

Om bevisföring i klinisk medicin och i allmänhet

Gustav Nilsonne

Publicerad i [Folkvett 2011:1](#)

Vetenskap och beprövad erfarenhet har alltid varit den kliniska medicinens ledstjärna. Tolkningen av vad detta betyder har emellertid varierat. Man har använt olika vägar för att nå fram till medicinsk kunskap, och metoderna för bevisföring har utvecklats.

Under 1900-talets första halva började den experimentella metoden vinna mark, vid sidan av den observationella metoden, som varit förhärskande till dess. Nya behandlingar utvärderades med prövningar, men utan randomisering och blindning, och ofta utan väldefinierade utfallsmått. Utrymmet var mycket stort för oprövade doktriner och behandlingstraditioner. I praktiken var det trots den experimentella ansatsen fortfarande medicinens auktoritetspersoner som avgjorde vilka behandlingsmetoder som fick status av att ha en bevisad effekt.

Steg för steg ökade bevisföringens stringens. Den randomiserade kontrollerade studien kom att bli en gyllene standard, och metaanalysen infördes som en metod för att sammanväga resultaten av enskilda studier till en mera tillförlitlig samlad bild. Uttrycket evidensbaserad medicin myntades år 1992 [1], och under de senaste decennierna har den evidensbaserade medicinen vandrat ett segertåg genom den kliniska medicinens kunskapssyn.

Evidensbaserad medicin har en djupare innebörd än att det krävs bevis för medicinska behandlingars effekt. Den är en kunskapssyn som graderar kunskapskällor efter tillförlitlighet.

Högst av allt står, i ett upplyst skimmer, den systematiska översikten av flera randomiserade kontrollerade studier. Därefter följer enstaka studier i en fallande skala av kvalitet (exempelvis studier utan blindning, randomisering eller med ett stort bortfall av deltagare). Allra längst ned på skalan finns vad som kallas för expert opinion, dvs auktoritetens bedömningar och förhärskande doktrin. I brist på några andra bevis kan detta vara bättre än att stå helt utan vägledning, enligt den evidensbaserade medicinens synsätt.

Observera att denna bevishierarki alltid gäller frågan hur en viss åtgärd påverkar patienternas utfall. Hur en behandling förhåller sig till vad som tidigare är känt inom fysiologi, farmakologi, kemi och andra medicinska grundvetenskaper har således en mycket undanskynd roll. Det som räknas är bevis för relevanta kliniska effekter.

Detta betyder att man inom den evidensbaserade medicinen mycket väl kan pröva behandlingar som är uppenbart oförenliga med naturens lagar, som vi förstår dem i dag. Det förekommer randomiserade kontrollerade studier av homeopatiska preparat, som enligt allt vad vi vet om kemi måste vara verkningslösa. Nyligen utkom det mycket ansedda Cochrane-samarbetet med en metaanalys av effekten av bön vid svår sjukdom [2]. Man kan betrakta detta synsätt som ett extremt utslag av ödmjukhet för vår ännu bristfälliga kunskap om naturen och människan.

Kritiker har framhållit att när man testar en hypotes vars sannolikhet att vara

sann är extremt liten eller så gott som obefintlig, är det mycket större risk för att man får ett falskt positivt än ett sant positivt resultat. Det vill säga, om man t ex accepterar statistisk signifikans på 5%-nivån så kan man vänta sig att en av tjugo studier ger ett positivt resultat även om det inte finns någon verklig effekt. Och om den verkliga effekten då från början är extremt osannolik så måste ett positivt resultat tolkas som att det sannolikt är orsakat av slumpen. Anhängare av den evidensbaserade medicinen kan svara att det är precis sådana godtyckliga bedömningar som man vill undvika, och att man i stället bör göra flera studier och en metaanalys för att se om ett positivt resultat verkligen håller.

Grundfrågan i denna debatt är alltså om man vid en hypotesprövning skall ta hänsyn till tidigare kunskap, vilket samtidigt introducerar ett mått av godtycke, eller om man skall låta varje hypotesprövning stå för sig själv. Detta är precis samma fråga som debatteras inom statistiken mellan Bayesianer, som vill luta sig mot tidigare kunskap, och frekventister, som inte vill det.

Ett berömt exempel inom skeptikerkreter är debatten som uppstod efter den franske immunologen Jacques Benvenistes lansering år 1988 av fyndet att homeopatiskt utspädda antikropps lösningar, som således inte innehåller några antikroppar, kan ha en biologisk effekt genom att aktivera mastceller [3]. Här hade alltså Benveniste tolkat sina resultat som giltiga trots att de stred emot vedertagen kunskap. Eftersom resultaten var så spektakulära sändes en grupp externa granskare till Benvenistes laboratorium. I denna grupp ingick den celeberrä skeptiske James Randi, som i en betraktelse efteråt skrev (fri översättning): "Om jag berättade för dig att jag har en get i min trädgård hemma i Florida, och du råkade ha någon i närheten, så skulle du kunna fråga honom om det, och så skulle han kunna titta över staketet och svara att jag har en get. Men vad skulle du göra om jag sade att jag har en enhörning i trädgården?" [4]

Randi förespråkade alltså i detta fall en Bayesianisk hållning. Skälen som talade mot att den homeopatiskt utspädda lösningen kunde ha någon effekt var så starka att extraordINARY trovärdiga bevis skulle krävas för att övertyga. Granskningsgruppen upptäckte bland annat att effekten försvann vid blindning av proverna, och drog slutsatsen att effekten inte var verklig.

När är det då rimligt att använda ett Bayesianiskt förhållningssätt, och när är ett frekventistiskt att föredra? Ja, det frekventistiska perspektivet kan ju ses som ett specialfall av det Bayesianiska perspektivet, nämligen då alla utfall verkligen är lika sannolika. Det är därför rimligt att säga att skälen för det Bayesianiska perspektivet blir starkare ju mera tillförlitlig förkunskapen om hypotesen är. När man diskuterar med anhängare av alternativmedicin hänvisar de ofta till enstaka undersökningar som visar positiva effekter. Det kan då vara befogat att peka på metodologiska brister i dessa undersökningar, eller att framhålla att andra undersökningar funnit negativa resultat och man måste se på hela bilden, eller att peka på en eventuell publikationsbias som ger en felaktigt positiv bild. Den evidensbaserade medicinen erbjuder ett utsökt systematiskt angreppssätt för sådan kritisk analys.

Men genom att luta sig mot Bayes kan man göra något mera fundamentalt. Man kan säga med gott samvete att om en metod strider helt mot vad vi vet om naturens lagar, så är det mycket mera sannolikt att en eventuell positiv effekt av metoden beror på någon bias eller slump, än att den är verklig. Av detta synsätt följer att extremt osannolika metoder som pyramidhealing och homeopati inte ens bör testas i kliniska prövningar, därför att riskerna för falskt positiva fynd är så överväldigande mycket större än chansen för ett sant positivt fynd.

Detta innebär inte alls att man avfärdar delar av alternativmedicinen utan

diskussion – tvärtom är det en inbjudan till en kritisk diskussion om dess kunskapsunderlag. I varje enskilt fall blir det aktuella kunskapsläget avgörande.

Ett Bayesianskt förhållningssätt kan således erbjuda en attraktiv metod för att prioritera vilka alternativa behandlingsmetoder som bör utvärderas i kliniska prövningar, samtidigt som det värnar den vetenskapliga kunskapsmassans integritet genom att utmönstra orimliga fynd.

Referenser

1. Guyatt G: Evidence-Based Medicine - a New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA-Journal of the American Medical Association 1992, 268:2420-2425.
2. Roberts L, Ahmed I, Hall S, Davison A: Intercessory prayer for the alleviation of ill health. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD000368.
3. Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, Robinzon B, Miadonna A, Tedeschi A, Pomeranz B, Fortner P, Belon P, et al.: Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. Nature 1988, 333:816-818.
4. Maddox J, Randi J, Stewart WW: "High-dilution" experiments a delusion. Nature 1988, 334:287-291.