

Metodologi

Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund

Nr. 10, 2009

Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund

Nr. 10: *Metodologi*

© 2009 forfatterne og udgiverne.

Redaktion:

Mette Bech Risør (ansv.), Forsningsklinikken for Funktionelle Lidelser, Århus Sygehus.

Bjarke Paarup, Institut for Antropologi og Etnografi, Aarhus Universitet.

Torsten Risør, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet.

Gitte Wind, Sygeplejeskolen i Århus.

Lotte Meinert, Institut for Antropologi og Etnografi, Aarhus Universitet.

Marianne Rosendal, Forskningsenheden for almen praksis, Aarhus Universitet.

Peter Vedsted, Forskningsenheden for almen praksis, Aarhus Universitet.

Ann Dorrit Guassora, Forskningsenheden for almen praksis, Københavns Universitet.

Peer review foretages af et tværvidenskabeligt panel bestående af bl.a. læger, antropologer, filosoffer, historikere, psykologer og sociologer.

Proof: Thomas Christian Mikkelsen og Marlene Nielsen.

Layout og prepress: Jens Kirkeby, Aarhus Universitet, Moesgaard.

Tryk: Werks Offset, Højbjerg.

Udgiver:

Foreningen Medicinsk Antropologisk Forum,

Afd. for Antropologi og Etnografi, Aarhus Universitet, Moesgård, 8270 Højbjerg.

Bestilling, abonnement, henvendelser og hjemmeside:

Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund.

Afd. for Antropologi og Etnografi, Aarhus Universitet, Moesgård, 8270 Højbjerg

Onsdag kl. 12.00-15.00, tlf. 89424597, email: sygdomogsamfund@hum.au.dk

www.sygdomsamfund.dk

ISSN: 1604-3405

Tidsskriftet er udgivet med støtte fra Aarhus Universitets Forsknings Fond samt fra Forskningsrådet for Kultur og Kommunikation.

Formål:

Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund er et tværfagligt tidsskrift, der tager udgangspunkt i medicinsk antropologi. Tidsskriftet har til formål at fremme og udvikle den forskning, der ligger i grænsefeltet mellem sundhedsvidenskab og humaniora/samfundsvidenskab. Tidsskriftets målsætning er at fungere som et forum, hvor disse fag kan mødes og inspirere hinanden – epistemologisk, metodisk og teoretisk – i forskellige forskningssammenhænge. Tidsskriftet formidler den debat og teoretiske udvikling, der foregår i de voksende faglige samarbejds- og forskningsinitiativer, der udspringer af dette grænsefelt. Tidsskriftet henvender sig til alle med interesse for forskning i sygdom og samfund og i særlig grad til sundhedsmedarbejdere i forsknings- og undervisningssammenhæng med forbindelse til tværfaglige miljøer.

Aims and scopes

The Journal for Research in Sickness and Society is an interdisciplinary journal which has a theoretical background in medical anthropology. The aim and purpose of the journal is to promote and develop research in the borderland between the health sciences and the humanities/the social sciences. The goal of the journal is to function as a forum in which these disciplines may meet and inspire each other – epistemologically, methodologically and theoretically. The journal conveys the debate and theoretical development which takes place in the growing collaboration and research initiatives emerging from this borderland. The journal addresses all with an interest in research in sickness and especially health professionals working with education and/or research in interdisciplinary institutions.

Indhold

Mette Bech Risør

Introduktion 5

Jens Seeberg

Forsknings kvalitative fundament

Om kvalitativ naturvidenskab og objektivt feltarbejde 17

Mette Nordahl Svendsen

Kritisk engageret videnskab

Erfaringer fra forskning om gen- og forplantningsteknologierne 37

Toke S. Barfod

Evaluerer når behandling er kompleks

– om placebo og forskning i alternativ behandling 59

Lisbeth Rostgaard

Krop og sundhed i kvinders hverdag

– epistemologiske og metodologiske overvejelser i forbindelse med et etnografisk studie 79

Keld Thorgård

Epistemologi, evidensbaserer og patientperspektiver 99

Katrine Schepelern Johansen & Charlotte Bredahl Jacobsen

Antropologi i psykiatrien

– personlige refleksioner over ligheder 117

Abstracts in English 127

Evaluering når behandling er kompleks

– om placebo og forskning i alternativ behandling

Toke S. Barfod

Medicinsk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus. Infektionsmedicinsk afdeling M, Rigshospitalet. toke.barfod@dadlnet.dk

Citation: Barfod, T.S. (2009). Evaluering når behandling er kompleks – om placebo og forskning i alternativ behandling. *Tidsskrift for Forskning i Sygdom og Samfund*, nr. 10, 59-77.

Hvordan bør man evaluere komplekse behandlinger og behandlinger, der i en vis forstand primært virker gennem placeboeffekten? I denne artikel argumenteres for, at placebobegrebets flertydighed kan vanskeliggøre forskning i alternative behandlinger, og kan være forstyrrende for tolkningen af forskningens resultater. Der argumenteres for, at alternativ behandling udmærket kan undersøges i randomiserede undersøgelser, men at metoden ikke bør stå alene, og at den skal tilpasses behandlingens kompleksitet og at effektmålingerne bør nuanceres. Artiklen indledes med en begrebsafklaring. Herefter følger en vurdering af placeboeffektens størrelse ved lægelig og alternativ behandling, og efter en diskussion af det randomiserede forsøgs problemer konkluderes der vedrørende metoder til forskning i alternativ behandling.

Indledende begreber

Hvad vil det egentlig sige, at en behandling virker gennem placeboeffekten? Litteraturen om placebo-fænomener og placebo-begrebet er enorm og spænder meget bredt. Formålet med denne artikel er at belyse placebo-begrebets betydning for den videnskabelig vurdering af alternative behandlings effekt. Artiklens udgangspunkt er, at behandlinger er sammensatte helheder, der over tid interagerer komplekst med individets psyke, adfærd og sygdom, og med miljøet og behandleren. En diskussion af forskning i behandlings helheder kræver imidlertid en analyse af helhedernes bestanddele. Begreberne for disse bestanddele er imidlertid tvetydige, så denne artikel må indledes med nedenstående diskussion af begreber. "Alternativ behandling" (eller komplementær medicin) omtales i øvrigt i artiklen ofte som en enkel størrelse, selvom alternative behandlinger naturligvis kan være mange forskellige ting.

Model over behandlingsforløbets elementer

Patienter kan opnå forbedret helbred af mange årsager, som kan systematiseres på mange måder. Til brug for diskussionen om placebo, alternativ behandling og klinisk kontrollerede forsøg, kan det være nyttig med nedenstående systematisering (Barfod, Olesen *et al.* 2001)(bygger på bl.a. (Ernst & Resch 1995;Grünbaum 1985)). Stærkt skematisk kan man sige, at patienter efter et behandlingsforløb kan opnå forbedret helbred af følgende årsager:

Nogle ville have oplevet bedring også helt *uden kontakt* til behandler og behandling (ofte kaldet "spontan remission")

Andre opnår bedring som følge af behandlingens *indledende* elementer (kontakt med behandleren, undersøgelser og diagnose)

Andre opnår bedring af behandlingens *medfølgende* elementer (fx behandlingens "form" og troen på behandlingen)

Og nogle opnår bedring pga. behandlingens *definerende* elementer (som iht. behandlingens teori er ansvarlige for behandlingens "specifikke" effekt, fx acetylsalicylsyren i en hovedpinetablet)

- 1) Bedring uden kontakt til behandler eller behandling kaldes ofte "spontan remission". Betegnelsen "spontan" kan dog være lidt misvisende, da en bedring

uden kontakt til behandler og behandling også kan skyldes patientens uafhængige mobilisering af egne ressourcer, ændret adfærd, m.m..

- 2) Behandlingens *indledende elementer* er synonymt med den diagnostiske proces, og kan fx være en undersøgelse og et røntgenbillede hos lægen, som i sig selv kan have en helbredende virkning. Man bør derfor, hvis der fx observeres en effekt af homøopatisk behandling, overveje om ikke den lange og grundige, indledende diagnostiske samtale i sig selv kan have en værdifuld helbredende virkning. Patienterne kan tolke deres symptomer anderledes, og derved opleve mindre lidelse. Og de kan efterfølgende opføre sig mere sundt, og derved opnå en fysisk, helbredsmæssig effekt.
- 3) De *medfølgende elementer* følger med behandlingen, uden at være en definerende, central del af behandlingen. De kan imidlertid også have et terapeutisk potentiale. Hvis man definerer zoneterapi som tryk under bestemte steder under foden, bør man for eksempel overveje, om en evt. effekt af behandlingen skyldes den medfølgende kontakt med behandleren, eller om effekten primært skyldes det konkrete tryk på specifikke punkter under foden.
- 4) Behandlingens *definerende elementer* er de elementer af behandling, man fjerner fra kontrolbehandlingen, når man designer en placebo (fx fjerner man det farmakologiske indhold i en pille).

I kliniske forsøg kan man endvidere observere en tilsyneladende effekt på grund af "regression mod midten" (ekstreme målinger er mindre ekstreme ved gentagelse) og "Hawthorne effekten" (effekten af forsøgsomstændighederne) (Lakoff 2007). Disse observerede effekter afspejler imidlertid ikke reel bedring af helbredet i klinisk praksis, og vil ikke bliver nærmere omtalt i det følgende.

Komplekse behandlingsformer

En kompleks behandling er en behandling, der er sammensat af mange potentielt aktive elementer, hvor det kan være vanskeligt at definere, hvilke af disse, der er ansvarlige for en eventuel effekt (Paterson & Dieppe 2005; Wahlber & McGoey 2007; Barfod 1999). Zoneterapi er et godt eksempel. Det kan diskuteres, om man definerer Zoneterapi ved tryk på bestemte punkter under foden, eller om man definerer det som kombinationen af afslapning, massage og omsorgsfuld samtale. Tilsvarende kan det være vanskeligt at adskille behandlingen fra den tilbagevendende, pågående diagnostiske proces ved fx akupunktur (Paterson & Dieppe 2005).

Interviews med alternative behandlere viser da også, at alternative behandlere kan være indbyrdes uenige om, hvilke dele af behandlingen, der er ansvarlige for behandlingens effekt (Barfod 1995). Alternative behandlere med en akademisk baggrund var i denne undersøgelse mere tilbøjelige til at mene, at effekten stammede fra alle de indledende og medfølgende elementer, og kun i nogen grad fra behandlingens definerende elementer, hvorimod behandlere uden akademisk baggrund var tilbøjelige til at mene, at effekten stammede fra behandlingens definerende elementer (Barfod 1995).

Det kan derfor ved komplekse (fx alternative) behandlinger være vanskeligt at afgøre, hvad der er behandlingens *definerende* elementer. Som vi vil se nedenfor bliver det derfor også vanskeligt at afgøre, om behandlingen er placebo eller ej. Og som vi vil se, kan det være tilsvarende vanskeligt at afgøre, hvordan man bedst designer en kontrolgruppe til et randomiseret forsøg (lodtrækningsforsøg).

Effekter

Man kan groft inddele en eventuel behandlingseffekt i tre: oplevet, adfærdsmæssig og fysiologisk.

Oplevet effekt kan ikke nødvendigvis måles på patientens fysiske helbred. Effekten kan være rent psykisk eller mental, og kan fx bestå af behag ved behandlingen, fornyet håb eller ændret symptomtolkning.

Adfærdsmæssig effekt kan for eksempel være at patienten forlader sygesengen og genoptager dagliglivet.

Fysiologisk effekt er en objektivt målbar, fysisk bedring i patientens helbred. Det kan dreje sig om et nedsat blodtryk eller en statistisk lavere risiko for død.

Det er indlysende, at disse effekter kan have indflydelse på hinanden: Fysiologiske effekter kan opleves, oplevede effekter kan give anledning til adfærdsmæssige effekter, og ændret adfærd kan give anledning til fysiologiske effekter. Måske har mange alternative behandlinger primært en oplevet effekt. Det er derfor væsentligt, at vi anerkender alle tre former for effekt, og ikke alene interesserer os for de fysiologiske effekter, da vi ellers ville undervurdere sådanne behandlinger.

Placebobegrebet

Oprindelse og betydning af ordet "placebo". "Placebo" er latin og betyder "jeg vil behage" (Barfod 1998; Andersen 1997; Barfod, Olesen *et al.* 2001). "Placebo" blev fra

år 1200 til slutningen af 1700 brugt i betydningen "en person som bruger smiger". Herefter begyndte det også at kunne betyde "en behandling, som mere er beregnet på at behage end at helbrede".

I 1940'erne blev de første placebo-kontrollerede forsøg udført, og "placebo" fik betydningen "en behandling uden specifik effekt". Det er imidlertid ikke entydigt, hvad det vil sige, at en behandling er "uden specifik effekt".

Betydningen af "specifik effekt" i placebokontrollerede forsøg

Hvad vil det sige, at en behandling har "specifik effekt"? Vil det sige, at den kun har effekt overfor et begrænset antal sygdomme? Eller at effekten opstår gennem direkte fysiologiske mekanismer uafhængigt af patientens adfærd? I relation til placebokontrollerede forsøg er det blevet foreslået, at en behandlings "specifikke effekt" bør opfattes som effekten af behandlingens definerende elementer (Patterson & Dieppe 2005). Det vil nemlig normalt være behandlingens definerende elementer, der er fjernet fra kontrolbehandlingen i placebokontrollerede forsøg, fx den farmakologiske substans i en tablet. Placebokontrollerede, randomiserede, dobbeltblinde forsøg blev også oprindeligt designet til at undersøge medikamenter, hvor denne opdeling i definerende og medfølgende elementer er relativt enkelt af foretage.

I placebokontrollerede forsøg gives en del af patienterne "den rigtige" behandling, og en anden del af patienterne gives placebobehandling, som altså alene består af behandlingens medfølgende faktorer (behandlingens "form" uden dens "indhold") (Grünbaum 1985). Hvis muligt, tildeles placebo eller specifik behandling til den enkelte patient efter lodtrækning ("randomisering"), da man på denne måde opnår den største sandsynlighed for, at gruppen af placebobehandlede patienter i øvrigt er sammenlignelig med gruppen af specifikt behandlede. Hvis muligt gives behandlingerne endvidere "dobbeltblindt", således at hverken behandleren, patienten eller den, der skal vurdere behandlingens virkning, er informeret om der er givet placebo eller specifik behandling. Først når behandlingens effekt i alle patienter er bestemt, brydes koden, og man sammenligner effekten blandt de placebobehandlede med effekten i den specifikt behandlede patientgruppe.

I placebokontrollerede forsøg har man ofte kaldt den eventuelle ændring i helbredet, som kan observeres i den placebokontrollerede patientgruppe, for "placebo-effekt". Men spørgsmålet er, om det også i andre sammenhænge er rimeligt, at bedring af helbredet, der ikke er skyldes behandlingens specifikke ("defineren-

de") elementer, kaldes "placebo-effekt". Lad os derfor kigge på nogle forskellige definitioner af begrebet.

Begrebet "Placebo-effekt" og tvetydighedens konsekvenser

Ordet "Placebo-effekt" er blevet brugt i mange betydninger (Barfod 1998). Her skal nævnes tre.

"Placebo-effekt" i betydningen "alt andet end den specifikke effekt" (punkt 1+2+3 samt regression mod midten og Hawthorne effekt i ovenstående model) er fx anvendt af Beecher, som i et klassisk arbejde fra 1955 fandt, at 1/3 af placebobehandlede patienter opnåede tilfredsstillende lindring (Beecher 1955). Dette tal nåede han frem til ved at observere, hvor stor en del af patienterne i den placebobehandlede kontrolgruppe, der opnåede tilfredsstillende lindring. Dette placebobegreb er relevant i undersøgelser, hvor man interesserer sig for effekten af behandlings definerende elementer, og ikke interesserer sig for "alt det andet".

"Placebo-effekt" i betydningen "behandlingens medfølgende elementer" (punkt 3 i modellen) belyses af Hrobjartsson og Gøtzsche i deres meget citerede Cochrane-analyse, hvor de mener at vise, at der ikke er nogen effekt af placebobehandlinger (Hrobjartsson & Gotzsche 2001). I analysen indgår alle de lodtrækningsforsøg, man har kunnet finde, hvor der er inkluderet både en specifikt behandlet, en placebo-behandlet og en ubehandlet kontrolgruppe. Hrobjartsson og Gøtzsche undersøger så forskellen i effekt mellem de placebo-behandlede og de ubehandlede kontrolgrupper. Dette er nok den mest alment accepterede forståelse af placebo (Ernst & Resch 1995), som dog risikerer at undervurdere medfølgende elementers helbredende potentiale (Barfod 2005b).

Ofte opfattes ordet "placebo-effekt" som synonymt med effekten af tro og forventninger (Hahn 1985; Andersen 1997). Det er således kun en del af punkt 3 i modellen, da der normalt også er andre medfølgende faktorer ved en behandling. Dette placebobegreb, og andre ekspliciteringer af behandlings medfølgende elementer er relevant, hvis man vil beskæftige sig med, *hvilke* medfølgende elementer, der har betydning for en behandlings effekt.

(Denne forfatter foretrækker i parentes bemærket den sidste opfattelse af "placebo-effekt" som effekten af forventningerne/troen på behandlingen inklusive den "ubevidste tro", der udtrykkes som Pavlov'ske betingede reaktioner på behand-

lingsritualer (Barfod 1995). Effekten af mere komplicerede medfølgende faktorer, som fx effekten af afslapning og massage, vil jeg normalt ikke kalde en placebo-effekt.)

Det væsentligste er imidlertid ikke, hvordan man definerer placebo. Det væsentligste er, at man bliver bevidst om at begrebsforvirring kan bidrage til, at man ikke får specificeret og i værste fald overser nogle af de potentielt helbredende elementer i "komplekse" behandlingsformer. Hvis man fx kalder effekten af alt andet end behandlingens definerende elementer for placebo, kan man komme til at overse, at nogle behandlinger har kraftigere indledende og medfølgende faktorer end andre.

Placebo-effekt kan både observeres i forsøg og kan være en del af enhver behandling i klinisk praksis. Placebobegrebet op til en opdeling i indledende, medfølgende og definerende elementer, som kan være vanskelig i alternativ behandling (Paterson & Dieppe 2005). Da begrebet også er så mangetydigt, skal vi måske i det hele taget være forsigtige med at gå for højt op i, om noget kan kaldes "placebo" eller ej (Olesen & Barfod 2000).

Den her præsenterede analyse af placebobegrebet giver ikke nødvendigvis anledning til at sætte spørgsmålstejn ved måden, hvorpå lægevidenskaben mener der kan opnås viden om behandlingers effekt eller ved hele lægevidenskabens epistemologi. Det er hævdet, at placebokontrollerede, randomiserede forsøg har en implicit forestilling om at sygdomme er stabile enheder som eksisterer uden for deres forankring i et individs krop (Lakoff 2007). Dette må være rigtigt i den forstand, at man indenfor almindelig videnskabelig metode må operere med en vis grad af generaliserbarhed. Det indebærer imidlertid efter denne forfatters mening ikke nødvendigvis at det lægevidenskabelige syn på sygdom og behandling er indskrænket. Den gængse lægevidenskabelige brug af placebobegrebet og randomiserede forsøg eksisterer efter denne forfatters mening fint parallelt med en almindelig lægevidenskabelig opfattelse af sygdomme som multifaktorielle og foranderlige, historisk forankrede, menneskeskabte definitioner (Jensen 1986). Placebobegrebets tvetydighed ændrer ikke ved det klinisk kontrollerede forsøgs generelle status som den mest biasfri metode til vurdering af, om behandlinger gør mere skade end gavn (Riis & Juhl 1987; Wessely 2007). Kontekstens og generaliserbarhedens problem for randomiserede forsøg vil blive diskuteret senere i denne artikel. Her og nu peger analysen af placebobegrebet på, at det specielt ved undersøgelser af komplekse behandlingsformer er væsentligt at være opmærksom på placebobegrebets flertydighed ved valg af kontrolgruppe og tolkning af resultater.

En evt. negativ effekt af behandlings indledende og medfølgende elementer er i øvrigt blevet kaldt en "nocebo" effekt, men det er ikke afgørende for diskussionen i denne artikel.

Placebo-effektens størrelse i lægevidenskaben

Effekten af at modtage en simpel placebobehandling

Det tidligere nævnte review af Hrobjartsson og Gøtzsche (Hrobjartsson & Gotzsche 2001) anses af mange for den bedste undersøgelse af placeboeffekten. De sammenlignede alle eksisterende studier, hvor der ud over den specifikt behandlede både var en ubehandlet og en placebobehandlet kontrolgruppe. Der var ingen betydende forskel i effekt hos de ubehandlede og de placebobehandlede.

Undersøgelsen har imidlertid to væsentlige problemer (Barfod 2005b). Det ene problem er, at i forhold til klinisk praksis kan effekten af at modtage en "snydebehandling" formentlig være mindre under forsøgsomstændigheder. Under randomiserede og blindede forsøgsomstændigheder ved hverken patient eller behandler, om patienten rent faktisk får en reel behandling eller ej. Derfor behøver hverken patient eller behandler have særlig grund til at tro på behandlingens effekt, og behandlingen vil ikke alene symbolisere helbredelse og behandlerens omsorg, men vil også kunne symbolisere usikkerhed samt industriens og videnskabens interesser (Barfod 2005b; Fisher 2007; Miller & Rosenstein 2006). Dette er i modsætning til den kliniske situation, hvor placeboeffekten kan tænkes at være større, idet behandlingen her er valgt netop fordi patient og behandler har tiltro til behandlingens effekt.

Det andet problem ved undersøgelsen er, at kun i ringe grad er medtaget komplekse behandlingsformer. Mere komplekse behandlingsformer kan have andre medfølgende, langt mere virksomme elementer, end de placebobehandlinger, der er undersøgt i det pågældende review.

Effekter af øvrige indledende og medfølgende faktorer

De indledende og medfølgende faktorer består primært af:

Mødet med behandleren – mindsket lidelse ved oplevelse af sympati, læring af "containing"

Samtale – ændret symptomtolkning, mening

Berøring og fysisk oplevelse – nydelse og læring af kropsbevidsthed

Undersøgelser – forskrækkelse eller beroligelse

Håb – bevidst tro på behandlingens effekt (og betingede reflekser)

Disse elementer er generelt sparsomt undersøgt i forhold til effekten af specifikke behandlinger (Kaptchuk 2002). I lægevidenskabelige sammenhænge er det dog vist, at behandlerens optimisme, sikker diagnostik, dialog og enighed mellem behandler og patient kan have effekt på subjektive symptomer og adfærd (Kaptchuk 2002; Olesen & Barfod 2000). Men det er ikke vist at kunne have direkte, fysiologisk effekt på fysisk sygdom.

Disse elementer, der for lægen ofte opfattes som en "medfølgende" del af behandlingen, som en væsentlig del af "lægekunsten", kan for psykoterapeuten være "definerende" (Paterson & Dieppe 2005). Det kan derfor være relevant at se på effekten af psykoterapi ved fysisk sygdom, undersøgt i randomiserede forsøg. En udtømmende oversigt falder uden for rammerne af denne artikel, men generelt må man sige, at denne effekt ser ud til at være i sparsom. Psykoterapi overfor metastaserende brystcancer er i en oversigt vist ikke at have nogen gavnlig effekt på overlevelsen (Edwards, Hailey *et al.* 2004), og tilsvarende med anden cancer (Chow, Tsao *et al.* 2004). Omvendt ser det fx ud til at der kan være effekt af psykoterapi overfor en del hudlidelser (Barfod 2002).

Disse "kontekstuelle" faktorer har endvidere betydning for patientens helbred via deres betydning for, om patienten har god "komplians" (dvs om pt. følger den ordinerede behandling) (Barfod 2005a; Osterberg & Blaschke 2005).

For at opnå maksimal total behandlingseffekt vil lægen normalt i klinisk praksis søge at øge effekten af de indledende og medfølgende faktorer. Dette kan være i modsætning til videnskabelige undersøgelser af effekten af en specifik behandlings definerende faktorer, hvor det kan være lettere at vise en effekt heraf, hvis den ikke samtidigt sløres af en stor placeboeffekt i både kontrolgruppen og i gruppen af specifikt behandlede (Lakoff 2007).

Placebo-effektens størrelse ved alternativ behandling

De indledende og medfølgende elementers effekt på oplevelse og adfærd

Der kan være situationer, hvor alternative behandlings indledende og medfølgende elementer virker kraftigere end lægelige behandlings indledende og medfølgende elementer – i det mindste for nogle patienter (Kaptchuk 2002). Lad os repetere forslaget til en liste over de potentielt helbredsfræmmende, indledende eller medfølgende elementer: Mødet med behandleren – Samtale og mening – Be-

røring og fysisk oplevelse – Undersøgelser – Håb. Nogle alternative behandlere har i forhold til læger mere fokus på nærvær, kommunikation og omsorg, de har mere tid, de deler i højere grad verdensbillede med patienten og kan være mere fokuserede på at formidle et afbalanceret håb (Kaptchuk 2002;Barfod 1995). Lægen kan kun stille en sikker diagnose i halvdelen af alle patientforløb, hvorimod alternative behandlere oftere kan tilbyde en præcis diagnose, som matcher patientens opfattelser (Kaptchuk 2002). Endelig kan selve "det alternative" være tiltrækkende for patienter, der ønsker at være i opposition til magten, det bestående, lægevidenskaben.

Direkte, fysiologisk effekt af alternative behandlings definerende elementer

Når der observeres en effekt af en alternativ behandling, ser det ud til at være sjældent at den skyldes en direkte, fysiologisk effekt af behandlingens definerende elementer, idet behandlingseffekten oftest er lige så stor i den placebobehandlede kontrolgruppe (Paterson & Dieppe 2005;Kaptchuk 2002;Ernst 2006;Ernst 2002;Passalackqua, Compalati *et al.* 2005). Der er ganske vist undersøgelser, der tyder på, at akupunktorens definerende element (der her opfattes som at der stikkes nåle ind i huden på bestemte steder), kan have nogen effekt overfor knæsmertes (Kwon, Pittler *et al.* 2006), og en lille effekt overfor postoperativ og kemoterapiinduceret kvalme (Lee & Done 2004;Ezzo, Vickers *et al.* 2005). Men overordnet set tyder al forskning på, at både placebo-akupunktur og "rigtig" akupunktur har en vis effekt overfor en række tilstande, selv om man ikke har kunnet vise, at den "rigtige" akupunktur var bedre end placebo (Paterson & Dieppe 2005;Kaptchuk 2002;Ernst 2006). Også homøopati er i en meget omfattende oversigtsartikel vist ikke at være bedre end placebo (Ernst 2002), om end tilhængere af homøopati kan hævde, at behandlingen ikke blev givet korrekt. Mange forskellige alternative behandlingsformer er fx også forsøgt ved behandling af astma, men det har ikke virket bedre end placebo (Passalackqua, Compalati *et al.* 2005). Det ser således ikke ud til at de definerende elementer har klinisk effekt. Men derfor kan behandlingernes medfølgende faktorer jo godt have effekt – og der kan være effekt på patienternes livskvalitet.

Måske er dette også den mest almindelige opfattelse af alternativ behandling? Når en femtedel af Danmarks befolkning har brugt alternativ behandling inden for de sidste år, er det som oftest for at få behandlet milde symptomer eller opnå

øget velvære, og kun sjældent med håb om helbredelse for alvorlig sygdom (Lønroth & Ekholm 2006).

Man kan vel også hævde, at hvis alternative behandlings specifikke elementer havde bevist deres effekt når de blev undersøgt med pålidelige videnskabelige metoder, ville behandlingerne i Danmark blive støttet af det offentlige, ville blive brugt af læger, og ville ikke længere være alternative.

Der er utvivlsomt et stort, udækket behov for videre forskning i effekten af alternative behandlinger (Paterson & Dieppe 2005;Kaptchuk 2002;Ernst 2006;Pas-salackqua, Compalati *et al.* 2005;Vickers & Zollmann 1999). Jeg har ovenfor søgt at vise, at man ikke alene bør interessere sig for behandlingernes definerende elementer, men også for de indledende og medfølgende elementer. Spørgsmålet er så, med hvilke metoder, disse elementer bør undersøges.

Problemer i randomiserede, dobbeltblinde forsøg

Der er talrige problemer med randomiserede, dobbeltblinde forsøg, som gør at de i situationen kan være unødvendige, upassende, umulige eller utilstrækkelige (Black 1996). Derfor er man fra lægelig side ofte nødsaget til at benytte behandlinger, der ikke er undersøgt i randomiserede forsøg, og der suppleres da også flittigt i lægevidenskaben med andre metoder, fx epidemiologiske, (herunder de observationelle, der i foregående nummer præsenteres som "selvvalgsmetoden" (Gannik 2008)) og kvalitative videnskabelige metoder (Wulff & Gøtzsche 1997). Randomiserede, dobbeltblindede forsøg anses dog for den mest pålidelige metode til undersøgelse af behandlingers effekt, og placebokontrol er ofte nødvendig for at opretholde dobbeltblindingen (Wulff, Pedersen *et al.* 1986). Derfor søger man så vidt muligt at undersøge behandlinger med denne metode, før man anbefaler den til klinisk brug. Også alternative behandlinger kan efter denne forfatters mening med fordel undersøges med denne metode. Metoden blev som nævnt oprindeligt designet til at undersøge farmakologiske præparater, men de seneste år er metoden i stigende grad blevet brugt til at undersøge mere komplekse behandlingsformer, hvad der har givet anledning til problemer med at fortolke forsøgenes resultater (Paterson & Dieppe 2005;Gannik 2008;Launsø & Gannik 2000;Weatherley-Jones, Thompson *et al.* 2004).

Nedenfor vil tre problemer, der relaterer til placebo og forskning i alternative behandlinger blive nævnt (placebobegrebets, kompleksitetens og skrøbelighedens problem), hvorefter tre mere velkendte problemer ved randomiserede dobbeltblinde undersøgelser vil blive berørt, da de også har særlig relation til placebo og

alternativ behandling (interventionskravets, generaliserbarhedens og udførelsens problem).

Placebobegrebets problem

Som nævnt kan ordet "placebo" dække mange ting. Det har betydet, at placebo-begrebet er blevet udskældt for i lægevidenskaben at blive brugt som fællesbetegnelse for alt det u håndterbare, individuelle, mellemmenneskelige og kontekstuelle, som man med denne betegnelse stempler som uinteressant. Denne forfatter medgiver gerne, at lægestanden med fordel kunne interessere sig endnu mere for individuelle, mellemmenneskelige og kontekstuelle faktorer, men det har vel ikke nødvendigvis noget meget med vores opfattelser af placebo at gøre. Ovenstående analyse af placebo-begrebet giver efter denne forfatters mening heller ikke anledning til kritik af selve det randomiserede, dobbeltblinde forsøgs metode eller status som vores mest biasfri metode til undersøgelser af behandlernes effekt. Man kan sagtens undersøge effekten af kontekst og mellemmenneskelig interaktion i randomiserede forsøg, og man kan sagtens måle patienternes egenvurdering i sådanne forsøg. Man bør blot – som ovenfor diskuteret - holde sig placebo-begrebets flertydighed for øje.

Komplekse behandlernes problem

Ved placebokontrollerede undersøgelser af komplekse behandlinger kan det være diskutabelt, hvilke dele af behandlingen, man vil undersøge. Det er derfor ikke entydigt, hvordan en evt. placebo-behandling skal designes. Det kan især være en vanskelighed ved alternative behandlinger, hvor der kan være diskutabelt, hvilke dele af den diagnostiske og terapeutiske proces, man anser for ansvarlig for behandlingens eventuelle effekt. Det betyder imidlertid ikke, at det ikke kan lade sig gøre at undersøge komplekse behandlinger med randomiserede forsøg. Der kan blot laves forskellige randomiserede forsøg, med forskellige kontrolgrupper, som naturligvis skal tolkes forskellig. Fx akupunktur kan man undersøge ved at sammenligne med "placebo-akupunktur", hvor nålen kun berører huden uden at penetrere den, eller man kan sammenligne med ingen behandling/"standard of care". Førstnævnte type af forsøg (hvor man sammenligner med "placebo-akupunktur") er blevet kaldt "explanatory" trials (som vil besvare spørgsmålet: "Hvilke dele af behandlingen virker?"). Sidstnævnte (hvor man sammenligner med ingen behandling eller "standard of care") er blevet kaldt "pragmatic" (som vil

besvare spørgsmålet: "Virker behandlingen overhovedet?") (Schwartz, Flamant *et al.* 1980). Det er også blevet foreslået at kalde førstnævnte forsøgstype "komponent kontrol forsøg" i stedet for "placebokontrollerede forsøg", for at understrege at man anerkender, at de dele af behandlingen, man har valgt at bibeholde i kontrolgruppen (den placebobehandlede gruppe), kan være potentielt helbredende ud over hvad der kan tilskrives effekten af forventningerne til behandlingen (Barfod 1996; Borkovec 1985).

"Skrøbelighedens" problem

Man kan teoretisk set forestille sig behandlinger, der fungerer i praksis, men som ikke fungerer i forsøg (Barfod 2001;Barfod 1996). Sådanne behandlinger kan man definere som *skrøbelige*, fordi de ikke "tåler" forsøgsomstændighederne (Barfod 2001;Barfod 1996). To sådanne potentielt behandlingsødelæggende forsøgsomstændigheder er: Dobbeltblinding og randomisering. "Skrøbelighedens problem" er uløseligt i den forstand, at en behandlings fortalere altid kan påberåbe sig, at behandlingen virker i praksis, selvom det ikke kan vises i forsøg. Det kan fx teoretisk set tænkes, at nogle behandlinger virker bedre, når de bliver valgt aktivt, end når de bliver tildelt ved lodtrækning (Launsø & Gannik 2000;Gannik 2008). Det kunne fx tænkes at gælde behandlinger, der kræver et betydeligt engagement fra patientens side. Det ville gøre behandlingerne "skrøbelige" overfor randomisering. Omfattende undersøgelser tyder ganske vist på, at fx psykoterapi virker mindst lige så godt efter randomisering, som hvis det bliver valgt aktivt af patienten (Barfod 2001;MacLehose, Reeves *et al.* 2000;Benson & Hartz 2000;Concato, Shah *et al.* 2000;Shadish & Ragsdale 1996). Det støtter ikke teorien om "skrøbelig behandling". Det kan dog ikke sikkert afvises, at nogle behandlinger kan have dårligere effekt efter randomisering end efter at være blevet valgt aktivt, og sådanne behandlinger ville derfor blive systematisk undervurderet ved alene at blive evalueret ud fra randomiserede kontrollerede forsøg (Launsø & Gannik 2000;Gannik 2008). Problemets omfang må vurderes i konkrete tilfælde, og klassiske randomiserede forsøg kan suppleres med tilpassede former for randomisering (Taube 1994) og observationelle studier. Det kan også tænkes, at nogle behandlinger kun virker, når man véd man får dem. Fx effekten af medfølelse. Hvis patienten pga dobbeltblinding ikke ved, om han modtager medfølelse eller ej, kan det måske gå ud over medfølelsens effekt. Hvis det er tilfældet, vil en sådan behandling undervurderes i dobbeltblindede forsøg.

Interventionskravets problem

Nogle potentielt helbredende fænomener lader sig ikke undersøge med randomiserede forsøg, og rubriceres derfor som "ting vi ikke kan opnå sikker viden om". Fx kan man forestille sig, at en alternativ behandler siges at være i stand til at lindre gigtsygdom, og at man ønsker at undersøge dette. Man kan så ret problematisk randomisere patienter til denne behandler og hans behandling eller til ingen behandling/venteliste/"standard of care". Men selvom det ved denne randomiserede undersøgelse viser sig, at der ikke er nogen effekt af behandleren og hans behandling, kan det stadig tænkes, at behandleren i praksis har udrettet mirakler med folk. Hvad kan lægevidenskaben stille op med denne form for viden? Lægevidenskabens strenge krav til, hvad man mener at kunne vide noget om, gør det vanskeligt at frugtbar gøre sådanne erfaringer som andet end "hypotese-genererende" (Launsø 2008). Andre aspekter af interventionskravets problem er, at forskere, der også ønsker at være behandlere og involverer sig i en tæt dialogisk samklang med de behandlede (Despret 2004), kan have svært ved at acceptere at interventionen skal tildeles ved lodtrækning. Tilsvarende vil effekten af patientens eksistentielle kriser og personlige selvudvikling være umulig at undersøge i randomiserede forsøg. Fænomener, der ikke kan manipuleres, må undersøges med andre, fx observationelle, metoder (Black 1996).

Generaliserbarhedens problem

Generaliserbarheden af hver enkelt randomiseret, dobbeltblindet forsøg må altid må vurderes konkret (Cartwright 2007;Lakoff 2007). Man må tage stilling til, hvor meget forsøgsomstændighederne og inklusionskriterierne for forsøgspersonerne adskiller sig fra den behandling, man i praksis kan tilbyde, og den/de patient/patienter, man vil tilbyde behandlingen. Det har medført at der i dette tidsskrift (Launsø 2008;Gannik 2008) og andetsteds (Cartwright 2007;Lakoff 2007) er rejst kritik af det randomiserede dobbeltblindede forsøgs status som den mest biasfri metode til vurdering af behandlingers relative effekt. Ifølge denne forfatters mening er den nødvendige vurdering af generaliserbarheden imidlertid ikke nødvendigvis en afgørende og uundgåelig kilde til bias, da der sagtens kan være forsøgsomstændigheder, der i tilstrækkelig grad ligner klinisk praksis, og da der sagtens kan være forsøgspopulationer, der fint matcher en konkret patient eller population (Wessely 2007). Observationelle og andre epidemiologiske metoder kan ganske rigtigt ofte have større generaliserbarhed på grund af de undersøgte perso-

ners lighed med "almindelige" patienter og befolkningsgrupper, og på grund af forsøgsomstændighedernes større lighed med daglig klinisk praksis (Cartwright 2007). Men ved disse metoder vil der altid være mulighed for bias fordi den specifikt behandlede og kontrolgruppen kan have andre prognostiske forskelle end behandlingen (Riis & Juhl 1987) – og i øvrigt er man også ved observationelle studier nødt til at vurdere undersøgelsens generaliserbarhed. En anden afart af problemet med den manglende generaliserbarhed er, at man ved overdrevent fokus på randomiserede undersøgelser af specifikke interventioners effekt kan komme til at overse betydningen af kontekstuelle og individuelle faktorer, da man ofte alene ønsker at sikre sig at disse er ens i de to interventionsgrupper (Launsø & Gannik 2000;Gannik 2008;Launsø 2008). Det er imidlertid ikke problem ved selve metoden, da man sagtens kan inddrage kontekstuelle og individuelle faktorer i både inklusionskriterier, intervention og analyse, men er mere et spørgsmål om et ofte problematisk snævert fokus på medicinsk eller kirurgisk behandling.

Udførelsens problem

Talrige vanskeligheder med det klinisk kontrollerede forsøg opstår, fordi metoden udføres dårligt og med økonomiske interesser for øje (Wahlber & McGoey 2007;Black 1996). Det er imidlertid ikke et problem ved selve metoden, og vil føre for vidt at diskutere her. Der henvises til relevante referencer (Wahlber & McGoey 2007;Black 1996;Hansen, Hróbjartson *et al.* 2007).

Sammenfattende må man sige, at det randomiserede, dobbeltblinde forsøg har utallige faldgruber, og at metoden ikke kan stå alene, men at metoden trods alt er vores stærkeste instrument til at undersøge behandlingers effekt. Hvor randomiserede forsøg er mulige, bør de udføres, men der bør suppleres med andre, fx observationelle metoder.

Forskning i alternativ behandling

Indledende, medfølgende og definerende elementers effekt på oplevelse, adfærd og fysiologi

Som vi har set lader det til, at det især er de indledende og medfølgende elementer, der har effekt ved alternativ behandling. Når man vil undersøge effekten af alternative behandlinger kan det derfor være meningsfuldt at lade pragmatiske forsøg komme forud for eksplanatoriske (Paterson & Dieppe 2005). For ved på denne måde at sammenligne de behandlede med helt en ubehandlet kontrol-

gruppe, vil effekten af de medfølgende og indledende elementer også medregnes i behandlingens effekt.

Måske har alternativ behandling især effekt på patientens aktuelle velbefindende og symptomtolkning, og kan evt. påvirke patienten til en sundere adfærd. Det kan sagtens tænkes, at behandlingens specifikke elementer også har effekter, der direkte kan måles fysiologisk, uden at disse har særlig klinisk relevans. For hvis man har tilstrækkeligt fintmærkende instrumenter, kan alle mulige påvirkninger og udsving i menneskekroppen måles. Alligevel kan behandlingen let have sin primære effekt på mental indstilling og adfærd, som så - evt. med års forsinkelse - kan have fysiologiske konsekvenser. Det vil derfor være væsentligt at måle ændringer i alle tre parametre: 1) umiddelbart velbefindende og symptomtolkning og 2) adfærd, samt 3) direkte fysiologisk effekt. Hvis vi alene undersøger den direkte fysiologiske effekt, er der stor sandsynlighed for, at vi undervurderer den alternative behandling .

Randomiserede undersøgelser egner sig ikke til at undersøge naturligt forekommende fænomener, som man ikke kan eller vil manipulere. Randomiserede undersøgelser egner sig til at undersøge interventioner, og kan her give det mest biasfri svar. Det lader til at gælde såvel alternative som lægelige behandlinger (Barfod 1997). Som analysen af placebo-begrebet viser, bør metoden bruges velgennemtænkt, da både alternative og lægelige behandlinger kan have gavn af at få de indledende og medfølgende elementers effekt undersøgt. Og både alternative og lægelige behandlinger kan have gavn af at få undersøgt deres umiddelbare effekt på patientens oplevelse af lidelse, symptomtolkning og mening, såvel som deres effekt på patienternes adfærd og fysiologi (Barfod 1997). Yderligere er det klart, at metoden ikke kan stå alene, da hver videnskabelig metode har sine egne styrker og svagheder. Både lægelige og alternative behandlingers effekt bør observeres i praksis såvel som i randomiserede forsøg. Både randomiserede forsøg, observationelle og andre epidemiologiske metoder og kvalitativ metodik har sin plads i undersøgelsen af enhver form for behandling (Black 1996).

Note og taksigelser

Denne artikel udgør sammen med to artikler i foregående nummer af nærværende tidsskrift (Dorte Effersøe Gannik: Virkelighed, teorier og metode i sygdomsforskningen. P. 33-52; og Laila Launsø: Behandlers virkningsantagelser og brugers egen indsats – når mennesker med kroniske sygdomme møder etablerede

og alternative behandlere. P. 97-112) et forsøg på at skabe en fælles metodologisk forståelse i Københavns Universitets Forskergruppe vedrørende Alternativ Behandling (KUFAB).

Tak til Bo Jacobsen og Søren og Peter LaCour for at skubbe på med at få arbejdet gjort, og tak til Dorte Gannik og Laila Launsø for hjælpsomme kommentarer til manuskriptet. Tak til den anonyme reviewer fra nærværende tidsskrift for omhyggelig og kvalificeret feed-back.

Litteraturliste

- Andersen, L.O. (1997). Placebo - historisk og kulturelt. In: *Placebo - historie, biologi og effekt*. Andersen LO, Claesson MH, Hrobjartsson A, Sørensen AN (editors). Akademisk Forlag. pp. 69-120.
- Barfod, T. (1999). **Placebo effect in Dermatology**. Parish LC, Lotti TM, Millikan LE (editors). pp. 69-76.
- Barfod, T. (1995). *[Placebo in science and therapy - a review of the literature and a qualitative interview investigation of general practitioners and alternative therapists (diploma thesis, in Danish)]*. Århus: Institute of General Practice, University of Aarhus.
- Barfod, T. (1996). Four aspects of placebo. In: *Studies in alternative therapy 3*. Olesen SG, Høg E (editors). Odense: Odense Universitets Forlag. pp. 111-126.
- Barfod, T. (1997). My personal view on central aspects of methodology of alternative therapies research. In: *Studies in alternative therapy IV*. Olesen SG, Eikard B, Gad P, Høg P (editors). Odense: Odense University Press. pp. 185-186.
- Barfod, T. (1998). Placebobegrebets flertydighed. In: *Medicinsk Årbog 1998*. Almind G (editor). Copenhagen: Munksgaard. pp. 147-155.
- Barfod, T. (2001). Kan randomisering skabe bias? Statusartikel [Can randomization create bias? State-of-the-art]. *Ugeskr Læger* 163:7025-7026.
- Barfod, T. (2002). Placebo in evidence-based dermatology. In: *Evidence-based dermatology*. Maibach HI, Bashir SJ, McKibbin A (editors). Hamilton, London: BC Decker Inc. pp. 97-112.
- Barfod, T. *Adherence to HIV treatment - patient perceptions and physician communication studied by observation, interviews, questionnaires, and patients' files* [PhD Thesis]. 1-63. 2005a. Department of Infectious Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen; and Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen.
- Barfod, T. (2005b). Placebos in medicine: Placebo use is well known, placebo effect is not. *BMJ* 330:45.
- Barfod, T., & Olesen, F., & Brandslund (2001). Om placebo og overflødige tiltag i klinisk praksis - oversigtsartikel [on placebo and superfluous actions in clinical practice - review]. *Ugeskr Læger* 165:3056-3059.
- Beecher, H.K. (1955). The powerful placebo. *JAMA* 159:1602-6.

- Benson, K., & Hartz, A.J. (2000). A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *NEJM* 342:1878-1886.
- Black, N. (1996). Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 312:1215-1218.
- Borkovec, T.D. (1985). Placebo: defining the unknown. In: *Placebo - theory, research and mechanisms*. White L, Tursky B, Schwartz GE (editors). New York: The Guilford Press. pp. 59-64.
- Cartwright, N. (2007). Are RCTs the gold standard? *BioSocieties* 2:11-20.
- Chow, E., & Tsao, M.N., & Harth, T. (2004). Does psychosocial intervention improve survival in cancer? A meta-analysis. *Palliat Med* 18:25-31.
- Concato, J., & Shah, N., Horwitz, R.I. (2000). Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *NEJM* 342:1887-1892.
- Despret, V. (2004). The body we care for: Figures of anthropo-zoo-genesis. *Body & Society* 10:111-134.
- Edwards, A.G., & Hailey, S., & Maxwell, M. (2004). Psychological intervention for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2.
- Ernst, E. (2002). A systematic review of systematic reviews of homeopathy. *Br J Clin Pharmacol* 54:577-582.
- Ernst, E. (2006). Acupuncture - a critical analysis. *J Intern Med* 259.
- Ernst, E., & Resch, K.L. (1995). Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ* 311:551-3.
- Ezzo, J. et al. (2005). Acupuncture point-stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 23:7188-7198.
- Fisher, J.A. (2007). Co-ordinating "ethical" clinical trials: the role of research coordinators in the contract research industry. In: *The view from here - bioethics and the social sciences*. De Vries RG, Turner L, Orfali K, Bosk C (editors). Coventry: Blackwell Publishing. pp. 13-29.
- Gannik, D. (2008). Virkelighed, teorier og metode i sygdomsforskningen. *Tidsskrift for forskning i sygdom og samfund* 9:?
- Grünbaum, A. (1985). Explication and implications of the placebo concept. In: *Placebo - theory, research and mechanisms*. White L, Tursky B, Schwartz GE (editors). New York: The Guilford Press. pp. 9-36.
- Hahn, R.A. (1985). A sociocultural model of illness and healing. In: *Placebo: theory, research and mechanisms*. White L, Tursky B, Schwartz GE (editors). New York: The Guilford Press. pp. 167-95.
- Hansen, K., & Hróbjartson, A., Brorson, S. (2007). Fortolkning af resultater fra randomiserede kliniske forsøg med komplementære og alternative behandlinger. *Tidsskrift for forskning i sygdom og samfund* 6:45-55.
- Hróbjartson, A., & Gotzsche, P.C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 344:1594-1602.
- Jensen, U.J. (1986). *Sygdomsbegreber i praksis*. København: Munksgaard.
- Kaptchuk, T.J. (2002). The placebo effect in alternative medicine: Can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 136:817-825.
- Kwon, Y.D., & Pittler, M.H., & Ernst, E. (2006). Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 45:1331-1337.

- Lakoff, A. (2007). The right patients for the drug: Managing the placebo effect in antidepressant trials. *BioSocieties* 2:57-71.
- Launsø, L. (2008). Virkningsantagelser og erfarede virkninger - når mennesker med kroniske sygdomme møder alternative behandlere. *Tidsskrift for forskning i sygdom og samfund*.
- Launsø, L., & Gannik, D. (2000). The need for revision of medical research designs. In: *Disease, Knowledge, and Society*. Gannik D, Launsø L (editors). Frederiksberg: Samfundslitteratur. pp. 243-262.
- Lee, A., & Done, M. (2004). Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 3.
- Lønroth, H.L., & Ekholm, O. (2006). Alternativ behandling i Danmark - brug, brugere og årsager til brug. *Ugeskr Laeger* 168:682-686.
- MacLehose, R.R. et al. (2000). A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. *Health Technol Assess* 4:1-154.
- Miller, F.G., & Rosenzweig, D.L. (2006). The nature and power of the placebo effect. *Journal of Clinical Epidemiology* 59:331-335.
- Olesen, F., & Barfod, T.S. (2000). The concept of placebo and general practice - is it time to avoid the word placebo? Editorial. *Scand J Prim Health Care* 18:193-194.
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *N Engl J Med* 353:487-497.
- Passalacqua, G., & Compalati, E., & Schiappoli, M., & Senna, G. (2005). Complementary and alternative medicine for the treatment and diagnosis of asthma and allergic diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 63:47-54.
- Paterson, C., & Dieppe, P. (2005). Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture. *BMJ* 330:1202-1205.
- Riis, P., & Juhl, E. (1987). Den kontrollerede kliniske undersøgelse. In: *Lægevidenskabelig forskning - en introduktion*. Andersen D, Havsteen B, Juhl E, Riis P (editors). København: F.A.D.L.'s forlag. pp. 224-255.
- Schwartz, D., & Flamant, R., & Lellouch, J. (1980). *Clinical trials*. London: Academic Press.
- Shadish, W.R., & Ragsdale, K. (1996). Random versus nonrandom assignment in controlled experiments: do you get the same answer?. [Review] [169 refs]. *J Consult Clin Psychol* 64:1290-1305.
- Taube, A. (1994). Zelens modeller för randomisering. *Läkartidningen* 91:977-982.
- Vickers, A., & Zollmann, C. (1999). Massage therapies. *BMJ* 319:1254-1257.
- Wahlber, A., & McGoey, L. (2007) An elusive evidence base: The construction and governance of randomized controlled trials. *BioSocieties* 2:1-10.
- Weatherley-Jones, E., & Thompson, E.A., & Thomas, K.J. (2004). The placebo-controlled trial as a test of complementary and alternative medicine: Observations from research experience of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy* 93:186-189.
- Wessely, S. (2007). A defence of the randomized controlled trial in mental health: A commentary. *BioSocieties* 2:115-127.
- Wulff, H.R., & Gøtzsche, P.C. (1997). *Rationel klinik*. København: Munksgaard.
- Wulff, H.R., & Pedersen, S.A., Rosenberg, R. (1986). *Philosophy in medicine - an introduction*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

