

# Frisk med probiotika?

**Skyddar eller lindrar ett dagligt intag av probiotika mot förkylning, feber och influensasymtom?**

Nathalie Johansson och Frida Midsten

Examensarbete 15 hp  
Dietistprogrammet 180/240 hp  
Handledare: Frode Slinde  
Examinator: Anna Winkvist  
2011-05-24

Sahlgrenska akademien



## Sammanfattning

Titel:	Frisk med probiotika? -Skyddar eller lindrar ett dagligt intag av probiotika mot förkylning, feber och influensasymtom?
Författare:	Nathalie Johansson och Frida Midsten
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Examensarbete, 15 hp
Datum:	2011-05-24

---

**Bakgrund:** I Sverige drabbas vuxna av i genomsnitt en till två förkylningar per år och barn minst dubbelt så ofta. Totalt betalade Försäkringskassan ut 4 656 667 vab-dagar (vård av barn) under år 2010. Probiotiska bakterier i tarmen konkurrerar med sjukdomsframkallande organismer och reducerar dess förekomst i tarmfloran. Om probiotika kan användas för att minska eller åtminstone förkorta sjukdomstiden skulle det vara en enkel metod till en relativt låg kostnad vilket sparar tid, pengar och lidande för alla parter.

**Syfte:** Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka huruvida ett dagligt intag av probiotika skulle kunna skydda mot eller lindra förkylning, feber och influensasymtom.

**Sökväg:** Litteratursökning i databaserna PubMed och Scopus har genomförts. Sökord som användes i olika kombinationer var: *probiotics, effect, common cold, fever, flu, influenza, respiratory diseases, lactobacillus* och *bifidus*.

**Urvalskriterier:** Inklusionskriterier vid litteratursökningen var humanstudier i RCT-form där interventionen varit dagligt bruk av probiotika. Vid de tillfällen vitaminer och mineraler användes som placebo var kravet att dessa även skulle finnas med i interventionen. Exklusionskriterier var studier som inte var skrivna på svenska eller engelska och djurstudier. Studier som var kortare än 60 dagar uteslöts.

**Datainsamling och analys:** Fyra artiklar klarade inklusions- och exklusionskriterierna och valdes ut som underlag till översiktsartikeln efter det att tio artiklar granskats. Evidensgradering gjordes enligt GRADE.

**Resultat:** Statistiskt signifikant skillnad sågs i alla studier gällande färre dagars sjukdomsduration och i två studier gällande antal förkylningsepisoder. Angående övriga effektmått sågs olika resultat i studierna, dels för att de använt sig av olika effektmått och dels för att interventionen varit olika typer och mängd av probiotika.

**Sutsats:** Det finns hög evidens (++++) för att ett dagligt intag av probiotika förkortar sjukdomsdurationen och minskar förekomsten av förkylning. Det finns låg evidens (++) för att probiotika lindrar eller skyddar mot övriga symtom. Vilka probiotikastammar eller vilken kombination av olika stammar som ger bäst effekt kräver mer forskning.

## Abstract

**Titel:** Healthy with probiotics? -Does a daily intake of probiotics protect against or alleviate cold, fever and influenza symptoms?

**Author:** Nathalie Johansson and Frida Midsten

**Supervisor:** Frode Slinde

**Examiner:** Anna Winkvist

**Programme:** Dietician study programme, 180/240 ECTS

**Type of paper:** Examination paper, 15 hp

**Date:** 2011-05-24

---

**Background:** In Sweden adults are affected by in average one to two colds per year and children at least twice as often. Försäkringskassan paid for a total of 4 656 667 care-of-child-days in 2010. Probiotic bacteria in the gut compete with disease generating organisms and reduce their occurrence in the gut flora. If probiotics could be used to reduce or at least shorten the duration of the illness it would be a simple method at a relatively low cost which saves time, money and suffering for all parties.

**Objective:** The purpose of this systematic review was to investigate whether a daily intake of probiotics would be able to protect against or alleviate cold, fever and influenza symptoms.

**Search strategy:** Article search in the databases PubMed and Scopus was performed. Words used in the search were: *probiotics, effect, common cold, fever, flu, influenza, respiratory diseases, lactobacillus* and *bifidus*.

**Selection criteria:** Inclusion criteria for the article search were human RCT-studies where intervention was a daily use of probiotics. When vitamins and minerals were used as placebo the requirement was that these also were included in the intervention. Exclusion criteria were studies not written in Swedish or English and animal studies. Studies shorter than 60 days were excluded.

**Data collection and analysis:** Four articles passed the inclusion- and exclusion criteria and were chosen as foundation for the review after having critically analysed ten articles. Evidence grading was made according to GRADE.

**Main results:** A statistically significant difference was seen in all studies regarding fewer days duration of illness and in two studies regarding episodes of common cold. Concerning the other output measures different results were seen in the studies, partly because they used different output measures and different types and amount of probiotics.

**Conclusions:** There is high evidence (++++) that a daily intake of probiotics shortens the illness duration and reduces the occurrence of common cold episodes. There is low evidence (++) that probiotics protect against or alleviate other symptoms. Which strains of or combination of probiotics that provides the best effect needs more research.

## Förkortningar

B	Bifidobacterium
cfu	Colony forming units
FOS	Fruktooligosackarider
GOS	Galaktooligosackarider
I	Interventionsgrupp
ILS	Influensaliknande symtom
i.u	Ingen uppgift
K	Kontrollgrupp
L	Lactobacillus
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
Vab	Vård av barn
ÖLI	Övre luftvägsinfektion

# Innehållsförteckning

<b>Introduktion</b> .....	<b>6</b>
Bakgrund.....	6
Problemformulering.....	8
Syfte.....	8
Frågeställning.....	8
<b>Metod</b> .....	<b>8</b>
Inklusions- och exklusionskriterier.....	8
Datainsamlingsmetod.....	9
Databearbetning.....	10
Kvalitetsgranskning och analys.....	10
<b>Resultat</b> .....	<b>11</b>
De fyra studier som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel.....	14
Evidenssummering.....	16
<b>Diskussion</b> .....	<b>17</b>
<b>Slutsatser</b> .....	<b>19</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>20</b>
<b>Bilagor</b> .....	<b>22</b>
1. Granskningsmall för RCT	
2. Sammanfattande evidensformulär	

# Introduktion

## Bakgrund

Sjukdomar som förkylning och influensa är relativt vanliga orsaker till sjukfrånvaro från jobb och skola. Vuxna drabbas av i genomsnitt en till två förkylningar per år och barn minst dubbelt så ofta (1). Totalt betalade Försäkringskassan ut 4 656 667 vab-dagar (vård av barn) under år 2010 (2). Detta orsakar förlust i inkomst både för arbetsgivare och för den som är sjuk eller har sjuka barn. Om det går att minska eller åtminstone förkorta sjukdomstiden med en enkel metod och till en relativt låg kostnad kan det sparas tid, pengar och lidande för alla parter.

I läkemedelsboken kan man läsa att: ”Akut övre luftvägsinfektion (ÖLI) är den vanligast använda diagnosen i öppen vård. Infektionen drabbar slemhinnorna i de övre luftvägarna, näsa, bihålor och svalg och ger därför ofta symtom från både näsa, bihålor, farynx, svalg och ibland också hosta. Patienten kallar det oftast förkylning. ÖLI orsakas främst av olika virus. Infektionens lokalisation och varaktighet avgörs av virustyp samt värdfaktorer. En förkylning varar i normalfallet 7-10 dagar” (3). Vid förkylning sprids viruset på flera olika sätt, till exempel via luften när någon nyser, genom direktkontakt vid handhälsning med en förkyld person följt av gnuggning i ögonen, genom indirekt kontakt via bland annat dörrhandtag som en förkyld person just tagit i (4). I vårdguiden berättas det även att ”under de första levnadsåren är det vanligt med förkylningar, men i takt med att barnet blir äldre minskar antalet förkylningar. I tioårsåldern har de flesta barn bara en till två förkylningar om året. Barn som går på förskola drabbas av betydligt fler förkylningar och öroninflammationer än barn som vistas hemma. Det gäller upp till ungefär tre års ålder” (5). Enligt smittskyddsinstitutet ska småbarn hållas hemma från förskolan om de är påverkade av förkylning(1).

Probiotika är levande mikroorganismer som kan ge positiva effekter på hälsan när de intas i tillräcklig mängd (6). Det finns även döda bakterier, men dessa medför inga hälsoeffekter. För att bakterien ska få benämnas som probiotika ska den i kliniska prövningar visats ha dokumenterade effekter. Det är dock vanligt att begreppet används felaktigt (7). Bakterierna konkurrerar med sjukdomsframkallande organismer i tarmen och reducerar på så vis dessas förekomst i tarmfloran. Probiotika finns framför allt i livsmedelsprodukter som yoghurt, frukt- och bärdrycker. Enligt sparsamma data kan probiotika eventuellt ha gynnsamma effekter som snabbare regress av diarré orsakade av antibiotika eller virus, lindring vid förstoppning och symtomlindring vid laktosintolerans (8). I Nordisk nutrition nr 4 2008 står att läsa: ”Effekterna av probiotiska bakterier är specifika och skiljer sig åt mellan olika släkten och stammar. Det är därför förmodligen inte möjligt att tillskriva probiotiska bakterier några allmänt gällande egenskaper. Tills vidare är alltså alla effekter som påvisas att betrakta som stamspecifika” (9).

EFSA (European Food Safety Authority) har satt ribban högt för vad som får klassas som probiotika och vilka hälsoeffekter som får kopplas samman med namnet (10). I dagsläget innebär detta att inga hälsopåståenden regelmässigt godkänns. Granskningen av över 4500 hälsopåståenden pågår just nu av EFSA, varav en del handlar om de effekter som tillverkare av probiotiska produkter vill tillskriva sina varor. Enligt SLV (Svenska livsmedelsverket) ska denna granskning vara klar i juni 2011. EFSA publicerar sina utlåtanden allt eftersom de blir

klara. De delas sedan in i Godkända hälsopåståenden (Authorised health claims) och Icke-godkända hälsopåståenden (Rejected health claims) (11).

Vetenskaplig dokumentation gällande probiotika och biverkningar är bristfällig och vissa menar även att probiotika skulle kunna vara direkt hälsoskadligt (12). Vid probiotika-behandling kan gastrointestinala besvär av lindrig art förekomma, men inga allvarliga biverkningar har rapporterats (13).

Tarmfloran innehåller tio gånger fler celler än vad vår egen kropp gör. Varje individ bär på över 1000 olika sorters bakterier. Tarmbakterier är nödvändiga för att immunsystemet ska fungera, och för en nyfödd tar det ca två år att uppnå den mängd bakterier som finns hos en vuxen persons tarmflora (14). Probiotiska bakterier påverkar tarmens permeabilitet och funktionen på vita blodkroppar. De vanligaste bakterierna är olika varianter av släktena lactobacillus och bifidobacterium, se tabell 1. Inom varje släkte finns en mängd olika arter som delas in i olika stammar. Dessa probiotiska bakterier förekommer naturligt i vissa syrade livsmedel (7).

**Tabell 1.** Probiotiska bakterier som kan förekomma i livsmedel.

Lactobaciller	Bifidobakterier	Övriga bakterier
L. acidophilus	B. adolescentis	Streptococcus thermophilus
L. bulgaricus	B. animalis	Enterococcus faecalis
L. casei	B. bifidum	Enterococcus faecium
L. gasseri	B. breve	
L. lactis	B. infantis	
L. plantarum	B. longum	
L. rhamnosus	B. lactis	
L. johnsonii		
L. reuteri		

L = lactobacillus, B = bifidobacterium (15, 16) (17, 18)

Probi AB, ett svenskt forskningsföretag som utvecklar probiotika menar att ”magens hälsa har stor betydelse för hela kroppens välbefinnande. Cirka 70 procent av immunsystemet är lokaliserat till magen” (19). Dietistaktuellt skriver också att ”goda bakterier är nödvändiga för att utveckla vårt immunsystem, för att skydda oss mot elakartade mikroorganismer som kan ge upphov till olika sjukdomar och de hjälper oss också att bryta ned och ta upp näringsämnen”. Dietistaktuellt menar att: ”Gastrointestinala celler är förbundna med immunsystemet” (10).

Ämnen som påverkar tarmfloran så att de hälsobefrämjande arterna gynnas kallas prebiotika. Prebiotika är olika typer av odigererbara kolhydrater som inte bryts ner förrän i tjocktarmen där de blir näring åt de goda tarmbakterierna. Dessa kolhydrater är inulin, laktulos, oligofruktos med flera. En blandning av prebiotika och probiotika kallas synbiotika (10).

## **Problemformulering**

Varje år drabbas en stor del av den svenska befolkningen av förkylningar och influensasymtom. Detta innebär sjukfrånvaro vilket i sin tur innebär ökade kostnader för arbetsgivare och samhälle och minskade inkomster för drabbade privatpersoner. Detta skapar obehag för den som är sjuk och ger ökat administrativt arbete för arbetsgivare vilket tar extra tid. Om probiotika kan minska eller lindra sjukdomsförloppet är detta en möjlighet att spara tid, pengar och lidande.

## **Syfte**

Syftet med denna översiktsartikel är att undersöka huruvida ett dagligt intag av probiotika skulle kunna skydda mot eller lindra förkylning, feber och influensasymtom.

## **Frågeställning**

Skyddar eller lindrar ett dagligt intag av probiotika mot förkylning, feber och influensasymtom?

## **Metod**

En systematisk litteraturstudie har gjorts för att få svar på frågeställningen.

## **Inklusions- och exklusionskriterier**

Inklusionskriterier vid litteratursökningen var humanstudier i RCT-form där interventionen varit dagligt bruk av probiotika. Önskade effektmått var något eller flera av dessa; förkylningar, rinnsnuva, täppt näsa, halsbesvär, lungsymtom, värk, hosta, feber, sjukdomsduration, ÖLI, ILS (influensaliknande symtom) och andra influensasymtom. Vid de tillfällen vitaminer och mineraler användes som placebo var kravet att dessa även skulle finnas med i interventionen.

Exklusionskriterier var studier som inte var skrivna på svenska eller engelska och djurstudier. Eftersom vuxna enligt smittskyddsinstitutet drabbas av en till två förkylningar per år uteslöts studier som var allt för korta. Gränsen sattes vid 60 dagar då perioder kortare än detta knappast kan ha visat resultat vad gäller förkylning. Hade gränsen satts högre hade det funnits risk för att viktiga artiklar uteblivit.



## Datainsamlingsmetod

Artikelsökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus vid flertalet tillfällen, se tabell 2. I Scopus gjordes inga avgränsningar då detta skulle ha påverkat antalet artiklar negativt.

**Tabell 2.** Översikt av sökningar i databaser med datum, sökord, avgränsningar, antal träffar och utvalda artiklar.

Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar
PubMed	17/2	<i>probiotics effect on common cold and fever</i>	RCT, human	2	1 (20)
Scopus	17/2	<i>probiotics effect of "common cold" and fever</i>		0	0
PubMed	17/2	<i>probiotics AND common cold AND fever</i>	RCT, human	3	0
Scopus	17/2	<i>probiotics AND "common cold" AND fever"</i>		3	0
Scopus	17/2	<i>probiotics AND "common cold"</i>		31	2 (21, 22)
PubMed	17/2	<i>probiotics AND common cold</i>	RCT, human	5	1 (23)
PubMed	17/2	<i>probiotics effect on common cold</i>	RCT, human	4	0
Scopus	17/2	<i>probiotics effect on "common cold"</i>		0	0
Scopus	17/2	<i>probiotic AND "common cold"</i>		48	0
PubMed	17/2	<i>probiotic AND common cold</i>	RCT, human	5	0
PubMed	20/2	<i>probiotics on flu</i>	RCT, human	3	2 (24, 25)
Scopus	20/2	<i>probiotics on flu</i>		0	0
PubMed	20/2	<i>probiotics effect on flu</i>	RCT, human	0	0
Scopus	20/2	<i>probiotics effect on flu</i>		0	0
Scopus	20/2	<i>probiotics AND flu</i>		31	0
PubMed	20/2	<i>probiotics AND flu</i>	RCT, human	3	0
Scopus	21/2	<i>probiotic AND influenza</i>		47	2 (26, 27)
PubMed	21/2	<i>probiotic AND influenza</i>	RCT, human	7	0
PubMed	21/2	<i>probiotics and respiratory diseases</i>	RCT, human	17	1 (28)
Scopus	21/2	<i>probiotics and respiratory diseases</i>		10	0
Scopus	21/2	<i>lactobacillus AND influenza</i>		61	1 (29)
PubMed	21/2	<i>lactobacillus AND influenza</i>	RCT, human	5	0
PubMed	21/2	<i>bifidus AND influenza</i>		0	0
Scopus	21/2	<i>bifidus AND influenza</i>		4	0

## Databearbetning

Alla artiklar gick att tillgå i fulltext via databaserna. Som ett första steg granskades artiklarnas sammanfattningar utefter satta inklusions- och exklusionskriterier varav tio artiklar valdes ut. Efter ett andra steg lästes artiklarna igenom helt varefter fyra uteslöts direkt.(25-27, 29) Dessa studier hade bland annat haft fokus på vaccin och hur detta vaccin eventuellt skulle kunna förstärkas av probiotika. I ett par studier handlade effektmåttan inte om förkylning, feber och influensasymtom i någon form. I stället hade de i studierna valt att titta på antikroppar i blod, CRP (c-reaktivt protein), immunoglobuliner och isoagglutininier.

## Kvalitetsgranskning och analys

Efter ett tredje steg lästes artiklarna igenom grundligt och granskades kritiskt med en granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning (bilaga 1) varefter ytterligare två studier uteslöts;

Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. *Increasing work-place healthiness with the probiotic Lactobacillus reuteri; A randomised, double-blind placebo-controlled study*”(28).

Denna studie bedömdes i granskningsmallen för RCT-studier få lågt bevisvärde på grund av ett mycket stort bortfall på 31%.

de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J. ”*Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial*”(23).

Denna studie visade sig vara exakt samma som en av de övriga artiklarna. Den här hade en annan rubrik, var kortare och saknade viss information som fanns i den andra artikeln av samma författare varefter den valdes.

## Resultat

Litteratursökningen resulterade i tio RCT-studier som efter kritisk granskning blev fyra studier, vilket därmed är det antal som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel, se tabell 3.

**Tabell 3.** Sammanställning av utvalda artiklar.

Författare, årtal	Studie-design	Patient-Population	Intervention	Sjukdoms-duration *	Antal förkylningar	Övriga effektmått
1. Berggren A. et al, 2010(21)	RCT, 12 veckor	Sverige n = 318  Bortfall: n = 46  Friska män och kvinnor i åldern 18-65 år.  <b>I:</b> n = 135 <b>K:</b> n = 137	<b>I:</b> 10 <sup>9</sup> cfu av probiotika; <i>Lactobacillus plantarum</i> HEAL 9, <i>Lactobacillus paracasei</i> 8700:2 + 1.0 g maltodextrin/ dag, i pulverform till måltid  <b>K:</b> placebo; 1.0 g maltodextrin/ dag	<b>I:</b> 6.2 dagar  <b>K:</b> 8.6 dagar  P < 0.05 (I jämfört med K)	<b>I:</b> ≥1 episod/pers n = 76, 55% ** <b>K:</b> >1 episod/pers n = 91, 67% P = 0,043  <b>I:</b> ≥2 episoder/pers n = 29, 21% <b>K:</b> ≥2 episoder/pers n = 45, 33% P = 0,024  <b>I:</b> ≥3 episoder/pers n = 10, 7% <b>K:</b> ≥3 episoder/pers n = 20, 15% P = 0,048	<b>Rinnsnuva/täppt näsa:</b> n.s. (I jämfört med K)  <b>Halsbesvär:</b> P = 0.027 (I jämfört med K) ***  <b>Lungsymtom:</b> n.s. (I jämfört med K)
2. De Vrese M. et al, 2005(20)	RCT, <b>I1:</b> 3 månader  <b>I2:</b> 5,5 månader  <b>I1 och I2 ihopslagna kallas för enbart I</b>	Tyskland n = 479  Bortfall: n = 25  Friska män och kvinnor i åldern 18-67 år  <b>I1:</b> n = 121 <b>I2:</b> n = 117  <b>K1:</b> n = 121 <b>K2:</b> n = 120	<b>I:</b> 5x10 <sup>7</sup> cfu av probiotika; <i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8, <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3, <i>B. bifidum</i> MF 20/5+ vitaminer och mineraler/dag, i tablettform  <b>K:</b> placebo; vitaminer och mineraler motsvarande mängd i interventionen	<b>I:</b> 7.0 ± 0.5 dagar  <b>K:</b> 8.9 ± 1.0 dagar  P = 0.045 (I jämfört med K)	<b>I:</b> 158 episoder  <b>K:</b> 153 episoder  0.7 episoder/person i hela studien  n.s. (I jämfört med K)	<b>Rinnsnuva/täppt näsa:</b> n.s. (I jämfört med K)  <b>Halsbesvär:</b> n.s. (I jämfört med K)  <b>Lungsymtom:</b> P = 0.011 (I jämfört med K)  <b>Värk:</b> n.s. (I jämfört med K)  <b>Feber:</b> P = 0.017 (I jämfört med K)

Författare, årtal	Studie-design	Patient-Population	Intervention	Sjukdoms-Duration	Antal Förkylningar	Övriga effektmått
3. Leyer G-J. et al, 2009 (22)	RCT, 6 månader	Kina n = 326  Bortfall: n = 78  Friska barn i åldern 3-5 år  <b>I1:</b> n = 110 <b>I2:</b> n = 112  <b>K:</b> n = 104	<b>I1:</b> 1.0x10 <sup>10</sup> cfu av <i>L. acidophilus NCFM</i>  <b>I2:</b> 1.0x10 <sup>10</sup> cfu av <i>L. acidophilus NCFM</i> och <i>B. animalis</i> subsp <i>lactis Bi-07</i>  <b>K:</b> placebo; sukros  Uppdelat på 2 gånger/dag i pulverform	<b>I1:</b> 4.5 ± 4.7 dagar  P < 0.023 (I1 jämfört med K)  <b>I2:</b> 3.4 ± 3.7 dagar  P = 0.001 (I2 jämfört med K)  <b>K:</b> 6.5 ± 7.3 dagar	i.u	<b>Rinnsnuva/täppt näsa:</b> n.s. (I1 jämfört med K)  P = 0.03 (I2 jämfört med K) n.s. (I1 jämfört med I2)  <b>Feber:</b> P = 0.0085  (I1 jämfört med K)  P = 0.009  (I2 jämfört med K)  n.s. (I1 jämfört med I2)  <b>Hosta:</b> P = 0.027  (I1 jämfört med K) P = 0.005 (I2 jämfört med K) n.s. (I1 jämfört med I2)
4. Pregliasco F. et al, 2008 (24)	RCT 90 dagar	Italien n = 721  <b>Vintern 03/04:</b>  n = 237 Bortfall: n = 18  I: n = 122 K: n = 115  <b>Vintern 05/06:</b> n = 234 Bortfall: n = 22	<b>Vintern 03/04:</b>  <b>I1:</b> 10x10 <sup>9</sup> cfu av <i>Lactobacillus plantarum</i> , 10x10 <sup>9</sup> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , 10x10 <sup>9</sup> <i>Bifidobacterium lactis</i> , 3g FOS, 1.7g glukos och maltodextrin  <b>K:</b> placebo; 1.7g glukos och maltodextrin  <b>Vintern 05/06:</b> <b>I1:</b> 10x10 <sup>9</sup> cfu av <i>Lactobacillus plantarum</i> , 10x10 <sup>9</sup> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , 10x10 <sup>9</sup> <i>Bifidobacterium</i>	<b>Vintern 03/04:</b> <b>I:</b> 5.21 dagar  <b>K:</b> 6.05 dagar  P = 0.021 (I jämfört med K)  <b>Vintern 05/06:</b> <b>I1:</b> 5.03 dagar  P = 0.003 (I jämfört	<b>Vintern 03/04:</b> <b>I:</b> 63 episoder  <b>K:</b> 82 episoder  <b>Vintern 05/06:</b> <b>I1:</b> 39 episoder  P = 0.002 (jämfört med K)	<b>Vintern 03/04:</b>  <b>ÖLI:</b> n.s. (I jämfört med K)  <b>ILS:</b> P = 0.029 (I jämfört med K)  <b>Vintern 05/06:</b> <b>ÖLI:</b> n.s. (I1 jämfört med K)

	<p><b>I1:</b> n = 79 <b>I2:</b> n = 79 <b>K:</b> n = 76</p>	<p>lactis, 3g FOS, 1.7g glukos och maltodextrin</p> <p><b>I2:</b> 10x10<sup>9</sup> cfu av Lactobacillus plantarum, 10x10<sup>9</sup> Lactobacillus rhamnosus, 10x10<sup>9</sup> Bifidobacterium lactis, 3g FOS, 1.7g glukos och maltodextrin + Lactoferrin 0.3 g</p> <p><b>K:</b> placebo; 1.7g glukos och maltodextrin</p> <p><b>K:</b> placebo; 1.7g glukos och maltodextrin</p>	<p>med K)</p> <p><b>I2:</b> 5.32 dagar</p> <p>P = 0.004 (I jämfört med K)</p> <p>P = ej signifikant (I1 jämfört med I2)</p> <p><b>K:</b> 6.15 dagar</p>	<p><b>I2:</b> 38 episoder</p> <p>P = 0.003 (jämfört med K)</p> <p>n.s. (I1 jämfört med I2)</p> <p><b>K:</b> 54 episoder</p>	<p>n.s. (I2 jämfört med K)</p> <p>n.s. (I1 jämfört med I2)</p> <p><b>ILS:</b> P = 0.032 (I1 jämfört med K)</p> <p>n.s. (I2 jämfört med K)</p> <p>n.s. (I1 jämfört med I2)</p>
	<p><b>Vintern 06/07:</b> n = 250 Bortfall: n = 21</p> <p><b>I1:</b> n = 84 <b>I2:</b> n = 84</p> <p><b>K:</b> n = 82</p>	<p><b>Vintern 06/07:</b> <b>I1:</b> 5x10<sup>9</sup> cfu av två olika sorters L. plantarum, 5x10<sup>9</sup> cfu av två olika sorters L. rhamnosus, 5x10<sup>9</sup> cfu B. lactis, 2.5g GOS + 0.9g maltodextrin</p> <p><b>I2:</b> Samma som ovan – GOS + 3g FOS + 0.4g maltodextrin</p> <p>1 gång/dag i pulverform</p>	<p><b>Vintern 06/07:</b> <b>I1:</b> 4.71 dagar</p> <p>P &lt; 0.001 (I1 jämfört med K)</p> <p><b>I2:</b> 4.59 dagar/pers</p> <p>P &lt; 0.001 (I2 jämfört med K)</p> <p>n.s. (I1 jämfört med I2)</p> <p><b>K:</b> 6.1 dagar/pers</p>	<p><b>Vintern 06/07:</b> <b>I1:</b> 35 episoder</p> <p>P &lt; 0.001 (I1 jämfört med K)</p> <p><b>I2:</b> 37 episoder</p> <p>P &lt; 0.001 (I2 jämfört med K)</p> <p>n.s. (I1 jämfört med I2)</p> <p><b>K:</b> 62 episoder</p>	<p><b>Vintern 06/07:</b> <b>ILS:</b> P = 0.008 (I1 jämfört med K)</p> <p>P = 0.002 (I2 jämfört med K)</p> <p>n.s. (I1 jämfört med I2)</p>

CFU = colony forming units, I = interventionsgrupp, K = kontrollgrupp, FOS = fruktooligosackarider, L = Lactobacillus, B = Bifidobacterium, GOS = galaktooligosackarider, i.u = ingen uppgift, n.s. = non significant, ÖLI = övre luftvägsinfektion (orsakat av virus; snuva, hosta, svullna slemhinnor, halsont, heshet, feber (30)  
ILS = Influensaliknande symtom ( feber, hosta, halsont, muskelvärk, snuva) (31)

\* Vid resultatet för sjukdomsduration i varje interventionsgrupp i alla studier är den lägsta förbättringen 0.83 dagar och den högsta 3.1 dagar. I snitt blir detta 1.68 dagars förkortning av sjukdomsdurationen jämfört med kontrollgrupperna.

\*\* Den totala procentsatsen blir inte 100% då de som drabbats av tre episoder även ingår i >2 och ≥1 episod/ person.

\*\*\* Alla statistiskt signifikanta P-värden är i favör för interventionsgrupperna

## De fyra studier som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel

**Berggren A, Ahrén Lazou I, Larsson N, Önning G.**

***“Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections” (21)***

I denna studie har forskarna utformat två parallella grupper som intagit probiotika i tolv veckor, en grupp belägen i Uppsala och en grupp i Lund mellan januari 2007 och maj 2007. Interventionsgruppen har intagit *Lactobacillus plantarum* HEAL 9 och *Lactobacillus paracasei* 8700:2 i pulverform som skulle tas tillsammans med måltid en gång per dag. Deltagarna förde dagbok över sina symtom som därefter graderades med poäng utefter hur allvarliga symtomen varit.

I studiens början fanns 318 deltagare men efter bortfall enbart 272 stycken, 135 individer i interventionsgruppen och 137 individer i kontrollgruppen. Detta motsvarar ett bortfall på 14%. Av deltagarna fanns 151 i Lund och 121 i Uppsala varav 77 intog probiotika i Lund och 60 intog probiotika i Uppsala. De har slagit ihop grupperna när de granskat resultaten där totalt 170 förkylningsepisoder inträffade i kontrollgruppen och 121 förkylningsepisoder i interventionsgruppen. De såg att det var signifikant lägre risk att drabbas av förkylning i probiotika-gruppen. Probiotika-gruppen hade i snitt 6.2 sjukdagar och kontrollgruppen 8.6 sjukdagar, vilket var en statistiskt signifikant skillnad.

Biverkningar som rapporterades var buksmärta, gaser, diarré, uppsvälldhet, förstoppning och liknande. Dock rapporterades fler biverkningar från kontrollgruppen än från interventionsgruppen. Denna artikel har bedömts ha *högt bevisvärde*. Studiens författare var anställda av Probi AB men detta har inte bedömts påverka studiens pålitlighet då alla resultat redovisats korrekt.

**Leyer G-J, Shuguang L, Mubasher M-E, Reifer C, Arthur C.**

***“Probiotic Effect on Cold and Influenza-Like symptom Incidence and Duration in Children” (22)***

I denna studie har 326 barn deltagit. De var från början 350 stycken men 24 exkluderades innan randomisering på grund av att de inte mötte inklusionskriterierna. Efter randomisering justerades grupperna då en av dem visade sig vara signifikant äldre än de båda andra grupperna. 110 barn har intagit en sorts probiotika-stam, 112 barn har intagit en kombination av två probiotika-stammar och 104 barn har intagit placebo. Detta har intagits två gånger per dag i pulverform som blandats i 120 ml standardmjölk. Studien pågick i sex månader och syftet var att se om resultatet skiljt sig åt beroende på om det var en probiotika-stam eller två probiotika-stammar som intagits. Författarna gjorde en intention-to-treat-analys eftersom bortfallet blev 78 barn vilket motsvarar 24%. De klassade alltså bortfallen som ”ingen effekt” i den slutliga analysen. Föräldrar och förskolepersonal har registrerat antal episoder och symtomduration i formulär. En förkylningsepisod räknades som kontinuerliga symtom i > 24 timmar. Sekundärt mättes skolfrånvaro. Vissa av barnen hade några dagars studie-frånvaro, och det visades att skillnaden mellan grupperna var signifikant. Resultatmässigt sågs att barnen i en-stamsgruppen hade signifikant lägre incidens och odds för feber och hosta jämfört med placebogruppen. Barnen i två-stamsgruppen hade signifikant lägre odds att få

feber, hosta och rinnsnuva jämfört med placebogruppen. Eventuella biverkningar rapporteras ej. Placebogruppen hade den signifikant längsta symtomdurationen i förhållande till de båda övriga grupperna. Denna studie har bedömts ha *högt bevisvärde*.

**De Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir.**

***“Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifido bacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: A double blind, randomized, controlled trial” (20)***

I denna studie har forskarna undersökt om intag av Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3 och B. bifidum MF 20/5 i form av en tablett dagligen under minst tre månaders tid har någon påverkan på symtomen vid förkylning. Det de ville veta var om förkylningens längd och allvarlighetsgrad kunde minskas.

Studien utfördes i Tyskland under två vintersäsonger på 3 månader respektive 5.5 månader. 479 friska vuxna mellan 18-67 år deltog i studien. De fick antingen en tablett innehållande vitaminer och mineraler (placebo) eller en tablett innehållande samma mängd vitaminer och mineraler plus probiotika. Deltagarna fick enligt en skala i ett frågeformulär själva bedöma graden av sina symtom. Bortfallet i studien var lågt, endast 25 personer, vilket är mindre än 10%. Eventuella biverkningar i studien tas ej upp.

Studien visade att det var en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna gällande sjukdomsduration, lungsymtom och antal dagar med feber. Stora skillnader, dock ej statistiskt signifikanta kunde även ses på nasala symtom och halssymtom. Totalt sett var symtomen mindre i den grupp som fick probiotika, även om det inte fanns signifikanta skillnader för detta. Slutsatsen var att ingen minskning i antalet sjukdomstillfällen uppmättes, men att sjukdomstiden blev kortare och att symtomen mindre allvarliga.

Denna studie har bedömts ha *högt bevisvärde*.

**Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L.**

***“A new chance of preventing Winter Disease by the Administration of Synbiotic Formulations” (24)***

Den här studien har testat flera olika varianter och blandningar av probiotika och prebiotika (synbiotika). Blandningarna fick testpersonerna i form av färdiga portionspåsar med pulver som blandades med vatten. Forskarna ville i studien testa förmågan hos olika varianter av synbiotika att öka kroppens försvar mot infektioner i andningsorganen. Studien utfördes i Italien på 721 personer under tre olika vintersäsonger mellan 2003 och 2007. Deltagarna fick dagligen rapportera eventuella sjukdomar och symtom som påverkade andningsorganen. De fick specificera längden, beskriva symtomen och uppskatta allvarligheten på en skala. Bortfallet var i denna studie litet, 61 personer, vilket understiger 10%. Ingenting nämns om eventuella biverkningar i studien.

Antalet akuta infektioner i andningsorganen per person minskade signifikant i alla tre stegen av studien bland de som tagit de synbiotiska preparaten. Statistiskt signifikanta minskningar av allvarlighetsgraden av influensaliknande sjukdomar kunde även det ses under alla tre vintersäsongerna. Minskning av förkylningssymtom kunde påvisas under vintern 06/07 och av

övre luftvägsinfektioner under vintern 03/04. Det sågs också en statistiskt signifikant minskning av episoder med hosta under vintern 06/07.

Minskningen av antal episoder, allvarlighetsgrad och sjukdomsduration var mer tydlig under vintern 06/07 i studien.

I diskussionen nämns att detta skulle kunna vara ett tecken på att fem strängar av probiotika skyddar bättre än tre. Det kunde ses att FOS (fruktooligosackarider) och GOS (galaktooligosackarider) gjorde att bakterierna koloniserade sig snabbare. Ingen extra effekt av laktoferrin sågs. Det forskarna till slut kom fram till var att eftersom de kunde se en minskning av antal, allvarlighetsgrad och duration gällande infektioner i andningsorganen, kan ett intag av en lämplig synbiotisk produkt rekommenderas som behandling för att minska sjukdomar i andningsorganen och öka livskvaliteten. Denna studie har bedömts ha *högt bevisvärde*.

## Evidenssummering

Efter att ha bedömt varje artikels enskilda bevisvärde gjordes en evidensgradering med ett sammanfattande evidensformulär. (Bilaga 2) Se tabell 4.

**Tabell 4.** Sammanställning av evidensgradering.

Effektmått	Sjukdomsduration	Antal förkylningar	Övriga effektmått
<b>Ingående studier</b>	RCT, 4 st	RCT, 3 st	RCT, 4 st
<b>Studiedesign</b>	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar
<b>Överensstämmelse</b>	Inga problem	Viss heterogenitet  Kommentar: Två studier visade på liknande resultat, en studie visade ingen signifikans	Bekymmersam heterogenitet  Kommentar: Studierna visar på olika resultat och de använder sig av olika effektmått
<b>Studiepopulation</b>	Viss osäkerhet  Kommentar: Alla studier har använt sig av dagböcker, skalor och formulär av något slag för att bedöma sjukdomsbilden	Viss osäkerhet	Osäkerhet  Kommentar: Studierna använder sig av olika effektmått
<b>Oprecisa data</b>	Inga problem	Inga problem	Inga problem
<b>Osäkert underlag</b>	Vissa problem	Vissa problem	Vissa problem
<b>Evidensstyrka</b>	Hög (++++)	Hög (++++)	Låg (++)



## Diskussion

Viktigt att klargöra vad gäller denna systematiska översiktsartikels exklusionskriterier på studier kortare än 60 dagar så var det endast studier kortare än 30 dagar som föll bort.

Svaret på huruvida ett dagligt intag av probiotika kan skydda mot eller lindra förkylning, feber och influensasymtom är inte helt klart. De fyra studierna har använt sig av lite olika effektmått vilket gör att det blir svårt att jämföra dem med varandra. De har dessutom använt sig av olika stammar och olika mängder av probiotika, som även tillförts på olika sätt. Tre av studierna är gjorda på vuxna personer och en är gjord på barn, vilket också kan ha påverkat resultaten då små barns tarmflora kan skilja sig från vuxnas vad gäller hur utvecklad den är (10).

I resultattabellen har det enbart fokuserats på antalet episoder i kolumnen för övriga effektmått. I studierna finns statistisk signifikans för exempelvis varaktighet och allvarlighetsgrad för ett effektmått, som till exempel ÖLI, som i resultattabellen inte visar på någon statistisk signifikans. Eftersom dessa effektmått sekundärt redan klassats in i begreppet ”antal förkylningar” fokuseras det i resultattabellen på just uppkomst/episoder av övriga symtom/effektmått och inte på hur länge dessa specifika symtom varat. I denna översiktsartikel anges sjukdomsduration enbart som enskilt effektmått mätt i dagar. Alla studier visar på en statistiskt signifikant minskning av sjukdomsdurationen vid ett dagligt intag av probiotika. Tittas det vidare på antal förkylningar ses klara minskningar i två av studierna för alla interventionsgrupper. En av studierna har inte med förkylningsepisoder som effektmått och en studie visar ingen statistisk signifikans. Då hälften av studierna visar effekt tolkas detta som positivt. I Pregliasco F. et al, (24) har forskarna valt att inte gå in på enskilda symptom utan att istället titta på de mer övergripande effektmåtten ÖLI och ILS. I studien har forskarteamet funnit statistisk signifikans för antalet episoder av ILS i fyra interventionsgrupper men för ÖLI finns ingen statistisk signifikans när det gäller antalet episoder. De övriga studierna har förvisso något varierande effektmått men har ändå specificerat sina symtom mer ingående. De Vrese M. et al (20) och Leyer G-J. et al (22) visar statistisk signifikans för att probiotika minskar antalet feberepisoder jämfört med kontrollgrupperna. De två andra studierna har inte med hosta bland sina effektmått. De Vrese M. et al (20) har även statistisk signifikans för minskad förekomst av lungsymtom, vilket Berggren A. et al (21) inte har funnit några signifikanta skillnader för. De två övriga nämner inte lungsymtom bland sina effektmått. Leyer G-J. et al (22) visar signifikanta skillnader för minskad förekomst av rinnsnuva/täppt näsa i en av sina interventionsgrupper men inte den andra. Varken Berggren A. et al (21) eller De Vrese M. et al (20) har funnit några signifikanta resultat för rinnsnuva/täppt näsa i sina studier och i Pregliasco F. et al (24) har detta ej mätts. Leyer G-J. et al (22) har även funnit statistiskt signifikanta värden för mindre hosta i interventionsgrupperna. De övriga studierna har inte med hosta som effektmått. Berggren A. et al (21) har visat statistiskt signifikanta resultat för minskad förekomst av halsbesvär. De Vrese M. et al (20) visar inga signifikanta effekter på halsbesvär. De två andra studierna tar inte upp halsbesvär som effektmått.

I de studier där det används olika kombinationer av probiotika skiljer det mellan olika interventionsgrupper i samma studie beroende på vilken typ eller kombination av probiotika forskningspersonerna intagit. Detta kan tyda på att olika stammar har olika effekt. Biverkningar som buksmärta, gaser, diarré, uppsvälldhet och förstoppning har enbart rapporterats i en av de fyra studierna (21) varför förekomsten av sådana blir svår att diskutera.

Det som kan nämnas till probiotikans fördel är att inga av de biverkningar som upptäckts kan klassas som särskilt allvarliga.

Vägs alla resultat och fynd emot varandra ses det att det finns en relevant effekt av att inta probiotika dagligen. Det finns i och med detta hög evidens (++++) för att ett dagligt intag av probiotika förkortar sjukdomsdurationen och minskar förekomsten av förkylning. Det finns låg evidens (++) för att probiotika lindrar eller skyddar mot övriga symtom som till exempel halsbesvär, lungsymtom, feber, hosta, värk, ÖLI och ILS.

En minskad sjukdomsduration med i snitt 1,68 dagar vid dagligt intag av probiotika kan helt klart anses vara kliniskt relevant, både för vuxna och barn, då förkylningar är en stor orsak till att människor är borta från jobb och skola. Små barn bör ju dessutom hållas hemma från förskolan då de är påverkade av förkylning. Barn har inte heller samma förmåga att sköta hygienrutiner som vuxna och sprider därför smittan lättare. Många vuxna går ju till jobbet trots att de inte är riktigt friska. Därför kan det bli fler dagar hemma per gång och fler gånger per år om det är ens barn som är sjukt i stället för en själv. Barnen är ju dessutom, som berättats tidigare, sjuka oftare än vuxna, vilket i sin tur kan leda till en större ansträngning på ekonomin. Med andra ord skulle probiotika kunna spara pengar åt både privatpersoner, arbetsgivare och samhälle.

Vilken typ av probiotika som lämpar sig bäst framkommer dock inte då de olika studierna visat signifikanta resultat med olika varianter av probiotika. De probiotiska bakterier som använts i de fyra studier som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel är *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. lactis* och *B. longum*. Mängderna som använts skiljer sig mycket åt, se tabell 5. Dessa bakterier har visats ha effekt på något eller flera effektmått och finns i produkter på marknaden som Actimel, ProViva, Activia, Verum, Cultura, Bravo Friscus och A-fil, se tabell 6. Probiotika finns även i tablettform men dessa varianter redovisas inte i denna systematiska översiktsartikel då probiotika i livsmedel är mer relevant för dietister.

**Tabell 5.** Översikt av sort och mängd probiotika som användes i studierna.

Studie	Bakteriesort	Antal bakterier mätt i dos/ dag	Antal bakterier i cfu/ dag
Berggren A. et al (21)	<i>L. plantarum</i> <i>L. paracasei</i>	10 miljarder	10 <sup>9</sup> cfu
De Vreese M. et al (20)	<i>L. gasseri</i> <i>B. longum</i> <i>B. bifidum</i>	500 miljoner	5x10 <sup>7</sup> cfu
Leyer G-J. et al (22)	<i>L. acidophilus</i> <i>B. animalis subsp lactis</i>	100 miljarder	10 <sup>10</sup> cfu
Pregliasco F. et al (24)	<i>L. plantarum</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>B. lactis</i>	300 miljarder	3x10x10 <sup>9</sup> cfu
Pregliasco F. et al (24)	<i>L. plantarum</i> (två sorter) <i>L. rhamnosus</i> (två sorter) <i>B. lactis</i>	150 miljarder	3x5x10 <sup>9</sup> cfu

**Tabell 6.** Översikt av innehållet av bakterier i probiotiska produkter på marknaden.

Produkt	Variant	Bakteriesort	Antal bakterier/ 100 ml (ca)	Antal bakterier/ml (cfu/ml)
A-fil	fil	L.acidophilus	500 miljoner	5 miljoner/ml ( $5^5$ cfu/ml)
Actimel shot	yoghurtdryck	L. casei defensis	10 miljarder	100 miljoner/ml ( $10^7$ cfu/ml)
Activia yoghurt	Yoghurt/yoghurtdryck	B. acti regularis	10 miljarder	100 miljoner/ml ( $10^7$ cfu/ml)
Bravo friscus	juice	L. plantarum L. paracasei	500 miljoner	5 miljoner/ml ( $5^5$ cfu/ml)
Cultura shot	yoghurtdryck	L. casei L. acidophilus Bifidobacterium BB	30 miljarder	300 miljoner/ml ( $3 \times 10^7$ cfu/ml)
Cultura yoghurt	yoghurt	L. casei L. acidophilus Bifidobakterium BB	15 miljarder	15 miljoner/ml ( $1,5 \times 10^7$ cfu/ml)
Cultura aktiv fil	fil	L. casei	15 miljarder	15 miljoner/ml ( $1,5 \times 10^7$ cfu/ml)
Proviva fruktdryck	fruktdryck	L.plantarum	5 miljarder	50 miljoner/ml ( $0,5 \times 10^7$ cfu/ml)
Proviva active	fruktdryck	L.plantarum	5 miljarder	50 miljoner/ml ( $0,5 \times 10^7$ cfu/ml)
Proviva shot	fruktdryck	L. plantarum	25 miljarder	250 miljoner/ml ( $2,5 \times 10^7$ cfu/ml)
Verum hälsofil	fil	Lactococcus lactis	10 miljarder	100 miljoner/ml ( $10^7$ cfu/ml)
Verum hälsoyoghurt	yoghurt	L. rhamnosus	1 miljard	10 miljoner/ml ( $10^6$ cfu/ml)
Verum drickyoghurt	yoghurtdryck	L. rhamnosus	1 miljard	10 miljoner/ml ( $10^6$ cfu/ml)

(32-34)

Forskarna bakom den förstnämnda svenska studien (21) har varit med och tagit fram juicen Bravo friscus som innehåller exakt de två bakterier man använt sig av i studien.

De mängder som använts som intervention i studierna går således att efterlikna med de produkter som finns på marknaden. De högsta mängder som använts i Pregliasco F et al. (24) är dock inte praktiskt möjligt att få i sig då denna mängd skulle motsvara tio stycken Cultura shots eller tre liter Verum hälsofil per dag. De Vreese M. et al (20) har använt sig av 500 miljoner bakterier i sin studie, vilket motsvarar en deciliter A-fil eller Bravo friscus.

Eventuella begränsningar i denna systematiska översiktsartikel skulle kunna vara att den enbart baseras på fyra studier och att effektmåten skiljer sig så mycket från varandra. Möjligheten finns att sätta inklusions- och exklusionskriterier gallrat bort lämpliga artiklar och att övriga effektmått stått att finna som sekundära effektmått i övriga studier. Eventuellt skulle annorlunda eller bredare sökord ha kunnat fånga ytterligare artiklar.

## Slutsatser

Det finns hög evidens (++++) för att ett dagligt intag av probiotika förkortar sjukdomsdurationen och minskar förekomsten av förkylning. Det finns låg evidens (++) för att probiotika lindrar eller skyddar mot övriga symtom som till exempel halsbesvär, lungsymtom, feber, hosta, värk, ÖLI och ILS.

Dessa resultat borde i praktiken kunna innebära mindre lidande och färre antal sjuk- och vab-dagar för privatpersoner samt lägre utgifter och mindre administrativt arbete för arbetsgivare och samhälle.

Vilka probiotikastammar eller vilken kombination av olika stammar som ger bäst effekt kräver mer forskning, liksom probiotikas eventuella effekt på övriga effektmått som halsbesvär, lungsymtom, feber, hosta, värk, ÖLI och ILS.

## Referenser

1. Smittskyddsinstitutet. *Sjukdomsinformation om förkylning*. [2011-05-13]; Available from: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/forkylning/>.
2. Försäkringskassan. *Lista över tillfällig föräldrapenning, vård av barn*. [2011-05-13]; Available from: [http://statistik.forsakringskassan.se/rfv/html/TFP\\_VAB\\_Tab\\_4\\_1\\_2010.html](http://statistik.forsakringskassan.se/rfv/html/TFP_VAB_Tab_4_1_2010.html).
3. LäkeMedelsboken. *Andningsvägar- luftvägsinfektioner hos barn och vuxna* s. 671. [2011-05-13]; Available from: <http://www.lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/lakemedelsboken/lakemedelsboken-hyperlinked-wadj/LB%202009-2010/M2-LUN-SM-HR.pdf>.
4. Vårdguiden. *Förkylning hos vuxna*. [2011-05-13]; Available from: <http://www.varldguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Omraden/Sjukdomar-och-besvar/Forkylning-hos-vuxna/>.
5. Vårdguiden. *Förkylning hos barn*. [2011-05-13]; Available from: <http://www.varldguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Omraden/Sjukdomar-och-besvar/Forkylning-hos-barn/>.
6. WHO World health organization. *Food safety- Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*: WHO. FAO/WHO 2001.
7. Nordisk nutrition tema probiotika, s.19. Nordisk nutrition. 2011:1.
8. Nationalencyklopedin. *Probiotika*. [2011-05-13]; Available from: <http://www.ne.se.ezproxy.ub.gu.se/lang/probiotika>.
9. Nordisk nutrition tema tarmhälsa, s. 11. 2008 [2011-05-13]; 4:[Available from: [http://www.nordisknutrition.se/artiklar/4-08/prepro\\_inledning\\_4-08.pdf](http://www.nordisknutrition.se/artiklar/4-08/prepro_inledning_4-08.pdf).
10. Dietistaktuellt. *Probiotika – välsignelse eller bländverk*. 2010 [2011-05-13]; 6:[Available from: [http://www.dietistaktuellt.com/sv/wp-content/uploads/da\\_610.pdf](http://www.dietistaktuellt.com/sv/wp-content/uploads/da_610.pdf).
11. Livsmedelsverket. *Hälsopåståenden- definitioner*. [2011-05-13]; Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp2/Livsmedelsforetag/Narings--och-halsopastaenden/Halsopastaenden/#Godk>.
12. Benno P EI, Midtvedt Tore, Norin E. Zachrisson K. Probiotika – tarmens vänner eller fiender? *Läkartidningen* vol 107,907-909. 2010.
13. Utlåtande till kvalitetssäkringsgruppen Probiotika, Sahlgrenska universitetssjukhus. [2011-05-13]; Available from: <http://sahlgrenska.se/Pages/102375/Utl%C3%A5st%C3%A5nde%20till%20Kvalitetss%C3%A4kringsgruppen%20Probiotika%20090610.pdf>.
14. Nordisk nutrition tema probiotika, s. 12. Nordisk nutrition. 2011:1.
15. J HK. *The American Journal of clinical nutrition. Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms*. [2011-05-13]; Available from: [www.ajcn.org/content/73/2/374S.long](http://www.ajcn.org/content/73/2/374S.long).
16. Barnsjuksköterska. *Barnbladet nr 2 2008, s 8*. [2011-05-13]; Available from: [http://www.barnsjukskoterska.com/live/wp-content/uploads/barnbladet\\_0802.pdf](http://www.barnsjukskoterska.com/live/wp-content/uploads/barnbladet_0802.pdf).
17. Kongress 2009. *Probiotika till kritiskt sjuka, kan det vara bra?* : Riksföreningen för anestesi och intensivvård; [2011-05-13]; Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5YwRad\\_JAyEJ:www.aniva.se/index.php%3Foption%3Dcom\\_docman%26task%3Ddoc\\_download%26gid%3D293+Probiotika+till+kritiskt+sjuka+kan+det+vara+bra%3F&cd=1&hl=sv&ct=clnk&gl=se&source=www.google.se](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5YwRad_JAyEJ:www.aniva.se/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D293+Probiotika+till+kritiskt+sjuka+kan+det+vara+bra%3F&cd=1&hl=sv&ct=clnk&gl=se&source=www.google.se).

18. Alpro soya. *Produkter*. [2011-05-13]; Available from: [http://www.alprosoya.se/ourproducts7/yogurtalternatives6/product/naturell\\_500g.html?no\\_cache=1&L=0](http://www.alprosoya.se/ourproducts7/yogurtalternatives6/product/naturell_500g.html?no_cache=1&L=0).
19. Probi AB. *Hälsoeffekter*. [2011-05-13]; Available from: <http://probi.se/partners/halsoeffekter/>.
20. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. Clin Nutr. 2005 Aug;24(4):481-91.
21. Berggren A, Lazou Ahren I, Larsson N, Onning G. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. Eur J Nutr. 2011 Apr;50(3):203-10.
22. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. Pediatrics. 2009 Aug;124(2):e172-9.
23. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. Vaccine. 2006 Nov 10;24(44-46):6670-4.
24. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. J Clin Gastroenterol. 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 2:S224-33.
25. Olivares M, Diaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, et al. Oral intake of Lactobacillus fermentum CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. Nutrition. 2007 Mar;23(3):254-60.
26. Boge T, Remigy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. Vaccine. 2009 Sep 18;27(41):5677-84.
27. Perez N, Iannicelli JC, Girard-Bosch C, Gonzalez S, Varea A, Disalvo L, et al. Effect of probiotic supplementation on immunoglobulins, isoagglutinins and antibody response in children of low socio-economic status. Eur J Nutr. 2010 Apr;49(3):173-9.
28. Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. Increasing work-place healthiness with the probiotic Lactobacillus reuteri: a randomised, double-blind placebo-controlled study. Environ Health. 2005;4:25.
29. Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hibberd PL. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2011 Apr;65(4):501-7.
30. Socialstyrelsen. *Sjukskrivning vid övre luftvägsinfektion*. [2011-05-13]; Available from: [http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/forsakringsmedicinsktbeslutsstod/oliovreluftvagsinfektion#anchor\\_1](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/forsakringsmedicinsktbeslutsstod/oliovreluftvagsinfektion#anchor_1).
31. Vårdguiden. *Influensa*. [2011-05-13]; Available from: <http://www.varldguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Omraden/Sjukdomar-och-besvar/Influensa/>.
32. Råd och rön. *Miljarderna bakterier i kylskåpet*. [2011-05-13]; Available from: [http://www.radron.se/upload/Pdf%20tidningen/100428\\_4\\_probiotika.pdf](http://www.radron.se/upload/Pdf%20tidningen/100428_4_probiotika.pdf).
33. ProViva. *Produkter*. [2011-05-13]; Available from: [www.proviva.se/sv/Produkter/](http://www.proviva.se/sv/Produkter/).
34. Arlas kundtjänst via telefon, nr 020-996699.

## Bilaga 1.

# Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

### Anvisningar:

Alternativet "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

Det finns förtydligande kommentarer till vissa delfrågor. Dessa anges med en fotnot.

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<i>1. Studiepopulation</i>				
a) Framgår det hur många personer som exkluderades före randomiseringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är redovisningen av personer som inte randomiserades, trots att de var valbara, adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>2. Tilldelning av åtgärd/ intervention/behandling</i>				
a) Användes en randomiseringsmetod som på ett acceptabelt sätt minimerar risken för manipulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Utfördes randomiseringen så att fördelningen blev oförutsägbar och slumpmässig? <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>3. Gruppernas jämförbarhet</i>				
a) Var grupperna vid baseline rimligt lika avseende egenskaper som kan påverka resultatet (t ex ålder, kön, sjukdoms svårighetsgrad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>4. Blindning (maskering) <sup>3</sup></i>				
Blindades följande på tillfredsställande sätt:				
a) Patienter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Prövare/behandlare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Utvärderare av resultat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) <sup>4</sup></i>				
a) Går det att följa deltagarnas väg genom studien t ex i ett flödesschema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är storleken på bortfallet efter randomisering acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är orsakerna till bortfallet acceptabla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Noj	Oklart	Ej tillämpligt
<i>6. Följsambet (compliance, adherence, concordance) <sup>5</sup></i>				
a) Framgår det i vilken utsträckning deltagarna fullföljde behandlingen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var andelen som fullföljde behandlingen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>7. Rapportering av effektmått</i>				
a) Var det primära effektmåttet definierat i förväg <u>och</u> adekvat rapporterat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de sekundära effektmåtten definierade i förväg <u>och</u> adekvat rapporterade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Baserades slutsatserna på enbart i förväg definierade effektmått och subgruppsanalyser? <sup>6</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? <sup>7</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Rapporteras biverkningar/komplikationer på ett tillfredsställande sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>8. Resultat och precision</i>				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? <sup>8</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? <sup>9</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var den minsta kliniskt relevanta effekten definierad på förhand?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är den valda minsta kliniskt relevanta effekten av rimlig storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Har man använt acceptabla metoder för att mäta effekterna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes observatörsöverensstämmelsen på ett acceptabelt sätt? <sup>10</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Är de överväganden och beräkningar som ligger till grund för antal deltagare acceptabla (power-analys)? <sup>11</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>9. Bindningar och jäv</i>				
a) Anges eventuella bindningar och jäv? (conflicts of interest)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Bedömer du att studiens resultat inte påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Total bedömning av studiekvalitet:</b>	<input type="checkbox"/> Hög	<input type="checkbox"/> Medelhög	<input type="checkbox"/> Låg	

# Kommentarer till granskningsmallen för RCT

1. Risk för att randomiseringen blir förutsägbar för prövare eller deltagare kan t ex finnas vid block-randomisering. Blockrandomisering används bl a i multicenterstudier för att motverka slumpmässiga snedfördelningar mellan olika centra eller länder.

2. Här bedöms risken för att resultaten har påverkats av att deltagare selektivt exkluderats från studien efter randomiseringen, men innan behandlingen har påbörjats. Antalet deltagare som har lämnat studien bör sättas i relation till studiens storlek. Om antalet är jämnt fördelade mellan grupperna och skälen är angivna och godtagbara, så bedöms risken att resultaten kan ha påverkats som liten. Om mer än 5 procent av de randomiserade patienterna fallit bort eller om orsakerna inte är angivna eller godtagbara så bedöms risken som stor.

3. Det är önskvärt att både patienter och prövare är blindade i en studie. Ibland kan det av praktiska skäl vara svårt eller omöjligt att dölja för prövare och/eller patient vilken behandling som ges. Däremot är det oftast möjligt att den som utvärderar effekten är blindad.

De alternativ som finns är följande:

- Öppen prövning: ingen är blindad
- Enkelblind: a) deltagarna är blindade; b) prövare och/eller resultatutvärderare är blindade
- Dubbelblind: a) deltagarna och prövare och/eller resultatutvärderare är blindade; b) deltagarna och prövare och/eller resultatutvärderare är blindade samt det framgår av beskrivningen att all resultatbearbetning utfördes innan prövningskoden bröts

Det finns flera exempel på studier där blindningen inte har lyckats pga karakteristiska effekter eller biverkningar av aktiv behandling, exempelvis muntorrhet vid behandling med neuroleptika och underlivsblödningar vid behandling med östrogen. I vissa fall är det möjligt att ge biverkningsmotverkande medel som tillägg till aktiv behandling för att minska risken för att blindningen äventyras. Andra faktorer som kan försvåra blindningen är bristande likhet mellan tabletter, inhalationspreparat etc avseende utseende eller smak. En stor "placeboeffekt" i kontrollgruppen kan tala för en lyckad blindning. I vissa studier låter man studiedeltagarna gissa om de fått aktiv behandling eller kontroll.

4. Det bortfall som bedöms här avser bortfall efter randomisering.

Det kan dock finnas tillfällen då även ett större bortfall sannolikt är slumpmässigt. Nedanstående exempel bör därför ses som riktvärden.

- Litet (<10%)
- Måttligt (10–19%)
- Stort (20–29%)
- Mycket stort (≥30%). Undersökningen bedöms ofta sakna informationsvärde vilket kan innebära att studien bör exkluderas.

Bortfallet varierar mellan olika tidpunkter i en studie och kan variera mellan olika effektmått.

Bortfallet är ofta större ju längre tid som har gått. Därmed kan behandlingsresultaten från de sista besöken vara av tveksam validitet, medan resultaten från de första besöken kan vara giltiga.

5. Kontroll av följsamheten är särskilt viktig då man inte ser en signifikant effektskillnad mellan grupperna. En bristande följsamhet kan minska såväl interventionens effekter som bieffekter. Om interventionen har en signifikant effekt är kontroll av följsamheten ofta av mindre betydelse.



Undantag är om det var sämre följsamhet i gruppen som fick referensbehandling. Det senare är tänkbart i en placebokontrollerad studie om blindningen varit otillräcklig, alternativt om en referensbehandling har mycket högre frekvens av biverkningar.

Ett riktmärke för vad som anses vara acceptabel följsamhet är att mer än 80 procent av deltagarna ska ha mottagit mer än 80 procent av behandlingen.

6. Det är inte ovanligt att studier med negativa resultat inkluderar förklarande efteranalyser (explanatory- eller post hoc-analyser) för att t ex finna vissa subgrupper inom den studerade patientgruppen som kan ha nytta av behandlingen. Dessa analyser kan fylla en viktig hypotesgenererande funktion, men är naturligtvis behäftade med stor osäkerhet. Slutsatserna i en studie får därför aldrig baseras på sådana analyser.

7. Även om redovisade effektmått är rimliga, definierade i förväg och adekvat rapporterade kan det finnas andra viktiga effektmått som utelämnats. Oftast gäller det effektmått för att bedöma risker som också bedöms under fotnot 8.

8. De vanligaste mått som används för dikotoma variabler är riskkvot (risk ratio, RR), oddskvot (odds ratio, OR), absolut riskreduktion/riskskillnad (risk difference) och number needed to treat (NNT). För kontinuerliga variabler används vanligen absolut skillnad i medelvärde (difference in means, mean difference). Alla måtten ska redovisas med lämpligt spridningsmått, företrädesvis ett 95% konfidensintervall.

9. Resultaten kan analyseras enligt intention-to-treat (ITT) och/eller per protokoll (PP). En ITT-analys innebär att alla personer som randomiserats följs upp inom sin behandlingsarm oavsett om de fått tilldelad behandling eller inte och är oftast den metod som bör användas. Om resultaten är beräknade på annat sätt än med ITT finns det risk för att behandlingseffekten blir överskattad. ITT-analysen kan kompletteras med en känslighetsanalys enligt "worst case scenario" där sämsta tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar bäst effekt och bästa tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar sämst effekt. Ibland är det önskvärt att även en PP-analys redovisas, vilket innebär att bara de som följt hela studieprotokollet ingår i analysen. Vid bortfall i studier där man använder kontinuerliga variabler eller skalor använder man ibland en beräkningsmetod där det senast uppmätta resultatet antas gälla även för senare tidpunkter då data saknas (last observation carried forward, LOCF).

10. Vid utfallsregistrering i en behandlingsstudie kan observatörsvariationen vara en svaghet. Ett exempel är om flera observatörer ska utvärdera röntgenbilder eller cytologiska prov. Då ska observatörsöverensstämmelse mellan alla, eller ett större antal av observatörerna, vara rapporterat. Detta kan ske i form av Kappa-överensstämmelse eller "Intra-class correlation coefficient" (ICC), beroende på vilken skala som använts.

11. Powerberäkningar används för att beräkna studiers statistiska styrka, dvs för att räkna ut hur stor en studie bör vara för att med rimlig sannolikhet kunna påvisa en behandlingseffekt. Det är viktigt att författarna redovisar hur de kommit fram till vald studiestorlek och att beräkningen skett före studiestart. Annars kan det inte uteslutas att författarna successivt adderat deltagare till studien tills statistisk signifikans har uppnåtts.

## Bilaga 2.

### Sammanfattande Evidensformulär      Effektmått:

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
<b>Ingående studier:</b> RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier:      Antal pt:	+ 4 alt. +2
<b>Studiedesign - Intern validitet</b> (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders)  <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar ( <i>minska ett steg</i> ) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar ( <i>minska två steg</i> )  Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
<b>Överensstämmelse</b> (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)  <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet ( <i>minska ett steg</i> )	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1

<p>Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:</p>	
<p><b>Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen</b> (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)</p> <p><input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet</p> <p><input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p>
<p><b>Oprecisa data</b> (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>

<p><b>Ösäkert underlag</b> (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering<sup>1</sup>)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p><b>Effektstorlek</b> Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort)</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR&lt;0,5 eller &gt;2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR&lt;0,2 eller &gt;5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p>
<p>Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos-respons, allt-eller-inget-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)</p>	<p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p>	<p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p><b>Evidensstyrka</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p>	