

Underlag för naturläkemedels effekter och säkerhet

EBM (Evidence Based Medicine) definitioner av studier

- RCTs (Randomized Clinical/Controlled Trials):**
 - Behandlingsspecifika studier: Studier som studerar en särskild sjukdom eller tillstånd och en behandling.
 - Preventivmedicinska studier (Prevention Trials) är studier över behandlingar hos redan friska personer (som ev löper risk att drabbas av sjukdom/tillstånd)
 - Screening är studier avsedda att finna sjukdomar eller tillstånd innan de ger upphov till symtom
 - Diagnostiska studier söker nya metoder för att identifiera sjukdomar mer korrekt eller tidigare, oavsett om personer är sjuka eller visar symtom
 - QOL-studier, livskvalitetsstudier söker visa på omständigheter som ger människor en ökad livskvalitet (se nedan)
- Studiefaser ställer adekvata medicinska frågeställningar (klinisk prövning):**
 - Fas 1 studier: Vilken dos är säker? Hur påverkar behandlingen den mänskliga kroppen? Hur ska behandlingen/läkemedlet administreras?
 - Fas 2 studier: Ger behandling några oönskade effekter? Är dessa oönskade effekter försvarbara? Finns det någon evidens för att behandlingen av en sjukdom, ett tillstånd kan ha kliniskt värde?
 - Fas 3 studier: Är behandlingen bättre, eller likvärdig, eller sämre än placebo eller redan etablerad terapi/tillvägagångssätt?
- Andra studiemodeller:**
 - Tvårsnittstudie: Att beskriva förekomst och utbredning av en sjukdom i befolkningen. Att upptäcka samband mellan sjukdomsförekomst och andra faktorer som kan ge ideer om sjukdomens etiologi. Att ge bakgrundsinformation (baseline) inför en fall-kontroll, kohortstudie eller interventiv studie. Att ge underlag för diagnostisk screening.
 - Fall-referentstudie (case-control study) är en förälängning av en tvårsnittstudie. Man kan t.ex studera etiologin bakom en sjukdom. Första fasen består i att undersöka ett representativt urval från populationen för att identifiera högrisk- (alt. lågrisk-) grupper, från vilka sedan en mer detaljerad information kan hämtas.
 - En kohortstudie (prospektiv eller retrospektiv) kan sägas vara den näst sista (ofta sista) länken i kedjan för att vederlägga ett samband mellan sjukdom och exponering.

Bedömning av evidensgrad hos studier

Nivå	Beskrivning
1++	Högkvalitativa metaanalyser, systemiska översikter av RCTn, eller RCTn med mycket låg risk för bias
1+	Välgjorda metaanalyser, systemiska översikter av RCTn, eller RCTn med en låg risk för bias
1-	Metaanalyser, systemiska översikter av RCTn, eller RCTn med stor risk för bias
2++	Högkvalitativa systemiska översikter av fallkontroller eller kohortstudier. Högkvalitativa fallkontroller eller kohortstudier med en mycket låg risk för missuppfattning, bias, eller chansen för en hög trolighet för att förhållanden är tillfälliga.
2+	Välgjorda fallkontroller eller kohortstudie med en låg risk för missuppfattning, bias, eller chansen för en måttlig trolighet för att förhållanden är tillfälliga.
2-	Fallkontroller eller kohortstudier med en hög risk för missuppfattning, bias, eller chans för en signifikant risk för att förhållanden inte är tillfälliga.
3	Icke-analytiska studier studier, t.ex fallrapporter, fallserier
4	Expertutlåtanden

Grad	Beskrivning
A	Minst en metaanalys, systemisk översikt, eller RCT bedömd som 1++, och direkt applicerbart för en målpopulation: eller En systemisk översikt av RCTn eller ett evidensbaserat material utgörande av huvudsakliga studier bedömda som 1+ , direkt applicerbart för en målpopulation, och uppvisande en generell överensstämmelse av resultat
B	Ett evidensbaserat material bestående av studier bedömda som 2++, direkt applicerbart för en målpopulation, och uppvisande en generell överensstämmelse av resultat; eller Extrapolerat evidensbaserat material från studier bedömda som 1++ eller 1+

C Ett evidensbaserat material utgörande av studier bedömda som 2+, direkt applicerbart för en målpopulation, och uppvisande en generell överensstämmelse av resultat; **eller** Extrapolaterat evidensbaserat material från studier bedömda som 2++

D Evidensnivå 3 eller 4; **eller** Extrapolaterat evidensbaserat material från studier bedömda som 2+

En skala för bedömning av risken för bias – *Jadad*

1. RCTn beskriven som randomiserad
2. RCTn beskriven som dubbelblind
3. Beskrivning av avhoppare eller ”dropouts”
4. Metod använd för att skapa en slumpmässig sekvens, beskriven och riktig
5. Metod för dubbelblindning beskriven och riktig
6. Metod använd för att skapa en slumpmässig frekvens, beskriven och oriktig
7. Metod för dubbelblindning beskriven och oriktig

För 1–5: Ja = 1 poäng och Nej = 0 poäng. Ta bort 1 poäng om 6 eller 7 gäller.

GRADE-systemet

En GRADE-bedömning består av två delar: en evidensprofil för den undersökta metoden samt en rekommendation om användandet.

GRADE anses särskilt användbar vid frågeställningar som utmärks av signifikant vetenskaplig osäkerhet.

Naturmedicinsk komplettering till studier

1. Naturlig kunskap och erfarenhet i användandet av växter genom t.ex etnobotaniska studier
2. Traditionella koncept (synergistisk medicin) och medicinska system som t.ex Ayrveda eller TCM
3. Reduktiva profiler av fytokemikalier
4. Integrativa fytokemiska koncept som t.ex synergism
5. Moderna studier in vitro
6. Ny syn på placebobegreppet och ett nytt namn för självläkande responser
7. Insikter från icke medicinska discipliner som t.ex psykoterapier och hälsosociologi
8. Individuella eller kollektiva kliniska erfarenheter
9. Utvecklande av modeller för att kunna hantera terapeutiskt relaterade begrepp såsom anekdotisk medicin
10. Övervägandet av patientperspektiv och patientönskemål (QOL, SWB)

Bedömning av användningsområden och kliniska indikationer i denna *Materia Medica*

Naturmedicin är en empirisk och holistisk komplementärmedicin där fytoterapeutikas egenskaper och effekter bedöms enligt följande:

- Erfarenheter inom vetenskapligt orienterad naturmedicin av medicinalväxter, ensamma eller i kombinationer enligt en västerländsk, ursprungligen från Hippokrates, framsprungna naturopatiska tradition. Sällsyntvis refereras till TCM (Traditionell Kinesisk Medicin) eller indisk Ayrveda. Medicinalväxter innehåller i regel flera växtkemikalier med en sammanslagen, synergistisk effekt, detta är även fallet med andra naturmedicinska terapier och naturmedicin i sin helhet. Av detta kan vi dra slutsatsen att det kan vara svårt att med studier av en drog eller en insats få en klarhet i den sammanfattande effekten/effekterna – erfarenheter med drog/insats blir således betydelsefulla komplement till studier
- Erfarenheter från tidig västerländsk skolmedicin, där man i likhet med föregående, och med de medel man hade till hands, gjorde erfarenheter och drog slutsatser om medicinalväxternas egenskaper
- Studier av fytokemikalier och framförallt de som utgör aktiva principer i medicinalväxter kan ge värdefull information om både fytokemikalier men också olika hälsobefrämjande/hälsostörande processer i kroppen
- In vitro studier kan likaledes ge värdefull information som stödjer eller omkullkastar traditionell användning av en medicinalväxt (eller annan terapi). In vitro studier måste dock behandlas med försiktighet i många fall så man inte tillskriver dem en betydelse som enskilda *bevis* för eventuella medicinska effekter och härav rekommenderar nya, ev. felaktiga användningsområden; dem är i likhet med fytokemikaliestudier viktiga, kompletterande information
- In vivo studier på försöksdjur, sammanfaller i det mesta med föregående. Dessa studier är viktiga vad gäller att fastställa hur ämnen fungerar i en organisk miljö
- In vivo studier på människor, kan dels sammanfalla med föregående två men också vara mycket värdefull och evidensbaserande
- Kliniska studier (se också ovan Studiefaser): Är enligt modern vetenskap den typ av studier som är grundande för effekter och evidensgrad för läkemedel. Viktigt att poängtera vad gäller moderna läkemedel är att de framställs syntetiskt och inleder sin färd till att bli ett registrerat läkemedel från 'scratch', det vill säga det finns inga

erfarenheter varken farmakologiskt eller toxikologiskt, till skillnad från medicinalväxter

Placebobegreppet

Procentuell andel av patienter där positiv effekt registrerats för placebo vid olika tillstånd

Indikation	Procent	Indikation	Procent
Huvudvärk	62	Migrän	33
Sjösjuka	58	Smärta	28
Reumatisk värk	49	Högt blodtryck	17
Förkylning	45	Sömnrubbingar	7
Hosta	41	Epilepsi	0

Placeboeffekten kan aldrig helt förutses men den kan iallafall formuleras:

1. Spontanremission/kroniskhet: Spänningshuvudvärk och förkylningssjukdom är akuta tillstånd som ”går över” efter en viss tid emedan kroniska sjukdomar/tillstånd som t.ex högt blodtryck fordrar en terapeutisk insats. Således kan man förvänta sig en större placeboeffekt vid spontanremitterande tillstånd men en mindre placeboeffekt vid kroniska tillstånd. Vid kroniska tillstånd, t.ex smärta, kan man initialt få en hög placeboeffekt som med tid successivt minskar.
2. Patientens terapeutiska mottaglighet: Är beroende av olika faktorer som t.ex kön, ålder, kultur, förtroende för terapeuten/läkaren osv. Även sjukdomen eller tillståndet har betydelse, som tabellen ovan visar är placeboeffekten vid epilepsi obefintlig pga sjukdomens art
3. Okända (huvudsakligen psykologiska) faktorer

En intressant frågeställning är också hur mycket placeboeffekten ska spela roll om man med ett medel har förväntad effekt och om patientens positiva förväntningar på medlet infriats.

Prediktorer för magnituden av placeborespons i osteoartritiska smärta (artrossmärta) (Abhishek A & Doherty M.)

Behandlingens effektstorlek (ES)	Ju högre ES desto större placeborespons, sannolikt pga höga förväntningar på positivt resultat
Smärta vid baseline	Stor smärta vid baseline resulterar i större placeborespons
Invasivt administrationsätt	Återkommande nålstickning, akupunktur, intra-artikulära hyaluronaninjektioner, och återkommande intra-artikulära kortikosteroidinjektioner har mycket höga placeboeffekter
Led med smärta	Placeborespons magnitud reduceras från händer, till knä eller höft
Utvärtes administrering	Topical NSAID application has a high placebo effect.

Delar av hjärnan som är involverade i placebo analgesi

- Frontal cortex och limbiska systemet
- Subkortikala belöningsmekanismer
- Subkortikal smärtöverföringscentra
- Nedåtgående smärtmodulerande signalvägar
- Nociceptiva smärtprocessvägar (dorsala hornet i ryggraden)

Avgörande faktorer för placeboresponsen

Läkarfaktorer	Varm, uppmärksam, förtroendeingivande, och optimistisk ‘positiv konsultation’. Läkarens optimism om behandling, uppmuntande om prognos, och önskan till uppföljning.
Patientfaktorer	Perceptionen att läkaren är kompetent. Patientens förväntan om vad interventionen kommer att betyda för patienten. Kunskap om att bli behandlad. Personlighetsfaktorer, t.ex optimism, ångestgrad.
Placebo (interventions) faktorer	Invasiva, frekventa interventioner. Ansedda märken, högre kostnad, och större antal tabletter. Färgen på tabletterna.

Livskvalitebegreppet, SWB (Subjective well-being)

”Livskvalitet” står för det värde ett liv har för personen som lever detta liv. ”Livskvalitet” är en värde-term: En persons livskvalitet är hög om hon har ett bra liv och låg om hennes liv är dåligt

Den relevanta typen av värde är värde-för, inte moraliskt eller estetiskt värde

Det handlar om vad som har finalt värde för oss (värde som mål snarare än som medel). En persons livskvalitet beror på hur mycket positivt respektive negativt finalt värde hennes liv innehåller. Livskvalitetsfrågan handlar om vad det är som ytterst gör livet värt att leva, inte hur vi bör leva våra liv. Det är inte heller någon empirisk fråga.

Det handlar om att hitta kriterier med vars hjälp man kan avgöra hur bra någon har det, inte hur man skall gå tillväga för att få ett bättre liv.

Fyra sätt att definiera ”hälsa”

- Biomedicinska definitioner
- Funktionella definitioner, i termer av holistisk funktionsförmåga
- I termer av välbefinnande
- Pluralistiska definitioner: olika kombinationer av de tre första

Den moderna medicinens syn på biomedicinsk hälsa

En person har god hälsa då det inte finns några störningar i hennes anatomiska eller biofysiska strukturer och/eller deras funktioner.

Denna hälsodefinition är atomistisk eller reduktionistisk, då personens (helhetens) hälsa reduceras till delarnas ”hälsa”.

Definitionen bygger på (a) tanken att god hälsa är detsamma som frånvaro av sjukdom och (b) apparatfelsteorin om sjukdom.

Under lång tid har man försökt att hitta skalor som kan mäta andra hälsoparametrar än de rent biomedicinska, icke-holistiska skalorna.

Särskilt för att förstå en del av de positiva effekterna av komplementärmedicin är det viktigt tillsammans med tydligt evidensbaserade utgångspunkter också väga in livskvalite eller QOL (Quality Of Life).

Instrument som mäter generell hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL)

De i Sverige vanligaste instrumenten (validerat frågeformulär) för att mäta generell hälsorelaterad livskvalitet är EQ-5D och SF-36.

SF-36 är förankrat i WHO:s hälsodefinition, där hälsa beskrivs som fysiskt, psykiskt och socialt välbefinnande och inte enbart frånvaro av sjukdom.

SF-36 bygger på erfarenheter från RAND Corporation (en amerikansk non-profit forskningsorganisation)

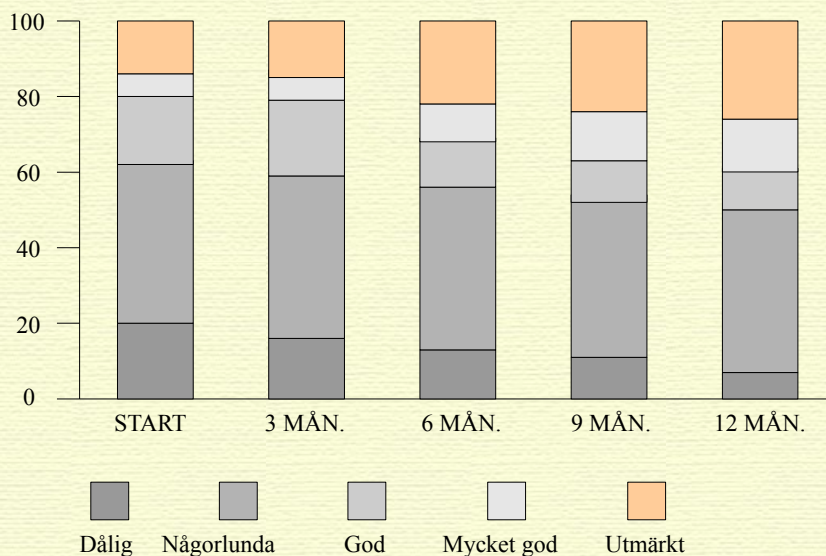
Medical Outcomes Study, MOS, som innehöll över hundra frågor. http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos.html

SF-36 frågeformulär mäter

- PF fysisk funktion
- RP rollfunktion-fysisk
- BP kroppslig smärta
- GH allmän hälsoupplevelse
- VT vitalitet
- SF social funktion
- RE rollfunktion-emotionell
- MH psykiskt välbefinnande

Hypotetisk QoL-undersökning med positivt utfall

I allmänhet, skulle du vilja säga att Din hälsa är:



Referenser:

1. Abhishek A, Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1229-35.
2. Barker J. *Phytotherapy in context*. Chapter 1. Winter Press, 2007.
3. Brülde B. *Teorier om livskvalitet. (Theories of the quality of life.)* Lund: Studentlitteratur, 2003.
4. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, Validity, and Utilization. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:60. Review.
5. Eriksson E, Nordlund A. Hälsa och hälsorelaterad livskvalitet mätt med EQ-5D och SF-36 i Östergötlands och Kalmar län: Resultat från befolkningsenkäterna. *Folkhälsovetenskapligt Centrum i Östergötland rapport 2002:1*.
6. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
7. Information om studier: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>
8. Ljungberg S. *Hur läkemedlen verkar*. Prisma, Sthlm 1967.
9. Luhmann M, Hofmann W, Eid M, Lucas RE. Subjective well-being and adaptation to life events: a meta-analysis. *J Pers Soc Psychol*. 2012 Mar;102(3):592-615.
10. Olsson LA, Hagnelius NO, Olsson H, Nilsson TK. Subjective well-being in Swedish active seniors or seniors with cognitive complaints and its relation to commonly available biomarkers. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 Aug 17.
11. Otonari J, Nagano J, Morita M, Budhathoki S, Tashiro N, Toyomura K, Kono S, Imai K, Ohnaka K, Takayanagi R. Neuroticism and extraversion personality traits, health behaviours, and subjective well-being: the Fukuoka Study (Japan). *Qual Life Res*. 2011 Dec 29.
12. Roback K, Carlsson P. *CMT Rapport 2009:4. Evidensgraderingssystemet GRADE. Ett sätt att granska vetenskaplig kunskap om metoder och arbetssätt i hälso- och sjukvården*. Linköpings universitet 2002.
13. Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? *Qual Life Res*. 2001;10:395-404.
14. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. World Health Organization, Geneva 2004.
15. Zhang, W., Robertson, J., Jones, A.C., Dieppe, P.A., and Doherty, M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1716–1723