl. Tabell 28).

Provbegränsning avseende 2–4 kvalitetskomponenter Känslighetsanalyser med provrestriktioner avseende 2–4 kvalitetskomponenter rapporterades i 3 MA.

I MA utförd av Linde (1997) [6] hade försök med Jadad-poäng>2 en signifikant positiv effekt av homeopati. I MA utförd av Linde (1998) [7], effektuppskattningen för försök som uppfyller tre kriterier (Medline-indexed+double-blind+"inga andra uppenbara relevanta brister")

Tabell 10 Risk för bias av metaanalyser: ROBIS-bedömningar av enskilda poster, domäner och övergripande risk

Domäner, signaleringsfrågor	Linde (1997) [6]	Linde (1998) [7]	Cucherat (2000) [8]	Shang (2005) [9]	Mathie (2014) [10]	Mathie (2017) [11]
1. Behörighetskriterier för studier						
1.1 Uppfyllede granskningen förutbestämda mål och behörighetskriterier? (protokoll)	Troligtvis Ja	Antagligen nej	Troligtvis Ja	Antagligen nej	Ja	Ja
1.2 Var behörighetskriterierna lämpliga för granskningsfrågan?	Troligtvis Ja	Antagligen nej	Antagligen nej	Troligtvis Ja	Ja	Ja
1.3 Var behörighetskriterierna entydiga?	Troligtvis Ja	Troligtvis Ja	Ja	Nej	Ja	Ja
1.4 Var alla begränsningar i behörighetskriterierna baserade på studiens egenskaper lämpliga?	Ja	Ja	Antagligen nej	Nej	Ja	Ja
1.5 Var några begränsningar i behörighetskriterierna baserade på informationskällor lämpliga?	Ja	Ja	Ja	Ja	Troligtvis Ja	Troligtvis Ja
1.6 Bekymmer? (lågt / högt / oklart)	Låg	Hög	Hög	Hög	Låg	Låg
2. Identifiering och urval av studier						
2.1 Inkluderade sökningen ett lämpligt urval av databaser/ elektroniska källor för publicerade och opublicerade rapporter?	Ja	Troligtvis Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2.2 Användes metoder utöver databassökning för att identifiera relevanta rapporter?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2.3 Var det sannolikt att sökstrategins termer och struktur kunde hämta så många kvalificerade studier som möjligt?	Antagligen nej	Troligtvis Ja	Ingen information	Antagligen nej	Ja	Troligtvis Ja
2.4 Var restriktioner baserat på datum, publiceringsformat eller lämpligt språk?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2.5 Ansträngningar gjordes för att minimera fel vid urval av studier?	Ja	Nej	Antagligen nej	Antagligen nej	Antagligen nej	Antagligen nej
2.6 Bekymmer? (lågt / högt / oklart)	Oklar	Hög	Oklar	Hög	Låg	Låg
3. Datainsamling och studiebedömning						
3.1 Gjordes ansträngningar för att minimera fel vid datainsamling?	Ja	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
3.2 Var tillräckliga studier egenskaper tillgängliga för både recensitionsförfattare och läsare för att kunna tolka resultaten?	Ja	Ja	Troligtvis Ja	Nej	Ja	Ja
3.3 Samlades alla relevanta studieresultat in för användning i syntesen?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabell 10 (fortsättning)

Domäner, signaleringsfrågor	Linde (1997) [6]	Linde (1998) [7]	Cucherat (2000) [8]	Shang (2005) [9]	Mathie (2014) [10]	Mathie (2017) [11]
3.4 Bedömdes risken för partiskhet (eller metodisk kvalitet) formellt med hjälp av lämpliga kriterier?	Troligtvis Ja	Troligtvis Ja	Troligtvis Ja	Troligtvis Ja	Ja	Ja
3.5 Ansträngningar gjordes för att minimera fel i risken av partiskhet bedömning?	Ja	Nej	Antagligen nej	Antagligen nej	Troligtvis Ja	Troligtvis Ja
3.6 Oro? (lågt / högt / oklart)	Låg	Oklar	Oklar	Hög	Låg	Låg
4. Syntes och resultat						
4.1 Inkluderade syntesen alla studier som den borde?	Ja	Troligtvis Ja	Troligtvis Ja	Nej	Ja	Troligtvis Ja
4.2 Rapporteras alla fördefinierade analyser eller förklarades avvikelser?	Troligtvis Ja	Antagligen nej	Troligtvis Ja	Nej	Troligtvis Ja	Ja
4.3 Var syntesen lämplig, med tanke på karaktären och likheten i forskningsfrågorna, studiedesignen och resultaten över inkluderade studier?	Ja	Antagligen nej	Troligtvis Ja	Nej	Ja	Ja
4.4 Var variationen mellan studier (heterogenitet) minimal eller togs upp i syntesen?	Ja	Nej	Ja	Troligtvis Ja	Ja	Ja
4.5 Var resultaten robusta, till exempel, som visats genom trattplott eller känslighetsanalyser?	Ja	Nej	Troligtvis Ja	Ingen information	Ja	Nej
4.6 Var fördomar i primärstudier minimala eller togs upp i syntesen?	Ja	Ja	Antagligen nej	Nej	Ja	Ja
Bekymmer? (lågt / högt / oklart)	Låg	Hög	Oklar	Hög	Låg	Låg
Risk för partiskhet i granskningen						
S. Har tolkningen av resultaten tagit itu med alla problem som identifierats i domänerna 1 till 4?	Ja	Antagligen nej	Troligtvis Ja	Nej	Ja	Ja
B. Var relevansen av identifierade studier till översiktens forskningsfråga lämpligt övervägd?	Ja	Ja	Antagligen nej	Antagligen nej	Ja	Troligtvis Ja
C. Undvek granskarna att betona resultat på grundval av deras statistiska signifikans?	Ja	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja
Risk för partiskhet i recensionen (låg/hög/otydlig)	Låg	Hög	Hög	Hög	Låg	Låg

skilde sig inte nämnvärt från placebo. I MA utförd av Shang [9] och analyserad av Lüdtke [32], uppskattningar av effekt för högkvalitativa försök (tolkat som

baserat på 3 komponenter) som uppfyller ytterligare ett kriterium (Medline-listad, engelskspråkig, Intention-to-treat-principen, respektive) analyserad med slumpmässiga effekter eller

Tabell 11 Risk för bias av metaanalyser: AMSTAR objekt 7, 10, 16

Domän	Linde (1997) [6]	Linde (1998) [7]	Cucherat (2000) [8]	Shang (2005) [9]	Mathie (2014) [10]	Mathie (2017) [11]
7. Tillhandahöll översiktsförfattarna en lista över uteslutna studier och motiverade undantagen? 0: Nej, 1: Delvis Ja (tillhandahöll en lista över alla potentiellt relevanta studier som lästes i fulltext men uteslutits från granskningen). 2=Ja (1+motiverade uteslutningen från granskningen av varje potentiellt relevant studie)	0	0	0	0	2	2
10. Rapporterade översiktsförfattarna om finansieringskällorna för de studier som ingår i översikten? 0: Nej, 1: Ja, de rapporterade om finansieringskällorna för enskilda studier som ingår i granskningen ELLER granskarna letade efter denna information men det rapporterades inte av studieförfattarna	0	0	0	0	1	1
16. Rapporterade recensionsförfattarna några potentiella källor till intressekonflikter, inklusive eventuell finansiering de fått för att genomföra granskningen? 0: Nr 1: Författarna rapporterade inga konkurrerande intressen. 2: Författarna beskrev sina finansieringskällor och hur de hanterade potentiella intressekonflikter	0	0	0	1	2	2

Tabell 12 Primära resultat av systematisk granskning: effektuppskattningar för alla försök och för högkvalitativa försök

Meta-analys	N tester	N kvalitetskomponenter	Effektstorlek		Föredrar homeopati	Betydande?
			Statistisk	Metrisk uppskattning (95 % konfidensintervall)		
Alla försök med extraherbar data för metaanalys						
Linde (1997) [6]	89	0	Slumpmässiga effekter ELLER	2,45 (2,05–2,93)	>1	Ja
Linde (1998) [7]	18	0	Fasta effekter RR	1,66 (1,20–2,28)	>1	Ja
Linde (1998) [7]	18	0	Fasta effekter ELLER	2,62	>1	Ja
Cucherat (2000) [8]	17a	0b	Inte tillämpbar	p=0,000036	NA	Ja
Mathie (2014) [10]	22	0c	Slumpmässiga effekter ELLER	1,53 (1,22–1,91)	>1	Ja
Mathie (2017) [11]	54	0c	Slumpmässiga effekter SMD 0,33	(0,21–0,44)	>0	Ja
Provbegränsning till högkvalitativa försök						
Linde (1997) [6]	26	7	Slumpmässiga effekter ELLER	1,66 (1,33–2,08)	>1	Ja
Linde (1997 och 1999) [6, 30]	26	7	Metaregression ELLER	1,72 (1,28–2,31)	>1	Ja
Shang (2005)/Lütke (2008) [32] 21		3	Slumpmässiga effekter ELLER	0,76 (0,59–0,99)	<1	Ja
Mathie (2014) [10]	3	7	Slumpmässiga effekter ELLER	1,98 (1,16–3,38)	>1	Ja
Mathie (2017) [11]	3	7	Slumpmässiga effekter SMD 0,18	(\checkmark 0,09 till +0,46)	>0	Nej

OR odds ratio, RR rate ratio, SMD standardiserad medelskillnad

^a Cucherat [8]: 17 jämförelser från 16 försök

^b Ett behörighetskriterium för Cucherat [8] var "försök med [ett] klart definierat primärt resultat", vilket motsvarar en kvalitetskomponent som tillämpas i andra MA

^c Ett behörighetskriterium för Mathie (2014 och 2017) var 'publiceringsformat: peer-reviewed tidskriftsartikel på minst 500 ord

meta-regression skilde sig inte signifikant från placebo (Suppl. Tabell 29).

Provbegränsning avseende 5 kvalitetskomponenter
Känslighetsanalyser med probbegrensning avseende 5 eller fler kvalitetskomponenter rapporterades i 3 MA med en analys vardera. I MA utförd av Linde (1997) [6] hade försök med ett internt validitetspoäng > 4,5 (n = 7 komponenter) en signifikant positiv effekt av homeopati. I MAs utförda av Mathie (2014 och 2017) [10, 11], högkvalitativa prövningar och A- och B-klassade prövningar (försök som bedöms ha

låg eller osäker risk för bias i alla sju respektive domäner av Cochrane RoB, båda uppsättningarna dessutom klassade som fria från publikationsklassade egenintressen (n = 8 komponenter vardera) visade inga signifikanta effektskillnader mellan homeopati och placebo (Suppl Tabell 29).

Kumulativ MA med stegvis borttagning av försök genom risk-of-bias-betyg

Kumulativ MA med stegvis borttagning av försök genom risk-of-bias-värderingar utfördes i fyra MA, inklusive tre (Linde 1997/1999, Mathie 2014 och 2017 [6, 7 ,

10, 11]) med inkrementell borttagning enligt intervallskalade instrument och en (Cucherat [8]) med en rangordnad skala. De skalor som användes av Linde (1997/1999 [6, 30]) var additiv (summan av poängpoäng), medan de återstående skalorna var delvis [10, 11] eller helt [8] hierarkiskt konstruerade.

I MA utförd av Linde (1997/1999) [6, 30] utfördes två kumulativa MA: (1) För Jadad-poängen (intervall 0–5, 5 poäng som indikerar högsta möjliga kvalitet), en signifikant positiv effekt av homeopati behölls med en poäng på 5 poäng (n=10 försök). För den interna validitetspoängen (intervall 1–7, 7,0 poäng som indikerar högsta möjliga kvalitet) bibehölls signifikanta positiva effekter av homeopatin upp till 6,5 poäng (n=7 försök), medan ingen signifikant skillnad observerades för 7,0 poäng (n) =5 försök) (Suppl. Tabell 31).

I MA utförd av Cucherat [8] utfördes en kumulativ MA med hjälp av en rangordnad skala, med steg 4 som indikerar högsta möjliga kvalitet bedömd av författarna. Signifikanta positiva effekter av homeopati bibehölls upp till steg 3 (dubbelblind+avhoppsfrekvens <10%, n=9 försök), medan ingen signifikant skillnad observerades vid steg 4 (dubbelblind+avhoppsfrekvens<5%, n= 5 försök) (Suppl. Tabell 33).

I MAs utförda av Mathie (2013/2014 [10, 28] och Mathie (2017) [11]) genomfördes en kumulativ MA baserad på Cochrane RoB-verktyget (2011 version), med 7 objekt för vilka risken av bias bedömdes som låg (A), osäker (B) eller hög (C). Försök med 7×A betygsattes A, försök med 7x (A eller B) betygsattes som B och försök med 1×C betygsattes som C. Utöver denna hierarkiska klassificering räknade Mathie antalet A- och B-klassade poster för varje försök, vilket möjliggör en mer differentierad bedömning.

- I MA som utfördes av Mathie (2014) [10] bibehölls signifikanta positiva effekter av homeopati genom hela intervallet upp till högkvalitativa prövningar (kriterium i avsnitt 3.2.2.5, n=3 prövningar) (Suppl. Tabell 31).
- I MA som utfördes av Mathie (2017) [11] bibehölls signifikanta positiva effekter av homeopati upp till två steg under högkvalitativa prövningar (n=14 prövningar), medan ingen signifikant skillnad observerades i ett steg tester under hög kvalitet (n=13 försök) (Suppl. Tabell 32).

Kompletterande analyser: risk för partiskhet över försök (meta-bias)
Statistisk justering för eventuell publiceringsbias eller andra små försökseffekter

Statistisk justering för eventuell publikationsbias eller liten provbias – utan någon ytterligare känslighetsanalys – utfördes för två MA (Linde 1997, Mathie 2017)

[6, 11]). I båda fallen bibehölls en signifikant positiv effekt av homeopati efter justering (Suppl. Tabell 34).

Känslighetsanalyser med provbegränsning till försök med en högre urvalsstorlek

Urvalsbegränsning till försök med en större urvalsstorlek—utan någon ytterligare känslighetsanalys – utfördes för två MA (Mathie 2014 och 2017) [10, 11]. I båda fallen var provet begränsat till försök med en provstorlek över medianen, och i båda fallen bibehölls en signifikant positiv effekt av homeopati (Suppl. Tabell 30).

Kombinerade känslighetsanalyser

Urvalsbegränsning avseende metodisk kvalitet+begränsning till försök med högre urvalsstorlek utfördes i två MA (Shang [9]: högkvalitativa försök+”stora” försök; Mathie (2017) [11]: A- och B -klassade tri-als+provstorlek över medianen för alla försök). I båda fallen observerades ingen signifikant skillnad mellan homeopati och placebo (Suppl. Tabell 35).

Lüdtke [32] utförde en kumulativ analys som varierade gränsvärdet för "stora prövningar" bland de 21 högkvalitativa prövningarna som ingår i MA utförd av Shang [9]: en signifikant effekt av homeopati jämfört med placebo observerades med en urvalsbegränsning till de 20, 19, 18, 16, 15 respektive 14 största försöken, medan ingen signifikant skillnad hittades med en urvalsbegränsning till de 17, 13 respektive 1-12 största försöken [32] .

I MA utförd av Shang [9] metaregressionsanalyser av "förutspådd effekt i försök som är lika stora som de största försöken som ingår i studien" (utan ytterligare specifikation; vi antar att författarna menade interceptet från regressionen av oddskvoter på standardfelet) visade ingen signifikant skillnad mellan homeopati och placebo (ytterligare del 2).

Undergruppsanalyser

Tester för interaktioner

Subgruppinteraktioner analyserades i 3 MA (Shang, Mathie 2014 och 2017 [9–11]). Inga signifikanta samband hittades för uppföljningens varaktighet, indikationstyp (akut/kronisk/profylax) eller typ av homeopati (4 grupper) (Suppl. Tabell 36).

Effektuppskattningar

Effektuppskattningar analyserades i totalt 23 undergrupper, relaterade till indikation (akut eller kronisk), typ av homeopati (n=10 undergrupper), homeopatisk styrka (n=6) och utfallsmått i försök (n=5) (Suppl.

Tabell 37). Av dessa 23 analyser visade 21 en signifikant positiv effekt av homeopati, medan två inte visade någon signifikant skillnad från placebo: potenser <12C i MA utförd av Mathie (2014) [10], som var begränsad till I- HOM ; homeopatisk kombination

produkter i MA utförd av Mathie (2017) [11] (en kategori som endast beskrivs och utvärderas i denna MA, jfr. Suppl. Tabell 10). Inga subgruppsanalyser utfördes på patientåldersgrupper.

Statistisk homogenitet/heterogenitet, trattplotinspektion och relaterade tester

Varken statistisk homogenitet/heterogenitet eller trattplotinspektion med relaterade statistiska tester rapporterades i någon undergrupp enligt definitionen i avsnittet 'Metoder / undergruppsanalyser'. Men trots att Mathie (2014) [10] och Mathie (2017) [11] ingick i ett MA-program, kan dessa två MA-studier betraktas som undergruppsanalyser som hänför sig till typen av homeopati. För I-HOM (Mathie 2014 [10], n=22 försök) hittades varken heterogenitet eller FPA. För NI-HOM (Mathie 2017 [11], n=54 försök) fann man betydande heterogenitet såväl som FPA (jfr avsnittet 'Bedömningar av bias och heterogenitet' ovan).

Tidpunkt för undergruppsanalys

Av de 23 undergruppsanalyserna specificerades 15 i ett förpublicerat protokoll (Mathie 2014 och 2017 [10, 11]), medan 8 analyser – om än från MA baserade på fördefinierade protokoll – inte uttryckligen angavs vara förspecificerade (Linde). 1997 [6], Cucherat 2000 [8]). Av de 15 tidigare analyserna visade 14 en signifikant positiv effekt av homeopati, medan 1 inte gjorde det (Mathie 2014 [10], se ovan).

Ytterligare data: Shang [9]

Data för jämförelse av MAs från placebokontrollerade studier av homeopatisk och konventionell behandling i Shang [9] presenteras i Ytterligare del 2.

Ytterligare data: Gartlehner [34]

Efter att litteratursökningar och datainsamling för denna SR hade slutförts publicerades ytterligare en undergruppsanalys av MA utförd av Mathie (2017) [11] som vi beslutade att ta med, eftersom det gällde ett objekt som inte hade analyserats för ev. av MA:erna: försöksregistrering (Gartlehner 2022) [34]).

De 54 försöken som ingår i MA utförd av Mathie (2017) [11] publicerades under perioden 1976 till 2014, och 20 av dessa försök publicerades från 2002 till 2014. Av denna grupp, Gartlehner et al. analyserade 19 prövningar, stratifierade enligt klinisk prövningsregistrering, som hade varit tillgänglig på ClinicalTrials.gov sedan 2000. En slumpmässig effekt MA visade en positiv signifikant effekt av homeopati jämfört med placebo i n=6 registrerade prövningar (SMD 0,53, 95 % KI 0,20–0,87) och ingen signifikant skillnad från placebo i n=13 oregistrerade studier (SMD 0,14, 95 % CI 0,07 till +0,35). Emellertid var skillnaden mellan grupper i effektuppskattningar inte signifikant

(meta-regression: SMD 0,39, 95 % CI 0,09 till +0,87) [34]. Det är inte klart varför prövning #A93 av MA utförd av Mathie (2017 [11], Lewith 2002, listad i Gartlehner [34], tilläggsstabell 3 som "ej registrerad") inte ingick i dessa analyser.

Andelen registrerade prövningar var 100 % (n=3/3) bland högkvalitativa prövningar och 19 % (n=3/16) bland de övriga försöken (Suppl. Tabell 38).

Förtroende för kumulativa bevis

Bedömningen av förtroendet för kumulativ evidens för forskningsfrågorna 1 och 2 (jfr avsnittet 'Forskningsfrågor' ovan) enligt GRADE-ramverket (jfr.

Avsnittet 'Förtroende för kumulativa bevis/säkerhetsbedömning') presenteras i Ytterligare del 3. Slutsatserna sammanfattas i följande avsnitt:

Slutsats 1: Positiv effekt av homeopati utöver placebo?

Kvaliteten på bevis (hög/måttlig/låg/mycket låg) för signifikanta positiva effekter av homeopati utöver placebo är måttlig för ALL-HOM och NI-HOM och hög för I-HOM.

Om datakällorna var begränsade till MA med låg risk för bias [6, 10, 11], skulle beviskvaliteten ändras till hög för ALL-HOM och förbli hög för I-HOM och måttlig för NI-HOM.

Tillgängliga data ger inget stöd för den alternativa hypotesen om ingen resultatskillnad mellan homeopati och placebo.

Slutsats 2: Gemensam effekt över olika behandlingar och indikationer?

Olika typer av homeopatisk behandling

Uppfattningen om en vanlig positiv effekt är

- stöds för effekter över olika homeopatityper, inklusive olika subtyper av NI-HOM,
- stöds för effekter av I-HOM,
- stöds inte för effekter av NI-HOM.

Eftersom MA av NI-HOM (Mathie 2017 [11]) omfattade olika indikationer som behandlats med olika homeopatiska produkter, tyder den senare slutsatsen på att effekterna av NI-HOM kan skilja sig åt mellan olika indikationer och/eller olika homeopatiska produkter som används. Sådana effektskillnader kan inkludera signifikanta positiva effekter av NI-HOM såväl som ingen signifikant skillnad mellan NI-HOM och placebo i olika undergrupper.

Olika typer av indikationer

De begränsade tillgängliga data stöder uppfattningen om en vanlig positiv effekt av homeopati för såväl akut som

kroniska indikationer. Frågan om effektskillnader mellan olika diagnoser eller diagnosgrupper ligger utanför denna SR.

Diskussion

Huvudresultat

I denna första SR av MA av placebokontrollerade randomiserade studier av homeopati för alla störningar hos människor, hade homeopati en signifikant positiv effekt jämfört med placebo för alla kvalificerade studier i 5 av 5 utvärderbara MA och för högkvalitativa studier i 3 av 4 MA. Bedömd av GRADE-systemet var beviskvaliteten för positiva effekter (hög/måttlig/låg/mycket låg) hög för I-HOM och måttlig för ALL-HOM såväl som för NI-HOM. Det fanns inget stöd för den alternativa hypotesen om ingen resultatskillnad mellan homeopati och placebo.

Styrkor och begränsningar

Denna systematiska översyn som sådan

Styrkan med denna SR inkluderar ett detaljerat, förpublicerat PRISMA-P [12]-kompatibelt protokoll med två fokuserade forskningsfrågor, omfattande presentation av fynd, användning av väletablerade bedömningsinstrument (ROBIS [13], BETYD [20]) och efterlevnad av standardriktlinjer för rapportering (PRISMA 2020 [27]).

Omfattningen av denna översyn hade två tydliga begränsningar: den var begränsad till effektivitet i placebokontrollerade prövningar och behandlade inte resultat för specifika indikationer eller indikationsgrupper.

Vi använde GRADE-systemet för att bedöma förtroendet för de kumulativa bevisen och fann det till stor hjälp. Icke desto mindre finns det tre relevanta skillnader mellan GRADE-metoden och denna SR: (1) GRADE-metoden är indikations- och resultatspecifik, medan vi studerade MA med effektuppskattningar för försök med olika indikationer och resultat. (2) GRADE-ramverket är skräddarsytt för jämförande effektivitet, medan vi bedömde MAS för placebokontrollerade studier. (3) GRADE-bedömningen av förtroende för kumulativa bevis hänvisar till storleken på effekterna, medan vår forskningsfråga gällde förekomsten av signifikanta effekter av homeopati utöver placebo (ja/nej). Följaktligen är våra slutsatser om förtroende för de kumulativa bevisen kanske inte direkt jämförbara med de från andra SRs inom samma forskningsfält.

Metaanalyserna som ingår i granskningen

Enligt ROBIS-ramverket bedömdes risken för bias för de sex inkluderade MA:erna som låg för Linde (1997) [6], Mathie (2014 [10]) och Mathie (2017 [11]) och hög för Linde (1998) [7], Cucherat [8] och Shang [9].

- Ett särskilt inslag i MA som utfördes av Linde (1997/1999 [6, 30]) var den detaljerade bedömningen av sambanden mellan risk för bias och effektuppskattningar i den andra artikeln. Låg risk för partiskhet.
- Te MA utförd av Linde (1998) [7] var en uppdatering av MA utförd av Linde (1997) [6] men begränsad till I-HOM. Jämfört med 1997 MA hade MA 1998 en mer beskrivande och diskursiv syn. Efter att ha förlitat sig på formella och statistiska bedömningar i 1997 års uppsats använde författarna 1998 medvetet subjektivt omdöme, även för bedömning av risken för partiskhet. Vissa av dessa funktioner återspeglas inte i ROBIS-ramverket. Hög risk för partiskhet.
- Te MA utförd av Cucherat [8] hade två speciella designegenskaper: På grund av den förväntade heterogeniteten användes p-värdeskombination istället för effektuppskattning. Medan andra MA har använt en hierarkisk algoritm för valet av resultat för MA, begränsade författarna behörigheten till försök med ett enda primärt resultat. Detta ledde till en betydande förlust av information som inte redovisades i diskussionen. Hög risk för partiskhet.
- Te MA utförd av Shang [9] hade en ytterligare jämförelse mellan placebokontrollerade HOM- och CON-studier matchade för indikation och resultatstyp. Tyvärr var de enda publicerade effektuppskattningarna de av små delprover från extrema scenarieanalyser med allvarligt kompromiterad matchning. Författarna syftade till att visa att effekter av homeopati kan bero på partiskhet. Tereby, de förlitade sig starkt på trattbaserade analyser som hade utvecklats av seniorförfattaren [43]. Deras tillvägagångssätt och de publicerade resultaten kantades av en underliggande cirkulär logik, som kan uttryckas på följande sätt: 'Vi antar att homeopati inte fungerar och hittade FPA, vilket kan bero på publikationsbias och liten studiebias. Visserligen finns det många andra orsaker till FPA än bias, och vi vet att det trattbaserade tillvägagångssättet inte kan bevisa att resultaten beror på bias (som medgetts på annat håll [36]). Men eftersom vi antar att homeopati inte fungerar ändå, känner vi oss övertygade om att FPA i vår MA berodde på partiskhet.' Hög risk för partiskhet.
- De MA som utfördes av Mathie (2014 [10] och 2017 [11]) var ett fördefinierat MA-par, som täckte individualiserad (2014) och icke-individualiserad (2017) homeopati. Problemet med ihållande heterogenitet och FPA i de tidigare MAs kunde nu tydligt lokaliseras till NI-HOM-försöken, medan I-HOM-försöken varken hade heterogenitet eller FPA. Arbetet drog också nytta av framsteg inom metodik, vägledning och rapporteringsstandarder. Låg risk för bias för båda MA.

Bevisen som genereras i denna systematiska översikt

Bevisen som genereras i denna SR är baserad på 6 MAs, varav risken för bias bedömdes som låg för 3 och hög för 3. Om uppgifterna var begränsade till de 3 MA med låg risk för bias skulle beviskvaliteten betygsättas högt för ALL-HOM och I-HOM och måttligt för NI-HOM (extra del 3).

Jämfört med försök med icke-homeopatiska interventioner, som utvärderades med identiska bedömningsinstrument, var den metodologiska kvaliteten på homeopatiförsöken i MAs i denna SR liknande för MA

som utfördes av Mathie (2014 och 2017 [10, 11]) och högre för MA utförd av Shang [9]. Signifikanta samband mellan metodisk kvalitet och effektuppskattningar hittades i 12 av 24 analyser. Efter att ha begränsat provet till högkvalitativa prövningar enligt fördefinierade kriterier, reducerades effektuppskattningarna [6, 11] eller ökade [10], med 3 av 4 MA som visade signifikanta effekter av homeopati jämfört med placebo. När man lade till en 5:e MA (Cucherat [8]) till bedömningen och tillämpade samma kvalitetskriterier som i 3-komponentsmodellen av Shang [9], visade 4 av 5 MA:er betydande fördelar med homeopati.

Som bedömts av GRADE-systemet var beviskvaliteten för positiva effekter (hög/måttlig/låg/mycket låg) hög för I-HOM och måttlig för NI-HOM och ALL-HOM. Som

jämförelse, bland 608 Cochrane-recensioner publicerade från januari 2013 till juni 2014, var den GRADE-bedömda kvaliteten på bevis för det primära resultatet hög i endast 13 % av recensionerna, måttlig i 31 %, låg i 32 % och mycket låg i 24 % [44]. I ett randomiserat urval av Cochrane-granskningar fram till 2021 stöddes inte 90 % av 1567 bedömda interventioner av bevis på hög kvalitet [45].

Tis SR hade två begränsningar. (1) Eftersom detta var en SR av MA snarare än av individuella försök, var försöken som granskades här begränsade till de som ingår i MAs. Tuss, kvalificerade försök publicerade efter 2011 och 2014 för I-HOM respektive NI-HOM, kunde inte inkluderas. (2) Differentiella effekter av homeopati på olika indikationer och patientgrupper bedömdes endast för akuta och kroniska indikationer och för vuxna och barn, med mycket begränsade data tillgängliga.

Tolkning av resultaten i samband med andra bevis

Enligt denna SR kan homeopati ha positiva effekter utöver placebo på sjukdom hos människor. Detta är i enlighet med laboratorieexperiment som visar delvis replikerbara effekter av homeopatiskt potentiserade preparat i fysikalisk-kemiska [46], in vitro [47], växtbaserade [48, 49] och djurbaserade [50–52] testsystem .

Resultatens konsekvenser för praktik och policy

Till skillnad från vanliga påståenden visar de tillgängliga MA för homeopati i placebokontrollerade randomiserade prövningar för alla indikationer signifikanta positiva effekter utöver placebo. Jämfört med andra medicinska interventioner var kvaliteten på bevisen för effektiviteten av homeopati liknande eller högre än för 90 % av interventionerna inom medicin [45]. Följaktligen ger effektivitetsbevisen från placebokontrollerade randomiserade studier ingen motivering för reglerande eller politiska åtgärder mot homeopati i hälso- och sjukvårdssystem.

Rekommendationer för framtida forskning

För I-HOM skulle en uppdatering av MA utförd av Mathie (2014 [10]) vara berättigad för att omvärdera effektivitetsbevis efter inkludering av prövningar publicerade efter 2011. För NI-HOM, resultaten av MA genomförd av Mathie (2017 [11]) med 54 försök var heterogena. Följaktligen bör framtida forskning om effektiviteten av NI-HOM fokusera på specifika icke-individualiserade former av homeopatisk terapi eller specifika interventioner däri för specifika indikationer. Rekommendationer för jämförande effektivitetsforskning om homeopati ligger utanför ramen för denna recension.

Kompletterande information

Onlineversionen innehåller kompletterande material tillgängligt på <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02313-2>.

Ytterligare information 1. Risk för bias av metaanalyser: ROBIS bedömningar av enskilda objekt med kommentarer från författarna till denna systematiska översikt.

Ytterligare data 2. Ytterligare data om jämförelse av MA av placebokontrollerade prövningar av homeopatisk och konventionell behandling, respektive i Shang (2005).

Ytterligare fält 3. Förtroende för kumulativ evidens för forskningsfrågor 1 och 2, bedömd enligt GRADE-ramverket.

Ytterligare tabell 4. Kompletterande tabeller.

Ytterligare 5. PRISMA 2020 flödesdiagram för uppdaterade systematiska översikter som inkluderade sökningar i databaser, register och andra källor.

Erkännanden

Vi tackar Gunver S. Kienle (GSK) för hjälpen med datautvinning och bedömning av risken för bias av MAs.

Författarnas bidrag

HJH: Litteratursökning och screening, bedömning av litteraturregister för inkludering, datainsamling, bedömning av risk för bias av MA, manuskriptutformning och revision. AG: Litteratursökning och screening, bedömning av litteraturregister för inkludering, datainsamling, kodning av indikationer, tilläggsanalyser, manuskriptutformning och revision. KvA: Manuskript och revision. DSR: Manuskriptutformning och revision. HK: Datainsamling, manuskriptutformning och revision. Alla författare till manuskriptet har läst och samtyckt till dess innehåll och är ansvariga för alla aspekter av manuskriptets noggrannhet och integritet i enlighet med ICMJE-kriterierna. Alla författare har godkänt manuskriptet för inlämning.

Finansiering

Open Access-finansiering aktiverad och organiserad av Projekt DEAL. Finansiering specifik för denna SR tillhandahålls av Christophorus-Stiftung (nr 393 CST), Stiftung Marion Meyenburg (datum 24.09.2020), Dr. Hauschka Stiftung (datum 16.11.2020) och Gesellschaft für Pluralität im Gesund.602.02.02.02.22.06.2021). Allmän finansiering för IFAEMM tillhandahålls av Software-AG Stiftung (SE-P 13544). Finansierarna hade inget inflytande på skrivandet av protokollet eller på planeringen, genomförandet och publiceringen av denna SR.

Tillgänglighet av data och material

Det fullständiga protokollet är permanent tillgängligt på webbplatsen för institutionen för motsvarande författare: https://www.ifaemm.de/Abstract/PDFs/SMAP-HOM_Protocol_2020_11_25.pdf. Alla data som extraherats från MA-publikationerna samt analyser utförda av författarna till denna SR presenteras i tabellerna 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 och Ytterligare uppgifter 1, 2, 3, 4, 5.

Ändringar, ytterligare analyser och data

Ändringar av protokollet från 25 november 2020 listas och förklaras i Suppl. Tabell 39.

Ytterligare analyser och data, som inte beskrivs i protokollet, listas och förklaras i Suppl. Tabell 40.

Dubbletter av publikationer

Innehållet i manuskriptet har inte publicerats eller lämnats in för publicering någon annanstans.

Deklarationer

Etiskt godkännande och samtycke till att delta

Ej tillämpligt, eftersom denna SR inte involverar någon ursprunglig forskning på människor.

Konkurrerande intressen

Under de senaste 3 åren har HJH fått forskningsanslag från två tillverkare av antroposofiska läkemedel (Wala Heilmittel GmbH, Bad Boll/

Eckwälden, Tyskland; Weleda AG, Arlesheim, Schweiz). Antroposofisk medicin är inte baserad på den homeopatiska liknelseprincipen eller på drogbevis, men vissa antroposofiska läkemedel är potenterade. De två tillverkarna hade ingen inblandning i den nuvarande SR. Antroposofiska läkemedel var inte en del av interventionen i någon av de prövningar som utvärderades i MA i denna SR (Suppl. Tabell 15). DSR har fått ett utvecklingsbidrag från Heel GmbH (tillverkare av homeopatiska produkter) för onlineutbildning i att skriva fallrapporter. AG, KvA och HK förklarar att de inte har några konkurrerande intressen.

Författarinformation

¹ Institutet för tillämpad epistemologi och medicinsk metodik i Witten/ Herdecke University (IFAEMM), Freiburg, Tyskland. ment of ² Hälsovetenskapliga fakulteten, avd. Medicine, ordförande för medicinsk teori, integrativ och antroposofisk medicin, Witten/Herdecke University, Witten, Tyskland. of Integrative Health (MUIH), Laurel, MD, ³ Maryland University USA. ⁴ Homeopatisk farmakopé USA:s konvention (HPCUS), Southeastern, PA, USA.

Mottaget: 10 november 2022 Godkänt: 8 augusti 2023

Published online: 07 Oktober 2023

Referenser

- Baars EW, Hamre HJ. Hela medicinska system kontra systemet av konventionell biomedicin: en kritisk, narrativ genomgång av likheter, olikheter och faktorer som främjar integrationsprocessen. *Evid-baserat komplement Alternat Med* 2017; Artikel-ID 4904930 <https://doi.org/10.1155/2017/4904930>.
- Vithoulkas G. De grundläggande principerna för homeopati. Alonissos: Internationell Akademin för klassisk homeopati; 2014.
- Mathie RT, Hacke D, Clausen J, Nicolai T, Riley DS, Fisher P. Randomiserade kontrollerade studier av homeopati hos människor: karakterisering av forskningstidskriftslitteraturen för systematisk granskning. *Homeopati*. 2013;102(1):3–24. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2012.10.002>.
- Viksvén P, Fibert P, Relton C. Homeopati vid behandling av depression: en systematisk översikt. *Eur J Integr Med*. 2018;22: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2018.07.004>.
- Hawke K, van Driel ML, Bufngton BJ, McGuire TM, King D. Homeopatiska läkemedel för att förebygga och behandla akuta luftvägsinfektioner hos barn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:Cd005974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005974.pub5>.
- Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Är de kliniska effekterna av homeopatiska placeboeffekter? En metaanalys av placebokontrollerade studier. *Lansett*. 1997;350:834–43. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)02293-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)02293-9).
- Linde K, Melchart D. Randomiserade kontrollerade studier av individualiserad homeopati: en toppmodern recension. *J Altern Complement Med*. 1998;4(4):371–88. <https://doi.org/10.1089/acm.1998.4.371>.
- Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. Bevis på klinisk effekt av homeopati. En metaanalys av kliniska prövningar. HMRAG. Advisory Group för homeopatiska läkemedel. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(1):27–33. <https://doi.org/10.1007/s002280050716>.
- Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, et al. Är de kliniska effekterna av homeopati placeboeffekter? Jämförande studie av placebokontrollerade studier av homeopati och allopati. *Lansett*. 2005;366(9487):726–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61777-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61777-2).
- Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomiserade placebokontrollerade studier av individualiserad homeopatisk behandling: systematisk översikt och metaanalys. *Syst Rev*. 2014;3:142. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-142>.
- Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, et al. Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerade studier av icke-individualiserad homeopatisk behandling: systematisk översikt och metaanalys. *Syst Rev*. 2017;6(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0445-3>.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Föredragna rapporteringspunkter för systematisk granskning och metaanalysprotokoll (PRISMA-P) 2015: utarbetande och förklaring. *BMJ*. 2015;350:g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>.
- Whiting P, Savovic J, Higgins JP, et al. ROBIS: ett nytt verktyg för att bedöma risken för bias i systematiska översikter utvecklades. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225–34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: ett kritiskt bedömningsverktyg för systematiska översikter som inkluderar randomiserade eller icke-randomiserade studier av sjukvårdsinsatser, eller båda. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al redaktörer. *Cochrane Handbook for systematiska genomgångar av interventioner*. 2:a uppl. Chichester: John Wiley & Sons; 2019. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>.
- Becker LA, Oxman AD. Översikter av recensioner. I: Higgins JPT, Green S, redaktörer. *Cochrane handbok för systematiska genomgångar av interventioner*. 1:a uppl. Chichester: John Wiley & Sons; 2008. sid. 607–32. <https://doi.org/10.1002/9780470712184.ch22>.
- Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Metodik för att genomföra en systematisk genomgång av systematiska översikter av sjukvårdsinsatser. *BMC Med Res metod*. 2011;11(1):15. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-15>.
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Sammanfattning av systematiska översikter: metodutveckling, genomförande och rapportering av en parapligranskningmetod. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13:132–40. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000055>.
- Bagot JL. De specifika egenskaperna hos en homeopatisk konsultation. *Rev d'Homeopathie*. 2018;9(2):80–5. <https://doi.org/10.1016/j.revhom.2018.03.024>.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE-riktlinjer: 1. Inledning-GRADE bevisprofiler och sammanfattning av resultattabeller. *J Clin Epide-miol*. 2011;64(4):383–94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE riktlinjer: 4. Bedöm kvaliteten på evidensstudie begränsningar (risk för partiskhet). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407–15. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE riktlinjer: 7. Betygsätt beviskvalitet – inkonsekvens. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294–302. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE riktlinjer: 5. Bedöm kvaliteten på bevispublicering bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1277–82. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE riktlinjer: 6. Betygsätt beviskvalitet – oprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283–93. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE riktlinjer: 8. Betygsätt beviskvalitet – indirekthet. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303–10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.

26. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE riktlinjer: 9. Bedöm upp kvaliteten på bevis. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311–6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hofmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020-utlåtandet: en uppdaterad riktlinje för rapportering av systematiska översikter. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
28. Mathie RT, Legg LA, Clausen J, Davidson JRT, Lloyd SM, Ford I. Systematisk översikt och metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade, försök med individualiserad homeopatisk behandling: studieprotokoll. Version 1.0; 25 januari 2013. Luton: British Homeopathic Association; 2013.
29. Mathie RT, Legg LA, Clausen J, Davidson JRT, Lloyd SM, Ford I. Systematisk översyn och metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade, prövningar av icke-individualiserad homeopatisk behandling: studieprotokoll. Version 1.0; 30 oktober 2014. Luton: British Homeopathic Association; 2014.
30. Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Inverkan av studiekvalitet på utfall i placebokontrollerade studier av homeopati. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(7):631–6. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(99\)00048-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00048-7).
31. Boissel JP, Cucherat M, Haugh M, Gauthier E. Kritisk litteraturgenomgång om effektiviteten av homeopathy: översikt över data från homeopatiska medicin prövningar. Forskningsgruppen för homeopatisk medicin, rapport från Europeiska gemenskapernas kommission, Generaldirektorat XII – Vetenskap, forskning och utveckling, Direktorat E – FoTU-åtgärder: Biovetenskap och teknik – Medicinsk forskning. Bryssel; 1996: 195–210.
32. Lüdtke R, Rutten AL. Slutsatserna om effektiviteten av homeopati beror i hög grad på uppsättningen av analyserade försök. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(12):1197–204. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.015>.
33. Rutten AL, Stolper CF. 2005 års metaanalys av homeopati: vikten av data efter publicering. *Homeopati*. 2008;97(4):169–77. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2008.09.008>.
34. Gartlehner G, Emprechtinger R, Hackl M, et al. Att bedöma omfattningen av rapporteringsbias i försök med homeopati: en tvärsnittsstudie och metaanalys. *BMJ Evid Based Med*. 2022;27:345–51. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111846>.
35. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Erratum. Är de kliniska effekterna av homeopati placeboeffekter? En metaanalys av placebokontrollerade studier. *Lansett*. 1998;351(9097):220. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78164-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78164-2).
36. Sterne JAC, Egger M, Smith GD. Undersöka och hantera publicering och andra fördomar. I: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. Systematiska översikter i hälso- och sjukvården: Metaanalys i sammanhang. Chichester: Wiley; 2001. sid. 189–208. <https://doi.org/10.1002/9780470693926.ch11>.
37. Hamre HJ, Glockmann A, von Ammon K, Riley DS, Kienle GS, Kiene H. Effektivitet av homeopatisk behandling: systematisk genomgång av metaanalyser av randomiserade placebokontrollerade homeopatistudier för alla indikationer (SMAP-HOM). Protokoll. Freiburg: Institutet för tillämpad epistemologi och medicinsk metodik vid Witten/Herdecke University (IFAEMM), Freiburg, Tyskland. 2020. [SMAP-HOM_Protocol_2020_11_25](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
38. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Kliniska prövningar av homeopati. *BMJ*. 1991;302(6772):316–23. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6772.316>.
39. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Att bedöma kvaliteten på rapporter om randomiserade kliniska prövningar: är det nödvändigt med bländning? *Kontroll Clin-försök*. 1996;17(1):1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4).
40. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Collaborations verktyg för att bedöma risk för bias i randomiserade studier. *BMJ*. 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
41. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: ett reviderat verktyg för att bedöma risk för bias i randomiserade studier. *BMJ*. 2019;366:i4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4898>.
42. Jørgensen L, Paludan-Müller AS, Laursen DR, et al. Utvärdering av Cochrane-verktyg för att bedöma risk för partiskhet i randomiserade kliniska prövningar: översikt över publicerade kommentarer och analys av användarpraxis i Cochrane och icke-Cochrane recensioner. *Syst Rev*. 2016;5:80. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0259-8>.
43. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detekteras av ett enkelt, grafiskt test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–34. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
44. Fleming PS, Koletsi D, Ioannidis JP, Pandis N. Hög kvalitet på bevisen för medicinska och andra hälsorelaterade ingrepp var ovanligt i Cochrane systematiska översikter. *J Clin Epidemiol*. 2016;78:34–42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.03.012>.
45. Howick J, Koletsi D, Ioannidis JPA, et al. De flesta sjukvårdsinsatser testade i Cochrane Recensioner är inte effektiva enligt högkvalitativa bevis: en systematisk översikt och metaanalys. *J Clin Epidemiol*. 2022;148:160–9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.04.017>.
46. Tournier A, Würtenberger S, Klein SD, Baumgartner S. Fysikokemiska undersökningar av homeopatiska preparat: en systematisk översikt och bibliometrisk analys, del 3. *J Altern Complement Med*. 2021;27(1):45–57. <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0243>.
47. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weissshuhn TE, Baumgartner S, Willich SN. Beviset in vitro för en effekt av höga homeopatiska styrkor - en systematisk genomgång av litteraturen. *Komplettera Ther Med*. 2007;15(2):128–38. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2007.01.011>.
48. Ücker A, Baumgartner S, Sokol A, Huber R, Doesburg P, Jäger T. Systematisk översyn av växtbaserad homeopatisk grundforskning: en uppdatering. *Homeopati*. 2018;107(2):115–29. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639580>.
49. Ücker A, Baumgartner S, Martin D, Jäger T. Kritisk utvärdering av specifik effektivitet av preparat framställda enligt European Pharmacopoeia Monograph 2371. *Biomedicines*. 2022;10(3). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030552>.
50. Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, et al. Testar homeopati på mus emotionella svarsmodeller: poolad dataanalys av två serier av studier. *Evid-baserat komplement Alternat Med*. 2012;2012:954,374. <https://doi.org/10.1155/2012/954374>.
51. Bonamin LV, Cardoso TN, de Carvalho AC, Amaral JG. Användningen av djurmodeller i homeopatisk forskning – en översyn av 2010–2014 PubMed-indexerade artiklar. *Homeopati*. 2015;104(4):283–91. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2015.06.002>.
52. Endler PC, Scherer-Pongratz W, Harrer B, Lingg G, Lothaller H. Amphibier och ultrahög utspätt tyroxin – ytterligare experiment och omanlys av data. *Homeopati*. 2015;104(4):250–6. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2015.10.001>.

Förlagets anteckning

Springer Nature förblir neutral med avseende på jurisdiktionsanspråk i publicerade kartor och institutionella anknytningar.

Redo skicka in till din Välja BMC och dra nytta av:

- snabb och bekväm onlineinlämning
- grundlig referentgranskning av erfarna forskare inom ditt område
- snabb publicering om acceptans
- stöd för forskningsdata, inklusive stora och komplexa datatyper
- guld Open Access som främjar bredare samarbete och fler citeringar
- maximal synlighet för din forskning: över 100 miljoner webbplatsvisningar per år

På BMC pågår alltid forskning.

Läs mer [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)

