

Forskning kring homeopati kan inte anförtros entusiaster

I höstas publicerade Lancet resultatet av en metastudie, där man kom fram till att homeopati är effektivt. Man lyckades dock inte visa mot vad. Kan man överhuvudtaget bedriva seriös forskning kring homeopatins effekter? undrar Hans Isaksson här med anledning av Lancetartikeln. Hans svar blir att forskningen måste bejakas, men att den ska utföras av kritiska vetenskapsmän.

I Lancet den 20 september 1997 publicerades en metastudie över homeopatins effekter [1] som väcker många intressanta frågor.

All behandling, inklusive handpåläggning, tenderar att hjälpa eller lindra åtminstone ett tag. Detta genom patientens övertygelse om att den hjälper och genom terapeutens karismatiska inflytande. Man har därför sedan 1800-talets början krävt att homeopatin skulle styrka sina anspråk genom dubbelblinda, placebokontrollerade studier där patienterna lottas (randomiseras) till placebo- och läkemedelsgrupp.

Det har varit svårt att få homeopraktiker att acceptera dessa krav. Bland annat har man hänvisat till behovet av absolut individualisering av behandlingen – något som dock knappast helt borde ha eliminerat möjligheten till kliniska studier. Men 1900-talet och den ökande folkbildningen har framtvingat ett antal (dock i förhållande till homeopatins omfattning oerhört få) kontrollerade studier av dess effekter. Mycket få av dessa har därtill varit av sådan kvalitet att de skulle duga för publicering i en vanlig naturvetenskaplig tidskrift. Ett mindre antal tycks dock uppfylla gängse krav på vetenskaplig metod. Dessa krav sammanfattas i en separat ruta.

Författare

HANS ISAKSSON

med dr, företagsläkare, HVC, Ljungby.

Kleijnen och medarbetare publicerade 1991 i BMJ en metastudie omfattande 107 kontrollerade kliniska studier av homeopatisk behandling [2] och fann därvid att ett överraskande stort antal av dessa visat på positiva effekter. Detta gällde även om man begränsade urvalet till sådana studier som ansågs vara av god kvalitet.

Den till synes slutgiltiga studien

I Lancet den 20 september förra året publicerar så Klaus Linde med flera den till synes slutgiltiga metastudien av homeopatins effekter. Man hade dammsugit alla databaser, såväl skolmedicinska som alternativmedicinska, och inkluderat studier:

- där individerna behandlats för att bota eller förebygga sjukdom
- där det funnits en parallell placebo-grupp
- där studierapporten klart anger att individens placering i behandlings- eller placebo-grupp var slumpmässig eller att studien genomfördes dubbelblindt
- där resultatet redovisats i en skriftlig rapport och
- där kvaliteten på metod och data varit så god att utfallet för patient- och kontrollgrupp klart kunnat beräknas.

Sammanlagt 189 studier påträffades för tiden 1943 till 1995 (att jämföra med till exempel Medlines över 9 miljoner artiklar insamlade under de senaste 30 åren). Endast 89 av dem fyllde inklusionskriterierna för en metastudie. Observera dock att inte alla av dessa studier uppfyllde *alla* de gängse kvalitetskrav som anges i rutan här intill. För varje studie, och sammanlagt, beräknas oddskvot, det vill säga sannolikheten, uttryckt som odds, för att placebo och homeopati är likvärdiga (det vill säga har oddskvot 1). Att så är fallet var den hypotes metastudien framför allt avsåg att testa.

Helt i linje med Kleijnens resultat förkastas denna hypotes, och författarna konkluderar att »resultatet av vår metaanalys är inte förenligt med hypotesen att de kliniska effekterna av homeopati helt beror på placeboeffekter». Ty den totala oddskvoten för de 89 stu-

DEBATT

”Däremot klarar inte homeopatin i denna studie det avgörande testet: att visa att en viss, definierad behandling är effektiv mot ett enda kliniskt symptom.”

dierna blev inte 1,0 utan 2,45 (95 procent konfidensintervall 2,05–2,93) till homeopatins förmån.

Självfallet kan en rad invändningar resas mot resultatet, och författarna har förutsett en rad av dem:

1. Att på detta sätt bunta ihop studier av behandlingar av 24 olika sjukdomstillstånd med 6 olika typer av homeopati och 50 olika homeopatiska läkemedel är ett unikt grepp. Att på samma sätt studera den sammanlagda effekten av all skolmedicinsk behandling vore en orimlig tanke. Men den statistiska modellen som används i metastudien anses av Lancets kommentatorer fullt tillätlig.

2. Eftersom de studier som inkluderats trots allt är av olika kvalitet, och eftersom resultaten också visar att kvalitet och effekt som vanligt står i omvänd

Gängse kvalitetskrav på kliniska läkemedelsstudier

Adekvat diagnos (vad är det man behandlar?)

Adekvat baslinje (är patienterna stabilt sjuka?)

På förhand definierat effektmått (vad är en lyckad behandling?)

Slumpmässig placering av patienterna i behandlings-/placebogrupp

Dubbelblindhet (det vill säga terapeut och patient båda ovetande om grupptillhörighet)

Adekvat, på förhand definierad, statistisk metod

Adekvat behandling av patienter som avbryter behandlingen (skall betraktas som misslyckade)

med mera.

relation till varandra, kan kanske en god effekt från slarviga studier uppväga dåliga resultat från goda studier? Nej, ty även om man studerar de 26 fall där kvaliteten anses vara mycket god får man en positiv effekt, om än avsevärt lägre: Oddskvot 1,66 (1,33–2,08).

3. Det är väl känt från skolmedicinen att studier som ger negativa resultat publiceras i långt mindre utsträckning än positiva fynd – så kallad publiceringsbias. Det var på detta sätt Kleijnen (och många av oss andra) förklarar utfallet av tidigare metastudier av homeopati. Författarna testar hypotesen att publiceringsbias ligger bakom fynden genom att föra in studiernas oddskvot i ett så kallat trattdiagram. Man påvisar förvisso en sådan bias vad gäller homeopati studier – och, bör man tillägga, motsatsen hade varit förvånande, eftersom vi inte lever i den bästa av vetenskapliga världar. Metoden medger emellertid att man kan räkna ut den statistiska vikten av publiceringsbias och korrigera metastudiens resultat därefter. Författarna finner då att den totala oddskvoten minskar till 1,78 (1,04–3,10), det vill säga femprocentsgränsen för signifikans klaras fortfarande, om än med ett nödrop. Och vad mera är, på grundval av resultaten kan författarna konkludera att det skulle behövas 923 opublicerade studier av genomsnittsstorlek (det vill säga 118 patienter) med »nollresultat» för att upphäva den positiva effekt som observerats i studien som helhet. (Hur många som skulle krävas om man inkluderar även de hypotetiska opublicerade studier som rimligen måste visa placebos överlägsenhet har dock inte författarna räknat ut. Sannolikt avsevärt färre.)

4. Man kan invända att inte alla studier samtidigt uppfyllde alla de gängse kvalitetskrav som anges i rutan. Det räcker ju med att studien sviktar på en enda punkt för att dess resultat kan ifrågasättas. Författarna anger till exempel i inklusionskraven att en studie skall vara antingen dubbelblind eller randomiserad. För att möta denna invändning undersöker författarna utfallet av oddskvoten för undergrupper av studier som gemensamt uppfyller det ena eller andra kvalitetskravet, till exempel dubbelblindhet, adekvat uppföljning, på förhand fastställt effektmått etc, och finner då i regel lägre (naturligt vid mindre grupper) men fortfarande signifikant effekt. Värdet av denna subgruppsanalys kan dock ifrågasättas.

Behandlingen effektiv, men mot vad?

Även om man således kan invända mot detaljer i författarnas handläggning ger de onekligen starka argument för att

homeopatins uppgivna effekter varken bör tillskrivas placeboverkan eller publiceringsbias.

Däremot klarar inte homeopatin i denna studie det avgörande testet: att visa att en viss, definierad behandling är effektiv mot ett enda kliniskt symtom.

För detta skulle krävas upprepade studier, utförda av olika forskare, av samma behandling mot samma åkomma, och någon sådan grupp av studier kunde inte påträffas i materialet.

Det är således efter 200 år av homeopatisk praktik ett både anmärkningsvärt och tankeväckande faktum att homeopatins anhängare, utan att bli effektivt vederlagda, visserligen på grundval av Lindes studie kan hävda dess effektivitet – däremot inte med vetenskapliga anspråk ange mot vad den är effektiv!

Det pågår inom ramen för EU för närvarande ett omfattande lobbyarbete för att homeopatin och andra icke-konventionella medicinska metoder skall kunna certifieras och vinna erkännande i europeiska länder – och därmed på sikt tillträde till det offentliga sjukförsäkringssystemets köttgrytor. EU-kommissionen har tillsatt en expertgrupp som för närvarande arbetar med att granska bland annat homeopatins effekter.

Även om homeopatins förespråkare aldrig glömmer att framhålla att »många läkare» bedriver homeopatik, eller är anhängare av den, är det nog ändå så att flertalet läkare betraktar denna verksamhet som humbug, ofta medveten sådan. Enligt naturvetenskapligt synsätt kan högpotenta homeopatiska medel inte vara något annat än ovanligt rent vatten, och inget har heller övertygande visats vara något annat.

Nu har EU-kommissionen emellertid startat studier i frågan om effekterna av detta rena vatten, och Linde anser att fynden i hans metastudie väcker krav på ytterligare studier i frågan. Detta eftersom homeopatin är »ett relevant socialt och medicinskt fenomen». Samtidigt ställer han sig mycket frågande till hur sådana studier skall kunna genomföras. Ty, som han framhåller, antingen bedrivs studierna i form av allt större och striktare kliniska kontrollerade dubbelblinda randomiserade studier – och då kommer resultatet ändå alltid som nu riskera att påverkas av terapeuters och patienters förväntningar på behandlingen. Eller så drar man sig tillbaka till laboratorier och söker finna möjliga verkningmekanismer (man *förutsätter* alltså en *verkan*) – och då har man avlägsnat sig från den kliniska verklighet där behandlingen faktiskt bedrivs.

Till slut, vad gäller utfallet av Lindes studie: Han ägnar alltså merparten av studien till att visa hur man *inte* kan förklara en synbarlig effekt av homeopati.

Hur förklarar man den då? Förklaringen är sannolikt mycket enkel, och endast akademisk finkänslighet förhindrar att den framförs i *Lancet*. Sedan Linde så förtjänstfullt uteslutit de gängse felkällorna återstår endast två möjligheter:

1. Homeopatin har en reell effekt som beror på en subatomär princip hos materien. Denna princip upptäcktes 1792 av apotekare Hahnemann. Den frigörs då ett homeopatmedels molekyler av en homeopat skakas med vätska, tål att förtunnas i det oändliga och »vet» vad den skall göra på olika nivåer i patientens organism för att bota olika sjukdomstillstånd. Denna egenskap är i alla andra sammanhang okänd och kan inte påvisas på annat sätt än genom homeopatisk behandling. Dess existens och egenskaper är oförenliga med naturlagarna som vi hittills känner dem, varför dessa nu måste revideras.

2. Homeopatin har endast placeboeffekt, men i några av det fåtal studier som Linde redovisar har undersökarens entusiasm och övertygelse på ena eller andra sättet gett extra bonuseffekter i forskningsrapporten.

Vad gäller dessa två hypoteser ger oddskvoten kraftigt utslag till förmån för nummer 2. Detta innebär inte automatiskt att homeopraktiska forskare alltid är mera entusiastiska eller moraliskt lättsinniga än skolmedicinare, som också bevisligen stundom fuskar i sin forskning. Men de verkar under betingelser som uppmuntrar låg vetenskaplig standard, som sällan beivrar den och som gör den svårare att upptäcka.

Dessa speciella förhållanden torde bland annat vara följande:

1. Homeopraktikern måste i regel vara mindre bunden till vetenskapligt tänkande och teoribildning, ty annars hade han knappast varit homeopraktiker. Han »vet» på förhand det positiva resultatet, och studiens syfte är att bekräfta detsamma.

2. Homeopraktikerns existensberättigande hänger på att positivt resultat av hans behandling skall kunna visas – medan en skolmedicinare har tillgång till ett antal olika metoder som kan ersätta eller komplettera varandra vid vidrigt utfall och således legitimeras hans verksamhet.

3. Homeopraktiker har ett gemensamt intresse av positiva studier, och deras facktidsskrifter håller sig med välviljiga granskare – medan skolmedicinska studier granskas av stundom illvilliga konkurrenter inom medicinen, som i värsta fall kontrollerar resultaten genom att söka reproducera dem.

För en skeptisk läsare blir resultatet av Lindes metastudie således något oväntat:

1. På 200 år har homeopatin inte

lyckats bevisa att den med något av sina medel kan bota en enda sjukdom.

2. Homeopraktiker kan inte längre skylla sina positiva forskningsresultat på placeboeffekt eller på att dåliga studier läggs i byrålådan. Dessa resultat har sannolikt en för dem än mindre smickrande förklaring.

Forskningen bör utföras, men av kritiska vetenskapsmän

Kan man överhuvudtaget bedriva seriös forskning kring homeopatins effekter?

Langman, en av kommentatorerna i Lancet [3, 4], ställer sig mer eller mindre avvisande till vidare studier av homeopatin, eftersom ingen med naturvetenskapen förenlig hypotes kan läggas till grund för en verkningsmekanism. Detta är ett resonemang som i 999 fall av 1 000 är vettigt och framför allt praktiskt. Men sannolikt är denna hållning från skolmedicinen också på sikt förödande. Den påminner den engagerade lekmannen alltför mycket om inställningen hos katolska kyrkans prelater under renässansen. Åtminstone enligt hörsägen vägrade dessa att titta på Jupiters månar i Galileis kikare, eftersom sådana månar vore oförenliga med den etablerade aristoteliska världsbilden.

Om vi inte helt vill avskärma oss från erfarenhetskriteriet på vetenskaplig sanning (och från en betydande allmän opinion) måste vi nog bejaka forskning. Men dessvärre måste en lärdom av Lindes studie bli att forskning kring homeopatisk medicin i framtiden inte kan anförtros homeopater eller entusiaster. Det är därför med viss oro man noterar att Lancetartikelns korresponderande författare, som medverkat vid formuleringen av metastudiens protokoll och som skrivit slutmanuskriptet, enligt Scientific American nr 10/96 utmärkt sig som ovetenskaplig författare av skrifter till homeopatins försvar. Forskningen måste utföras av kritiska vetenskapsmän eller övervakas av sådana – precis som politiska val i vissa länder fungerar bäst om de sker under internationell övervakning.

Referenser

1. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV et al. Are there clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet 1997; 350: 834-42.
2. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. BMJ 1991; 302: 316-23.
3. Vandenbroucke JP. Homeopathy trials: going nowhere. Lancet 1997; 350: 824.
4. Langman MJS. Reasons for good ones – but are they warranted? Lancet 1997; 350: 825.

Trombolys förändrar vården vid slaganfall

Trombolys med vävnadsplasminogenaktivator, tPA, leder utvecklingen av behandling vid akut slaganfall.

Möjligheten att trombolysbehandling kan tillämpas vid slaganfall väcker flera frågor:

Hur många patienter kan komma ifråga för behandlingen?

Vilka krav ställs på neuroradiologisk och neurologisk diagnostik?

Vad händer i hjärnan vid reperfusion?

Hur bör vården organiseras för att behandlingen skall komma så många som möjligt till del?

De randomiserade studier som har publicerats gäller intravenös trombolys, men det är också intressant att följa utvecklingen av trombolysbehandling med selektiv kateterisering.

Frågorna belyses i artikelserien som är en uppdaterad version av ett symposium vid Läkar-sällskapets riksstämman.

Den vanligaste orsaken till slaganfall är en plötslig ocklusion av en pulsåder inom arteria cerebri medias utbredningsområde på grund av emboli från hjärtat eller från aterosklerotiska förändringar i de kärl som leder till hjärnan.

Ofta sker en spontan upplösning av ocklusionen inom några timmar eller dagar. Under den tid som blodkärlet är avstängt försörjs det drabbade området delvis från kollaterala artärer, vilket medför att ischemin inte blir total. En reduktion av blodflödet med upp till 60 procent medför hämning av proteinsyntes i vävnaden, stimulering av anaerob glykolys och frisättning av neurotransmittorer, medan en kraftigare minskning orsakar störning av energimetabolismen och efter en tid irreversibel skada – en hjärninfarkt [1].

Aktuell forskning inriktas på att tidigarelägga rekanaliseringen genom

Författare

NILS GUNNAR WAHLGREN
docent, överläkare vid neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

ANDREAS TERENT
docent, överläkare vid medicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

BO NORRVING
docent, överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

MELKER LINDQVIST
docent, överläkare vid neuroradiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

PÅL SVENDSEN
docent, överläkare vid radiologiska avdelningen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

JOHAN RÅDBERG
överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

HANS-GÖRAN HÅRDEMARK,
överläkare vid neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

trombolys, öka cellernas tolerans för ischemi i avvaktan på spontan eller inducerad trombolys, undvika skador av reperfusionen samt att underlätta återinlärning av förlorade funktioner.

Trombolysmedel kan ges som intravenös infusion eller genom lokal applikation i den ockluderade artären efter superselektiv kateterisering.

Nils Gunnar Wahlgren