



‘Alternatief’  
versus ‘regulier’

# ‘Bewijzen’ met twee maten

Toine de Graaf

Alternatieve artsen/therapeuten wordt verweten dat wat ze doen ‘niet bewezen’ is. Maar is dit terecht? Journalist Toine de Graaf vindt dat critici meten met twee maten. In zijn boek *De kracht van de alternatieven* schrijft hij: ‘Er is méér wetenschappelijk bewijs voor het effect van de alternatieven dan veelal gedacht. Tegelijk is er minder bewijs voor de werkzaamheid van de regulieren dan ze doen voorkomen.’

Een nieuw medicijn of nieuwe therapie wordt vroeg of laat op patiënten uitgetoetst om te kijken of het ook echt werkt. En nog liever: of het beter werkt dan de gebruikelijke behandeling, met minder bijwerkingen. Zo’n klinische studie dient volgens de wetenschappelijk norm ‘gerandomiseerd’, ‘dubbelblind’ en ‘placebogecontroleerd’ te zijn. Dit houdt in dat proefpersonen worden verdeeld in twee groepen op basis van willekeur (‘gerandomiseerd’). Dit om ervoor te zorgen dat de twee groepen gelijkwaardig zijn (bijvoorbeeld qua intelligentie, motivatie en fysieke staat) en dus zo goed mogelijk vergelijkbaar. De experimentele groep krijgt het werkzame middel. De controlegroep krijgt een placebo-behandeling: bijvoorbeeld een pil die qua uiterlijk identiek is aan het echte middel, maar geen werkzame stof bevat (‘placebogecontroleerd’). Onderzoeker én proefpersoon weten niet of deze laatste het werkzame middel krijgt of de placebo (‘dubbelblind’). Zo wordt uitgesloten dat mensen bewust of onbewust de proef beïnvloeden.

Klinische studies leggen de basis voor een grote variëteit aan wetenschappelijke publicaties. Hiertoe behoren ook systematische 'reviews' (overzichtsartikelen) en 'meta-analyses'. In een meta-analyse worden de statistische gegevens en resultaten van een aantal klinische studies gecombineerd. Door deze bredere basis hopen onderzoekers een meer gefundeerde conclusie te kunnen trekken. Meta-analyses en reviews hebben belangrijk bijgedragen aan de tendens dat nieuwe medische behandelingen 'evidence based' (door hard bewijs gesteund) moeten zijn, voordat ze kunnen worden ingevoerd. Evidence Based Medicine (EBM) is daardoor een gevleugelde term geworden.

### Manipulatie

Binnen de reguliere geneeskunde geeft men hoog op van meta-analyses en reviews. Vooral sinds de oprichting van de Cochrane Collaboration, in 1993. Dit internationale netwerk van wetenschappers streeft ernaar om belangrijke vragen in de geneeskunde te beantwoorden op basis van wetenschappelijk bewijs. De publicaties van de Cochrane Collaboration ('Cochrane reviews') worden beschouwd als de gouden standaard en zijn vaak beslissend in debatten over medische onderwerpen. De Cochrane reviews, die zijn gebaseerd op strenge meta-analyses, hebben grote invloed op de officiële behandelrichtlijnen en -protocollen.

Tegelijk is het zo dat meta-analyses vatbaar zijn voor manipulatie. In die zin wordt hun betekenis overschat. Zo lijkt de selectie van de studies niet altijd onbevooroordeeld plaats te vinden. Intussen heeft de productie van meta-analyses en reviews 'epidemische vormen' aangenomen, zo meldde prof. John Ioannidis van Stanford University in 2016. In een interview verklaarde hij dit als volgt: 'De toename is het gevolg van de hogere status die systematische

reviews en meta-analyses in de loop der jaren hebben verworven, omdat ze (terecht) worden beschouwd als het hoogste niveau van bewijs. Veel wetenschappers willen ze maken, toonaangevende tijdschriften willen ze publiceren, en sponsors en andere belanghebbenden willen ze gebruiken om hun producten, overtuigingen en agenda's te promoten. Systematische reviews en meta-analyses die zorgvuldig worden uitgevoerd en die worden gedaan door spelers die geen belangen en vooraf bepaalde agenda's hebben vormen geen probleem, integendeel. Het probleem is dat de meeste niet zorgvuldig worden uitgevoerd en/of worden uitgevoerd met vooraf bepaalde agenda's over wat moet worden gevonden en gerapporteerd.<sup>1</sup>

### 'Homeopathie effectief'

Verschillende alternatieve behandelvormen lenen zich slecht voor klinisch onderzoek. Een onderzoek naar bijvoorbeeld voetreflexzonetherapie kan nooit dubbelblind zijn, omdat de behandelaar altijd zal weten of hij de werkzame therapie of een placebobehandeling toepast. Het is daarom vrijwel ondenkbaar dat deze

therapievorm met glans een Cochrane review zou kunnen doorstaan. Ook een werkelijk placebogecontroleerde opzet lijkt nauwelijks realiseerbaar. Want hoe zou een placebo-voetbehandeling tegelijkertijd 'nep' én geloofwaardig kunnen zijn? Dit soort beperkingen gelden niet voor klinisch onderzoek met homeopathische middelen. Hiernaar kan probleemloos onderzoek worden gedaan dat 'gerandomiseerd', 'dubbelblind' en 'placebogecontroleerd' is. Dit is de afgelopen decennia dan ook op relatief grote schaal gebeurd. Hierdoor is al vanaf begin jaren negentig bekend dat het bewijs voor de werkzaamheid van homeopathie zich kan meten met het bewijs voor reguliere middelen. Grote studies waarin tientallen wetenschappelijke onderzoeken werden geanalyseerd, kwamen tot positieve bevindingen. Deze meta-analyses werden bovendien gepubliceerd in vooraanstaande medische tijdschriften. Zo werd in 1991 in *The British Medical Journal* geconcludeerd dat van 105 onderzoeken met homeopathie 77% een positief resultaat liet zien. 'Een conventionele methode zou zijn erkend met deze hoeveelheid bewijs',





Er is méér wetenschappelijk bewijs voor het effect van de alternatieven dan je denkt. En minder voor de werkzaamheid van de regulieren dan je verwacht.

aldus een van de auteurs. In 1997 volgde een vergelijkbare meta-analyse in *The Lancet*, op basis van 89 onderzoeken. Hierin werd uitgesloten dat de klinische effecten van homeopathie te verklaren zouden zijn door het 'placebo-effect', ofwel een positief psychisch effect door vertrouwen in de heilzame werking. Tussendoor verscheen nog een rapport, gemaakt in opdracht van de Europese Commissie, op basis van vijftien onderzoeken. Eén van de conclusies: 'Het is evident dat homeopathie effectiever is dan placebo'.

Toch blijkt het vooroordeel dat homeopathie niet kán werken, uiterst hardnekkig. Volgens de critici staat homeopathie eenvoudigweg haaks op de natuurwetenschap.

### Ongeoorloofde ingrepen

Het negeren en ontkennen van hard bewijs is één. Het manipuleren van bewijs gaat nog een stapje verder. Een meta-analyse uit 2005 van de Zwitserse epidemioloog prof. Matthias Egger, die verscheen in *The Lancet*, is hiervan een schoolvoorbeeld.<sup>2</sup> Volgens de redactie van *The Lancet* was het wetenschappelijke bewijs

dat homeopathie niet werkt hiermee definitief geleverd. 'Dokters moeten oprecht en eerlijk zijn tegen hun patiënten over het ontbreken van enig voordeel van homeopathie', stond op de cover van het gerenommeerde medische tijdschrift.

De Bredase homeopathisch arts en onderzoeker Lex Rutten verdiepte zich met collega-onderzoekers in de achtergronden van deze meta-analyse, en kwam tot opvallende bevindingen. 'Dit artikel had nooit gepubliceerd mogen worden', vertelde hij me hierover in 2008: 'De gegevens zijn overduidelijk gemanipuleerd. Egger vergeleek 110 homeopathische onderzoeken met 110 reguliere onderzoeken. Hij moest erkennen dat homeopathie even effectief was als reguliere geneeskunde en dat de kwaliteit van het homeopathisch onderzoek zelfs beter was. Om vervolgens toch een negatieve conclusie te kunnen trekken, heeft hij allerlei ongeoorloofde ingrepen toegepast', aldus Rutten. Zo selecteerde Egger

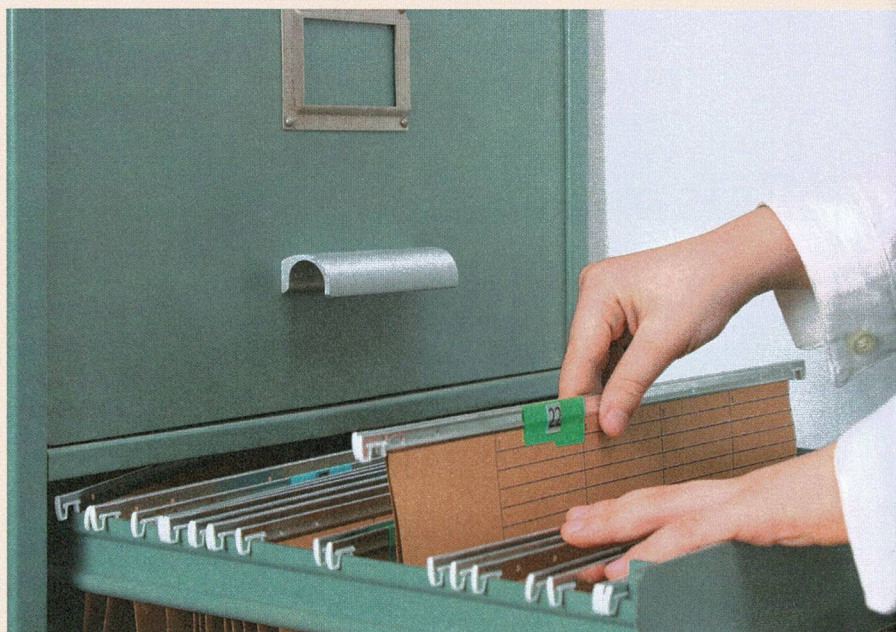
uit de 110 homeopathie onderzoeken er uiteindelijk acht, die geen statistisch significant effect opleverden. Egger verzuimde echter te vermelden om welke onderzoeken het precies ging. De gangbare richtlijnen geven aan dat een wetenschappelijk tijdschrift een dergelijk artikel niet mag publiceren. Op deze manier kan immers iedere geneeskundige methode onderuit worden gehaald. Rutten schreef, samen met een collega, een wetenschappelijk artikel over Eggers misleidende publicatie. *The Lancet* weigerde dit te plaatsen. Het werd uiteindelijk gepubliceerd in het tijdschrift *Homeopathy*.<sup>3</sup> In het artikel wordt aangetoond dat als Egger zijn onderzoek op eerlijke wijze had uitgevoerd, dit tot een positief resultaat voor homeopathie had geleid. Zo geven acht onderzoeken aan dat homeopathie een substantieel effect heeft bij infecties van de bovenste luchtwegen, de meest voorkomende acute aandoeningen in de huisartspraktijk.



## Minder dan de helft van de medische interventies wordt ondersteund door bewijs van hoge kwaliteit

### Dezelfde doodoener

‘Wat u doet is niet bewezen werkzaam’, is het verwijt dat alternatieve behandelaars regelmatig voor de voeten wordt geworpen. In dat verwijt zit een kern van waarheid, omdat voor veel therapievormen nu eenmaal geen grootschalig klinisch onderzoek beschikbaar is dat het effect onomstotelijk aantoont. Tegelijk is veel meer wetenschappelijke bewijslast beschikbaar voor de werkzaamheid van alternatieve behandelvormen dan vaak gedacht. Zojuist hebben we gezien dat naar de werkzaamheid van homeopathie aardig wat onderzoek is gedaan, met positieve uitkomsten. Dit gaat op voor meer therapievormen. Blader bijvoorbeeld eens door de bijna duizend pagina’s tellende ‘pil’ over klinische natuurgeneeskunde van de Australiërs Jerome Sarris & Jon Wardle.<sup>4</sup> Dit handboek, dat zich baseert op wetenschappelijk onderzoek, telt meer dan vijfduizend literatuurverwijzingen. Informatief is ook het boekwerkje over ‘Complementary and Alternative Medicine’ (CAM) dat in 2014 werd uitgegeven door Eurocam, een



koepel waarin Europese CAM-organisaties zijn verenigd.<sup>5</sup> ‘In de afgelopen decennia is een toenemende hoeveelheid onderzoek gepubliceerd over de effectiviteit van CAM’, aldus Eurocam. Zo telde de elektronische bibliotheek van de Cochrane Collaboration medio 2014 meer dan vierduizend gerandomiseerde klinische studies over verschillende CAM-therapieën. ‘Verschillende langetermijnstudies hebben aangetoond dat CAM-therapieën minstens even effectief kunnen zijn als de conventionele gezondheidszorg, met minder bijwerkingen en een hogere tevredenheid van de patiënt’, zo is te lezen in deze uitgave.

Neem een alternatieve methode als acupunctuur. De biologische werkzaamheid hiervan is uitvoerig bewezen in fysiologische en dierexperimentele modellen. In rattenonderzoek is bijvoorbeeld aangetoond dat acupunctuur invloed uitoefent op diverse genen die betrokken zijn bij de pijnverwerking. Het is bewezen dat acupunctuurpunten écht bestaan, dat deze punten specifieke effecten hebben op het centrale zenuwstelsel en dat deze effecten met moderne beeldvormende technieken, zoals MRI, zichtbaar te maken zijn. Diverse onderzoeken hebben het effect van acupunctuur aangetoond bij diverse aandoeningen. Het onwrikbare dogma dat acupunctuur nu eenmaal niet kán werken, lijkt

echter moeilijk te veranderen. Inderdaad: exact dezelfde doodoener die een brede acceptatie van de homeopathie verhindert.

### Ongelijke strijd

Ook op het gebied van de orthomoleculaire geneeskunde is relatief veel onderzoek verricht. De term ‘orthomoleculair’ werd voor het eerst gebruikt in 1968, door tweevoudig Nobelprijswinnaar prof. dr. Linus Pauling. Vrij vertaald, definieerde Pauling de orthomoleculaire geneeskunde als: ‘De behandeling van ziekte, door de organen te voorzien van de optimale moleculaire omgeving, in het bijzonder de optimale concentraties van stoffen die normaal in het menselijk lichaam aanwezig zijn’ (lees: voedingsstoffen). Pauling benadrukte in zijn orthomoleculaire concept het gebruik van goede, gevarieerde voeding. Daarnaast achtte hij voedingssupplementen noodzakelijk, als een essentiële aanvulling. Voedingssupplementen zijn in feite tabletten of capsules die een hoog gehalte bevatten aan stoffen die in geringere hoeveelheden ook in onze voeding voorkomen. Hierbij kan het gaan om vitaminen, mineralen, aminozuren, essentiële vetzuren of enzymen, maar ook om minder bekende groepen van stoffen zoals bijvoorbeeld de bioflavonoïden. Ruim een halve eeuw nadat Pauling de orthomoleculaire geneeskunde

## Twee maten

Er is méér wetenschappelijk bewijs voor het effect van de alternatieven dan veelal gedacht. Tegelijk is er minder bewijs voor de werkzaamheid van de reguleren dan ze doen voorkomen. Met andere woorden: er wordt met twee maten gemeten. Het is niet geloofwaardig om van de alternatieven overtuigend bewijs te verlangen als de bewijsvoering van het eigen, reguliere handelen niet op orde is. In 2022 namen onderzoekers een willekeurige steekproef uit alle Cochranen Reviews gepubliceerd tussen 1 januari 2008 en 5 maart 2021.<sup>7</sup> Van de 1.567 interventies bleken er slechts 87 (5,6 procent) te beschikken over bewijs van hoge kwaliteit. Een ontluisterende uitkomst, die niet uit de lucht kwam vallen. De onderzoekers schrijven: 'Deze resultaten zijn consistent met eerdere schattingen dat minder dan de helft van de medische interventies onderstund worden door bewijs van hoge kwaliteit. Ook verwijzen ze naar een recente studie die suggereert dat slechts 10 procent van de interventies onderstund wordt door bewijs van hoge kwaliteit.'



voedingssupplementen al decennia lang een ongelijke strijd als het gaat om de financiële middelen voor wetenschappelijke bewijsvoering. Helaas is dit probleem nog veel algemener, want de gehele alternatieve sector wordt anders behandeld dan de reguliere sector als het aankomt op de verdeling van publiek onderzoeksgeld. En dan vooral in Europa. Nogmaals een citaat uit de uitgave van Eurocam: 'Er bestaat een enorme ongelijkheid tussen de publieke middelen voor conventioneel geneesmiddelenonderzoek en die voor CAM-onderzoek. Terwijl CAM de gezondheid kan verbeteren, ziekte verminderen en de kosten van de gezondheidszorg verlagen, kan niet van de CAM-sector worden verwacht dat hij in zijn eentje het onderzoek ondersteunt om deze mogelijkheden te bewijzen. Net als bij regulier medisch onderzoek, heeft de overheid een maatschappelijke verantwoordelijkheid om dergelijk onderzoek te financieren. (...) De belachelijk lage overheidsinvesteringen op dit gebied in Europa, staan in schril contrast met de relatief grote investeringen in Australië, Azië en Noord-Amerika.'<sup>5</sup>

introduceerde, is binnen de reguliere geneeskunde therapeutisch gebruik van voedingssupplementen nog eerder uitzondering dan regel. Nog altijd behoort de orthomoleculaire geneeskunde tot het alternatieve domein. Dit is verazingwekkend, gelet op de stapel met wetenschappelijke onderzoeken die het nut van voedingssuppletie onderbouwen. Dit wekt de indruk van een ongelijke strijd. En dat doet weer denken aan een opmerkelijk onderzoek uit 2008.<sup>6</sup> Hierin werd van elf vooraanstaande medische tijdschriften steeds een jaargang geanalyseerd. Wat bleek? Naarmate een tijdschrift méér farmaceutische advertenties bevatte, werd een significant kleiner aantal publicaties over voedingssuppleties waren dan ook nog eens vaker van mindere kwaliteit en bevatten vaker een negatief eindoordeel over de effectiviteit en veiligheid van het betreffende supplement. Kortom: het aantal advertenties van de farmaceutische industrie lijkt van invloed op de inhoud van dit soort bladen. Je zou als oplossing kunnen bedenken dat supplementenfabrikanten dan ook maar op grote schaal moeten gaan adverteren in medische tijdschriften, om de balans een beetje te herstellen. Maar hierbij doet wel een probleem op: de branche mist hiervoor de financiële middelen. In tegenstelling tot medicijnen zijn voedingstoffen als vitamine D, foliumzuur en vitamine B12 namelijk niet te patenteren. Door een patent verwerft een medicijnfabrikant voor een termijn van jaren het alleenrecht op de productie van een nieuw middel. Dit genereert geld om de werkzaamheid en veiligheid van de stof wetenschappelijk te bewijzen, en er reclame voor te maken. Voedingstoffen zoals vitamine C en foliumzuur, die niet patenteerbaar zijn, worden hiermee op achterstand gezet.

Fettelijk voeren medicijnen en



## Evidence Based Medicine wordt vandaag de dag misbruikt voor de meest uiteenlopende doeleinden

Feitelijk wordt het belang van wetenschappelijk bewijs overschat: de 'alternatieven' wordt de maat genomen alsof het medicijnen zijn. Terwijl ze door de bank genomen een veel gunstiger veiligheidsprofiel hebben. Waarom wordt hier niet met twee maten gemeten? Dit herinnert me aan een ontmoeting met de Franse arts en kankerpatiënt dr. David Servan-Schreiber (1961-2011). De aanleiding: de verschijning van zijn boek *Antikanker*, in 2008. 'Waarom bepalen artsen niet de vitamine D-status bij kankerpatiënten?', vroeg Servan-Schreiber zich af in de Amsterdamse hotelkamer waar het interview plaatsvond. 'De relatie tussen vitamine D-gebrek en borstkanker is aangetoond', ging hij verder. 'Misschien is het onderzoek niet van dezelfde kwaliteit als het onderzoek naar chemotherapie. Maar er is nu eenmaal geen geld om op dezelfde manier onderzoek te doen naar vitamine D, groene thee, jogging en meditatie. En dat is ook niet nodig, want deze middelen kunnen niemand schade berokkenen.'

### Een misvatting

De opkomst van de gepatenteerde medicijnen en de bewijsvoering voor hun werkzaamheid en veiligheid legden mede de basis voor de 'evidence based medicine' (EBM) ofwel 'op bewijs gebaseerde geneeskunde'. Het EBM-concept werd begin jaren negentig gezien als een belangrijke stap voorwaarts. Patiënten zouden voortaan kunnen profiteren van behandelingen gebaseerd op de beste bewijsvoering afkomstig uit grote wetenschappelijke onderzoeken, met dank aan technieken uit de sociale wetenschappen en statistiek. Toch klonken ook kritische geluiden. Zoals in 1996 van prof. dr. David Sackett, grondlegger van de klinische epidemiologie en daarmee van EBM.<sup>9</sup> Hij bestreed dat EBM volledig samenvalt met 'gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek', zoals menig onderzoeker en arts veronderstellen. Volgens Sackett is dit een misvatting en is EBM de *integratie* van het best beschikbare bewijs op basis van goed uitgevoerd klinisch onderzoek, de klinische

expertise van de behandelaar, de normen en waarden van de individuele patiënt én de omstandigheden waarin de patiënt verkeert. Sackett: 'Goede artsen paren hun individuele klinische expertise aan het best beschikbare externe bewijs. Het een kan niet zonder het ander. Zonder klinische expertise bestaat het risico dat de praktijk wordt getiranniseerd door bewijsvoering, want met zelfs uitstekend uitgevoerde externe bewijsvoering bestaat de kans dat het niet toepasbaar is of ondeugdelijk is voor een individuele patiënt.' Sackett stelde expliciet dat EBM zich niet beperkt tot klinische studies en daarvan afgeleide meta-analyses. Ook is het geen 'kookboekgeneeskunde', waartoe de moderne geneeskunde dreigt te vervallen door de strenge protocollering van het medisch handelen. Zo hebben Nederlandse huisartsen zich vooral te houden aan de behandelrichtlijnen ('NHG-Standaarden') van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Artsen dreigen zelfs juridisch te worden afgestraft wanneer ze afwijken van deze protocollen. Sackett waarschuwde ook nog voor het gevaar dat EBM zou worden gekaapt door inkopers en managers om kosten te besparen. En inderdaad: EBM wordt vandaag de dag misbruikt voor de meest uiteenlopende doeleinden. Het is ook een stok geworden om de



alternatieven mee te slaan: 'Wat u doet is niet bewezen!' Terwijl de enig juiste definitie van EBM duidelijk ruimte laat voor een meer holistische benadering van de patiënt, dan louter zich te beroepen op geneeskunde die 'bewezen' is.

## Invloed pandemie?

Mijn boek *De kracht van de alternatieven* dateert van 2016. Zijn sindsdien zaken ten goede gekeerd? Niet echt. De pandemie heeft het meten met twee maten verder verscherpt. Als David Servan-Schreiber nog zou leven, is het niet ondenkbaar dat hij na de komst van het SARS-CoV-2 virus zou hebben verzucht: 'Waarom bepalen artsen niet de vitamine D-status bij COVID-patiënten?' Het onderzoek dat in 2017 werd gepubliceerd in de *British Medical Journal*, zou hem niet zijn ontgaan.<sup>9</sup> In deze meta-analyse werd onderzocht of vitamine D-suppletie het risico van een luchtweginfectie vermindert. Daarvoor analyseerden de onderzoekers gegevens uit 25 verschillende studies, waaraan in totaal ongeveer 11.000 mensen meededen. De onderzoekers concludeerden dat het geven

van een vitamine D-supplement beschermend werkt tegen een acute infectie van de luchtwegen. COVID-19 is zo'n infectie.

Anno 2023 kunnen we vaststellen dat de afgelopen jaren geen enkel land in Europa haar burgers heeft aangespoord om extra vitamine D te slikken als bescherming tegen COVID-19. Het effect zou immers niet 'bewezen' zijn. Intussen zijn tal van nieuwe studies gepubliceerd die de beschermende rol van vitamine D verder onderbouwen. Maar in de richtlijnen en behandelprotocollen ten aanzien van COVID-19 zijn ze niet terug te vinden. De Gezondheidsraad bestond het zelfs om in voorjaar 2021 een adviesaanvraag van het ministerie van VWS binnen 72 uur (!) af te wikkelen. Op 1 maart ging vanuit het ministerie een brief

naar de raad met daarin 'een spoedadviesaanvraag over het effect van vitamine D-supplementen op de preventie van luchtweginfecties/COVID-19'. De vaste commissie Voeding van de Gezondheidsraad leverde al op 3 maart haar advies: 'Onvoldoende aanwijzingen dat extra vitamine D helpt bij preventie COVID-19'.<sup>10</sup> We weten allemaal dat in de loop van 2020 ruim baan werd gemaakt voor coronavaccins met een tijdelijke 'voorwaardelijke' EMA-goedkeuring, vanwege *emergency* ofwel acute noodzaak. Dit betekent dat 'aanvullend bewijs over de baten' moest worden afgewacht. Met andere woorden: veiligheid en effectiviteit zouden gaandeweg de vaccinatiecampagne worden aangetoond. Voor vitamine D is én wordt een heel andere maatstaf aangehouden. ■

## Bronnen

1. Singh Chawla D. We have an epidemic of deeply flawed meta-analyses, says John Ioannidis. *Retraction Watch*, 13 september 2016 ([www.retractionwatch.com](http://www.retractionwatch.com))
2. Shang A, Huwiler-Müntener K, [..], Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366(9487):726-732
3. Rutten ALB, Stolper CF. The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data. *Homeopathy* 2008; 97:169-177
4. Sarris J, Wardle, J. *Clinical Naturopathy: an evidence based guide to practise*. Elsevier, Australia, 2e edition 2014
5. CAM 2020. *The contribution of Complementary and Alternative Medicine to sustainable healthcare in Europe*. Eurocam, 2014
6. Kemper KJ, Hood KL. Does pharmaceutical advertising affect journal publication about dietary supplements? *BMC Complement Altern Med* 2008; 8:11
7. Howick J, Koletsis D, [..], Schmidt S. Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2022; 148:160e169
8. Sackett DL, Rosenberg WM, [..], Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023):71-2
9. Martineau A, Jolliffe D, [..], Camargo C Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583
10. Gezondheidsraad. *Vitamine D en de preventie van COVID-19 en acute luchtweginfecties*. Gezondheidsraad.nl, 3 maart 2021

