

# Fortolkning af resultater fra randomiserede kliniske forsøg med komplementære og alternative behandlinger

Kirsten Hansen, Asbjørn Hróbjartsson og Stig Brorson

---

*I denne artikel diskuterer vi en række centrale problemer, der kan opstå i forbindelse med fortolkning af resultater fra randomiserede kliniske forsøg med komplementære og alternative behandlinger. Det drejer sig dels om forhold ved design og udførelsen af forsøg, og dels hvilken rolle forhåndstiltro, herunder baggrundsteoriens plausibilitet, spiller for fortolkning af resultaterne. Vi argumenterer for, at der er god grund til at være skeptisk i vurderingen af såvel komplementære og alternative behandlinger som konventionelle behandlinger, når forsøgsdesignet og udførelsen har væsentlige mangler, eller hvis behandlingen er baseret på en uplausibel teori.*

## Introduktion

Brugen af komplementære og alternative behandlinger (KAM) i den vestlige verden er stærkt stigende (Eisenberg et al. 1998). I Danmark søgte ca. 20% af befolkningen behandling udenfor sundhedsvæsenet i 2003 mod 13% i 1994 (Lønroth & Ekholm 2006, Statens Institut for Folkesundhed 2001), og næsten hver anden dansker (45%) har på et eller andet tidspunkt opsøgt en alternativ behandler (Hanssen et al. 2005) (Statens Sundhedsvidenskabelige forskningsråd 2002).<sup>1</sup>

Det har vist sig vanskeligt at definere og afgrænse KAM, som omfatter mange forskellige behandlingsmodaliteter strækkende sig fra blomstermedicin over

akupunktur til healing og rummer store forskelle både hvad angår teoretisk baggrund og behandlingernes art. Det er endvidere vanskeligt at finde tilstrækkeligt med lighedspunkter mellem behandlingerne til at muliggøre en konsistent afgrænsning. I denne artikel<sup>2</sup> har vi valgt at tage udgangspunkt i en udbredt behandlingstype; homøopati dels ud fra den betragtning, at det er relativt let at teste effekten i randomiserede dobbeltblindede forsøg og dels fordi, baggrundsteoriens plausibilitet er meget lav set i forhold til konventionel medicinsk teori og i forhold til naturvidenskabelig tankegang generelt.

I flere sammenhænge spiller det en rolle at undersøge effekten af KAM-behandlinger. Der er forskellige holdninger til, hvordan dette kan ske. Et forslag er, at effekten af KAM-behandlinger skal undersøges ved hjælp af de samme metoder som ved forsøg med effekten af konventionelle behandlingsmetoder, hvor guldstandard er det randomiserede kliniske forsøg. Det randomiserede kliniske forsøg består af fire elementer: en randomiseringsproces, en kontrolgruppe, evt. blinding eller dobbeltblinding samt en kvantificeringsproces. Forsøget går groft sagt ud på, at der udvælges et antal patienter, som herefter deles i to grupper efter et randomiseringsprincip, dvs. et tilfældighedsprincip. Den ene gruppe patienter får den nye behandling, mens den anden gruppe får den gængse behandling eller slet ingen behandling. Den første gruppe er dermed forsøgsgruppen og den anden kontrolgruppen. Det tilstræbes at forsøget er dobbeltblindt, hvilket vil sige, at hverken den enkelte patient eller lægen ved, hvilken gruppe patienten tilhører. Endelig bliver forsøgets resultater registreret og underkastet en statistisk analyse.<sup>3</sup>

En kritik af det randomiserede forsøgs rolle som guldstandard for evaluering af KAM behandlinger går på, at disse er af en særlig art, der ikke kan undersøges med samme metoder som konventionelle behandlinger. Mange alternative behandlere mener således, at KAM skal undersøges ud fra individuelle principper, f.eks. ved at behandleren selv foretager opgørelser over sine patienter og evaluerer effekten. Endelig kan det benægtes, at det overhovedet er muligt endsige meningsfuldt at undersøge effekten.

Uanset hvilken holdning man har til dette, så er der imidlertid udført mange randomiserede kliniske forsøg med behandlinger indenfor KAM. The Cochrane Controlled Trials Register havde i 1999 4000 randomiserede kliniske forsøg opført og yderligere 4000 papers, der ventede på analyse (Vickers 1999).

Formålet med denne artikel er at diskutere, hvordan resultaterne fra disse randomiserede kliniske forsøg kan fortolkes. Vores fokus vil være på metodologiske forhold omkring forsøgenes design og udførelse samt på betydningen af forhåndstiltro og baggrundsteoriens plausibilitet for fortolkning af resultaterne.

## Bias og metodologisk kvalitet i randomiserede kliniske forsøg med KAM

Et givent forsøgsresultat er enten et resultat af (i) tilfældigheder, (ii) en sand, gavnlig eller skadelig effekt af behandlingen eller af (iii) en systematisk fejl, ofte kaldet 'bias'. Sandsynligheden for (i) det vil sige, at forsøgets resultat skyldes tilfældigheder, kan estimeres ved hjælp af statistiske analyser. Vi vil her koncentrere os om (iii), muligheden for at resultatet skyldes bias. Vurderingen af, hvorvidt et givent resultat faktisk skyldes bias eller ej samt evt. i hvor høj grad, kræver en analyse af undersøgelsens design og udførelse (Hróbjartsson & Brorson 2002).

Bias og metodologisk kvalitet hænger ofte sammen i den forstand, at lav metodologisk kvalitet øger risikoen for bias. Imidlertid er bias ikke nødvendigvis sammenhængende med den metodologiske kvalitet. Bias kan godt optræde, selvom der er tale om et forsøg af høj kvalitet, ligesom et forsøg med meget lav metodologisk kvalitet godt kan være fri for bias. Dette er dog sjældent tilfældet. Derfor vil en lav metodologisk kvalitet i et forsøg ofte forventes at give bias.

Studier af den metodologiske kvalitet af forsøg med behandlinger indenfor KAM rapporterer en generel lav metodologisk kvalitet. F.eks. blev over 5000 randomiserede kliniske forsøg med behandlinger indenfor KAM i et studie analyseret med hensyn til, om de opfyldte på forhånd fastlagte kriterier for metodologisk kvalitet<sup>4</sup>. Resultatet var, at kun 258 forsøg opfyldte kriterierne. En analyse af disse inkluderede forsøg viste, at den metodologiske kvalitet generelt var lav på grund af bl.a. utilstrækkelig blinding, manglende information om dropouts (patienter, der havde trukket sig), ingen testning af blinding eller rapportering af randomisering og utilstrækkelig statistisk analyse (Bloom et al. 2000).

Hvorvidt der er en association mellem en lav metodologisk kvalitet i forsøg med behandlinger indenfor KAM og en stor effekt, er der ikke konsensus om i litteraturen, men flere studier indikerer en sammenhæng (Bausell et al. 2004) (Ernst 2002).<sup>5</sup> Et eksempel er en metaanalyse af randomiserede kliniske forsøg som sammenligner placebo med forskellige former for homøopati for en lang række tilstande (Linde et al. 1997). Denne metaanalyse viser, at der er en tendens til, at forsøgene rapporterede en effekt af homøopati. Forfatterne af analysen giver flere mulige forklaringer på resultatet bl.a. den dårlige metodologiske kvalitet, mange af forsøgene har. Når analysen kun omfattede de forsøg, der havde den bedste metodologiske kvalitet, ændrede resultatet sig, i og med at den observerede forskel i effekt blev væsentligt mindre.

Siden den ovenstående metaanalyse blev publiceret, er der flere studier, der har fokuseret på spørgsmålet om reel effekt eller bias som forklaring på resultatet fra den oprindelige metaanalyse. Således viser en follow-up publikation af forfatterne til metaanalysen, at jo mere omhyggeligt et forsøg er udført, det vil sige, jo højere metodologisk kvalitet forsøget har, jo mindre er effekten. (Linde et al. 1999). Ligeledes viser en opdateret metaanalyse, at evidensen for en effekt forsvinder, når der tages højde for bias i randomiserede kliniske forsøg med homøopati (Shang et al. 2005).<sup>6</sup>

Flere baggrundsfaktorer kan forklare bias i forsøg med behandlinger indenfor KAM, f.eks. dårlig infrastruktur og interessekonflikter. Med hensyn til førstnævnte angår risikoen for bias ikke kun det intenderede design og hvor godt, dette er beskrevet, men også hvor omhyggeligt undersøgelsen rent praktisk er udført samt hvor effektiv en kvalitetskontrol, der anvendes.<sup>7</sup> Med andre ord er det ikke blot en mulig fejlkilde, at en protokol er upræcis og mangelfuld; selv når protokollen er velbeskrevet og dækkende, er der ingen garanti for, at den rent faktisk er overholdt. En dårlig infrastruktur kan øge denne risiko.

Med hensyn til interessekonflikter er det kendt, at risikoen for bias forøges, hvis en undersøgelse udføres af forskere, der af den ene eller den anden grund har en stærk interesse i at opnå et bestemt resultat (Als-Nielsen et al. 2003). Dette gælder ikke kun indenfor KAM men også indenfor konventionel medicin. Bias kan både være positiv, f.eks. hvis undersøgelsen udføres af meget entusiastiske forskere eller af forskere, der støttes økonomisk af en industri, der har en interesse i et positivt resultat. Her øges risikoen for mangelfuld og selektiv rapportering. Men bias kan også være negativ, hvis undersøgelsen omvendt udføres af meget skeptiske forskere. Dette er baggrunden for, at mange førende medicinske tidsskrifter beder bidragsyderne om at erklære, om der optræder interessekonflikter, som kan være af økonomisk art men også af akademisk art. Med hensyn til akademisk bias så synes der at være to yderpositioner i diskussionen af randomiserede kliniske forsøg med behandlinger indenfor KAM. På den ene side står skeptikerne, som aldrig vil anerkende positiv evidens for en effekt, og som altid vil hævde, at såfremt et randomiseret klinisk forsøg fremkommer med et positivt resultat, så må der være tale om bias. På den anden fløj står fortalere for KAM behandlingen, som hævder, at uanset hvad de randomiserede kliniske forsøg end måtte vise, så ved de, at det virker.

Der kan også peges på det forhold, at der indenfor forskning i homøopati ikke foretages mange gentagelser af forsøg med samme type af behandlinger, mens der er en stor variation i enkeltstående forsøg, således at det bliver vanskeligt at søge

be- eller afkræftelse for forsøgenes resultater (Jonas et al. 2001). Dette er formentlig ikke særegent for forskning i homøopati men for forskning i KAM generelt. Ligeledes er der ofte tale om forsøg med et lavt budget (Linde et al. 1997), ligesom det ofte er meget små forsøg med et lavt antal forsøgsdeltagere (Jonas et al. 2001). Publikations bias, det vil sige bias, som opstår, når resultaterne fra publicerede forsøg er anderledes end resultaterne fra upublicerede forsøg, spiller formentlig også en rolle (Shang et al. 2005) (Caulfield & DeBow 2005). Dette kan have betydning i og med at langt de fleste forsøg, der er tilgængelige for metaanalyser og reviews, er de publicerede forsøg. Publikations bias vil ofte bevirke højere gennemsnitlig effekt i de publicerede forsøg, men kan imidlertid også bevirke lavere effekt i publicerede forsøg, f.eks. ved at etablerede medicinske tidsskrifter foretrækker at publicere de negative resultater af komplementær og alternativ behandling.

## Forhåndstiltro og baggrundsteoriens plausibilitet

En metodeanalyse kan kun sige noget om, hvorvidt der er tegn på, at et resultat skyldes bias eller ikke. Det betyder, at hvis man vælger at stole på et resultat, så vælger man at *tro* på, at sandsynligheden for bias er lav. På denne måde kommer sandsynlighedsovervejelser til at spille en rolle i vurderingen af et randomiseret klinisk forsøgs sandhedsværdi (der rækker langt ud over den formelle statistiske analyse).

I denne sammenhæng er forhåndstiltroen relevant. Forhåndstiltro er den tiltro, der næres til, at en behandling vil virke. Kilderne til forhåndstiltro er mangfoldige og omfatter f.eks. teoretisk viden, tidligere indhentet ukontrolleret og kontrolleret erfaring, guide-lines, stedlige anbefalinger fra særligt erfarne behandlere og til tider måske endda fordomme.

Fortolkningen af ny evidens afhænger af, hvad vi allerede nærer tiltro til, det vil sige vores fortolkning af tidligere indhentet ukontrolleret eller kontrolleret erfaring samt af vores baggrundsviden og forhåndstiltro. Indenfor medicinsk filosofi og statistik kaldes dette *det bayesianske perspektiv*. Ifølge denne tankegang kan forhåndstiltroen til, at en bestemt hændelse vil indtræffe ikke negligeres, idet den efterfølgende sandsynlighed bestemmes af den forudgående sandsynlighed justeret for den nye evidens. Dette indebærer, at såfremt forhåndstiltroen til en given hypotese er meget lav eller meget høj, kræver det meget tungtvejende evidens at ændre på den efterfølgende sandsynlighed. Hvis forhåndstiltroen til en given hypotese er lig med nul, vil det kræve uendeligt meget evidens at

ændre den efterfølgende sandsynlighed (Brorson 1997) (Hróbjartsson & Brorson 2002).<sup>8</sup>

Plausibiliteten af den teori, som ligger bag behandlingen, der undersøges i et givent forsøg, er i denne forbindelse central. Hvis baggrundsteorien er uplausibel i forhold til de antagelser om verdens beskaffenhed, man i øvrigt har, er forhåndstiltroen lav. Homøopati opfattes f.eks. ofte som videnskabelig uplausibel i og med, at en accept af de teorier, der ligger bag homøopati, strider imod en lang række alment accepterede og integrerede naturvidenskabelige teorier. Akupunktur derimod opfattes ikke på samme måde som uplausibel, og der findes adskillige forsøg på at forklare, hvordan akupunktur virker, der ikke i samme grad strider mod vores øvrige og alment accepterede viden (Ernst 2006).

Spørgsmålet er, hvilken rolle forhåndstiltroen spiller i den konkrete evaluering af et undersøgelsesresultat. Her er forskellige bud. Ét går på, at såfremt baggrundsteorien er komplet uplausibel, og forhåndstiltroen derfor er lig nul, bliver fortolkningen af ny evidens absurd (Vandenbroucke & de Craen 2001). Forhåndstiltroen vil dog ikke være altafgørende i vurderingen af en undersøgelse undtagen i denne ekstreme situation. Oftest vil der være en relevant grad af tvivl om, hvor underbygget ens forhåndstiltro er. Forskningsresultater spiller dermed sammen med forhåndstiltroen i tråd med bayesiansk tankegang (Vickers 2000).

Et interessant spørgsmål i forlængelse heraf er naturligvis også *hvis* forhåndstiltro, der bør spille en rolle, eller som faktisk spiller en rolle i evalueringen af de randomiserede kliniske forsøg med behandlinger indenfor KAM. Der findes såvel ivrige fortalere for KAM som skeptikere blandt forskere, forbrugere, læger, praktiserende KAM behandlere, politikere, patientforeninger, industrien, pressen etc. Dette kan bidrage til at forklare, hvorfor der ofte ikke er konsensus om fortolkningen af de randomiserede kliniske forsøg med behandlinger indenfor KAM (Vickers 2000).<sup>9</sup>

## Krav til forskning i KAM versus krav til konventionel forskning

Konventionelle behandlinger udsættes sjældent for så mange forsøg og studier og så meget skepsis, som homøopati er blevet (Vandenbroucke & de Craen 2001). Alligevel kan man stille spørgsmålet, om et givent positivt resultat blandt skeptikerne nogensinde vil blive tolket som evidens for en gavnlig behandlingseffekt

af homøopati eller omvendt, om negative resultater blandt fortalere for homøopati nogensinde vil blive tolket som evidens for, at homøopati klinisk set ikke har en effekt? (Ernst 2002)

Yderligere spørgsmål er derfor, hvorvidt de problemstillinger, vi har diskuteret, er unikke for behandlinger indenfor KAM? Og videre om der stilles andre krav til forskning i behandlinger indenfor KAM end til behandlinger indenfor konventionel medicin? Hvis ja, kan der så argumenteres for anvendelsen af forskellige fortolkningslogikker? (Brorson 1996)

Generelt kan der være en rimelighed i, at KAM-behandlinger undersøges særligt grundigt. For det første kan man hævde, at en ekstraordinær påstand kræver ekstraordinære 'beviser' (Vickers 2000). Det vil sige, i tråd med det bayesianske perspektiv, at såfremt en påstand er ekstraordinær i den forstand, at vi har lav tiltro til dens sandhed givet vores baggrundsviden, så kræves der stærkere 'beviser' for antagelsen af dens 'sandhed'. For det andet er det ofte tilfældet i evalueringen af forsøg med konventionelle behandlinger, at evidens fra grundforskning, dyre-eksperimenter og fra data fra lignende teknikker eller forsøg inddrages. I forhold til f.eks. homøopati består stort set al evidens fra de kliniske forsøg (Vickers 2000). Dette kan begrunde, at evidens for en effekt af homøopati alt andet lige skal være stærkere end for majoriteten af konventionelle behandlinger (Vickers 2000).

Hvorvidt randomiserede kliniske forsøg med behandlinger indenfor KAM generelt har en lavere metodologisk kvalitet end randomiserede kliniske forsøg med konventionelle behandlinger er uklart. Nogle hævder f.eks., at der ikke er grund til at tro, at publikations bias, metodologiske problemer etc. er mindre forekommende i forsøg med konventionelle behandlinger end i forsøg med homøopati (Kleijnen et al. 1991). Andre hævder, at forsøg med f.eks. homøopati har en højere metodologisk kvalitet end forsøg med konventionel medicin, om end de fleste undersøgte forsøg med begge typer i den pågældende undersøgelse var af en lav metodologisk kvalitet (Shang et al. 2005). Endelig er der analyser, der tyder på, at kvalitetsniveauet generelt er lavere i forsøg med homøopatiske behandlinger end i forsøg med konventionelle behandlinger (Jonas et al. 2001). Der synes dog i litteraturen at være overvejende konsensus om sidstnævnte: at kliniske forsøg med KAM-behandlinger er af ringere metodologisk kvalitet, end det er tilfældet med konventionelle behandlinger.

Det er oplagt, at de samme kriterier for fortolkning af randomiserede kliniske forsøg som udgangspunkt bør gælde for de konventionelle behandlinger. Det vil sige, at man på samme måde skal være varsom, når man fortolker resultater fra forsøg med konventionelle behandlinger, hvis disse er af lav metodologisk kva-

litet eller bygger på uplausible teorier. Det er således ikke kun i forbindelse med forsøg med KAM-behandlinger, der er grund til at være varsom.

Imidlertid kan fokus på metodologiske problemer ved kliniske forsøg indenfor KAM bidrage til at pege på nogle generelle problemer for forsøg med både komplementære og alternative samt med konventionelle behandlinger.

## Forskning i KAM: fremtidsperspektiver

Hvad skal der til, for at et givent positivt resultat af f.eks. forsøg med homøopati, det vil sige en forskel i effekt til fordel for en homøopatisk behandling, bliver accepteret? Og omvendt: hvad skal der til, for at et givent negativt resultat accepteres? Man kan med andre ord spørge hvor mange randomiserede kliniske forsøg, det er rimeligt at lave ud fra bl.a. et socioøkonomisk og et etisk perspektiv.

Generelt er der gode grunde til at forske i KAM. F.eks. viser undersøgelserne refereret i indledningen, at en betydelig del af befolkningen benytter sig af behandlinger udenfor sundhedsvæsenet. Bl.a. derfor er forskning indenfor området vigtig i forhold til at have et større kendskab til disse behandlinger effekt. Sidstnævnte kan f.eks. være vigtigt i forhold til at give forbrugerne mulighed for at træffe beslutningen om at konsultere en alternativ behandling på et informeret grundlag. Det er ikke oplagt, at forbrugeren på et rationelt grundlag kan vurdere, hvorvidt en behandling er bedre end en anden, hvis ikke der er kendskab til effekten af behandlingerne.

Det kan også være af betydning at have et kendskab til effekten af en behandling, hvis behandlingen viser sig at være ineffektiv eller ligefrem skadelig. Et problem, der er værd at pege på i denne forbindelse, er, at det er problematisk at vise, at en behandling ikke har nogen effekt. Alt andet lige synes det dog rimeligt at hævde, at det ikke er forsvarligt at bruge ressourcer på at lave nye forsøg, såfremt gentagne randomiserede kliniske forsøg ikke har vist en klinisk betydende effekt af den givne behandling. På samme måde er det heller ikke forsvarligt at anvende sparsomme ressourcer på gentagne forsøg med behandlinger, hvor forhåndstiltroen til behandlingen er meget lav eller lig nul.

Tilsvarende er det ikke forsvarligt at inddrage patienter i forsøg, hvor sandsynligheden for en effekt er meget lav, da det strider mod lægens forpligtelse til at vælge den behandling, der i størst mulig omfang er i patientens interesse.<sup>10</sup>

Endeligt kan det være rimeligt at bruge ressourcer på at påvise, at en given behandling *ingen* effekt har. Men igen er problemet, at det praktisk set ikke er muligt



at vise, at en behandling ingen effekt har overhovedet. Derudover er det også tvivlsomt, om stærke tilhængere ville ændre deres syn på behandling på baggrund af et negativt resultat (Hróbjartsson & Brorson 2002). Det samme vil formentlig også være tilfældet med stærke modstandere stillet overfor et positivt resultat.

Spørgsmålet om, hvor mange randomiserede kliniske forsøg det er rimeligt at lave, kan naturligvis ikke besvares med sikkerhed. Men alt andet lige synes det rimeligt at lade allokering af ressourcer, hensyn til patienten og forbrugeren samt spørgsmål omkring baggrundsteoriens plausibilitet spille en rolle.

## Konklusion

Vi har diskuteret en række forhold ved design og udførelse af det randomiserede kliniske forsøg samt betydningen af den metodologiske kvalitet. Der er lavet mange randomiserede kliniske forsøg med KAM-behandlinger, og flere studier peger på, at disse forsøg ofte er præget af metodologisk lav kvalitet, hvilket kan øge risikoen for bias. Det er derfor vigtigt at være varsom i fortolkningen af randomiserede kliniske forsøg med KAM, hvis disse er af dårlig kvalitet, eller hvis der på anden måde er mistanke om bias. Vi har endvidere diskuteret hvilken rolle forhåndstiltro herunder baggrundsteoriens plausibilitet spiller og ud fra en bayesiansk tankegang argumenteret for, at antagelsen af en behandlings positive effekt kræver mere tungtvejende evidens, såfremt forhåndstiltroen til behandlingen er lav. Hvis forhåndstiltroen er nul, er fortolkning af resultatet ikke mulig. De problemer, vi her har peget på, er ikke enestående for forskning i komplementære og alternative behandlinger, om end de her ofte optræder med større tydelighed end i konventionelle behandlinger.

## Litteratur

- Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. 2003 Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? In: *JAMA* 290(7):921-8
- Bausell RB, Lee WL, Soeken KL, Li YF, Berman BM. 2004 Larger effect sizes were associated with higher quality ratings in complementary and alternative medicine randomized controlled trials. In: *J. Clin. Epidemiol.* 57(5):438-46
- Bloom BS, Retbi A, Dahan S, Jonsson E. 2000 Evaluation of randomized controlled trials on complementary and alternative medicine. In: *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 16(1):13-21

- Brorson S. 1996 Alternativ logik? Om kritisk vurdering af alternative behandlingsmetoder. In: *Ugeskrift for Læger* 158(44):6322-4
- Brorson S. 1997 Man må tro, før man kan vide, In: *Månedsskrift for praktisk lægegerning* 1219-26
- Caulfield T, DeBow S. 2005 A systematic review of how homeopathy is represented in conventional and CAM peer reviewed journals. In: *BMC. Complement Altern. Med.* 5(1):12
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S et al. 1998 Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. In: *JAMA* 280(18):1569-75
- Ernst E. 2006 Acupuncture--a critical analysis. In: *J. Intern. Med.* 259(2):125-37
- Ernst E. 2002 A systematic review of systematic reviews of homeopathy. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 54(6):577-82
- Gifford F. 1995 Community-Equipoise and the Ethics of Randomized Clinical Trials. In: *Bioethics* 9(2): 127-148
- Hanssen B, Grimsgaard S, Launso L, Fonnebo V, Falkenberg T, Rasmussen NK. 2005 Use of complementary and alternative medicine in the Scandinavian countries. In: *Scand. J. Prim. Health Care* 23(1):57-62
- Hróbjartsson A, Brorson S. 2002 Interpreting Results from Randomized Clinical Trials of Complementary/Alternative interventions: The Role of Trial Quality and Pre-trial Beliefs, In: *Callahan D (ed.). The Role of Complementary & Alternative Medicine*, Georgetown University Press
- Jonas WB, Anderson RL, Crawford CC, Lyons JS. 2001 A systematic review of the quality of homeopathic clinical trials. In: *BMC. Complement Altern. Med.* 1:12
- Kleijnen J, Knipschild P, ter RG. 1991 Clinical trials of homoeopathy. In: *BMJ* 302(6772): 316-23
- Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F et al. 1997 Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. In: *Lancet* 350(9081):834-43
- Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. 1999 Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. In: *J. Clin. Epidemiol.* 52(7):631-6
- Lønroth HL, Ekholm O. 2006 Alternativ behandling i Danmark - brug, brugere og årsager til brug. In: *Ugeskrift for læger* 168/7(13. februar 2006)
- Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig S et al. 2005 Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. In: *Lancet* 366(9487):726-32
- Statens Institut for Folkesundhed. 2001. *Sundheds og sygelighedsundersøgelsen 2000.*
- Statens Sundhedsvidenskabelige forskningsråd. 2002 *Forskning i alternativ behandling.*
- Vandenbroucke JP, de Craen AJ. 2001 Alternative medicine: a "mirror image" for scientific reasoning in conventional medicine. In: *Ann. Intern. Med.* 135(7):507-13
- Vickers A. 1999 Evidence-based medicine and complementary medicine. In: *ACP J. Club.* 130(2):A13-A14
- Vickers AJ. 2000 Clinical trials of homeopathy and placebo: analysis of a scientific debate. In: *J. Altern. Complement Med.* 6(1):49-56
- Wulff HR, Gøtzsche PC. 2004 *Rationel klinik: Evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger*, Munksgaard, 4. udgave

## Noter

- 1 Bemærk at disse tal er behæftet med en vis usikkerhed, idet betegnelsen 'KAM' er præget af definatorisk uklarhed.
- 2 Denne artikel er en opdateret og væsentlig omarbejdet version af (Hróbjartsson og Brorson 2002)
- 3 For en indføring i klinisk forskningsmetodologisk terminologi henvises til (Wulff & Gøtzsche 2004)
- 4 I over 90% af tilfældene skyldtes eksklusionen af de øvrige undersøgelser netop mangel på blinding eller randomisering.
- 5 En metaanalyse har vist en association mellem høj metodologisk kvalitet og stor effekt (Bausell et al. 2004). Forfatterne til analysen mener dog ikke, at resultatet er retvisende.
- 6 Undersøgelsen viser desuden, at der også er bias i randomiserede kliniske undersøgelser af konventionelle behandlinger, men når der tages højde for denne bias ses fortsat en stærk evidens for en effekt af de konventionelle behandlinger.
- 7 Det samme gælder naturligvis undersøgelser af konventionelle behandlinger, hvis de samme problemer er til stede der.
- 8 Bemærk at der er forskel på beregningen af sandsynligheder og på fortolkningen af disse sandsynligheder. Man kan godt vælge at tro på et givet resultat på trods af, at sandsynligheden for dette resultat er lav. Desuden kan forskellige fortolkere have forskellige forhåndstiltro.
- 9 Det samme gør sig også gældende for visse konventionelle behandlinger.
- 10 For en nærmere diskussion af emnet se f.eks. (Brorson 1997) og (Gifford 1995).