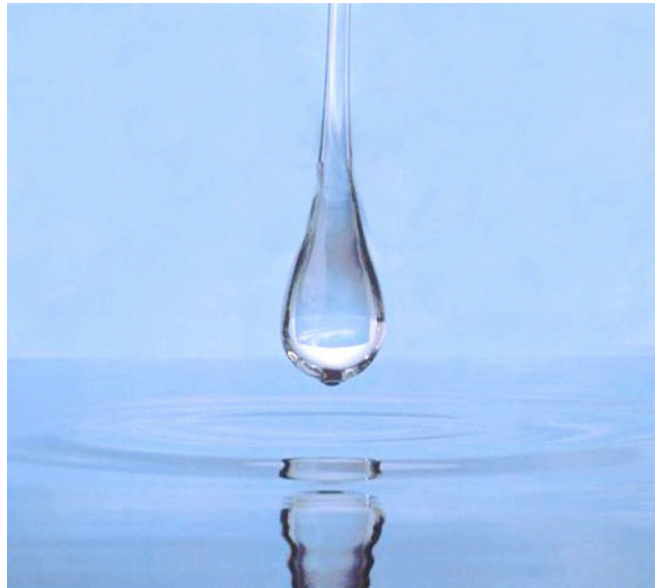


Homeopati – mer än placebo?



Maja Haurdic, R6
Uppsala Universitet, BMC, vt 05
Handledare: Dan Larhammar, inst. för neurovetenskap, avd. för farmakologi
Examinator: Anne-Lie Svensson, inst. för farmaceutisk bioteknik, avd. för
farmaceutisk farmakologi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	3
Syfte	4
Bakgrund	4
Similia similibus curentur	4
Potensering och vattenminne	4
Homeopatisk behandling	5
Homeopati idag	5
Resultat	6
Är den homeopatiska läkekonsten på väg att bevisa sitt medicinska värde?	6
Kliniska prövningar som stöder homeopati	8
Meta-analyser som stöder homeopati	11
Skäl till fortsatt skepsis	13
Kliniska prövningar som ifrågasätter homeopati	13
Meta-analyser som ifrågasätter homeopati	16
Systematiska reviews	16
Diskussion	18
Slutsats	19
Referenslista	20

Sammanfattning

Homeopati introducerades år 1790 av en tysk läkare vid namn Samuel Hahnemann. Läran bygger på att "lika botar lika" vilket innebär att sjukdom anses kunna botas genom att man tillför ett ämne som hos friska människor framkallar effekt som liknar symtomen av sjukdomen. Ämnet man tillför är kraftigt utspätt och skakas på ett speciellt sätt för att aktivera det postulerade andliga innehållet och för att på så sätt bli ett kraftfullare medel. Ofta späds lösningarna tills inga molekyler av aktiv substans finns kvar. Påståendet om att kraftigt utspädda lösningar har specifik effekt utöver placebo har väckt kritik och debatt. I denna litteraturstudie granskas de studier som undersöker homeopatins effekt och om den är mer än placebo. Vissa av dessa studier drar slutsatsen att homeopati har en effekt utöver placebo. Men majoriteten av studier med positivt resultat av homeopati har låg metodologisk kvalitet med otillfredsställande randomisering och dubbel-blindning. I meta-analyserna har man funnit att studier med bättre kvalitet ger ett mindre positivt resultat för homeopati. En sammanställning av systematiska översikter finner att homeopati inte har effekt utöver placebo. Det är viktigt att överväga möjligheten att homeopatisk behandling är likställd med placebobehandling.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att kritiskt granska de studier som är gjorda för att undersöka homeopatins effekt samt att med hjälp av dessa kunna avgöra ifall homeopati är mer än placebo.

Bakgrund

Länge trodde människan att orsakerna till sjukdom var andliga och religiösa. Inte förrän 400 år f.Kr ändrades denna uppfattning. De antika grekerna, med Hippokrates i spetsen, utformade den så kallade humoralpatologin där en del handlade om fyrsaftsläran. Denna lära kom att påverka den västerländska medicinen i tvåtusen år (1).

Läran går ut på att kroppen består av fyra vätskor: svart galla, blod, slem och gul galla. För att man ska må bra måste dessa vätskor vara i balans och jämnt fördelade i kroppen annars kan man insjukna (2, 3). Åderlåtning vid förmodade sjukliga blodflöden samt avlägsnande av galla genom kräkningar vid gallsjukdomar med feber är bara några exempel på hur man försökte lindra sjukdomar.

1755 föddes en man som kom att upptäcka, enligt honom själv, den sanna läkekonsten – homeopati (4). Han hette Christian Friedrich Samuel Hahnemann. Som 19-åring började han läsa till läkare på Leipzig universitetet och vid sidan av det jobbade han som översättare för att kunna klara sig ekonomiskt (5). Året var 1790 när Hahnemann fick sin "upplysning". Då jobbade han med att översätta Materia Medica åt en skotsk vetenskapsman vid namn Cullen. När han skulle översätta en del av boken som handlade om kinabark, som användes vid malariabehandlingen, ifrågasatte han Cullens tankar. Cullen skrev att kinabark stärker kroppen genom sin beska smak och på så sätt botar malaria medan Hahnemann inte tyckte samma sak eftersom andra beska substanser inte hade någon effekt på malaria. Som följd av det bestämde sig Hahnemann för att göra experiment på sig själv och intog lite kinabark i taget i flera dagar (6). Snart noterade Hahnemann att kinabarken gav feberliknande symtom som man också kunde se vid malaria. Han fastslog att det var denna egenskap som var ansvarig för botandet av malariafebern (5). Problemet med hans experiment och teorin som följde är att det är kinin, alkaloiden som finns i kinabarken, som egentligen står för reduceringen av febern vid malaria.

Similia similibus curentur

Efter sin experiment kom Hahnemann fram till läkemedelslagen "lika botar lika" - similia similibus curentur. Den innebär att, man ger en patient ett medel som hos en frisk ger likartade symtom som hos patienten (4). Detta var tvärtom mot allopatin där motsatser botades med motsatser - contraria contrariis curentur. Hahnemann ogillade allopatin och tyckte att sjukdomarna behandlades ofullkomligt (7). Han motsatte sig fyrsaftsläran och menade att man plågade och ytterligare försvagade de redan sjuka patienterna. Homeopatin däremot undviker sådant samtidigt som man förintar sjukdomen (4).

Potensering och vattenminne

Hahnemann gjorde många experiment, både på sig själv och närmaste anhöriga och vänner. Han började också experimentera med olika doser och insåg snart att de mest utspädda hade minst effekt men däremot om man skakade lösningarna på ett speciellt sätt så kunde man aktivera det "spirituella" innehållet och på så sätt få ett kraftfullare

medel (7, 8, 9). Dessa homeopatiska utspädningar kom att kallas "potenseringar". Spädningar upp till 10^{60} användes ibland, långt över Avogadros tal som ligger på 10^{24} , vilket innebär att inte en enda molekyl av den aktiva substansen som användes från början finns kvar (10, 9). Dagens homeopater tror inte på det "spirituella" innehållet som aktiveras vid skakningar utan de hävdar att den aktiva substansen kan göra "avtryck" i vattnets kristallstruktur. Även om den ursprungliga substansen är borta efter alla utspädningar kan avtrycken vara kvar, en sorts vattenminne. Ju mer man späder ut desto fler avtryck och desto större effekt (7, 8).

Homeopatisk behandling

I sin bok "Organon - läkekonstens verktyg", skriver Hahnemann mycket om livskraften. Det är den som håller organismen frisk och sund genom att den styr försvarsmekanismen. Man botar bäst genom stimulans av livskraften vilken man får genom homeopatiska medel. Efter intag av homeopatiska medel uppträder "aggravation", så kallad förvärring av sjukdomen, vilket också är en indikation på att det har gett effekt och att man valt rätt botemedel. Förvärringarna leder till att försvarsmekanismen retas och sjukdomen besegras (4, 6). Det vill säga, istället för att behandla och bota symptom, avses homeopatin stärka individens eget försvar.

Dagens homeopater pratar inte lika mycket om livskraften. Istället säger man att varje levande organism och substanser har en elektromagnetisk vibration som ändras när sjukdom uppstår. När man som patient kommer till en homeopat får man ett homeopatiskt medel som ska ha samma frekvens som den sjuka organismen. När man hittar det homeopatiska medel som passar uppstår resonans mellan medlet och den sjuka organismen vilket i sin tur stimulerar livskraften som i sin tur tar bort sjukdomen (6). Homeopati påstås således vara någon sorts energiterapi.

Homeopater påstår att deras behandling tar hänsyn till hela människan, både psykiska och fysiska besvär, samt till patientens personlighet. Detta innebär att två personer med samma besvär kan få olika homeopatiska medel. Behandlingen är individualiserad och det tar tid att hitta rätt medel varför det behövs ofta lång tid vid konsultationen med homeopaten, upp till 1 timme (11). Beroende på vilken typ av homeopati det är så finns det olika metoder av homeopatisk förskrivning. I ex. klassisk homeopati brukar man alltid förskriva endast ett homeopatiskt medel som ska passa in på de symptom som patienten beskriver för homeopaten. Ibland är det så att en patients symptom matchar med fler än ett homeopatiskt medel vilket resulterar i att patienterna följs upp och får återkomma fler gånger för att antingen få ett annat medel eller för en dosjustering. Däremot i den komplexa homeopatin brukar man förskriva mer än ett medel åt gången. Inom fytoterapin administreras örter av olika slag (9, 11).

Homeopatin blev rätt populär när den kom för 200 år sedan vilket egentligen inte är så konstigt. Folk var skräckslagna vid tanken på åderlåtning och hur många som dog av denna behandlingen. Att ta små mängder av utspädda lösningar och ta hand om sig själv genom att vila ut ordentligt tilltalade mer (8).

Homeopati idag

Praktiserandet av homeopati ökar hela tiden i många länder. Ca. 42% av brittiska läkare remitterar sina patienter till homeopater. Tyskland, Frankrike och Holland är ex. på andra länder där homeopati praktiseras i stor utsträckning (12). Utifrån en studie hade man beräknat att det finns över 470.000 användare per år av homeopatiska medel i England (11). Användningen av homeopati är ganska omfattande bl.a. i Indien, Pakistan, Sri Lanka, Brasilien, Mexiko och i USA (13). Användningen är stor till en del p.g.a. de låga kostnaderna för homeopatiska medel och delvis också beroende på

Gandhis entusiasm för homeopati. Homeopatins utbredning påstås öka i bl.a. länder i Sydamerika (12, 13, 11).

Medicinetvecklingen har kommit långt och idag kan man bota det mesta som man kunde dö utav för 200 år sedan. Homeopati har inte utvecklats alls sedan dess och man använder fortfarande samma metoder och behandlingar. Fortfarande har man inga förklaring till hur ett homeopatiskt medel skulle kunna tänkas fungera. För tillfället finns det inte heller tillräckligt med bevis för homeopatisk effekt överhuvudtaget (11, 14, 12). Homeopatin har mötts av starkt motstånd från läkare och forskare, mest p.g.a. de små doser som man använder sig av i homeopatiska medel, så att de ofta inte innehåller en enda molekyl av den aktiva substansen. Därför jämförs ofta homeopati med placebo hos skeptikerna (11).

Det har gjorts runt 200 randomiserade kontrollerade studier (RCT - randomized controlled trials) på homeopati. På dessa studier har man även gjort många "reviews" - granskningar (15). Man har funnit både positiva och obefintliga effekter av homeopati när man jämfört den med placebo. De studier som har haft en negativ utgång för homeopati (alltså homeopati \square placebo) har homeopater avfärdat med att deras behandlingar är inte mottagliga för statistisk analys p.g.a. att behandlingarna är individualiserade (14). Studier med positiv utgång har blivit kritiserade av skeptiker p.g.a. dåligt gjorda studier med för få deltagare och ofta med misslyckad dubbelblindning (15, 11).

Men frågan är fortfarande varför denna ökning i popularitet av homeopati äger rum, trots bristen på bevis av effekt. Är det konsultationsformen som är tilltalande? Homeopaterna har mer tid med patienterna som kan prata av sig och hinna fråga allt (8). Bara det ger ofta en positiv effekt. Eller är det själva behandlingen som är tilltalande? Många människor är oroliga för biverkningar eller beroende vid långtidsanvändning av konventionella läkemedel. "Frisk utan risk!" - sa homeopaten Barbro K. på sin välbesökta föreläsning i homeopati. En behandling utan risk är en attraktiv sådan.

Resultat

Är den homeopatiska läkekonsten på väg att bevisa sitt medicinska värde?

Det har varit mycket debatt runt homeopati och huruvida dess effekt är mer än placebo. En man som satte extra fart på denna debatt var den franske forskaren Jacques Benveniste. 1988 publicerade tidningen Nature en artikel av Benveniste och hans kolleger där de hävdade att de hade vetenskapliga bevis för att mycket utspädda lösningar skulle ha biologisk effekt på grund av någon ännu upptäckt mekanism (16). Artikeln framfördes som ett första verkligt bevis på att vatten kunde "minnas" de molekyler som det varit i kontakt med. Benveniste gjorde studien på mänskliga basofiler som är leukocyter med antikroppar av typ immunoglobulin E (IgE) (17). Basofilernas cytoplasma innehåller granula med histamin som när de friges i sin tur ger en allergisk reaktion. Basofiler kan bli retade av olika stimuli och degranuleras. I denna studie utsattes basofilerna för antikroppar mot IgE, så kallade anti-IgE, vilket utlöste degranulering som kunde observeras i mikroskop eftersom basofilerna ändrar färg. Benveniste och hans grupp kunde iaktta detta i lösningar som var utspädda upp till 10^{120} (16). Detta resultat strider emot etablerad kunskap men om man kunde reproducera resultatet så skulle det ge vetenskaplig stöd åt homeopati. Efter att artikeln publicerades fick chefredaktören på Nature, John Maddox, den professionella illusionisten, James Randi och Walter W. Stewart, från amerikanska National Institutes of Health, gästa Benvenistes labb i Paris under en vecka. Som följd av detta skrev de en artikel i Nature om besöket samt vilka resultat man erhållit (18). Trion gjorde flera

överraskande observationer. En förbryllande iakttagelse var att försöken som gjordes på labbet inte alltid "fungerade". En viss spädning kunde vara aktiv i vissa försök och inaktiv i andra. Själva räknandet av färgförändrade basofiler gjordes manuellt i mikroskop. Oftast var det samma person som gjort spädningen som räknade antalet basofiler. Detta strider helt mot dubbel-blindningen eftersom personen var fullt medveten om vad olika räkningsresultat skulle innebära. Repetitionen av testet misslyckades med att bevisa det tidigare resultatet (18).

Det var många som kommenterade de båda artiklarna. Homeopaterna hyllade Benveniste medan skeptikerna påpekade olika fel (19). År 1993 försökte en grupp forskare reproducera studien (20). De följde Benvenistes metod med största noggrannhet men ändå blev det ett negativt utfall på upprepningsstudien. Lösningar av anti-IgE som var utspädda från 10^{12} till 10^{60} , som skakades enligt den homeopatiska principen, kunde inte påvisa degranulering. Benveniste kommenterade Hirst et al. studie kort därefter. Han menade att forskarna inte följt metoden korrekt samt ifrågasatte deras statistiska analys (21). Benveniste fortsatte att hävda att hans studie var korrekt. Han gick vidare med den och efter en tid kom han att utveckla det så kallade "digital biology" (22). Benveniste påstod att man kan spela in homeopatisk information på sin dator. Denna info kan skickas till andra som en bifogad fil till ett e-brev. Mottagaren i sin tur kan ta fram en flaska/bägare med vatten och spela upp denna information och då erhålla ett homeopatiskt medel (22, 23). Benveniste kunde dock inte presentera trovärdiga bevis som stödjer teorin om vattenminnet.

I början av 90-talet publicerade en annan fransk forskargrupp en artikel om kärnmagnetisk resonans, på engelska nuclear magnetic resonance - NMR, och hur man använde denna metod för att studera homeopatiska lösningar (24). NMR är en mycket kraftfull metod som används inom kemin för att bestämma molekylers struktur och rörelse (17). Man studerar atomkärnors resonans i ett starkt magnetfält, dvs. man sänder ut energi som atomkärnor tar upp, sedan detekteras signalen som atomkärnor sänder tillbaka. Den signalen, efter analys, kan säga var i molekylen som atomkärnorna sitter och hur molekylen rör sig. I Demangeats studie undersöktes förändringar av NMR-spektra vid 4MHz i mycket utspädda lösningar bestående av kisel och laktos jämfört med lösningsmedlet (fysiologisk koksaltlösning) (24). Författarnas slutsats var att skillnaden mellan homeopatiska medel och saltlösningen är signifikant vilket skulle innebära att det finns en tänkbar mekanism bakom homeopatin (24). En fysiker vid namn C.A. Chatzidimitriou-Dreismann menar dock att slutsatsen i artikeln saknar stöd från NMR-resultaten och att mätvärdena från den homeopatiska spädningen inte är signifikant skilda från lösningsmedlet (25).

En norsk forskargrupp försökte reproducera de redan publicerade resultaten från NMR-studier på homeopati men utan framgång. De kunde inte se med hjälp av NMR någon skillnad mellan homeopatiska lösningar och en vanlig saltlösning (26). Det finns därför inga hållbara bevis för någon kemisk skillnad mellan en homeopatisk lösning spädd bortom Avogadros tal och det rena lösningsmedlet. Men hur fungerar då homeopati? Vad behövs för att kunna svara på detta? Vissa har hävdat att man skulle kunna ta hjälp av kvantmekanik eftersom det verkar ha parallella samband med homeopati (27). Andra hävdar däremot att biomedicin skulle kunna ge svar på frågan. Daniel Eskinazi skrev en artikel i Archives of Internal Medicine som säger att den senaste forskningen inom biomedicin visat att mycket utspädda lösningar kan vara biologiskt aktiva. Koncentrationerna på lösningarna var så låga som 10^{-22} mol/L (28). Men författaren drog slutsatsen försiktigt och menade att de erhållna resultaten inte automatiskt stödjer effekten av homeopati p.g.a. att alla exempel i artikeln fokuserade på biomedicinsk forskning, ej homeopatisk. Några som kommenterade Eskinazis artikel menade att hans argumentation inte håller (29, 30). Goldfarb uttryckte det som: "overall the science is poor and the logic tortuous".

De artiklar med olika studier av homeopatisk effekt som tagits upp hittills har haft svårt att bevisa hur ett homeopatiskt medel egentligen fungerar. Forskare vid Hahnemanns gamla universitet i Leipzig har nyligen hävdade att de lyckats bevisa homeopatisk effekt. De utförde experiment på tarm från rått. Tarmen placerades i en näringsrik lösning och kopplades till en sensor med hjälp av en tråd. När substanser tillfördes lösningen mättes tarmens kontraktion. När forskarna tillsatte Belladonna D90 såg de att mätapparaten registrerade tarmarnas relaxation (31). Fortfarande har dock dessa experiment inte publicerats i någon vetenskaplig tidskrift. Däremot har det publicerats två andra artiklar som har undersökt effekten av det homeopatiska medlet belladonna (32, 33). I båda artiklarna handlar det om randomiserade dubbel-blindade, placebo-kontrollerade prövningar som är gjorda på belladonna 30C, vilket motsvarar en utspädning till 10^{-60} . Det man undersökte i dessa två studier var ifall belladonna 30C kunde ge symptom hos en frisk människa. Detta är ju grunden i homeopatins "lika botar lika"-teori, utspädningen ska ha symtomframkallande effekt hos friska och kunna användas på sjuka som ett botemedel (33). Båda studierna visade att belladonna 30C inte hade större effekter än placebo. Det verkar som om de symtommonster som påstås kunna ses beror på slumpen (32). Men om det beror på slumpen, hur kan man garantera patienter en medicinsk effekt?

Kliniska prövningar som stöder homeopati

De senaste 20 år har det gjorts många kliniska prövningar på homeopati, de så kallade randomiserade kontrollerade prövningar, förkortat RCT på engelska. Några av de RCT som gjorts på enskilda sjukdomar och med positivt resultat till förmån för homeopati presenteras i tabell 1 (34-40). En av de äldre studierna gjordes av Reilly och hans kolleger 1986 där man ville undersöka om homeopatiska medel är enbart placebo eller ej, på patienter med hösnuva (34). De som behandlades med homeopatiska medel visade en signifikant reduktion av symtomen jämfört med placebogruppen. Man hade också sett förvärringar av symtomen hos patienter vilket homeopater brukar se som ett tecken på att rätt behandling valts. Antalet patienter med förvärringar var 21 i homeopatigruppen och 11 i placebogruppen. När studien publicerades fick den många kritiska kommentarer. Bl.a. anmärkte O'Keeffe att symtom-förvärring i studien märktes som "respons" i homeopatigruppen medan samma förvärringar märktes som "naturlig utveckling" av sjukdomen, vilket ger hel fel bild av resultatet (41).

1994 publicerade The Lancet en annan studie av Reilly och hans kolleger som gjordes på personer med allergisk astma, där de flesta var allergiska mot kvalster. Studiepopulationen bestod av 28 personer, där 9 av 11 patienter förbättrades med homeopatisk behandling medan 5 av 13 förbättrades med placebo. När man gjorde olika funktionstester för att undersöka luftvägarna såg man att de som var i homeopatigruppen hade bättre resultat (35). Studiepopulationen hade då fallit ned till 18 personer, vilket är ganska stort bortfall. Studien väckte mycket debatt och många skrev kommentarer. Bl.a. skrev P.M. Rothwell om att dubbel-blindningen i studien totalt misslyckats eftersom patienterna och läkarna kunde gissa korrekt den behandlingen som togs emot respektive gavs (42). J. Aulas påpekade det låga antalet deltagare i studien samt att man ska ha i åtanke att patienterna fortfarande fick sina vanliga behandlingar inklusive bronkdilaterande medan studien pågick (42). Detta innebär att studien var liten och oblandad med stort bortfall. Gagnon R undrade varför ingen observerade eller överhuvudtaget diskuterade de saknade symptom förvärringar som ska annars uppstå i början av den homeopatiska behandlingen (42).

Reilly publicerade tillsammans med M A Taylor en studie år 2000. Denna gång undersökte man den homeopatiska effekten på 50 patienter med säsongsbunden allergisk rinit (38). Man mätte behandlingseffekten med hjälp av förändringar av det

OBS! I studie 38 var endast den första dosen känd för läkarna, därefter var studien dubbelblind. maximala inspiratoriska nasala luftflödet där homeopatigruppen hade ett signifikant bättre resultat. I homeopatigruppen observerade man också en större symtomförvärring i början av behandlingstiden än i placebogruppen. Sedan slog man ihop värdena från denna studie med tre andra som gjorts tidigare och fann en förändring på den 100-gradiga visuella analogskalan som mätte välbefinnandet. 28% i homeopatigruppen upplevde ökat välbefinnande jämfört med 3 % i placebogruppen. I denna studie avstod forskarna från att göra en korsstudie för att undvika "kontaminering" av placebo-satsen. Författarna skriver också att de själva visste ifall patienterna fick placebo eller ej men att patienterna själva inte var medvetna om det (38). Den här studien var väldigt kort och hade inte tillräckligt med deltagare. Nasala luftflödet kan inte användas som kliniskt mått eftersom det är för opålitligt (43). Många som skrev kommentarer till Reilly och Taylor angående studien, påpekade bl.a. bristen i statistiken samt att man inte kan basera en meta-analys på fyra prövningar med olika indikationer och olika behandlingar. Patienterna genomgick ett konventionellt allergiskt test som fick ligga till grund för val av allergen för behandling. Detta kan dock knappast betraktas som homeopati bortsett den homeopatiska utspädningen (44). Författarna medgav att studien hade för få deltagare och att den inte var optimal, men hävdade att meningen med studien var att föra fram debatten om homeopatiska utspädningar är mer än placebo (44).

Tabell 1 RCT av enskilda sjukdomar med positivt resultat för homeopati

Första författaren (ref)	Antal deltagare i studien (n)	Hälsotillstånd	Resultat	Författarnas slutsats
Reilly 1986 (34)	162 började, 144 fullföljde	Hösnuva	Genom att jämföra VAS-värden mellan placebo- och homeopatigruppen kunde analysen påvisa en signifikant skillnad. Bara homeopatigruppen fick symtomreduktion. Hos dessa kunde man också se ett minskad behov av att använda antihistaminer.	Denna studie visade både homeopatiska förvärringar i början av behandlingen samt en förbättring i symtom jämfört med placebo. Dessa resultat styrker att homeopatiska lösningar visar effekt utöver placebo.
Reilly 1994 (35)	28	Allergisk astma där de flesta var allergiska mot kvalster	Behandlingen gavs som ett komplement till den konventionella behandlingen. VAS-skalan påvisade skillnad mellan placebo- och homeopatigruppen där hom.gruppen tillstånd förbättrades inom en vecka. $p = 0.003$	Studien har reproducerat beviset att den homeopatiska effekten är skild från placebo.
Jacobs 1994 (36)	92 i början, 81 fullföljde	Akut barndiarré	Den hom.gruppen hade en statistiskt signifikant ($p < 0.05$) minskning i durationen av diarré jämfört med placebogruppen. Också signifikant skillnad ($p < 0.05$) i antal toalettbesök per dag mellan grupperna efter 72 timmars behandling.	Homeopatisk behandling kan användas vid akut barndiarré vilket är bevisat med denna studie. Man borde göra fler uppföljande studier.

Jacobs 2000 (37)	126 i början, 116 fullföljde	Akut barndiarré	Medelvärde av toalettbesök per dag under 5-dygns behandling var 3.2 för hom.gruppen och 4.5 för placebogrupper. $p = 0.023$ Analysen visade att det fanns 18.4% större sannolikhet för barn som behandlas med homeopati under 5 dygn att bli av med diarrén. $p = 0.036$	Resultatet från denna studie överensstämmer med den från 94', att homeopatiska medel sänker durationen av diarré och antalet toalettbesök hos barn med akut barndiarré.
Taylor 2000 (38)	51 i början, 50 fullföljde	Säsongbunden allergisk rinit	Hom.gruppen hade en signifikant förbättring i nasala luftflödet jämfört med placebogrupper. Skillnaden: 19.8 L/min, (95% KI: 10.4 – 29.1) $p = 0.0001$ Förvärringar av symtomen var vanligare hos hom.gruppen, 30% mot 7% i placebogrupper. $p = 0.04$. Båda grupperna visade förbättring. Ingen signifikant skillnad på VAS-skalans värden mellan grupperna.	Resultatet styrker tidigare bevis på att homeopatiska lösningar visar effekt utöver placebo.
Riley 2001 (39)	500 i början, 456 fullföljde	Minst ett av följande: besvär i övre luftvägar inkl. allergi, besvär i nedre luftvägar inkl. allergi, öronbesvär.	Genom att mäta med hjälp av vissa primära utgångskriterierna så kunde man se att 82.6% av hom.gruppen svarade på behandlingen mot 68% av dem som behandlades konventionellt. Biverkningarna hos den konv.gruppen var 22.3% medan siffran låg på 7.8% för hom.gruppen.	Homeopati verkar vara minst lika effektiv som den konventionella behandlingen. Homeopati borde integreras i vården.
Smith 2002 (40)	41 började, 29 fullföljde	Seborré	Efter 10 veckor av behandlingen förbättrades hom.gruppen signifikant gentemot placebogrupper, $p < 0.04$. Även placebogrupperns tillstånd mättes före och efter cross-over, vilket visar signifikant förbättring 10 veckor efter att de fått hom.medel, $p < 0.01$.	Seborré förbättrades hos patienterna som använde låga doser av hom.medel efter 10 veckors behandling om man jämför med placebo. Studien stödjer tidigare resultat av hom.medel som behandling av seborré.

En större studie behövdes och en sådan publicerades i The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2001. 456 patienter med antingen besvär från övre luftvägar eller nedre luftvägar samt allergi eller öronbesvär jämfördes sedan de indelats i två grupper. Ena gruppen fick den sedvanliga behandlingen medan den andra fick homeopatiska medel. Slutsatsen var att homeopati är minst lika effektiv som den sedvanliga (se tabell 1) (39). Jämfört med den sedvanliga medicinen så var biverkningarna mycket mindre hos homeopatigruppen, 7.8% jämfört med 22.3% hos dem som behandlades med de konventionella läkemedel. Det som är intressant är att

författarna diskuterar några faktorer som kan spela stor roll när det gäller respons på en behandling, och vad som kan ha bidragit till högre respons i homeopati-gruppen. Patienter uppskattar att bli sedda som en hel person och att få vara med och samarbeta med läkaren när det gäller deras hälsa. Homeopater erbjuder längre konsultationstid vilket i sin tur kan bidra till högre respons på behandlingen (39). Det växande intresset för alternativ-medicinen verkar vara förknippad med patienternas tillfredsställelse med behandlingar.

Meta-analyser som stöder homeopati

Det finns ett antal meta-analyser av kliniska prövningar som har visat att homeopati är mer än placebo. Några av dem kan ses i tabell 2 (45-49). Två av de mest omtalade och ständigt refererade metastudierna i homeopatiska kretsar är de som gjorts av Jos Kleijnen (45) och Klaus Linde (46).

Kleijnens metastudie publicerades år 1991 och i den analyserades studier gjorda mellan 1966 och 1990. Den omfattar 107 kontrollerade prövningar där 81 hade visat positiva resultat av homeopati (45). Mer än hälften av de publicerade studierna (n = 63) hade en studiepopulation på färre än 25 patienter per grupp och de flesta av studier var av låg metodologisk kvalitet vilket gjorde att författarna inte kunde dra några definitiva slutsatser. Man har också diskuterat publikationsbias och hur mycket detta kan ha inverkat på granskningen (45). (Med publikationsbias menas att studier som ger negativt resultat publiceras mer sällan än studier med positivt resultat.) Trots det skrev författarna att meta-analysen var till homeopatins fördel.

1997 publicerade The Lancet en meta-analys som kom att påverka debatten om homeopatins effekt (46). Analysen gjordes på 89 studier. Oddskvoten för dessa blev 2.45 (95% Konfidens intervall: 2.05 - 2.93) till homeopatins fördel.

Odds-kvoten ger en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan behandlingen och sjukdomen. Värdet är en motsvarighet till den relativa risken. Ett tal större än 1 anger en fördel och ett tal mindre än 1 en nackdel jämfört med en normgrupp som har värdet 1.

Slutsatsen blev att homeopati hade mer effekt än placebo men att man inte kunde påstå att homeopatin är effektiv mot någon enskild sjukdom. Författarna påpekade också att många av studierna som ingick i meta-analysen, var gjorda med låg budget samt gjorda av forskare med stor entusiasm. Det var svårt att värdera hur stor inflytande publikationsbias hade i denna studie (46). En rad invändningar kom från olika forskare efter att studien publicerats. Studiens författare studerade en sammanlagd effekt på studier av behandlingar av olika hälsotillstånd med olika typer av homeopati vilket inte verkar rimligt. Man kan inte utan vidare slå ihop så olika sjukdomar och behandlingar och få en sammanlagd effekt (50, 51). Som Linde et al. skrev i artikeln så hade den största och bäst genomförda studien ett negativt resultat medan de mindre studier som var av låg kvalitet tenderade att ge mer positivt resultat till förmån för homeopati. Vad homeopati inte klarade av att visa i denna studie, vilket är avgörande, var att homeopatisk behandling är effektiv mot något enskilt sjukdomstillstånd (52).

En annan metastudie som gjordes år 2000 visade också att studier med låg kvalitet tenderar att ge en mer positivt resultat till förmån av homeopati. Slutsatsen var att man behöver bättre studier med hög kvalitet, en väl designad klinisk prövning med många deltagare (47). En bra exempel på hur studier med låg kvalitet tenderar att ge positiva resultat när de slås ihop är Jacobs och hennes kollegors meta-analys på tre tidigare gjorda studier av homeopatisk behandling av akut barndiarré (48). Alla dessa studier gjordes av Jacobs och hennes kolleger, även meta-analysen. Studierna har visat positiv

effekt av homeopati men antalet deltagare var för lågt och resultaten var precis på gränsen till statistisk signifikans (36, 37). Därför kombinerades resultaten och vid meta-analysen erhöles ett betydligt bättre resultat (48). Jacobs fick kritik från många forskare. Många undrade vilken klinisk betydelse den blygsamma minskningen i durationen av diarrén hade för barn som behandlats med homeopatiska medel.

Tabell 2 Meta-analyser som visar ett positivt resultat av homeopati

Första författaren (ref)	Antal studier	Resultat	Författarnas slutsats
Kleijnen 1991 (45)	107 icke randomiserade kontrollerade prövningar	81 prövningar visade positivt resultat. De flesta av prövningarna verkade vara av låg kvalitet, men det fanns undantag.	Tillgängliga studier är positiva men ej tillräckliga för att dra några slutsatser. Många studier är dåligt gjorda och publikations bias kan ha påverkat resultatet.
Reilly 1994 (35)	3 RCT	Homeopati visade en resultat bättre än placebo, $p = 0.0004$. Hom.gruppen visade en förbättring i VAS-värdet.	Homeopati skiljer sig från placebo på ett oförklarligt men reproducerbar sätt.
Linde 1997 (46)	89 RCT	Oddsquoten av kombinerade data för 89 studier var 2.45 (95% KI: 2.05 – 2.93) till förmån för homeopati. Ytterligare analyser visade att studier med bättre kvalitet visade en sämre resultat för homeopati. Oddsquoten = 1.66 (KI: 1.33 – 2.08).	Resultatet av meta-analysen visar att homeopati inte är enbart placebo. Men man kan inte uttala sig om huruvida homeopati är bra på att behandla enstaka åkommor.
Cucherat 2000 (47)	16 RCT representerar 17 jämförelser	Kombinerat p -värde för alla 17 jämförelser var signifikant, $p < 0.001$. De bättre studierna visade en icke-signifikant värde, $p = 0.08$.	Det finns lite bevis för att homeopatiska behandlingar är mer effektiva än placebo. Studierna med hög kvalitet visar negativt resultat.
Jacobs 2003 (48)	3 RCT	Kombinerat medelvärde av effektstorleks skillnaden i durationen av diarré mellan grupperna var 0.66 dagar, (KI: 0.16 – 1.15) $p = 0.008$	Individualiserad hom.behandling minskar durationen av diarrén och antalet toalettbesök för barn med akut diarré. Urvalsstorleken i denna studie är aningen liten.

Eftersom barnen fick gå på strikt diet medan de fick den homeopatiska behandlingen ställdes frågan hur detta påverkade resultatet. Hade det något inflytande på förbättringen? Detta togs aldrig upp av författarna (53).

RT Mathie har gjort en sammanställning av sammanlagt 93 RCT. Han fann studier som visade positiv effekt för homeopati vid åtta hälsotillstånd: barndiarré, hösnuva, diverse smärta, fibromyalgi, stukningar/vrickningar, övre luftvägsinfektion samt vid biverkningar av strålnings- och cytostatikaterapi. Det behövs mer och bättre forskning för att uttala sig om andra sjukdomar. Det verkar i alla fall som om homeopati inte fungerar på huvudvärk, stroke eller vårtor. Samtidigt påpekar han att meta-analyser och systematiska granskningar inte ger en rättvis bild av homeopati p.g.a. den individualiserade behandlingen. Mer relevanta är icke-placebo kontrollerade livskvalitets mått (49).

Skäl till fortsatt skepsis

En detaljerad granskning av de bästa möjliga bevisen för homeopati gjordes av en forskare i Brasilien år 2003. Resultatet visade återigen att studier med positivt resultat av homeopati har problem med kvaliteten och brist på kontroller vid experimenten vilket leder till att studierna ifrågasätts. Fortfarande finns det ingen trolig mekanism bakom homeopatisk effekt, men det som är ännu viktigare är att de flesta studier som har visat positivt resultat inte har reproducerats av oberoende forskare. De studier som har upprepats har däremot ej kunnat bekräfta de positiva resultaten (13). Ytterligare en forskare som har varit mycket aktiv inom homeopatisk forskning är WB Jonas. Han och hans kolleger beskrev i en översiktsartikel historiken och principerna bakom homeopatin. De tog upp frågan om den homeopatiska behandlingen hade någon effekt eller inte. Slutsatsen blev att det inte fanns bevis nog för de flesta åkommor. Man hade funnit att homeopatisk behandling kan vara effektiv för behandling av barndiarré, allergi, influensa samt postoperativt tarmvred. De påpekade också den låga kvaliteten hos klinisk forskning inom homeopati. Större och bättre forskning behövs, helst av oberoende forskare. Kontentan är att homeopati misslyckats med att visa sin duglighet i klinisk praxis (55). Vissa homeopatiföreträdare påstår att ett av bevisen för att homeopati har effekt är att biverkningar uppstår. Detta bevisar dock inget eftersom även placebobehandlingar har visat biverkningar. Därtill kan man diskutera storleken på effekten av nocebo som är motsatsen till placebo. Noceboeffekter uppkommer som resultat av negativa förväntningar på en behandling (56).

Kliniska prövningar som ifrågasätter homeopati

Några av de RCT som gjorts på enstaka sjukdomar och med ett negativt resultat för homeopati presenteras i tabell 3 (57-63). Fyra av dessa studier tar upp behandlingen av migrän och spänningshuvudvärk med homeopatiska medel. Studien av Walach och hans kolleger på patienter med kronisk huvudvärk visade att det inte fanns någon signifikant skillnad i någon av mätparametrarna mellan homeopati- och placebobehandlingen. Man mätte huvudvärkens frekvens, duration och intensitet med hjälp av dagböcker som deltagarna fick fylla i varje dag under studiens gång (ca. 12 veckor). Huvudvärksintensiteten och allmänt välbefinnande mättes med den 100-gradiga visuella analogskalan (58). Författarna ville också ta reda på anledningen till att folk sökte sig till homeopati eller ville få en homeopatisk behandling. De flesta av deltagarna var otillfredsställda med den senaste behandlingen p.g.a. dåligt resultat, hade rädsla för biverkningar, önskade en "naturlig" behandling samt trodde att homeopati har effekt. Vad denna studie också visade var att både placebo- och homeopatigruppen visade tecken på förvärringar, som annars kallas specifika homeopatiska effekter (58). Ofta pratar man om långtidseffekter av homeopatiska medel. Dessa kanske inte kunde ses i Walach studie från 1997 eftersom den varade i 12 veckor. Därför bestämde man sig för att göra en uppföljning av studien efter ett år för att fånga upp eventuella fördröjda effekter (61). Resultaten visade att tidslängden av studien och sjukdomens svårighetsgrad inte påverkade resultaten. Det som hände under första 12 veckorna, själva resultaten, förändrades inte märkbart 1 år efter. Det finns inget underlag för påståendet att homeopatiska medel skulle ha en fördröjd effekt (61).

Reilly och Taylor gjorde som tidigare nämnts flera studier med mycket utspädda lösningar med allergener för att behandla bl.a. säsongsbunden allergisk rinit (38, 35, 34). En annan grupp forskare gjorde en liknande studie fast här använde man mycket utspädda lösningar med allergener för att behandla folk med astma som är allergiska mot kvalster (62). Denna studie är större än de tidigare gjorda och man har använt flera mått för att få fram resultatet. Man har använt sig av kliniska mått som FEV₁, som är

Tabell 3 Olika RCT av enskilda sjukdomar med negativ resultat för homeopati

Första författaren (ref)	Antal deltagare i studien (n)	Hälsotillstånd	Resultat	Författarnas slutsats
Lokken 1995 (57)	24	Smärta och andra inflammatoriska tillstånd efter en operation	Smärtan efter operationen var densamma oberoende av om man behandlade med placebo eller homeopati. Postoperativ svullnad var icke signifikant påverkad av homeopati men behandlingen gav bättre förmåga i att öppna munnen efter operationen i munhålan. Ingen skillnad annars i postoperativ blödning, biverkningar eller klagomål.	Det finns inga bevis för att homeopati skulle vara effektivare än placebo vid behandlingen av smärta och andra tillstånd efter en operation.
Walach 1997 (58)	101 började, 98 fullföljde	Kronisk huvudvärk	I båda grupperna visade patienterna en förbättring i form av en huvudvärksfri dag per månad. Användningen av läkemedel mot huvudvärk var reducerad. Huvudvärksfrekvensen hos 21 patienter var reducerad med mer än 40%. 39 patienter fick ej och/eller kände ej av förvärringar av symtomen. Det fanns ingen signifikant skillnad i någon av parametrarna mellan placebo och homeopati.	Det som var förbryllande var att även placebogruppen fick så kallade förvärringar av symtomen. Det verkar vara en interaktion mellan läkare och patient som hos vissa patienter leder till en klinisk förbättring. Effekten av hom.medel i denna studie är inte skild från placebogruppen.
Whitmarsh 1997 (59)	63 började, 60 fullföljde	Migrän	Båda grupperna förbättrades av terapin men inte vad gäller attackfrekvensen. (Hom.gruppen -19%, placebo -16%) Generellt var det ingen signifikant förbättring över placebo av hom.behandlingen.	Vi kan inte rekommendera homeopati för att behandla migrän.
Straumsheim 2000 (60)	73 började, 68 fullföljde	Migrän	Båda grupperna visade en reduktion av attackfrekvensen, smärtintensiteten och läkemedelsanvändningen. Huvudvärk-dagböckerna visade ingen skillnad mellan grupperna. Enligt en neurolog som också mätte attackfrekvensen var skillnaden statistisk signifikant mellan grupperna, $p = 0.04$, men man behöver göra en större studie.	Man behöver göra en större studie för att kunna avgöra om homeopati skulle vara effektivare än placebo.

Walach 2000 (61)	98 började, 87 fullföljde den kliniska delen, 81 fullföljde dagboksdelen	Kronisk huvudvärk (långtidsbehandling)	Det var ingen ytterligare förändring från slutet av studien från 1997 till 1-års uppföljningen. Patienter utan någon behandling hade förbättrats mest efter 1 år. Ca. 30% från den hom. gruppen fick fördelar av behandlingen efter 1 år. Det fanns ingen indikation på en specifik, eller fördröjd, effekt av homeopati.	Det finns inga bevis för att bristen på effekt av homeopati från studien från 1997 (varade i 12 veckor) skulle bero på durationen av studien. Ettårsuppföljningen visade ingen bättre förändring av effekten, den är densamma som efter 12 veckor.
Lewith 2002 (62)	242 började, 202 fullföljde kliniska delen, 186 fullföljde dagboksdelen	Astma från allergi mot kvalster	Det finns ingen signifikant skillnad i de flesta parametrar mellan placebo- och hom.behandlingen. Medelvärde på förbättringen av FEV från baslinjen var 0.414 L/sek för placebo- och 0.136 L/sek för hom.gruppen. (95 % KI: 0.136 – 0.693) Medelvärdet för förbättring visat från dagböcker, (svar på livskvalitetstester) var 0.117 för placebo- och 0.090 för hom.gruppen. (KI: -0.086 – 0.150)	De homeopatiska medlen har inte varit bättre än placebo vid behandlingen av astmapatienter som är allergiska mot kvalster.
White 2003 (63)	96 började, 74 fullföljde sista frågeformuläret	Astma hos barn	Det var ingen kliniskt relevant eller statistiskt signifikant förändring i de aktiva livskvalitet värdena. Andra skalor som mätte bl.a. svårigheter, indikerade förbättringar men storleken på effekterna var små. Det var ingen skillnad mellan grupperna för andra mätningar.	Denna studie tillhandahåller ej bevis på att hom.medel som används som adjuvant behandling är bättre än placebo på att förbättra livskvaliteten hos barn med astma.

den forcerade expiratoriska volymen, den mängden luft vid kraftig utandning på 1 sek (17). Även livskvalitet och humör mättes, dagböcker fördes över PEF-värden (max lufthastighet under utandningen) och man mätte svårighetsgraden av astma med hjälp av visuell analog skala (62). Resultatet visade att homeopati inte är effektiv vid behandling av astma. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan placebo och homeopati när man jämförde de olika måtten. Författarna tror att anledningen till att de inte fick samma resultat som Taylor och Reilly kan vara det att vid den tidigare studien (35) så var en homeopat involverad i selektionen av patienter. Därvid skulle homeopaten ha kunnat förbjuda vissa patienter att få vara med i studien (62). Utöver det hade Reillys studie för få deltagare vilket också kan ha bidragit till att resultatet skilde sig mycket från Lewiths studie.

Ett forskarlag från England med White som försteförfattare försökte se om homeopati kan användas som understödjande behandling av barn med astma som redan får konventionell behandling (63). Med hjälp av en skala som mätte den aktiva livskvalitetens värde och andra mått som grad av ansträngning, användning av inhalator och antalet dagar då barn inte närvarar i skolan, kunde man uttala sig om

effekten av den understödjande behandlingen. Studien kunde inte ge några bevis för att homeopatiska medel är bättre än placebo i att förbättra livskvaliteten hos barn med astma. Det fanns inga signifikanta förändringar i det aktiva livskvalitetens värde och det fanns inte heller någon skillnad mellan grupperna för de andra måtten. På vissa skalor som tex. där graden av ansträngning mättes, noterades förbättringar men effektstorleken var liten (63). Författarna medgav att den största svagheten med studien var att svårighetsgraden av barnens astma var låg, dvs. att den är mild. Också begränsningar i det primära måttet, den aktiva livskvalitetsskalan, togs upp. De menar att resultatet kanske är svårt att sammanställa eftersom samma frågor inte är applicerbara på olika åldersgrupper. Som väntat var det många forskare, som är för homeopati, som skrev kommentarer kring White's artikel om astmastudien (64). Många poängterade svagheten med studien och vissa undrade även varför man inte koncentrerade sig på de små förändringar i svårighetsskalan som visade fördel med homeopati. White svarade på kritiken att det skulle vara oetiskt att göra en studie på barn med svår astma men medgav att man skulle ha kunnat göra en större studie. De små förändringarna i svårighetsskalan var inte kliniskt relevanta. Andra kritiker av studien menade att den aktiva livskvalitetsskalan är mycket mer passande för att utvärdera homeopatins effekt p.g.a. att homeopati är holistisk enligt många homeopater (64).

Meta-analyser som ifrågasätter homeopati

Efter att Linde och hans kollegor publicerade sin meta-analys 1997 uppkom det en storm av intresse för homeopati (65). Bara två år senare visade samma forskargrupp emellertid att det fanns en tydlig trend att studier som har en bra metodologisk kvalitet visade ett mindre positivt resultat av homeopati. Detta var något han redan diskuterade i meta-analysen från 1997 (66). Författarna gjorde sin analys på 89 studier och de var alla placebo-kontrollerade kliniska prövningar. Det man såg klart i meta-analysen var att när fler studier med låg kvalitet lades till, fanns det en trend av ökad effekt av homeopati. Däremot gav de bättre studierna, som var dubbel-blindade och ordentligt randomiserade, mindre positivt signifikant resultat (66). (se tabell 4) Linde och hans kolleger skrev också att den troligaste anledningen till att sämre studier visade mer positiv effekt är olika former av bias. Om dubbel-blindning görs på rätt sätt inverkar det rätt mycket på resultatet. Dessutom har många nya studier publicerats med hög kvalitet och negativa resultat som man inte hade tillgång till när den förra meta-analysen gjordes. Författarna erkänner att de överskattade effekten av homeopatiska behandlingar något, i sin tidigare meta-analys från 1997 (66).

Systematiska reviews

År 2001 gjorde Linde och hans kolleger granskning av de tre största alternativa terapierna som är: akupunktur, örtmedicin och homeopati. Som tidigare när man begränsade analysen till studier med bättre kvalitet såg man att homeopati inte var bättre än placebo. De studier som hade positivt resultat av homeopati var inte övertygande (67). De kliniska prövningarna som beskrivits i tabell 4 visade att bl.a. migrän inte kunde botas med homeopatiska medel (58, 59, 61). Detta bekräftades av en systematisk review (65). Man fann att studierna med bra metodologisk kvalitet visade ett mindre positivt resultat av homeopati. Studier med dålig kvalitet brukade ofta innehålla felberäkningar, den statistiska utvärderingen var dålig eller så hade man dålig definition på patienterna eller sjukdomen i fråga. Oftast var det så att man ville demonstrera homeopatins effekt istället för att testa den (65). Författaren drog slutsatsen att som behandling av migrän och huvudvärk ger homeopatiska medel inte större effekt än vad en placebobehandling gör. Några år senare gjorde E. Ernst en granskning av 11 oberoende systematiska reviews (68). Dessa misslyckades med att bevisa homeopatisk effekt.

Tabell 4 Olika systematiska reviews med negativt resultat av homeopati

Första författaren (ref)	Antal studier/reviews	Resultat	Författarnas slutsats
Ernst 1999 (65)	4, både RCT och reviews	Fyra studier hittades. Deras metodologiska kvalitet varierade men den var ganska tillfredställande. En studie antydde att hom.medel är effektiva. De andra studier som var av bättre kvalitet stödde inte denna slutsats.	Man kan dra slutsatsen att de studier som finns inte visar att homeopati är effektivare som profylax mot migrän eller huvudvärk, än placebo.
Linde 1999 (66)	89 RCT	Studier som var ordentligt randomiserade och dubbel-blindade samt låg över end-point, visade signifikant mindre positiva resultat än de studier som inte hade dessa kriterier. I meta studien fanns en trend för ökad effekt när fler studier med låg kvalitet lades till.	Det finns klara bevis på att studier med bättre kvalitet tenderar att ge mer negativa resultat av homeopati.
Linde 2001 (67)	18 reviews	Majoriteten av reviews rapporterar positiva resultat av homeopati men bevisen är inte övertygande. Resultaten är tvivelaktiga för de flesta sjukdomar men man har sett lite bättre resultat vid allergier, samt influensaliknande symtom, som däremot är övergående sjukdomar. När man begränsade analysen till studier av bättre kvalitet var skillnaden inte längre signifikant.	Reviews kan inte avsluta kontroversen om denna terapi. Studier med bättre kvalitet har helt klart visat mer negativa resultat av homeopati.
Ernst 2002 (68)	11 reviews	Dessa 11 reviews misslyckades med att tillhandahålla starka bevis på att homeopati fungerar. Det finns ingen enstaka åkomma där hom.behandling var bättre än placebo eller någon annan kontroll.	Man har kommit fram till att de bästa kliniska bevis, som finns tillgängliga fram till år 2002, för homeopati inte rättfärdigar att den användas inom sjukvården.
Grabia 2003 (69)	25 RCT	Medelvärdet av försämringar av symtomen är låg. Totalt, 50 försämringar var tillskrivna patienterna i placebogruppen och 63 hos de i hom.gruppen.	Denna granskning ger inga bevis på att fenomenet av de specifika försämringar just för homeopati existerar. De uppkommer även hos placebogruppen.

Det fanns ingen skillnad i effekten mellan den homeopatisk- och placebobehandlingen vid enstaka sjukdom. Av denna anledning blev författarens slutsats att homeopati inte ska användas inom klinisk praxis (68). Grabia och Ernst gjorde också en systematisk review av homeopatiska försämringar som brukar vara signal på ett positivt svar av homeopatisk behandling enligt den ursprungliga homeopati läran (69). Försämringar visade sig uppkomma både hos de patienter som behandlas med homeopatiska medel och hos dem som behandlas med placebo. Det fanns ingen större skillnad i frekvensen av förvärringar mellan grupperna. Ytterst få RCT har rapporterat förvärringar och slutsatsen författarna drar är att man inte har kunnat lägga fram några bra bevis på att dessa homeopatiska försämringar överhuvudtaget existerar (69).

Diskussion

Trots att homeopatiska medel inte innehåller någon aktiv substans så tror homeopatins anhängare att dessa medel kan ge upphov till biologiska effekter. Som naturvetare har jag väldigt svårt att låta bli och ifrågasätta ett sådant påstående eftersom den strider helt mot den vetenskapligt baserade medicinen. Homeopater pratar om en okänd mekanism som kan ge biologisk effekt av mycket utspädda lösningar. Benveniste och kollegor uttryckte det som vattenminne i sin studie från 1988, att molekyler lämnar avtryck i vatten det sedan bevaras (16). Benvenistes studie är ett exempel på en studie med bristande blindning och där resultatet var mycket varierande. Vissa spädningar var aktiva i vissa försök och inaktiva i andra. En upprepningsstudie som gjordes av en annan forskargrupp misslyckades med att reproducera resultatet (20). Inte heller har man kunnat detektera avtrycken med hjälp av NMR (26). Kontentan av detta blir att det inte finns rimliga bevis på att vattenminne överhuvudtaget existerar. Jag kan tänka mig att det finns flera fortfarande oupptäckta mekanismer som ger upphov till biologiska effekter men vattenminne är inte en av dem.

Den del av homeopati som handlar om människans livskraft och resonans mellan organism och medel verkar vara mer förknippad med religion än med vetenskap.

Hahnemanns teori om att lika botar lika kom han fram till när han testade kinabarken på sig själv. Det han inte visste då var att alkaloiden, kinin, svarade för effekten på malariefiebern (5) vilket innebär att slutsatsen han drog är helt fel. Enligt lika botar lika ska homeopatiska medel kunna ge symtomframkallande effekt hos friska och användas som botemedel av sjuka med samma symtom som det homeopatiska medlet ger. Man har kunnat visa experimentellt att mycket utspädda lösningar som testats på friska personer inte har kunnat ge upphov till symtom mer än vad placebo har kunnat (32, 33). Många randomiserade kliniska prövningar är utformade så att man jämför homeopatiska medel med placebo-kontroller. De RCT som visar en positiv bild av homeopati har ofta visat sig vara av låg metodologisk kvalitet. Antingen hade dubbelblindningen misslyckats eller så hade man för få försökspersoner. Oftast såg man en hög entusiasm hos forskarna och man kan därför undra om det inte vore bättre om forskningen utfördes av någon oberoende forskare. Slutsatsen är att studier med positiv resultat inte har kunnat reproduceras av kritiska forskare.

I den ofta (av homeopater) refererade meta-analysen från 1997 som gjordes av Linde och hans kolleger fann man att homeopati gav bättre resultat än placebo. Däremot såg man att studier med låg metodologisk kvalitet tenderade att ge ett mer positivt resultat av homeopati. Det som är ännu viktigare, tycker jag, är författarnas slutsats där de menar att det inte finns bevis nog för att homeopatisk behandling är effektiv mot någon specifik sjukdom! När Linde et al. gjorde en ny meta-analys 1999 ville de undersöka hur studiernas kvalitet inverkade på resultaten. Man såg klart att bättre studier som är dubbel-blindade och ordentligt randomiserade visar mindre positiva signifikanta resultat av homeopati. Meta-analysen från 1997 överskattade alltså den homeopatiska effekten, vilket författarna erkänner.

Ett länge omtalat fenomen inom homeopati har varit förvärringar av symtom som uppstår i början av den homeopatiska behandlingen. Dessa indikerar, enligt läran, en respons på att man har valt rätt medel för behandlingen. Man har däremot inte kunnat visa att försämringar är något specifikt för homeopatisk behandling utan både placebo- och homeopatibehandlade patienter har uppvisat försämringar av sjukdomars symtom (58, 69).

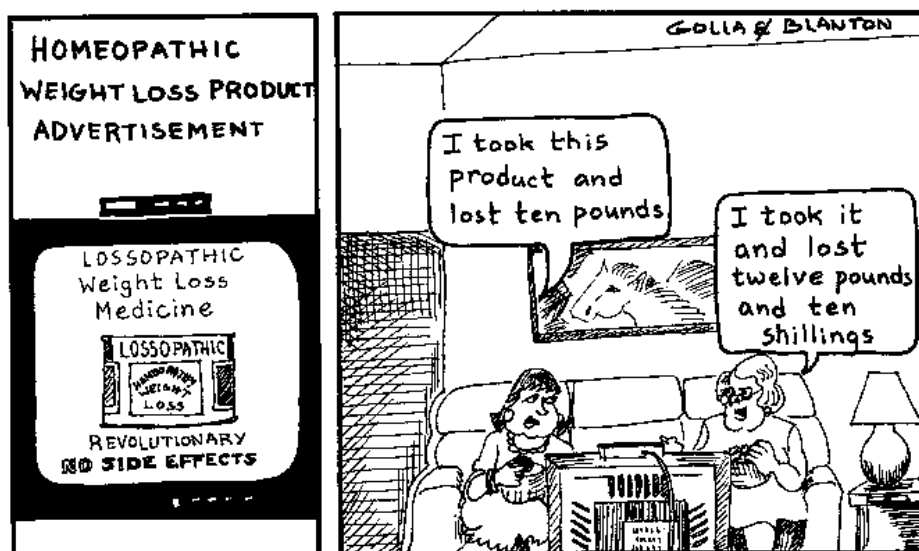
Homeopater har ofta varit missnöjda med RCT och menar att de inte fångar upp

eventuella fördröjda effekter av homeopatiska medel eftersom RCT ofta är för korta tidsmässigt. Walach gjorde en studie år 1997 och hade 1-års uppföljning på denna men ingen fördröjd effekt av homeopatiska medel kunde noteras (61). Detta bekräftas också av en systematisk review av 11 oberoende reviews. Ingen skillnad i effekt mellan homeopati och placebobehandling kunde observeras vid enstaka sjukdomar (68). Därför är det viktigt att man överväger möjligheten att dessa två behandlingar är likvärdiga. Eftersom homeopati inte lyckas visa större effekt än placebo ska man helst inte använda den inom klinisk praxis (68).

Att tro eller inte tro? - det är frågan inom homeopatin. Jag tror inte. Det finns starka bevis på att homeopatisk behandling inte är effektivare än placebobehandlingen. Med hjälp av ordentligt randomiserade och dubbel-blindade studier, utförda av kritiska forskare, har man inte kunnat reproducera några av studierna med positivt resultat av homeopati. Meta-analyser gjorda på studier med bra metodologisk kvalitet har visat mindre positiva resultat av homeopati. Många homeopater hävdar att större och bättre studier behövs samt mer forskning runt homeopati överhuvudtaget. Att lägga mer tid och pengar på denna forskning istället för att exempelvis hitta botemedel mot cancer, är som ett slag i ansiktet på patienterna, enligt min mening. Det enda positiva som man kan lära sig från homeopatin är hur viktig samtalen är mellan patient och läkare. Samtalet ska utföras med uppmärksamhet på patientens besvär och önskemål och läkaren ska försöka se patienten som en samarbetspartner i terapierbetet.

Slutsats

Det finns inte bevis nog för att kunna uttala sig om att homeopatisk behandling är effektiv mot någon specifik sjukdom. Det finns inte heller starka bevis för att homeopati har effekt utöver placebo. Det är därför viktigt att överväga möjligheten att homeopatisk behandling är likställd med placebo.



Referenser

- 1) Thorén L, Ekström S. Homeopati. Uppsala, Medicinhistoriska museet, 2004-05-25, 08.30 – 09.15.
- 2) Sjöstrand L. Så blev Hippokrates medicinens fader. *Läkartidningen* 2001;98(1-2):35-38.
- 3) Sjöstrand L. Galenos - medicinhistoriens mest inflytelserika läkare. *Läkartidningen* 2002;99(47):4752-4754.
- 4) Hahnemann S. *Organon - läkekonstens verktyg. Andra upplagan.* Uddevalla: AB Arcanum - Medicinsk Facklitteratur, Mölndal; 1990.
- 5) Ransom S. Homeopathy and its founder: views of a british researcher. *Priorities* 1999;11(4).
- 6) Karlson O Barbro. Homeopati - frisk utan risk. Stockholm, Homeopatica, 2005-03-29, 18.30 - 20.00.
- 7) Bergström K. Homeopati - konsten att späda. *Naturvetaren* 2002;4.
- 8) Senior K. Homeopathy: science or scam? *Molecular medicine today* 1995;ii:266-269.
- 9) Vickers A, Zollman C. ABC of complementary medicine - Homeopathy. *BMJ* 1999;319:1115-1118.
- 10) Giese LA, Smith JJ. Complementary healthcare practices. What is homeopathy? *Gastroenterology nursing* 2002;25(2):67-69.
- 11) NHS Centre for reviews and dissemination. Homeopathy. *Effective health care* 2002;7(3).
- 12) Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Rompay MV et al. Trends in alternative medicine use in the US, 1990-1997. Results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-1575.
- 13) Almeida RMVR. A critical review of the possible benefits associated with homeopathic medicine. *Rev Hosp Clin Fac Med S.Paulo* 2003;58(6):324-331.
- 14) Ernst E. Homeopathy: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:435-437.
- 15) O'Meara S, Wilson P, Bridle C, Wright K, Kleijnen J. Effectiveness bulletin - Homeopathy. *Qual Saf Health Care* 2002;11:189-194.
- 16) Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, Robinzon B, Miadonna A et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 1988;333:816-818.
- 17) Lindskog BI. *Medicinsk terminologi.* Uppsala: Nordiska bokhandelns förlag; 1997.
- 18) Maddox J, Randi J, Stewart WW. "High-dilution" experiments a delusion. *Nature* 1988;334:287-290.
- 19) Explanation of Benveniste (letters). *Nature* 1988;334:285-286.
- 20) Hirst SJ, Hayes NA, Burrige J, Pearce FL, Foreman JC. Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE. *Nature* 1993;366:525-527.
- 21) Benveniste J, Ducot B, Spira A. Memory of water revisited. *Nature* 1994;370:322.
- 22) Sheaffer R. E-mailed antigens and iridium's iridescence. *Skeptical Inquirer* 1998;ii:19-20.
- 23) Betz W. The memory of water revisited. *The scientific review of alternative medicine* 2002;6(2):68-72.
- 24) Demangeat JL, Demangeat C, Gries P, Poitevin B, Constantinesco A. Modifications des temps de relaxation RMN à 4 MHz des protons du solvant dans les très hautes dilutions salines de silice/lactose. *J Med Nucl Biophys* 1992;16(2):135-145.
- 25) Chatzidimitriou-Dreismann CA. Svar på kommentarer av Dan Larhammar 23 sept. 2000.

- 26) Aabel S, Fossheim S, Rise F. Nuclear magnetic resonance (NMR) studies of homeopathic solutions. *British homeopathic Journal* 2001;90:14-20.
- 27) Fisher P. How does homeopathy work: are we looking in the right place? *Homeopathy* 2003;92:1-2.
- 28) Eskinazi D. Homeopathy Re-revisited. Is homeopathy compatible with biomedical observations? *Archives of internal medicine* 1999;159(17):1981-1987.
- 29) Sartin JS, Hutchinson K. Homeopathy: alternative, but not scientific. *Arch intern med* 2000;160:1375.
- 30) Goldfarb PM. Is homeopathy incompatible with evidence-based medicine? *Arch intern med* 2000;160:1375.
- 31) Radionics and homeopathy. www.mtec-ag.de/1_3_1_3.asp?lang=eng Senast uppdaterad 2005-01-27, besökt 2005-03-31.
- 32) Walach H, Köster H, Henning T, Haag G. The effects of homeopathic belladonna 30CH in healthy volunteers - a randomized, double-blind experiment. *Journal of psychosomatic research* 2001;50:155-160.
- 33) Brien S, Lewith G, Bryant T. Ultramolecular homeopathy has no observable clinical effects. A randomized, double-blind, placebo-controlled proving trial of belladonna 30C. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:562-568.
- 34) Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *The Lancet* 1986;328(8512):881-886.
- 35) Reilly D, Taylor RA, Beattie NMG, Campbell JH, McSharry C, Aitchison TC et al. Is evidence for homeopathy reproducible? *The Lancet* 1994;344:1601-1606.
- 36) Jacobs J, Jiménez M, Gloyd SS, Gale JL, Crothers D. Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine: a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics* 1994;93(5):719-725.
- 37) Jacobs J, Jiménez M, Malthouse S, Chapman E, Crothers D, Masuk M et al. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea: results from a clinical trial in Nepal. *The Journal of alternative and complementary medicine* 2000;6(2):131-139.
- 38) Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, McSharry C, Aitchison TC. Randomized controlled trial of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *BMJ* 2000;321:471-476.
- 39) Riley D, Fischer M, Singh B, Haidvolg M, Heger M. Homeopathy and conventional medicine: an outcomes study comparing effectiveness in a primary care setting. *The Journal of alternative and complementary medicine* 2001;7(2):149-159.
- 40) Smith SA, Baker AE, Williams Jr. JH. Effective treatment of seborrheic dermatitis using a low dose, oral homeopathic medication consisting of potassium bromide, sodium bromide, nickel sulfate and sodium chloride in a double-blind, placebo-controlled study. *Alternative Medicine Review* 2002;7(1):59-67.
- 41) Barnett DR. Clinical research in homeopathy: a limited skeptical review and analysis. (part 2) *The North Texas skeptic* 2001;15(7).
- 42) Is the evidence for homeopathy reproducible (letters). *The Lancet* 1995;345:251-253.
- 43) Raso J. Homeopathy: if "less is more", is nothing best? *Priorities* 2000;12(3).
- 44) Homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis. (letters) *BMJ* 2001;322:169.
- 45) Kleijnen J, Knipschild P, Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302:316-323.
- 46) Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet* 1997;350:834-843.
- 47) Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel J-P. Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analyses of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:27-33.

- 48) Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(3):229-234.
- 49) Mathie RT. The research evidence base for homeopathy: a fresh assessment of the literature. *Homeopathy* 2003;92:84-91.
- 50) Vandembroucke JP. Homeopathy trials: going nowhere. *The Lancet* 1997;350:824.
- 51) Langman MJS. Homeopathy trials: reasons for good ones but are they warranted? *The Lancet* 1997;350:825.
- 52) Meta-analysis of homeopathy trials. (correspondence) *The Lancet* 1998;351:365-368.
- 53) Barnett DR. Clinical research in homeopathy: a limited skeptical review and analysis. (part 1) *The North Texas skeptic* 2001;15(6):1-4.
- 54) Linde K, Jonas WB, Melchart D, Worku F, Wagner H, Bitel F. Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum Exp Toxicol* 1994;13:481-492.
- 55) Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Ann Intern Med* 2003;138:393-399.
- 56) Carlston M. Review of research in homeopathy: theory and methodology. *Elsevier* 2004;ii:72-81.
- 57) Lokken P, Straumsheim PA, Tveiten D, Skjelbred P, Borchgrevink CF. Effect of homeopathy on pain and other events after acute trauma: placebo controlled trial with bilateral oral surgery. *BMJ* 1995;319:1439-1442.
- 58) Walach H, Haeusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17:119-126.
- 59) Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:600-604.
- 60) Straumsheim P, Borchgrevink C, Mowinckel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *British Homeopathic Journal* 2000;89:4-7.
- 61) Walach H, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G et al. The long-term effect of homeopathic treatment of chronic headaches: 1 year follow up. *Cephalalgia* 2000;20:835-837.
- 62) Lewith GT, Watkins AD, Hyland ME, Shaw S, Broomfield JA, Dolan G et al. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomized controlled clinical trial. *BMJ* 2002;324:1-5.
- 63) White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomized placebo controlled trial. *Thorax* 2003;58:317-321.
- 64) Homeopathy in childhood asthma. (letters) *Thorax* 2003;58:826-828.
- 65) Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *Journal of pain and symptom management* 1999;18(5):253-257.
- 66) Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999;52(7):631-636.
- 67) Linde K, Hondras M, Vickers A, Riet G, Melchart D. Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 3: Homeopathy. *BMC Complementary and alternative medicine* 2001;1:4.
- 68) Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:577-582.
- 69) Grabia S, Ernst E. Homeopathic aggravations: a systemic review of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Homeopathy* 2003;92:92-98.