

# Kan omega-3 förebygga uppkomsten av allergi?

En systematisk översiktsartikel

**Karin Andersson och Cecilia Björertz**

Examensarbete 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Henriette Philipson

Examinator: Anna Winkvist

2012-05-23

Sahlgrenska akademien



## Sammanfattning

Titel:	Kan omega-3 förebygga uppkomsten av allergi? – En systematisk översiktsartikel
Författare:	Karin Andersson och Cecilia Björertz
Handledare:	Henriette Philipson
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Examensarbete, 15 hp
Datum:	2012-05-23

---

*Bakgrund* Allergi är idag ett stort folkhälsoproblem och en av våra vanligaste kroniska sjukdomar. Finns det sätt att förhindra uppkomsten av allergier skulle det vara mycket fördelaktigt, både för samhället och den enskilda individen. Den antiinflammatoriska effekten omega-3 har påverkar immunsystemet och tros kunna förebygga utvecklingen av allergiska symptom. Det är därför intressant att undersöka om ett intag av omega-3 hos modern under graviditet, eller graviditet och amning, påverkar barnets framtida utveckling av allergi.

*Syfte* Syftet var att ta reda på om tillskott av omega-3 till mamman under graviditet, eller graviditet och amning, kan visa sig fördelaktigt med avseende på allergi hos barn med ärftlighet att drabbas.

*Sökväg* Litteratursökningar i databaserna PubMed, Cochrane och Scopus. Sökorden som användes var omega-3, supplement, allergi, pregnancy, infant, atopic och LCPUFA.

*Urvalskriterier* RCT, humanstudier, skrivna på svenska eller engelska inkluderades. Effektmåtten var eksem samt allergi påvisat genom pricktest.

*Datinsamling och analys* Tre RCT-studier erhöles uppdelat på 4 artiklar, varav två baserades på samma studie. Studiernas kvalitet bedömdes med hjälp av Granskningsmall för RCT och därefter bedömdes evidensstyrkan för varje effektmått.

*Resultat* Studierna bedömdes ha medelhög studiekvalitet och evidensstyrkan för effektmåtten bedömdes som måttligt hög. Alla studier visade en minskad förekomst av äggallergi eller sensibilisering mot ägg i omega-3-gruppen, men i en av studierna var det inte signifikant. Två av studierna visade minskad förekomst av eksem i omega-3-gruppen. Den tredje visade att symptomen av eksem var lindrigare i denna grupp.

*Slutsats* Måttlig evidens finns för att omega-3 under graviditet/graviditet och amning, kan minska risken för äggallergi och eksem hos barnet. Det är därför relevant att rekommendera ett ökat intag i förebyggande syfte, gällande äggallergi och eksem, till kvinnor vars kommande barn har ärftlighet att drabbas. Vidare studier är av vikt för att fastställa lämplig mängd samt undersöka hur länge effekten består.

## Abstract

**Titel:** Can omega-3 prevent the emergence of allergy?  
– A systematic review

**Author:** Karin Andersson and Cecilia Björertz

**Supervisor:** Henriette Philipson  
**Examiner:** Anna Winkvist  
**Programme:** Dietician study programme, 180/240 hp  
**Type of paper:** Examination paper, 15 hp  
**Date:** 2012-05-23

---

*Background* Today allergy is a major public health issue and one of our most common chronic diseases. It would be most profitable if there was a way to prevent the emergence of allergies, both regarding the community and the individual. The antiinflammatory property of omega-3 influences the immune system and is thought to have a preventive effect on allergic symptoms. To investigate whether the mothers intake of omega-3 during pregnancy and lactation affects the child's future development of allergy is therefore of high interest.

*Objective* To examine if omega-3 supplement given to mothers during pregnancy, or pregnancy and lactation, is shown to be beneficial in children with heredity to develop allergy.

*Search strategy* Articles were collected from the data bases PubMed, Cochrane and Scopus. Search terms used was omega-3, supplement, allergy, pregnancy, infant, atopic and LCPUFA.

*Selection criteria* Studies included were RCT studies on humans, written in Swedish or English, with eczema and allergy detected by skin prick test as the crucial measurements.

*Data collection and analysis* The search generated in three studies divided in four articles, two based on the same study. The quality of the studies and the evidence for each crucial measurement was evaluated according to SBU.

### *Main results*

The quality of the studies and the evidence of crucial measurements were considered moderate. All studies showed a reduced prevalence of egg allergy or reduced sensitization towards egg in the omega-3 group, but were not significant in one study. Two of the studies had a reduced prevalence of eczema in the omega-3 group. The third showed that eczema was less severe in this group.

*Conclusions* The evidence concerning omega-3 to the mother during pregnancy/ pregnancy and lactation, to prevent the emergence of egg allergy and eczema, is moderate. It is therefore relevant to recommend an increased intake to women whose child is predisposed, in order to prevent the emergence of these types of allergies. Additional research within the area is desired to estimate the quantity of omega 3 required and for how long the effect remains.

## Förkortningar och förklaringar

<b>AA</b>	Arakidonsyra
<b>BMI</b>	Kroppsmasseindex (Body mass index)
<b>Cochrane</b>	En samling databaser som främst utgörs av sammanfattande medicinska artiklar
<b>DHA</b>	Dokosahexaensyra
<b>DPA</b>	Dokopentaensyra
<b>EPA</b>	Eikosapentaensyra
<b>I</b>	Interventionsgrupp
<b>K</b>	Kontrollgrupp
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>LCPUFA</b>	Långkedjade fettsyror (Long chained polyunsaturated fatty acids)
<b>n-3</b>	Omega-3
<b>OR</b>	Oddsquot (Odds ratio)
<b>P-värde</b>	Signifikansnivå
<b>PubMed</b>	Databas med vetenskapliga artiklar
<b>RCT</b>	Randomiserad kontrollerad studie (Randomized controlled study)
<b>RR</b>	Relativ risk, risken att utveckla en sjukdom i förhållande till exponering
<b>SBU</b>	Statens beredning för medicinsk utvärdering
<b>Scopus</b>	Databas med vetenskapliga artiklar
<b>SCORAD</b>	Kliniskt verktyg för att bedöma graden av atopiskt eksem
<b>SPT</b>	Pricktest, ett sätt att mäta allergi (Skin prick test)

<b>INTRODUKTION</b>	<b>6</b>
<b>BAKGRUND</b>	<b>6</b>
ALLERGI	6
OMEGA-3 OCH OMEGA-6	6
<b>PROBLEMFORMULERING</b>	<b>7</b>
<b>SYFTE</b>	<b>7</b>
<b>FRÅGESTÄLLNINGAR</b>	<b>7</b>
<b>METOD</b>	<b>8</b>
<b>INKLUSIONSKRITERIER</b>	<b>8</b>
<b>EFFEKTÅTT</b>	<b>8</b>
<b>DATAINSAMLINGSMETOD</b>	<b>8</b>
<b>TABELL 1. BESKRIVNING AV DATAINSAMLING</b>	<b>8</b>
<b>DATABEARBETNING</b>	<b>9</b>
<b>GRANSKNING AV RELEVANS OCH KVALITET</b>	<b>9</b>
<b>RESULTAT</b>	<b>9</b>
<b>BESKRIVNING AV STUDIERNAS RESULTAT</b>	<b>9</b>
<b>TABELL 2. BESKRIVNING AV STUDIER</b>	<b>12</b>
<b>TABELL 3. EVIDENSSUMMERING</b>	<b>14</b>
<b>EVIDENSSUMMERING</b>	<b>14</b>
<b>DISKUSSION</b>	<b>14</b>
<b>STUDIERNAS SKILLNADER</b>	<b>15</b>
<b>STUDIERNAS BEGRÄNSNINGAR OCH STYRKOR</b>	<b>15</b>
<b>ÖVERSIKTENS BEGRÄNSNINGAR OCH STYRKOR</b>	<b>16</b>
<b>SLUTSATS</b>	<b>16</b>
<b>REFERENSLISTA</b>	<b>17</b>

## **BILAGOR**

1. GRANSKNINGSMALL FÖR RANDOMISERAD KONTROLLERAD PRÖVNING, SBU
2. SAMMANFATTANDE EVIDENSFORMULÄR, GÖTEBORGS UNIVERSITET

# Introduktion

---

## Bakgrund

Allergi har ökat i Sverige de senaste 25 åren, och man räknar nu med att var femte vuxen och vart tredje skolbarn har någon form av allergi (1). Vad ökningen av allergi beror på är idag inte fastställt men forskning pekar på att det är en kombination av flera faktorer såsom miljö och livsstil som är orsaken. Gällande dessa faktorer har kosten en stor betydelse (2). I större delen av världens äts idag en kost rik på vegetabiliska oljor, margariner och kött som innehåller stora mängder av fettsyran omega-6, och mindre av fet fisk som innehåller hög andel av fettsyran omega-3. Stora mängder omega-6 ökar bildandet av inflammatoriska substanser vilka i sin tur kan leda till en allergisk sensibilisering. Det har spekulerats kring om det förändrade intaget av dessa fettsyror kan förknippas med ökad förekomst av allergi de första levnadsåren (2, 3).

## Allergi

Allergi innebär att man får en onormal reaktion på för andra helt ofarliga ämnen som till exempel pollen eller proteiner i livsmedel (1). Detta orsakas genom reaktioner i kroppens immunförsvar och man delar in det IgE-medierad eller icke IgE-medierad allergi beroende på om det utsöndras antikroppar eller inte (4). Några av de vanligaste formerna är allergi mot pollen, olika födoämnen eller pälsdjur. Dessa kan ge symtom som eksem, astma, rinit och mag-tarmproblem. Att drabbas av allergi är delvis ärftligt men alla som utsätts för något ämne i stora mängder kan utveckla allergi. Dock har de med ärftlighet störst risk att reagera onormalt på starkt allergiframkallande ämnen (1). Ärftlighet innebär att man har en förstegradssläkting med allergi (5, 6). Utredningen är sedan viktigt för att ta reda på vilket allergen som bör undvikas. En vanlig metod är pricktest som utförs genom att man droppar allergiframkallande ämnen på armens undersida och därefter för in ämnet i huden genom att trycka genom droppen med en trubbig nål. Om området blir rött och svullet innebär det att man fått en allergisk reaktion mot ämnet (1). Detta är en bra metod då det ger ett snabbt resultat och är tydligt även för patienten (4).

## Omega-3 och omega-6

Omega-3 (alfa-linolsyra) och omega-6 (linolsyra) är två olika huvudgrupper av fettsyror. Av alfa-linolsyra bildas eikosapentaensyra (EPA), dokosapentaensyra (DPA) och dokosahexaensyra (DHA) medan linolsyra bildar arakidonsyra (AA). Båda omega-3 och omega-6 använder samma omvandlingssystem för att bilda EPA, DPA, DHA och AA och konkurrerar därför med varandra. Bland annat EPA och AA är grundsubstanser för bildningen av de hormonliknande ämnena eikosanoider. Dessa är biologiskt mycket aktiva, framför allt om de bildas från arakidonsyra, och har förknippats med att vara en möjlig faktor för inflammatoriska tillstånd (7).

När man äter en kost rik på omega-6 ger det ett övertag av arakidonsyra i kroppen. Detta ger i sin tur en ökad bildning av eikosanoiderna som vidare verkar proinflammatoriskt. Är kosten istället rik på fettsyror av typen omega-3 konkurrerar dessa ut arakidonsyran och reducerar den proinflammatoriska processen, de verkar alltså antiinflammatoriskt (8, 9). Den proinflammatoriska effekten som omega-6 har påverkar immunförsvaret negativt vilket eventuellt kan resultera i en förhöjd prevalens av allergisk sjukdom (2, 3). Redan när barnet finns i mammas mage kan det få anlag att utveckla allergi genom inverkan från moderns kost. En förändring i fettsyresammansättningen i moderns kost visar sig också i

navelsträngsblodet under graviditeten och bröstmjölken under amningen, på så sätt förs denna sammansättning över till barnet (10).

Förhållandet mellan omega-6 och omega-3 har de senaste årtiondena förändrats. I västerländska länder äter man idag 15-20 gånger mer omega-6 i förhållande till omega-3 vilket har visat sig genom en förändring med samma kvot i modersmjölksammansättningen (10). I observationsstudier har man iakttagit en minskning av allergisk risk hos barnet när mamman under graviditeten ätit en kost rik på fet fisk och barnet sedan innefattat fisk i sin kost det första levnadsåret (11, 12). Detta indikerar att ett tillräckligt intag av omega-3 hos modern under graviditeten kan verka fördelaktigt för barnet gällande allergisk sjukdom.

### **Problemformulering**

Allergi är idag ett stort folkhälsoproblem, och en av våra vanligaste kroniska sjukdomar (13). Finns det sätt att förhindra uppkomsten av allergier skulle det ses som mycket fördelaktigt, både för samhället och den enskilda individen. Kopplingen mellan tillskott av omega-3 under graviditeten och allergiutvecklingen hos barnet är därför relevant att undersöka. Tidigare har sammanställningar i ämnet gjorts men då det tillkommit ny forskning är detta en uppdatering. Den nya forskningen kan bidra till andra resultat som påverkar den evidens som finns idag. En viktig fråga är också om detta skulle kunna vara av betydelse i folkhälsosyfte, det vill säga om omega-3 är något man skulle kunna rekommendera till gravida kvinnor vars barn har ärftlighet för allergi.

### **Syfte**

Syftet var att genom en granskning av det vetenskapliga underlaget ta reda på om supplement av omega-3 till mamman under graviditet, eller graviditet och amning, kan visa sig fördelaktigt med avseende på allergi hos barn med ärftlighet att drabbas.

### **Frågeställningar**

- Kan supplementering av omega-3 till mamman under graviditet, eller graviditet och amning, minska risken för allergi hos barn med ärftlighet att drabbas?
- Om effekt finns av omega-3, hur länge håller den i sig?
- Kan man även få lindrigare symtom av allergi genom supplementering av omega-3?
- Har mängden av omega-3 någon betydelse?

## Metod

---

En systematisk litteratursökning av vetenskapliga originalartiklar gjordes i databaserna PubMed, Cochrane och Scopus, med inklusionskriterier och effektmått som följer:

### Inklusionskriterier

Randomiserade, kontrollerade humanstudier, skrivna på svenska eller engelska. Omega 3 skulle vara i form av supplement och tillskotten ha getts till mamman under graviditeten *eller* graviditeten och amningen.

### Effektmått

Effektmåtten som valdes var eksem samt allergi påvisat genom pricktest. Dessa valdes då det finns många olika sorters allergier och sätt att mäta det, och det blir svårt att få med alla typer i en så pass liten litteraturgranskning. Då pricktest dessutom en är vanlig metod och en bra indikator för allergi valdes detta som effektmått.

### Datainsamlingsmetod

Databaser inom området användes för att hitta relevanta artiklar som behandlade ämnet. Litteratursökning utfördes enligt Tabell 1.

**Tabell 1. Beskrivning av datainsamling**

Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar
PubMed	16-02-12	omega 3 allergy	RCT	58	
PubMed	16-02-12	omega 3 supplement pregnancy allergy		20	4
PubMed	16-02-12	omega 3 supplement pregnancy allergy	RCT	12	4 *
Scopus	17-02-12	omega 3 supplement pregnancy allergy		25	4 *
PubMed	17-02-12	omega 3 pregnancy infant atopic		17	2 *
Cochrane	17-02-12	omega 3 pregnancy atopic		4	2 *
PubMed	23-02-12	LCPUFA pregnancy allergy		6	1
Totalt antal valda artiklar					5

\*= dubletter



## Databearbetning

Efter första sökningen, som gav 58 träffar, utökades sökorden efter en granskning av titlarna då de flesta artiklarna inte föll inom inklusionskriterierna. Efter att de 20 sammanfattningarna från den andra sökningen lästs igenom noggrant diskuterades resultatet av sökningen. Nya sökord valdes för att se om det kunde ge andra resultat och RCT inkluderades som avgränsning. Vid varje ny sökning lästes alla sammanfattningar igenom. De studier som ansågs intressanta skumlästes för att avgöra relevansen. Utfallet blev fem artiklar. Efter att ha läst igenom de fem artiklarna uteslöts en artikel då den inte uppfyllde kraven för de effektmått som valts som inklusionskriterier. Fyra artiklar återstod att granska mer noggrant varav två baserades på samma RCT-studie. Samtliga lästes igenom och diskuterades del för del för att vidare kvalitetsgranskas.

## Granskning av relevans och kvalitet

De tre studierna kvalitetsgranskades var för sig enligt SBU:s *Granskningsmall för randomiserade kontrollerade prövningar* (se Bilaga 1) och varje studie gavs ett omdöme baserat på kvalitén. Bland annat bedömdes studiepopulation, blindning, bortfall, effektmått och resultat. Ett sammanfattade evidensformulär fylldes därefter i för varje effektmått för att kunna sammanställa evidensstyrkan av alla studier tillsammans (se Bilaga 2). Vad som bedömdes var överensstämmelsen mellan studierna, studiedesignen, populationen och underlagets validitet. Studiernas effektmått bedömdes enligt evidensgraderna nedan:

Hög ++++

Måttlig +++

Låg ++

Mycket låg +

## Resultat

---

### Beskrivning av studiernas resultat

Studiernas resultat finns sammanfattade i tabell 2.

#### **Dunstan et al, 2003** (14)

De 98 kvinnorna, som alla var bokade för förlossning i västra Australien, mellan januari 1999 och september 2001, rekryterades då deras kommande barn ansågs ha förhöjd risk att utveckla allergi. Det primära syftet med studien var att undersöka kopplingen mellan omega-3 till mamman under graviditeten och fettsyrestatus i fostret. Sekundärt följde man upp barnen under ett år för att undersöka uppkomsten av allergiska symtom. Grupperna blockrandomiserades efter antal tidigare graviditeter (förstföderskor eller inte), graviditets-BMI, ålder och allergi hos modern (allergisk rinit eller astma). Det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna.

Deltagarna i studien blev tilldelade kapslar med olika typer olja beroende på vilken grupp de tillhörde. Interventionsgruppen fick kapslar med fiskolja och kontrollgruppen kapslar med olivolja. Kapslarna kunde inte skiljas från varandra. Deltagarna, forskarna och barnläkaren var blindade under hela studien. Åtta kvinnor valde att avsluta studien på grund av illamående relaterat till kapslarna (sju av dessa var i interventionsgruppen) och senare föll ytterligare sju stycken av barnen bort på grund av för tidig födsel eller sjukdom. Barnen följdes upp efter ett år och undersöktes alla av samma barnläkare. Studien visade att det var vanligare med eksem

i interventionsgruppen, men det var inte signifikant. Man visade också att svårighetsgraden av eksem var högre i kontrollgruppen, vilket var signifikant. Studien visade tendenser på att risken för äggallergi var tre gånger lägre i interventionsgruppen, men detta var inte signifikant.

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög (-) då studien var dubbelblindad, man använde samma bedömare för de kliniska effektmåtten och rapporterade resultat och biverkningar tydligt. Det som drog ned studiens kvalitet var måttligt bortfall, oklart om utvärderare av resultat var blindad, avsaknad av ”Intention to treat”-analys samt otydligheter kring varför vissa valdes bort innan randomiseringen.

### **Furuhjelm et al, 2009 (5)**

Det rekryterades 145 kvinnor till studien genom annonsering i lokala tidningar eller genom förlossningsmottagningar under två års tid, 2003 till 2005, i Sverige. I de familjer som rekryterades skulle minst en förälder eller ett äldre syskon ha eller ha haft allergiska symtom. Bortfall konstaterades under tiden på grund av orsaker som oförmåga att svälja kapslar, illamående, magsmärtor, glömt att ta kapslar och icke nämnda anledningar. Slutligen följdes 117 barn upp. Syftet med studien var att ta reda på om omega-3-supplementering till mamman under graviditet och amning har någon påverkan på risken att barnet får allergiska symtom eller allergisk sjukdom under första levnadsåret. Detta undersöktes genom SPT och SCORAD.

Mödrarna tilldelades slumpmässigt omega-3-kapslar eller placebo-kapsla innehållandes sojaolja. De olika kapslarna kunde inte skiljas från varandra. Kvinnorna blockrandomiserades och det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Deltagare, inblandade sköterskor, barnläkare, och de som utförde laboratorieanalyser var blindade under studiens gång samt under uppföljningen. Efter att en utvärdering av kvinnornas kost utförts av en dietist framgick det att de genom kapslarna skulle få i sig åtta till tio gånger mer omega-3 än de vanligtvis fick genom matintaget. Under det första levnadsåret var födoämnesallergi signifikant mindre förekommande hos interventionsgruppen. Upp till ett år var förekomsten av positivt SPT för ägg och IgE-medierat eksem (klinisk diagnos av eksem och positiv SPT/ IgE för ägg, mjölk och/ eller vete) signifikant tre till fyra gånger lägre i omega-3-gruppen än i placebogrupperna.

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög då studien var dubbelblindad, resultat och biverkningar var noggrant rapporterade samt att det tydligt gick att följa deltagarnas väg genom studien. Det som drog ned studiens kvalitet var oklarheter kring hur många och varför vissa exkluderats innan randomiseringen, måttligt stort bortfall samt att man inte använt sig av ”Intention to treat”-analys.

### **Furuhjelm et al, 2010 (15)**

Uppföljningsartikeln som följer barnen upp till två års ålder visar resultat i samma linje. Den kumulativa incidensen av allergi upp till två år, påvisat genom pricktest, var lägre i interventionsgruppen. Pricktest på ägg eller någon positiv reaktion av pricktest var även signifikant. IgE-medierat eksem var signifikant mindre frekvent i interventionsgruppen. Överlag hade 32% av barnen i omega-3-gruppen och 50 % av barnen i kontrollgruppen efter två år någon form av allergiskt symtom oavsett känslighetsgrad.

### **Palmer et al, 2012 (6)**

Det rekryterades 706 deltagare till studien genom att man tillfrågade gravida kvinnor som deltog i en annan studie, DOMInO trial (16), om de ville delta i en uppföljningsstudie om allergi. Syftet var att se om det fanns ett samband mellan ett intag av omega-3 under

graviditeten och en minskad förekomst av allergi hos barnet. Kvinnorna som valde att delta tilldelades ett nummer genom en datastyrd telefonrandomisering som delade in dem i antingen interventions- eller kontrollgruppen. Alla kvinnor som deltog i studien var ifrån Adelaide, Australien. Grupperna blockrandomiserades efter förlossningscenter och antal tidigare graviditeter (förstföderskor eller inte). Interventionsgruppen blev tilldelad kapslar med fiskolja medan kontrollgruppen fick kapslar med vegetabilisk olja (lika delar palm-, raps- och solrosolja). Alla kapslar var identiska gällande storlek, form och färg och både kvinnorna och forskarna var blindade under studiens gång. Sex av kvinnorna valde att inte ta några kapslar alls, men dessa har ändå varit medräknade i resultatet då man gjort en "Intention to treat" analys.

Efter ett år gjordes en uppföljning av barnen för att titta på utvecklingen av allergi. Det primära utfallsmåttet var diagnostisering av IgE-medierad allergi (eksem eller födoämnesallergi med sensibilisering.) Av 706 barn kom 681 till sitt uppföljningsbesök hos barnläkaren och 666 barn utförde man pricktest på. Studien visade ingen skillnad i antalet barn diagnostiserade med IgE-medierad allergi mellan de olika grupperna. Däremot kunde man se att andelen barn med atopiskt eksem var lägre i interventionsgruppen än kontrollgruppen. Andelen barn med icke IgE-medierad allergi skiljde sig inte heller mellan grupperna, men man såg att fler barn var sensibiliserade mot ägg i kontrollgruppen än i interventionsgruppen.

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög (+) då studien var dubbelblindad, det var ett litet bortfall och man använde "intention to treat"-analys. Det som drog ned studiens kvalitet var oklarheter kring varför vissa valdes bort innan randomiseringen, om de som utvärderade resultat var blindade eller ej samt om det var samma personer som utvärderade de kliniska effektmåtten.

**Tabell 2. Beskrivning av studier**

Författare, år	Studiedesign	Uppföljning	Studie-population	Bortfall (n och %)	Intervention
Dunstan et al, 2003	RCT, dubbelblind	12 mån	98 gravida kvinnor med diagnostiserad allergi.	15 15 %	Supplementering av fiskolja innehållandes 3.7 g omega-3 (I) eller olivolja (K) under graviditeten. Duration vecka 20 till födseln.
Furuhjelm et al, 2009	RCT, dubbelblind	12 mån	145 gravida kvinnor. Kvinnan, partnern eller äldre syskon i familjen hade allergiska symptom.	28 19 %	Supplementering av fiskolja innehållandes 2.7 g omega-3 (I) eller sojaolja (K) under graviditeten och amningen. Duration 30.7 veckor (medelvärde) med start vecka 25.
Furuhjelm et al, 2010		24 mån (12 mån uppföljning av studien ovan)			
Palmer et al, 2012	RCT, dubbelblind	12 mån	706 gravida kvinnor. Kvinnan, partnern eller äldre syskon i familjen hade allergiska symptom.	25 3.5 %	Supplementering av fiskolja innehållandes 900 mg omega-3 (I) eller en blandning av lika delar palm-, raps- och solrosolja (K) under graviditeten. Duration vecka 21 till födseln.

forts. Tabell 2

Författare, år	Eksem(atopiskt eller IgE-medierat)	Allergi påvisat genom pricktest(SPT)	Compliance/ följsamhet	Övrigt	Studie-kvalitet
Dunstan et al, 2003	Atopiskt eksem: OR: 1.88, KI: 0.77 – 4.65 P-värde: 0.167 Svårighetsgrad: OR: 0.09, KI: 0.01 - 0.95 P-värde: 0.045	SPT ägg: OR: 0.34, KI: 0.11 – 1.02 P-värde: 0.055	Mättes genom nivåer av fettsyror i barnens blodkroppar. Signifikant högre nivåer av n-3 (17.75% ± 1.85%) i I jämfört med K (13.69% ± 1.22%) P-värde: < 0.001		Medelhög (-)
Furuhjelm et al, 2009	IgE-medierat eksem: OR: 0.27, KI: 0.08- 0.86 P-värde: <0.05	SPT ägg: OR: 0.33, KI: 0.12- 0.9 P-värde: <0.05 SPT(ägg, mjölk och/ eller vete) OR: 0.39, KI: 0.16- 0.98 P-värde: <0.05	Mättes genom nivåer av fettsyror hos modern en vecka efter födsel. Högre nivåer n-3 i I, jämfört med K. P-värde: <0.001	Otillfredsställande blindning p.g.a. fisksmak från kapslarna	Medelhög
Furuhjelm et al, 2010	IgE-medierat eksem: OR: 0.33; KI: 0.11- 0.97 P-värde: 0.04	SPT ägg: OR: 0.37, KI: 0.14- 0.98 P-värde: 0.045 SPT(ägg, mjölk och/ eller vete): OR: 0.35, KI: 0.14- 0.87 P-värde: 0.02			
Palmer et al, 2012	IgE-medierat eksem: RR: 0.68, KI: 0.43- 1.05 P-värde: 0.08 Atopiskt eksem RR: 0.61, KI: 0.38 – 0.98 P-värde: 0.04	SPT födoämnen: RR: 0.94, KI: 0.40 – 0.22 P-värde: 0.88 SPT ägg: RR: 0.61, KI: 0.40 – 0.91 P-värde: 0.02	Mättes genom nivåer av fettsyror i navelsträngsblodet. Signifikant högre nivåer av n-3 i I (median 8.8%) jämfört med K (median 7.2%) P-värde: < 0.001		Medelhög (+)

**Tabell 3. Evidenssummering**

Bedömningspunkter	Effektmått	
	Eksem (atopiskt eller IgE-medierat)	Allergi påvisat genom pricktest
Antal studier	3	3
Studiedesign- Intern validitet	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar
Överensstämmelse	Viss heterogenitet	Viss heterogenitet
Studiepopulation- Extern validitet	Viss osäkerhet	Viss osäkerhet
Oprecisa data	Inga problem	Inga problem
Osäkert underlag	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)

### Evidenssummering

Resultat av evidensgraderingen finns redovisat i tabell 3. Det fanns måttlig evidens för att omega-3 supplementering under graviditet eller graviditet och amning kan minska risken för eksem hos barnet (+++). Det fanns även måttlig evidens för att omega-3 supplementering under graviditet eller graviditet och amning kan minska risken för allergi påvisat genom pricktest (+++). Denna bedömning baseras på att det fanns vissa begränsningar gällande studiedesignen, studiepopulationen och överensstämmelsen. Resultatet innebär att den skattade effekten troligtvis ligger nära den sanna effekten, men det finns ändå en möjlighet att det förekommer en väsentlig skillnad. Det är därför troligt att framtida forskning kommer att påverka vår skattning av effekten och dess storlek.

### Diskussion

---

Det finns måttlig evidens för att omega-3 under graviditet/graviditet och amning kan förebygga uppkomsten av äggallergi och eksem hos barn som har ärftlighet att drabbas. Att evidensen är måttlig innebär att man skulle kunna förlita sig på att omega-3 har en effekt men det är viktigt att ha i åtanke att det finns en risk för att effekten kan vara en tillfällighet. För att få en mer säker grund är flera, stora studier önskvärda. De olika studiernas resultat pekar i samma riktning även om de skiljer sig åt något. Alla tre studier ser en minskning av äggallergi eller en minskad sensibilisering mot ägg i interventionsgrupperna vilket tyder på att supplementering av omega-3 har en viss påverkan även om det inte var signifikant i en av studierna (10). När det gäller eksem såg man en minskning i interventionsgruppen i studierna av Furuholm et al och Palmer et al (5, 6). I studien av Dunstan et al var det istället vanligare med eksem i interventionsgruppen, men detta var inte signifikant (14). Dunstan et al har dock

resultat som pekar på att eksemen blev lindrigare i interventionsgruppen vilket däremot var signifikant (14) och relateras till vår frågeställning angående om omega-3 tillskotten kan bidra till en lindrigare form av allergi. I uppföljningsartiklen av Furuholm et al framgår att frekvensen av allergi var lägre och att graden inte var lika allvarlig i interventionsgruppen vid två års ålder (15). Det tyder på att effekten kan hålla i sig, men då dessa resultat endast baseras på en studie är det inte tillräckligt med evidens för att dra slutsatser från detta. Studier som följer upp barnen under en längre period hade varit önskvärt, men de existerar inte i dagsläget gällande supplementering och de effektmått som valts.

### **Studiernas skillnader**

Anledningar till att studierna gett något skilda resultat kan bero på flera faktorer. Kapslarna som distribuerats har i varje studie varit av samma storlek och haft samma utseende både i kontroll- som interventionsgrupperna. Dock har innehållet i placebokapslarna varit olika typer av oljor i de tre studierna vilket eventuellt skulle kunna påverka de olika grupperna då oljorna innehåller olika mängder omega-3 och omega-6. I Dunstan et al har man använt olivolja som placebo, vilket innehåller relativt små mängder omega-6 men ändå mycket i förhållande till omega-3 (14). I de andra studierna har man använt sojaolja eller en blandning av vegetabiliska oljor vilka innehåller stora mängder omega-6 men där förhållandet mellan omega-6 och omega-3 är mindre (5, 6). Det är svårt dra några slutsatser kring hur det skulle påverka då man inte vet om det är själva förhållandet mellan fettsyror eller mängden som har störst påverkan på kroppens lipidstatus.

I studierna har interventionerna varit olika långa, de har påbörjats vid olika tillfällen och populationen har varit av olika storlek. I Dunstan et al (14) påbörjades interventionen redan i 20:e veckan kan ge andra resultat än Palmer et al (6) som startade upp sin intervention en vecka senare. Furuholm et al startade inte upp studien förrän i beräknad graviditetsveckan 25 vilket kan påverka genom att barnet då är i en annan utvecklingsfas än när de andra startar sina studier. Den stora skillnaden mellan Furuholm et al och de två andra studierna är att Furuholm et al fortsätter med supplementering under en period av amningen (5).

Mängden omega-3 som getts till interventionsgruppen är olika i alla tre studierna. I Palmer et al har intaget varit relativt litet (6) jämfört med de andra två studierna (5, 14). Palmer et al hade en fjärdedel så mycket som Dunstan et al vilket är en väsentlig skillnad. Palmer et al var de som såg minst effekt av supplementeringen och de var också de som använde lägst dos omega-3 (6). Detta relateras till vår frågeställning om mängden av omega-3 har någon betydelse, och det verkar tyda på att den större mängden omega-3 har haft större effekt.

### **Studiernas begränsningar och styrkor**

Alla studier är dubbelblinda randomiserade, kontrollerade studier men har vissa begränsningar och anses enligt vår granskning därför ha medelhög studiekvalitet, med vissa skillnader i styrka (+ resp.-). Dunstan et al hade allergiska symptom som sekundärt effektmått, och anser därför själva att det blir svårt att dra en slutsats av detta då en större grupp hade egentligen hade behövts. De har dessutom haft ett ganska stort bortfall av studiedeltagare (14). Furuholm et al har även de haft ett ganska stort bortfall och blindningen var inte helt tillfredställande då en del av kvinnorna som tog kapslarna med fiskolja kände smak av fisk (5, 15). Palmer et al hade en stor studiepopulation och ett litet bortfall, men det finns en del saker som inte är tydliga i deras metoddel (6). Det är en nackdel att man använt sig av "Intention to treat"-analys endast i en av studierna då man i de andra studierna haft relativt stort bortfall, vilket främst varit relaterat till interventionen. Dock redogör man för bortfallet och dess orsaker.

Att omega-3 till gravida kvinnor kan ha sina fördelar när det gäller uppkomsten av allergi finns det måttliga bevis för. Då vissa kvinnor mått illa och känt smak av fisk av kapslarna finns det en risk att de inte tas som planerat, det handlar om att ta nio kapslar för att komma upp i en av de större doserna som använts i Furuholm et al (5). I studien säger man att mängden omega-3 de ger via supplement motsvarar ca 100 g lax/dag. Ett alternativ till supplementering via kapslar kan alltså vara att varje dag äta 100 g lax eller annan fet fisk. Syftet med supplementeringen är inte att man skall kunna rekommendera supplement av omega-3 utan är ett sätt att blinda studien. Det relevanta är om omega-3 i sig skulle kunna förändra situationen när det gäller uppkomsten av allergi. Att det äts mindre omega-3 till fördel för omega-6 i stora delar av världen skulle snarare kunna åtgärdas genom förändrade kostvanor än att sätta in supplement. Det är inte helt orimligt att äta till exempel 100 g lax eller annan fet fisk för att få i sig tillräckligt omega-3 under en graviditet.

### **Översiktens begränsningar och styrkor**

Vi valde att granska studier med bara graviditet eller graviditet *och* amning vilket gör det svårare att dra en gemensam slutsats av alla studier. Samtidigt var det inte aktuellt att utesluta studien med amning då den för övrigt var en välgjord RCT-studie och det inte fanns många andra studier inom detta område. Eftersom studierna även sett olika ut när det gäller andra faktorer, som typ av placebo och mängd omega-3, påverkas möjligheten att jämföra studierna samt dra tydliga gemensamma slutsatser från alla. En styrka med översikten är att alla studier är från olika forskningsgrupper, har en relativt stor studiepopulation och använt omega-3 i form av marina oljor som intervention.

### **Slutsats**

Som det ser ut i dagsläget finns det måttlig evidens för att omega-3 under graviditet/graviditet och amning kan förebygga uppkomsten av äggallergi och eksem hos barn med ärftlighet att drabbas. Det är därför relevant att rekommendera ett ökat intag i förebyggande syfte gällande eksem och äggallergi till kvinnor vars kommande barn har ärftlighet för allergi. En exakt mängd omega-3 att rekommendera är dock inte fastställd. Det är av stort intresse att fler studier utförs inom området, dels för att fastställa en mängd och dels för att se hur länge den skyddande effekten består.



## Referenslista

---

1. Hammarström A. Allergi. [www.vardguiden.se](http://www.vardguiden.se); [2012-01-10; cited 2012-04-19]; Available from: <http://www.vardguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Omraden/Sjukdomar-och-besvar/Allergi/>.
2. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J*. 1997 Jan;10(1):6-12.
3. Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 Mar;7(2):123-9.
4. Läkemedelsboken. 2009/2010. Stockholm: Apoteket AB; 2009.
5. Furuholm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Bottcher MF, Falth-Magnusson K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr*. 2009 Sep;98(9):1461-7.
6. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e184.
7. DietistXP. [www.kostdata.se](http://www.kostdata.se); Kost & Näringsdata; 2008.
8. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions. *British Journal of Nutrition*. 2002;87(SUPPL. 1):S31-S48.
9. Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants. *J Nutr*. 2008 Sep;138(9):1807S-12S.
10. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003 Apr;33(4):442-8.
11. Alm B, Aberg N, Erdes L, Mollborg P, Pettersson R, Norvenius SG, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child*. 2009 Jan;94(1):11-5.
12. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):1009-15.
13. Karolinska Universitetssjukhuset. Allergi och intolerans. [cited 2012-04-26]; Available from: <http://www.karolinska.se/Verksamheternas/Sjukdomar-tillstand-besvar/Folkhalsa/Allergi/>.
14. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;112(6):1178-84.
15. Furuholm C, Warstedt K, Fageras M, Falth-Magnusson K, Larsson J, Fredriksson M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Aug;22(5):505-14.
16. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Oct 20;304(15):1675-83.

## BILAGA 1

# Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Författare, år alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Total bedömning av studiekvalitet:

Hög

Medelhög

Låg

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
<b>1. Studiepopulation</b>				
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"/>
<b>2. Tilldelning av åtgärd/intervention/behandling</b>				
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"/>
<b>3. Gruppernas jämförbarhet</b>				
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"/>
<b>4. Blindning (maskering) <sup>3</sup></b>				
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"/>
<b>5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) <sup>4</sup></b>				
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"/>

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
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"/>
<b>6. Följsamhet ("compliance, adherence, concordance")<sup>5</sup></b>				
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"/>
<b>7. Rapportering av effektmått och biverkningar</b>				
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"/>
<b>8. Resultat och precision</b>				
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"/>
<b>9. Bindningar och jäv</b>				
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>				
Hög <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/>				

## Kommentarer till granskningsmallen för RCT

1. Risk för att randomiseringen blir förutsägbar för prövare eller deltagare kan t ex finnas vid blockrandomisering. 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 hypotes-genererande 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 95 procents 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. "Power"-beräkningar 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



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien  
Institutionen för medicin  
Avdelningen för klinisk näringslära  
Dietistprogrammet, 2012/AW

### 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



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



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien  
Institutionen för medicin  
Avdelningen för klinisk näringslära  
Dietistprogrammet, 2012/AW

<p><b>Osäkert 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-ingen-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>	