

# **Effekt av *Lactobacillus plantarum* 299v på symtomlindring hos patienter med IBS**

**- En systematisk översiktsartikel**

**Madeléne Ingesson & Amanda Wellander**

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Heléne Bertéus Forslund

Examinator: Frode Slinde

2016-05-25

Sahlgrenska akademien



## Sammanfattning

Titel:	Effekt av <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v på symtomlindring hos patienter med IBS – En systematisk översiktsartikel
Författare:	Madeléne Ingesson & Amanda Wellander
Handledare:	Heléne Bertéus Forslund
Examinator:	Frode Slinde
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2016-05-25

---

**Bakgrund:** I Sverige är prevalensen av IBS cirka 13,5 procent. Probiotika har visats kunna ge symtomlindring, och studier har demonstrerat förekomst rubbningar i tarmfloran hos patienter med IBS. Ute på marknaden finns flera produkter innehållande probiotikastammen *Lactobacillus plantarum* 299v vilken har visats kunna etablera sig i människans mag-tarmkanal.

**Syfte:** Att undersöka det vetenskapliga underlaget för att probiotikasupplementering av *Lactobacillus plantarum* 299v kan ge symtomlindring hos patienter med IBS.

**Sökväg:** Databaserna PubMed, Cochrane, Scopus samt snowballing användes. Sökord som användes i olika kombinationer var exempelvis Irritable bowel syndrome, IBS, Probiotics, *Lactobacillus plantarum* 299v samt LP299v.

**Urvalskriterier:** Inklusionskriterierna utgjordes av RCT-humanstudier på patienter över 19 år med IBS-diagnos samt artiklar skrivna på engelska eller svenska. Exklusionskriterierna bestod av patienter med andra gastrointestinala sjukdomar och en interventionstid under fyra veckor. Även studier som ej undersökt *Lactobacillus plantarum* 299v separat exkluderas.

**Datainsamling och analys:** Litteratursökningarna genomfördes mellan 2016-03-14 och 2016-03-17. Fyra artiklar erhöles via sökning i databaserna, och ytterligare en artikel upptäcktes genom snowballing. Kvalitetsgranskning av artiklarna skedde både separat och gemensamt författarna emellan med hjälp av SBU:s ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”. En av de granskade studiernas studiekvalitet bedömdes som låg, varför den exkluderades. Det vetenskapliga underlaget för de valda effektmåten buksmärta, avföringsfrekvens samt uppblåsthet evidensgraderades enligt Göteborgs universitets mall ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”.

**Resultat:** Signifikant förbättring gällande buksmärta sågs i två av fyra studier. Evidensstyrkan graderades som måttlig (+++). Angående avföringsfrekvens sågs en signifikant förbättring i en av tre studier och evidensstyrkan bedömdes till låg (++) . Gällande uppblåsthet visade tre av fyra studier en signifikant förbättring och evidensstyrkan graderades som måttlig (+++).

**Slutsats:** Det finns måttlig evidensstyrka för att *Lactobacillus plantarum* 299v ger minskad buksmärta och uppblåsthet samt låg evidens för förbättrad avföringsfrekvens hos patienter med IBS.

**Keywords:** IBS, Irritable Bowel Syndrome, Probiotics, *Lactobacillus plantarum* 299v, LP299v

## Abstract

Title: Effect of Lactobacillus plantarum 299v on symptom relief in patients with IBS – A systematic review

Author: Madelène Ingesson & Amanda Wellander

Supervisor: Heléne Bertéus Forslund

Examiner: Frode Slinde

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp

Date: May 25, 2016

---

*Background:* In Sweden the prevalence of IBS is about 13,5 percent. Probiotics have been shown to provide symptom relief, and studies have demonstrated that some patients with IBS have an alternated gut flora. On the market there are several products containing the probiotic strain Lactobacillus plantarum 299v, which is able to establish in the human gastrointestinal tract.

*Objective:* To examine the scientific basis if probiotic supplementation with Lactobacillus plantarum 299v can provide symptom relief in patients with IBS.

*Search strategy:* The databases PubMed, Cochrane, Scopus and snowballing were used.

Keywords used in various combinations were, for example, Irritable bowel syndrome, IBS, Probiotics, Lactobacillus plantarum 299v and LP299v.

*Selection criteria:* Inclusion criteria consisted of RCT-human studies in patients aged over 19 with IBS diagnosis and articles written in English or Swedish. Exclusion criteria were patients with other gastrointestinal diseases and an intervention period less than four weeks. Studies not investigating Lactobacillus plantarum 299v separately were also excluded.

*Data collection and analysis:* Literature searches were conducted between March 14, 2016 and March 17, 2016. When searching the databases, four articles were obtained, and another article was discovered by snowballing. The authors controlled the quality of the articles both separate and together using the SBU "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". One of the articles reviewed were excluded due to low study quality. The scientific basis for the chosen outcome measures abdominal pain, stool frequency and bloating was graded according to the University of Gothenburg template "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

*Main results:* Significant improvement regarding abdominal pain was seen in two of four studies. The strength of evidence was graded as moderate (+++). Regarding stool frequency, a significant improvement was seen in one of three studies and the grade of evidence was considered as low (++) . Concerning bloating three of four studies showed a significant improvement and the grade of evidence was rated as moderate (+++).

*Conclusions:* There is moderate evidence that Lactobacillus plantarum 299v reduces abdominal pain and bloating, and low evidence for improved stool frequency in patients with IBS.

*Keywords:* IBS, Irritable Bowel Syndrome, Probiotics, Lactobacillus plantarum 299v, LP299

## Förkortningar

CFU	Colony-forming units
FODMAP	Kost låg på fermenterbara kolhydrater (fermenterbara oligo-, di- och monosackarider samt polyoler)
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and Evaluation
IBS	Irritable bowel syndrom
LP299v	Lactobacillus plantarum 299v, probiotikastam
MeSH	Medical subject headings
RCT	Randomized controlled trial (randomiserad kontrollerad studie)
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utredning
VAS	Visual analogue scale

## Ordlista

Booleska operatorer	Sammanfogar element i sökningar
Fermentering	Jäsningsprocess
Funktionell sjukdom	Sjukdom utan påvisbar strukturell förändring i något organ eller organsystem
In vitro	Experiment eller iakttagelse i konstgjord miljö
Prebiotika	Kostfiber, matar tarmfloran
Probiotika	Hälsobringande mikroorganismer
Snowballing	Få ytterligare referenser genom läsning av tidigare litteratur
Wash-out	Period utan testprodukt för att likställa förutsättningar

## Innehåll

1. Introduktion.....	6
1.1 Bakgrund.....	6
1.1.1 Vad är IBS.....	6
1.1.2 Prevalens.....	6
1.1.3 Etiologi och symtom.....	6
1.1.4 Diagnostisering.....	6
1.1.5 Omhändertagande och behandling.....	7
1.1.6 Bedömning och utvärdering av symtom och behandling.....	7
1.1.7 Tarmflora.....	7
1.1.8 Probiotika vid IBS.....	7
1.1.9 Lactobacillus plantarum 299v.....	8
1.2 Problemformulering.....	8
1.3 Syfte.....	8
1.4 Frågeställning.....	8
2. Metod.....	9
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier.....	9
2.2 Datainsamlingsmetod.....	9
2.3 Databearbetning.....	11
2.4 Granskning av relevans och kvalitet.....	11
3. Resultat.....	12
3.1 Enskilda studiers kvalitet.....	12
3.1.1 Nobaek et al., Sverige, 2000 <sup>(17)</sup> .....	12
3.1.2 Niedzielin et al., Polen, 2001. <sup>(18)</sup> .....	13
3.1.3 Sen et al., Storbritannien, 2002. <sup>(21)</sup> .....	13
3.1.4 Ducrotté et al., Indien, 2012. <sup>(19)</sup> .....	14
3.1.5 Stevenson et al., Sydafrika, 2014 <sup>(20)</sup> .....	15
3.2 Evidensgradering.....	17
4. Diskussion.....	19
4.1 Metoddiskussion.....	19
4.2 Resultatdiskussion.....	19
4.2.1 Studiepopulation.....	19
4.2.2 Studiemetoder och design.....	20
4.2.3 Brister, svårigheter och hållbar utveckling.....	21
4.3 Slutsats.....	22
Referenslista.....	23
Bilaga 1: Jämförelse av olika diagnoskriterier.....	1
Bilaga 2: Frågeformulär med frågor för VAS-skalor.....	1

# 1. Introduktion

## 1.1 Bakgrund

### 1.1.1 Vad är IBS

IBS är en funktionell tarmsjukdom som kan yttras på flera olika sätt <sup>(1)</sup>. Sjukdomen IBS, där namnet står för engelskans "irritable bowel syndrome", definieras som "abdominal pain or discomfort that occurs in association with altered bowel habits over at least three months" <sup>(2)s.2)</sup>. IBS karakteriseras av obehag eller smärta i buktrakten vilken är associerad med ändringar i avförings- eller tarmvanor <sup>(3)</sup>. IBS delas in i de fyra undergrupperna IBS-C (IBS med förstoppning), IBS-D (IBS med diarré), IBS-M (IBS med en kombination av diarré och förstoppning) och icke-kategoriserad IBS (som inte når kriterierna för varken IBS-C eller IBS-M). Det är vanligt att patienter växlar mellan dessa undergrupper <sup>(1)</sup>.

### 1.1.2 Prevalens

IBS är en kronisk sjukdom som drabbar närmare elva procent av alla människor och kan uppkomma när som helst under livet. 14 procent av alla kvinnor och nästan nio procent av männen i världen beräknas ha IBS. Hos kvinnor är prevalensen av IBS 67 procent högre än hos män. IBS kan drabba individer i alla åldrar <sup>(4)</sup> och av de som söker hjälp för sina magbesvär hos en allmänläkare har närmare hälften IBS <sup>(5)</sup>. Globalt ser förekomsten inte likadan ut. I den europeiska och nordamerikanska befolkningen är prevalensen av IBS ungefär tio till 15 procent och i Sverige ligger den runt 13,5 procent <sup>(1)</sup>. Många har symtom liknande de för IBS utan att uppsöka sjukvård vilket gör det svårt att veta säkert hur många över världen som är drabbade. Mörkertalet kan även vara stort beroende på att samhällsstrukturer ser olika ut, och att sjukvården fungerar på olika sätt. I samhällen med hög stress eller låg livskvalitet, där patienterna ser en fördel med att få en diagnos eller där det finns lättillgänglig vård rapporteras högre incidens <sup>(4)</sup>.

### 1.1.3 Etiologi och symtom

Det är inte klarlagt exakt vad som är grundorsaken till IBS, men troligtvis har många olika faktorer betydelse, såsom överkänslighet i tarmen, lågradig inflammation i tarmslemhinnan, rubbad motilitet i kolon eller tidigare gastrointestinal infektion. Faktorer som stress, oro och en hektisk livsstil påverkar symtomen negativt, och kan öka svårighetsgraden av sjukdomen <sup>(6)</sup>. Ärftlighet har visat sig ha betydelse vid IBS då risken är större att drabbas om någon annan i familjen har sjukdomen <sup>(7)</sup>. Antibiotikabehandling kan genom att rubba tarmfloran leda till IBS. Symtomen kan även uppkomma efter buk och/eller bäckenkirurgi. Ibland verkar symtomen utvecklas till följd av en stor livshändelse eller under en period med påtaglig stress <sup>(1)</sup>.

Sjukdomen innebär vanligtvis långvariga symtom. Dessa kan förekomma i skov. Symtomen varierar och är ofta associerad med matintag och, karakteristiskt, med tarmtömning. Ingen gemensam patofysiologisk orsak är som tidigare nämnt funnen hos IBS-patienter, men sett är att en visceral överkänslighet förekommer. Irritable bowel syndrome påverkar det dagliga och sociala livet för många patienter. Det är vanligt att patienter med IBS även har andra gastrointestinala sjukdomar som dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom eller funktionell förstoppning. Det är även vanligt att patienter med IBS har en samexisterande psykiatrisk sjukdom. Psykiska faktorer är inte orsaken till att individer drabbas av IBS, men det kan påverka varaktighet och grad av buksymtom <sup>(1)</sup>.

### 1.1.4 Diagnostisering

Vid diagnostisering krävs att individen har en kombination av symtom, endast ett är inte

tillräckligt <sup>(2)</sup>. Inom den svenska sjukvården används idag Rome III för diagnostisering. Vilka symtom, hur länge de har varat samt patientens ålder avgör hur omfattande utredning som krävs <sup>(8)</sup>. Hos patienter som uppvisar tillräckliga symtom för IBS-diagnos och läkaren kan utesluta anemi, viktförlust, hereditet för koloncancer, inflammatorisk tarmsjukdom samt celiaki, kan diagnosen fastställas <sup>(2)</sup>. Se "Bilaga 1" för diagnoskriterier.

### **1.1.5 Omhändertagande och behandling**

Dietist kan tillsammans med patienten utforma en diet för symtomlindring. Råd som Quigley et al. anser ska ges till patienter med IBS är att äta regelbundet och rätt typer av fibrer, dricka tillräckligt med vätska och motionera regelbundet för att underlätta tarmens arbete. En annan rekommendation är en diet som kallas FODMAP. Denna är låg på fermenterbara kolhydrater och minskar därmed uppblåsthet och smärta, samt gör avföringarna och dess frekvens mer normala. I behandling utesluts även ofta vete och gluten, men utan helt klara evidens. Generella psykologiska råd bör ges kring patientens eventuella oro eller stress. Vidare psykologisk behandling som kognitiv beteendeterapi eller hypnos ska utövas av adekvat vårdpersonal. Över världen ser användandet av symtomlindrande läkemedel olika ut och exempelvis antispasmodika, laxermedel, bulkmedel samt gasreducerande läkemedel används. Probiotika kan ge symtomlindring men än finns inga klara evidens för vilka probiotikastammar som hjälper vem, vid vilka symtom och har bäst effekt <sup>(1)</sup>.

### **1.1.6 Bedömning och utvärdering av symtom och behandling**

För att möjliggöra jämförelse mellan patientens symtom före och efter behandling brukar ett så kallat VAS-formulär genomföras. Likadana formulär ifylls både före och efter behandlingen för att kunna jämföras och då se den eventuella symtomändring behandlingen resulterat i. På detta sätt blir det tydligt för både patient och behandlare vad som uppnåtts eller inte med behandlingen.

Ett exempel på hur ett validerat VAS-formulär kan se ut är att det innehåller ett flertal frågor. Efter varje fråga följer en 100 mm lång linje med motsvarande ytterligeter i båda ändar, exempelvis "aldrig besvär" och "besvär dagligen" (se "Bilaga 2"). På denna sätt av patienten ett kryss för motsvarande symtom. Denna metod används för att tydligt kunna uppskatta och visa sina symtom och besvär <sup>(9)</sup>.

### **1.1.7 Tarmflora**

Det mänskliga gastrointestinala systemet är koloniserat av över  $10^{14}$  mikroorganismer, varav minst 1000 olika stammar samverkar i kolon. Tarmfloran kan främja flera av människans funktioner såsom exempelvis digestion, metabolism och utveckling av immunsystemet <sup>(10)</sup>.

### **1.1.8 Probiotika vid IBS**

Ny data om förekomst av rubbningar i tarmfloran vid IBS har ökat intresset av nya behandlingsalternativ såsom probiotika, prebiotika och antibiotika <sup>(1)</sup>. Probiotika är levande mikroorganismer som, när de tillförs i en lämplig mängd, medför hälsovinster för individen <sup>(11)</sup>. Prebiotika är livsmedels icke digererbara beståndsdelar vilka till följd av dess selektiva metabolism ger fördelaktiga effekter i tarmen <sup>(12)</sup>. Mekanismerna bakom hur probiotika kan förbättra IBS-symtom innebär förändringar i tarmslemhinnan som leder till minskad tarmpermeabilitet, en minskad slemhinneinflammation samt stimulering av immunförsvaret <sup>(6)</sup>. Nyligen publicerade meta-analyser bekräftar att probiotika har en roll vid IBS, men visar också på att effekten av probiotika vid IBS är väldigt beroende av vilken slags av bakteriestam som används. En del probiotika kan minska svårighetsgraden på symtom, medan andra ökar symtom som uppblåsthet och gaser. Hur långvarig effekt och vilka bakteriekulturer som är mest effektiva är ännu inte fastställt. Effekten av probiotika är svår att mäta, då olika

bakteriekulturer, doser, formula och metoder för administrering av probiotikan använts i de olika studierna där detta testats. De flesta av de RCT's som studerat effekten av probiotika vid IBS har varit korta, inte använt sig av en lämplig studiedesign och har inte rapportera negativa effekter korrekt <sup>(1)</sup>.

Enligt en guideline från 2012 för dietister i arbetet med IBS rekommenderas patienter att prova en sorts proiotika i taget under minst fyra veckor för att sedan utvärdera resultatet <sup>(6)</sup>. Dock skriver Quigley et al. i en guideline uppdaterad 2015 att tillräckliga evidens för en generell rekommendation av probiotika för patienter med IBS saknas <sup>(1)</sup>.

### **1.1.9 Lactobacillus plantarum 299v**

Bakteriestammen LP299v kommer ursprungligen från människans tarmslemhinna. LP299v kan öka bildningen av karboxylsyror (korta fettsyror) i avföringen, vilka fungerar som energikälla för tarmslemhinnan och kan på så sätt förbättra dess status. In vitro har bakteriestammen även visat sig kunna öka mucinproduktionen i epitelcellerna i tarmen. En ökad mängd mucin i tarmen skulle kunna resultera i en större mängd fermenterbara material, som kan omvandlas till korta fettsyror. Denna ser även ut att kunna motverka bakteriegrupper med negativ effekt. LP299V påverkar tarmfloran och förbättrar immunförsvaret <sup>(13)</sup>. Studier har visat att LP299v kan överleva genom människans mag-tarmkanal och etablera sig i tarmen under en kortare period <sup>(14)</sup>.

## **1.2 Problemformulering**

Idag har cirka 13,5 procent av befolkningen i Sverige "Irritable bowel syndrome" <sup>(1)</sup>. Ute på marknaden finns flertalet produkter innehållande Lactobacillus plantarum 299v <sup>(15)</sup> och tidigare studier föreslår att denna har effekt vid IBS <sup>(16-18)</sup>. Nyare studier har publicerats <sup>(19)</sup> och därför krävs en systematisk översiktsartikel för att undersöka vilka evidens det finns för att rekommendera Lactobacillus plantarum 299v till patienter med IBS som söker symtomlindring.

## **1.3 Syfte**

Att undersöka det vetenskapliga underlaget för att probiotikasupplementering av Lactobacillus Plantarum 299v kan ge symtomlindring hos patienter med IBS.

## **1.4 Frågeställning**

Kan Lactobacillus plantarum 299v ge symtomlindring avseende buksmärta, avföringsfrekvens samt uppblåsthet hos patienter med IBS?



## 2. Metod

I denna systematiska översiktsartikel gjordes litteratursökningar i databaserna PubMed, Cochrane samt Scopus. Vidare användes även snowballing. I "Tabell 1: Beskrivning av litteratursökningen" beskrivs dessa sökningar. För ett schematiskt flödesschema över inkluderade och exkluderade artiklar, se "Figur 1: Flödesschema urvalsprocess av originalartiklar".

### 2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterierna utgörs av:

- IBS-diagnos
- Personer >19 år
- RCT
- Humanstudier
- Skrivna på engelska eller svenska

Exklusionskriterierna utgörs av:

- Andra gastrointestinala sjukdomar
- Studier med kortare tid för applicering av aktiv produkt än fyra veckor.
- Studier som ej separat undersökt LP299v

### 2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed och Cochrane mellan 2016-03-14 och 2016-03-17. Detta gjordes för att täcka in alla artiklar som kunde tänkas vara relevanta för ämnesområdet, samt för försäkring om att inga systematiska översiktsartiklar nyligen publicerats vilka besvarade den valda frågeställningen. MeSH-termer, synonymer, asterisk och fritextord användes i sökningarna i olika kombinationer (beskrivna i "Tabell 1: Beskrivning av litteratursökningen").

Ord som användes i olika kombinationer var *Irritable bowel syndrome*, *IBS*, *Colon Irritabile*, *Probiotics*, *Probiotic\**, "*Lactobacillus plantarum 299v*", "*Lactobacillus plantarum 299 v*" samt *LP299v*. I PubMed användes olika sökfilter för att begränsa antalet träffar. De booleska operatorerna AND och OR användes för att specificera sökningen. Litteratursökningen genomfördes vid ett av tillfällena med en informationsspecialist från universitetsbiblioteket för att öka sannolikheten att sökningar täckt all relevant information för ämnet. RCT användes inte som ett sökfilter, trots att det var ett inklusionskriterie, för att inte riskera att studier ej uppmärkta med RCT inte skulle påträffas i sökningarna. En bred sökning gjordes för att så många som möjligt av de existerande studierna som besvarade frågeställningen skulle finnas med.

Ytterligare en artikel återfanns via "snowballing" genom funna hänvisningar i två av de lästa artiklarna<sup>(17, 20)</sup>. Sökning efter citeringar på de utvalda artiklarna genomfördes i databasen Scopus. Inga ytterligare originalartiklar av intresse var där funna.

**Tabell 1: Beskrivning av litteratursökningen**

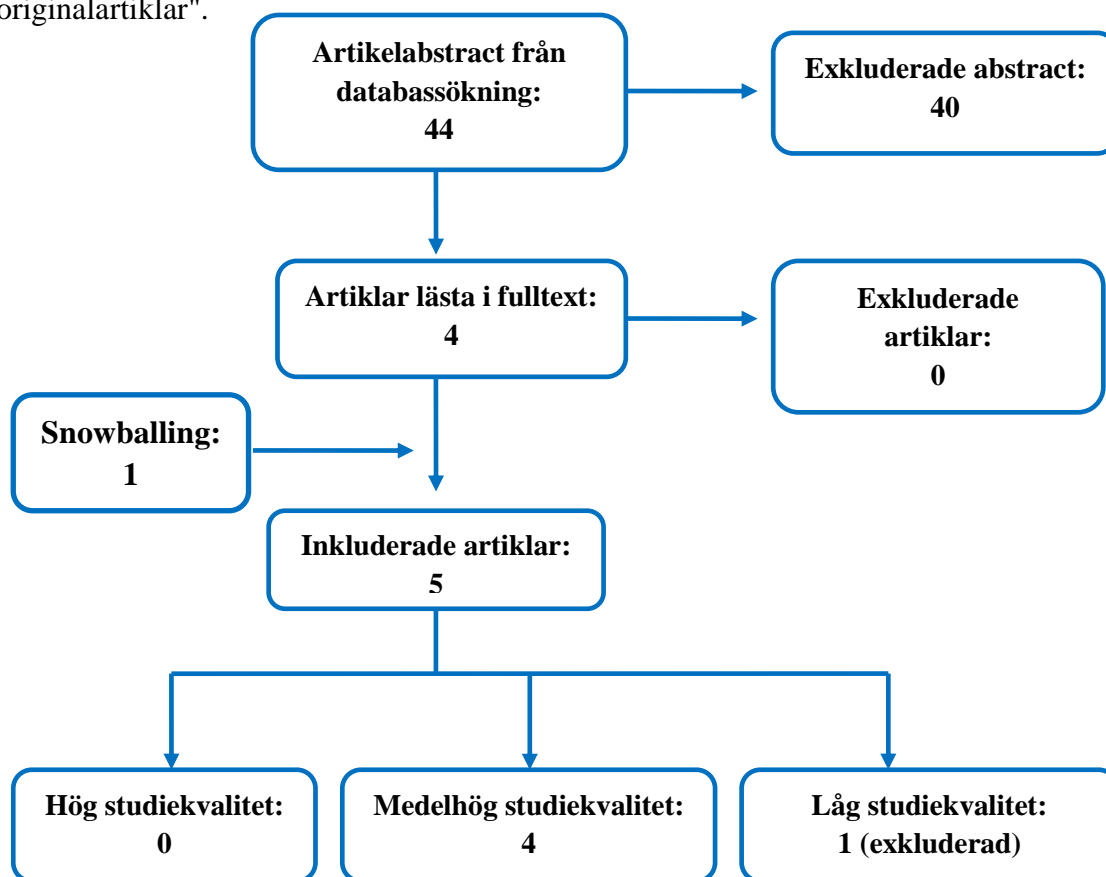
Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	16-03-14	IBS OR Irritable bowel syndrome [MeSH] OR "Colon irritabile" AND "Lactobacillus plantarum 299v" OR "LP299v"	Engelska, svenska, >19 år, humanstudier	8	3	Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> , Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> , Sen et al. <sup>(20)</sup>
2	PubMed	16-03-14	IBS OR Irritable bowel syndrome [MeSH] OR "Colon irritabile" AND Probiotic* OR Probiotics [MeSH] AND "Lactobacillus plantarum 299v" OR "LP299v"	Engelska, svenska, >19 år, humanstudier	18	3 (3)	Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> , Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> , Sen et al. <sup>(20)</sup>
3	Cochrane	16-03-14	IBS OR "Irritable bowel syndrome" OR "Colon irritabile" AND "Lactobacillus plantarum299v" OR "LP299v"	-	18	0	-
4	Cochrane	16-03-14	"Irritable bowel syndrome" AND "Lactobacillus plantarum 299v"	-	3	3 (3)	Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> , Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> , Sen et al. <sup>(20)</sup>
5	Cochrane	16-03-14	IBS AND "LP299v"	-	1	1 (1)	Niedzielin et al. <sup>(17)</sup>
6	Cochrane	16-03-15	IBS AND "Lactobacillus plantarum 299v"	-	4	3 (3)	Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> , Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> , Sen et al. <sup>(20)</sup>
7	PubMed	16-03-15	Irritable bowel syndrome [MeSH] AND "Lactobacillus plantarum 299 v" OR "Lactobacillus plantarum 299v"	Engelska, svenska, >19 år, humanstudier	24	4 (3)	Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> , Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> , Sen et al. <sup>(20)</sup> , Stevenson et al. <sup>(19)</sup>
8	Cochrane	16-03-17	IBS AND "Lactobacillus plantarum 299 v"		1	1 (1)	Stevenson et al. <sup>(19)</sup>
<b>Totalt antal studier:</b>						<b>4</b>	

"(x)" avser dubletter av exemplaret.

"\*" avser fler möjliga ändelser på ordet.

## 2.3 Databearbetning

Titeln lästes på samtliga originalartiklar som påträffades vid sökningarna. Därefter valdes de antingen bort eller så lästes även abstract. De titlar som exkluderades passade inte inklusions- eller exklusionskriterierna, svarade på annan frågeställning än den valda eller behandlade annat än det aktuella ämnet. De artiklar som uteslöts efter läsning av abstract exkluderades av samma orsak. De utvalda relevanta artiklarna lästes sedan i fulltext. För schematisk process till de slutligen utvalda artiklarna, se "Figur 1: Flödesschema urvalsprocess av originalartiklar".



Figur 1: Flödesschema urvalsprocess av originalartiklar

## 2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Den kritiska granskningen av artiklarna genomfördes enskilt av två oberoende granskare och varje artikel granskades för sig och för valda effektmått med hjälp av SBU:s "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" <sup>(21)</sup>. Artiklarna granskades och bedömdes utifrån selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktbias varifrån en sammanfattande bedömning av risk för systematiska fel gjordes. Detta översattes till studiekvalitet för det valda effektmåttet. Låg, medelhög eller hög risk för systematiska bias innebar och motsvarade hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Artiklar som bedömdes till låg studiekvalitet exkluderades.

Evidensgradering av de valda effektmåtten utfördes genom resonemang författarna emellan. Evidensgraderingen för respektive effektmått skedde med hjälp av Göteborgs universitets mall "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE". De aspekter som värderades var bias, överensstämmelse, överförbarhet, precision samt publikationsbias. Evidensgraderingen kunde mynna ut i hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+) evidensstyrka för respektive effektmått.

### 3. Resultat

En sammanfattning av de fem granskade studierna finns i "Tabell 2a: Beskrivning av studier" samt "Tabell 2b: Beskrivning av studier" som redovisar deras intervention, resultat av effektmått samt studiekvalitet.

#### 3.1 Enskilda studiers kvalitet

##### 3.1.1 Nobaek et al., Sverige, 2000 <sup>(16)</sup>

*Syfte:* Syftet var att undersöka om nypondryck innehållande havre fermenterad med LP299v kan minska symtom, framförallt de relaterade till uppblåsthet, hos patienter med IBS. Att undersöka om det hos dessa patienter förekommer en obalans i tarmfloran och om denna kan förbättras med probiotikasupplementering.

*Studiedesign:* Inkluderade i studien var patienter över 18 år med IBS-diagnos enligt Rome I-kriterierna. Dessa hade genomgått en kolonundersökning utan anmärkning under de senaste sex månaderna, hade ingen historia av malabsorption samt hade normala blodprover. Exklusionskriterier var graviditet, psykisk sjukdom och bukkirurgi eller tarmsjukdom som skulle kunna påverka studiens utfall. Patienterna som började eller slutade använda antibiotika eller andra läkemedel för symtomlindring vid IBS under studien exkluderades. Detta var en dubbelblindad studie där deltagarna randomiserades i två grupper. Den ena gruppen fick 400 ml ProViva nypondryck per dag innehållande  $5 \times 10^7$  cfu/ml av LP299v och fem procent havremjöl. Den andra gruppen fick placebo i form av annan nypondryck. Patienterna började dokumentera sina symtom två veckor före interventionens start och fortsatte genom hela studien. De registrerade dagligen avföringsfrekvens, avföringskonsistens och förekomst av överflödig gas. De dokumenterade även allmänna gastrointestinala symtom, tarmtömningsfunktion, smärta och uppblåsthet genom VAS-skalor en gång per vecka. Ett år efter studiens slut kontaktades studiedeltagarna åter för att genomföra ett likadant symtomformulär som tidigare.

*Resultat:* Buksmärtan minskade i båda grupperna, men en större och snabbare reduktion sågs hos interventionsgruppen. De sista två veckorna hade 36 procent av dessa patienter en minskning på 1,5 VAS eller mer jämfört med 18 procent i kontrollgruppen ( $p=0,30$ ). Under de första två veckorna hade få patienter onormal avföringsfrekvens (över fyra dagar utan avföring eller minst en dag med fler än tre avföringar). I interventionsgruppen förbättrades tre av de fem patienterna med förstoppning. I kontrollgruppen förbättrades fem av sex patienter med samma symtom. I interventionsgruppen hade sju patienter problem med diarré varav fyra förbättrades, jämfört med två av sex i kontrollgruppen. Uppblåstheten minskade signifikant mer i interventionsgruppen än i kontrollgruppen ( $p<0,05$ ). 44 procent av deltagarna i interventionsgruppen rapporterade en minskning av uppblåsthet med minst 40 procent, jämfört med 18 procent i kontrollgruppen. Dagar med överflödig gas var även signifikant lägre hos interventionsgruppen vid jämförelse mellan veckorna ett och två med veckorna fem och sex (en reduktion från 6,5 till 3,1 dagar hos interventionsgruppen ( $p=0,0004$ ) samt 7,4 till 5,6 dagar hos kontrollgruppen ( $p=0,03$ )). Vid uppföljning ett år senare svarade 48 patienter på förfrågan. De i interventionsgruppen hade fortfarande signifikant bättre allmän funktion jämfört med start, vilket de i kontrollgruppen inte hade. Avföringsfrekvens var minskad i båda grupperna. Ingen förändring sågs gällande uppblåstheten. Författarnas slutsats är att LP299v kan minska smärta och uppblåsthet hos patienter med IBS.

*Studiekvalitet:* Studiekvaliteten bedömdes som medelhög. Till nackdel är att randomiseringsprocessen inte fanns beskriven. Risken för intressekonfliktbias bedöms hög då

studien är sponsrad av Lunds universitet som tog fram produkten ProViva<sup>(22)</sup>. Av artikelns fem författare arbetar fyra för företaget Probi AB, som marknadsför probiotika<sup>(23, 24)</sup>.

### **3.1.2 Niedzielin et al., Polen, 2001.**<sup>(17)</sup>

*Syfte:* Syftet var att undersöka effekten av LP299v hos patienter med IBS.

*Studiedesign:* Alla studiedeltagare hade en IBS-diagnos enligt Manning-kriterierna. Alla hade tidigare genomgått olika typer av IBS-behandling men var svårbehandlade.

Exklusionskriterie var förekomst av anatomiska orsaker för IBS-symtom. I denna dubbelblindade studie randomiserades deltagarna till att antingen inta 400 ml av ProViva fruktdryck innehållande fem procent havremjöl fermenterat med LP299v i en koncentration på  $5 \cdot 10^7$  cfu/ml eller få en jämförbar fruktdryck utan probiotika. Intaget skulle ske i form av 200 ml två gånger dagligen - innan frukost samt två timmar efter dagens sista måltid och detta under fyra veckor. Deltagarna genomgick en klinisk undersökning innan start och vid slutet av studien. Studiedeltagarna fick dokumentera sina symtom varje vecka efter ett särskilt designat poängsystem vilket mätte buksmärta, avföringsfrekvens, avföringskonsistens samt uppblåsthet. Det primära effektmåttet var smärtlindring och den allmänna symtomlindringen var det sekundära effektmåttet.

*Resultat:* Vid uppstart hade 17 patienter i interventionsgruppen skattat sin buksmärta mellan motsvarande 5-10 poäng (av 10), och vid studiens slut hade ingen denna höga smärta längre, hela interventionsgruppen hade en minskad buksmärta. I kontrollgruppen hade 19 patienter skattat sin smärta mellan 5-10 innan studiestarten. Vid slutet upplevde 16 patienter fortfarande hög smärta (5-10 poäng) och endast elva patienter hade en lägre buksmärta vid studiens slut än vid start ( $p < 0,0012$ ). Buksmärtan minskade signifikant mer i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). I interventionsgruppen var tio patienter förstoppade vid studiens start vilket försvann hos sex patienter och förbättrades hos resterande. I kontrollgruppen var elva patienter förstoppade vid start men förbättring sågs bara hos två av dessa patienter ( $p = 0,17$ ). I interventionsgruppen led 18 patienter av uppblåsthet vilken försvann hos tio av dessa. Hos motsvarande patienter i kontrollgruppen sågs endast en delvis förbättring hos fem av patienterna vid studiens slut. Minskningen var signifikant större i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). Resultaten från denna studie leder till författarnas slutsats att LP299v kan ha en positiv effekt på symtomlindring vid IBS.

*Studiekvalitet:* Studiekvaliteten bedömdes som medelhög. Randomiseringsmetoden var inte beskriven vilket sänkte kvaliteten. Förekomst av intressekonfliktbias går inte att utesluta då författarna inte kommenterat detta, men ProViva-produkter har används i studien.

### **3.1.3 Sen et al., Storbritannien, 2002.**<sup>(20)</sup>

*Syfte:* Syftet var att studera effekten av LP299v på gasbildning i kolon hos patienter med IBS, för att undersöka om den har betydelse i behandling av IBS och relaterade tillstånd.

*Studiedesign:* Studiedeltagarna hade en IBS-diagnos ställd med Rome II- kriterierna, var inte tidigare behandlade och var öppenvårdspatienter hos gastroenterolog. Exklusionskriterier var anatomiska förändringar, infektioner, samexisterande gastrointestinala sjukdomar, användande av laxerande eller antibiotika och intag av annan probiotika de senaste sex veckorna. Även förekomst av kronisk sjukdom krävande läkemedelsbehandling, klaustrofobi

eller historia av psykisk sjukdom ledde till exklusion. Studien var dubbelblindad och bestod av två perioder på fyra veckor vardera. Den första perioden fick alla deltagare dricka en placebodyck som var jämförbar med den aktiva produkten i färg, konsistens och smak. Den andra perioden fick alla patienter istället den aktiva produkten. De fick dagligen dricka 125 ml av ProViva nypondryck innehållande  $5 \times 10^7$  cfu/ml av LP299v. De två sista veckorna av varje period fick deltagarna äta en standardiserad västerländsk diet. Detta för att kontrollera att deltagarna hade samma intag av fermenterbara kolhydrater. Deltagarna registrerade dagligen sina symtom genom att i ett poängsystem ange svårighetsgrad av smärta, brådskanie avföring, buksvullnad, uppblåsthet, avföringsfrekvens samt smärtfrekvens. Under sista dagen av båda delperioderna genomfördes en 24 timmars kalorimetri på varje deltagare. Morgonen efter mättes metan och väte i utandningsluften.

*Resultat:* Ingen signifikant skillnad mellan resultaten från perioden med placebo och perioden med LP299v var funnen (uppblåsthet  $p > 0,05$ ). Produktionen av väte i utandningsluften efter 20 gram laktulos var signifikant lägre i 120 minuter efteråt hos de som fått LP299v jämfört med de som fått placebo. Författarna kunde utifrån resultaten inte se några fördelar med ett intag av LP299v.

*Studiekvalitet:* Studiekvaliteten bedömdes som låg. Risk för intressekonfliktbias kunde inte uteslutas. Kommentarer om detta saknas i artikeln men den använda produkten i interventionen är ProViva. Resultaten av den systematiska översiktsartikelns utvalda effektmått var svåra att utläsa och tolka. Antalet deltagare i studien var lågt. Studien exkluderades till följd av sin låga studiekvalitet.

### **3.1.4 Ducrotté et al., Indien, 2012. <sup>(18)</sup>**

*Syfte:* Syftet var att undersöka effekten av LP299v på buksymtom hos patienter med IBS.

*Studiedesign:* Deltagarna i studien diagnostiserades med IBS enligt Rome III-kriterierna. Exkluderades gjorde patienter med annan gastrointestinal sjukdom, tarminfektion, gravida, ammande samt patienter med kostvanor som kunde påverka studieresultatet eller med allergi mot testprodukten. Studien pågick under fyra veckor. Patienterna blev dubbelblind indelade i en interventionsgrupp och en kontrollgrupp av ett datorprogram. Testprodukten var i form av kapslar och patienterna ombads ta en kapsel per dag. Interventionsgruppens kapslar innehöll LP299v, med en koncentration av  $1 \times 10^{12}$  cfu per kapsel och kontrollgruppen fick placebokapslar. Både smärtfrekvens och känsla av ofullständig tarmtömning mättes veckovis med en fyrapoängsskala. Buksmärta, uppblåsthet och ofullständig tarmtömning i form av svårighetsgrad mättes med hjälp av VAS-skalor. Vid varje besök mättes även avföringsfrekvens och frekvens av uppblåsthet samt att både patient och behandlare gjorde en allmän bedömning av behandlingen. Kontrollerades gjorde även att inga biverkningar uppkommit, och vid sista besöket samlades även blodprov in. Det primära effektmåttet var frekvensen av perioder med buksmärta. Sekundära mått var grad av buksmärta, förändring i frekvens samt grad av uppblåsthet, och känsla av ofullständig tarmtömning efter toalettbesök.

*Resultat:* Frekvensen av buksmärta reducerades signifikant hos 52 procent i interventionsgruppen jämfört med 14 procent i kontrollgruppen. Vid studiens slut visade VAS-skalorna för svårigheten med buksmärtan en minskning med 45 procent hos interventionsgruppen jämfört med 23 procent i kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). Reduktioner i avföringsfrekvens och uppblåsthet och var signifikant högre i interventionsgruppen ( $p < 0,05$ ). Författarna anser att de visat på en effekt av LP299v framför allt gällande buksmärta och uppblåsthet hos patienter med IBS.

*Studiekvalitet:* Studiekvaliteten bedömdes som medelhög. Det som sänkte kvaliteten var att interventionen hade finansierats av både Probi AB och Rosell-Lallemand Institute, ett företag som arbetar med flertalet probiotikastammar.

### **3.1.5 Stevenson et al., Sydafrika, 2014 <sup>(19)</sup>**

*Syfte:* Syftet var att undersöka effekten av LP299v på buksmärta hos patienter med IBS.

*Studiedesign:* Inkluderade patienter hade diagnostiserats med IBS enligt kriterierna för Rome II och genomfört koloskopi de senaste tre åren. Exklusionskriterier var patienter under 18 år, tidigare stor bukoperation eller en kronisk infektionssjukdom, pågående antibiotikabehandling, anatomiska tarmförändringar, gravida, ammande, samt patienter med språklig barriär. Patienter med IBS-M exkluderades från denna studie såväl som patienter som ansågs ha för små besvär av sjukdomen. Interventionstiden var tolv veckor inklusive två veckors wash-outperiod vid start respektive slut. Patientgruppen randomiserades i dator, behandlades dubbelblindt och genomgick samma behandling förutom testprodukten. Patienterna randomiserades utifrån dominerande symtombild in i tre olika grupper. De med IBS-C randomiserades in i antingen en sådan interventionsgrupp eller placebo, och motsvarande för patienter med IBS-D. Både patienter med IBS-C och IBS-D kunde hamna i placebogruppen. Detta för att möjliggöra särskiljning mellan IBS-C och IBS-D. Studieprodukten bestod av  $5 \cdot 10^9$  cfu koncentrerad LP299v i kapslar. Placebo var jämförbart och två kapslar skulle intas varje morgon. IBS-symtomen mättes vid varje klinikbesök och livskvaliteten vid besök nummer två, fem och sex. Symtomen mättes med fem frågor som besvarades på en 100-gradig skala och livskvaliteten mättes med 34 frågor på en fem-poängsskala. Det primära effektmåttet i denna studie var buksmärta och det sekundära var livskvalitet.

*Resultat:* Hela studiegruppen förbättrade sina symtom under studieperioden ( $p < 0,0001$ ). Däremot sågs ingen skillnad mellan grupperna uppblåsthet och buksmärta ( $p < 0,800$ ). Allra störst var bortfallet i den förstoppningsdominerade interventionsgruppen. Författarna drar slutsatsen att placeboeffekten kan vara stor och att ytterligare forskning krävs, även hos patienter med mindre symtom.

*Studiekvalitet:* Studiekvaliteten bedömdes som medelhög. Bortfallet var signifikant större i interventionsgruppen än i kontrollgruppen. Intressekonflikt och jäv kan eventuellt tänkas föreligga, då studien delvis sponsrats av Nestlé Nutrition Institute Africa.

**Tabell 2a: Beskrivning av studier**

Författare (år)	Nobaek et al. (2000) <sup>(16)</sup>	Niedzielin et al. (2001) <sup>(17)</sup>	Sen et al. (2002) <sup>(20)</sup>	Ducrotté et al. (2012) <sup>(18)</sup>	Stevenson et al. (2014) <sup>(19)</sup>
<b>Studie-design</b>	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
<b>Studiepopulation vid baseline</b>	N=52 (60 vid baseline) 36 kvinnor, 16 män  Ålder (år): I: Medel 51 (24-78) K: Medel 46 (21-66)  Bortfall: 13 %	N=40 32 kvinnor, 8 män  Ålder (år): I: 45±18 K: 42±15  Inget bortfall	N = 12 11 kvinnor, 1 man  Ålder (år): Medel 40,6 (23-61)  Inget bortfall	N=214 63 kvinnor, 151 män  Ålder (år): I: 36,53±12,08 K: 38,40±13,13  Bortfall: 5 %	N=81 79 kvinnor, 2 män  Ålder (år): I: 48,15±13,48 (25-75) K: 47,27±12,15 (31-72)  Bortfall: 20 %
<b>Intervention</b>	I: 400 ml x 5x10 <sup>7</sup> cfu/ml ProViva/dag.  K: 400 ml placebodyck/d ag.  6 v intervention inkl. 2 v wash-out vid start	I: 400ml (2x200ml) x 5x10 <sup>7</sup> cfu/ml ProViva/dag.  K: 400 ml (2x200 ml) placebodyck/d ag.  4 v intervention	I: 125 ml 5x10 <sup>7</sup> cfu/ml ProViva/dag.  K: 125 ml placebodyck/dag.  4 v intervention	I: 1 x 1x10 <sup>12</sup> cfu LP299v kapsel/dag.  K: 1 kapsel placebo/dag.  4 v intervention	I: 2 x 5x10 <sup>9</sup> cfu LP299v kapsel/dag.  K: 2 kapslar placebo/dag.  12 v intervention inkl. 4 v wash-out, 2 v vid start och slut
<b>Buksmärta</b>	I: 36 % ↓ minst 1,5 av 10 steg på VAS (p<0,01).  K: 18 % ↓ minst 1,5 av 10 steg på VAS (p<0,05).  P = 0,30	I: 100 % förbättrades.  K: 55 % förbättrades.  P<0,05	Resultat saknas.	I: ↓ smärta hos 45 %.  K: ↓ smärta hos 23 %.  (I: ↓ frekvens hos 52 %. K: ↓ frekvens hos 14 %. P<0,05)  P<0,05	I: ↓ $\bar{X}$ 61p. av 500  K: ↓ $\bar{X}$ 54p. av 500  P<0,800



**Tabell 2b: Beskrivning av studier**

Författare (år)	Nobaek et al. (2000) <sup>(16)</sup>	Niedzielin et al. (2001) <sup>(17)</sup>	Sen et al. (2002) <sup>(20)</sup>	Ducrotté et al. (2012) <sup>(18)</sup>	Stevenson et al. (2014) <sup>(19)</sup>
<b>Avföringsfrekvens</b>	I: Förstoppning: 60 % förbättrades. Diarré: 57 % förbättrades.  K: Förstoppning: 83 % förbättrades. Diarré: 33 % förbättrades.	I: Förstoppning: 60 % symtombefriad es. Övriga förbättrades.  K: Förstoppning: 18 % förbättrades.  P=0,17	Resultat saknas.	↓ avföringsfrekvens I>K.  P<0,05	Resultat saknas.
<b>Uppblåsthet</b>	I: ↓ 40 %  K: ↓18 %  P<0,05	I: 56 % förbättrades.  K: 33 % förbättrades delvis.  P<0,05	Total gas/24 h mättes.  P>0,05	↓ uppblåsthet I>K.  P<0,05	Severity score I: ↓ $\bar{X}$ 61p. av 500 K: ↓ $\bar{X}$ 54p. av 500  P<0,800
<b>Studiekvalitet</b>	Medelhög	Medelhög	Låg	Medelhög	Medelhög

N = antal studiedeltagare

I = interventionsgrupp

K = kontrollgrupp

P = Signifikansvärde

$\bar{X}$  = Medelvärde

### 3.2 Evidensgradering

I "Tabell 3: Evidensgradering" finns evidensgradering samt resultat av denna beskrivet. Denna systematiska översiktsartikels tre olika effektmått granskades i totalt fem olika studier, varav en ansågs ha låg studiekvalitet och därmed exkluderades <sup>(20)</sup>.

Gällande risk för bias ansågs vissa begränsningar finnas, då risk för intressekonflikter existerade i samtliga fyra artiklar <sup>(16-19)</sup> och påverkar alla de tre valda effektmåtten. Interventionerna har antingen sponsrats av företag eller har ingående författare med ett eventuellt ekonomiskt intresse. I en av studierna <sup>(19)</sup> var bortfallet obalanserat mellan grupperna vilket även ökar risken för bias. Överensstämmelsen mellan studierna ansågs ha viss heterogenitet gällande effektmåttet. I två av studierna <sup>(16, 19)</sup> visades en icke signifikant skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp medan det i de andra två studierna <sup>(17, 18)</sup> syntes en signifikant skillnad mellan grupperna gällande buksmärta. Samtliga studier pekade i samma riktning. Gällande avföringsfrekvens saknades resultat i en studie <sup>(19)</sup>, och en annan <sup>(16)</sup> angav inget p-värde. I en studie <sup>(17)</sup> visades en ej signifikant skillnad och en annan <sup>(18)</sup> visade

på signifikant skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp. Signifikant skillnad mellan grupperna gällande uppblåsthet syntes i tre av studierna <sup>(16-18)</sup> medan en <sup>(19)</sup> ej visade på signifikant skillnad. Ingen osäkerhet ansågs finnas angående överförbarheten. Vissa problem gällande precision ansågs existera angående effektmåttet avföringsfrekvens till följd av delvis svårutläst data och därmed få resultat. Beträffande de andra effektmåtten sågs inte detta problem och ingen osäkerhet kring precisionen uppfattades. Gällande publikationsbias ansågs vissa problem angående effektmåttet uppblåsthet föreligga. Detta på grund av att alla tre studier <sup>(16-18)</sup> som visade på symtomlindring var sponsrade av samma företag. Resterande effektmått hade inte detta problem då dessa studier visade olika resultat.

Till följd av ett flertal smärre brister både gällande risk för bias och vissa problem med precision nedgraderades effektmåttet buksmärta evidensstyrka med ett steg. Detta gjorde även evidensstyrkan för effektmåttet uppblåsthet samt även för avföringsfrekvens, då smärre brister fanns angående risk för bias, överensstämmelse samt publikationsbias. Evidensstyrkan för buksmärta graderades som måttlig (+++) och evidensstyrkan för avföringsfrekvens som låg (++). Evidensstyrkan för uppblåsthet graderas som måttlig (+++).

**Tabell 3: Evidensgradering**

	Effektmått		
	Buksmärta (++++)	Avföringsfrekvens (++++)	Uppblåsthet (++++)
<b>Antal studier:</b>	4 <sup>(16-19)</sup>	3 <sup>(16-18)</sup>	4 <sup>(16-19)</sup>
<b>Risk för bias:</b>	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)
<b>Överensstämmelse:</b>	Viss heterogenitet (?)	Bekymmersam heterogenitet (-1)	Viss heterogenitet (?)
<b>Överförbarhet</b>	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
<b>Precision:</b>	Inga problem	Vissa problem (?)	Inga problem
<b>Publikationsbias:</b>	Inga problem	Inga problem	Vissa problem (?)
<b>Nedgradering pga (?):</b>	-1	-1	-1
<b>Evidensstyrka:</b>	Måttlig (+++)	Låg (++)	Måttlig (+++)

## 4. Diskussion

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka om LP299v kan ge symtomlindring hos patienter med IBS. Fem artiklar granskades men endast fyra hade tillräckligt hög studiekvalitet för att evidensgraderas. Evidensstyrkan bedömdes vara måttlig gällande effektmåten buksmärtor och uppblåsthet samt låg gällande avföringsfrekvens.

### 4.1 Metoddiskussion

Exklusionskriterie valdes till att bli studier på patienter med andra gastrointestinala sjukdomar än IBS, då dessa skulle kunna påverka studieresultat och patienters symtom. Även studier med kortare tid för tillförsel av LP299v än fyra veckor exkluderades, då en studielängd på minst fyra veckor rekommenderas för studier på patienter med IBS<sup>(25)</sup>. För att få ett tydligt svar på frågeställningen valdes att endast inkludera artiklar som undersökt LP299v skild från andra stammar. Varför LP299v valdes för granskning var då denna probiotikastam idag finns att tillgå på den svenska marknaden, både som enskild probiotika i dryck såsom ProViva och i kapslar enskild eller kombinerad med andra stammar<sup>(15, 26)</sup>. LP299v är därmed lättillgänglig för personer med IBS.

Artikelsökningarna skedde i tre olika databaser vilket ökar sannolikheten för att alla de artiklar som är relevanta för frågeställningen upptäcktes. Ännu fler genomsökta databaser och med längre tidsperiod för litteratursökningar hade ytterligare minskat sannolikheten för upptäckta artiklar. Att granskningen av de valda artiklarna skedde vid upprepade tillfällen och med både individuella bedömningar och gemensam diskussion författarna emellan har gett en mer tillförlitlig kvalitetsbedömning. Författarna är dock inte vana granskare vilket kan ses som en nackdel.

Varför de tre effektmåten buksmärtor, avföringsfrekvens och uppblåsthet valdes ut är för att de på ett bra sätt speglar symtombilden vid IBS. Dessa effektmått fanns mätta i de flesta i denna översiktsartikels ingående studier och därmed kunde evidensen graderas med mer säkerhet.

#### 4.1.2 Intressekonflikter

Det föreligger inga intressekonflikter hos författarna till denna systematiska översiktsartikel. De studerar i termin sex på dietistprogrammet (180/240 hp) vid Göteborgs universitet, avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition.

## 4.2 Resultatdiskussion

### 4.2.1 Studiepopulation

Resultatet kan påverkas av att populationen av patienter som deltagit i interventionen samt att vilka rutiner kring diagnos och behandling som finns för patienter med IBS varierar mellan länder. Den sammanslagna populationen i studierna består till 54 procent kvinnor. I tre av fyra studier består studiepopulationen till allra största del av kvinnor, och endast i Ducrotté et al.<sup>(18)</sup> var majoriteten av studiedeltagare män. Quigley et al.<sup>(1)</sup> förklarar detta som att det runt om i världen finns olika stigma, möjligheter och vilja till att söka vård och få en diagnos. Denna studie är utförd i Indien vilket kan bidra till denna skillnad i könsfördelningen. Studierna Nobaek et al.<sup>(16)</sup> och Niedzielin et al.<sup>(17)</sup> är gjorda i norra Europa. Stevenson et al.<sup>(19)</sup> är gjord i Sydafrika.

Studierna har alla liknande exklusionskriterier av patienter. Återkommande är exempelvis gravida, patienter med tidigare operation i bukområdet och anatomiska förändringar i tarmen. Detta är en styrka och förenklar jämförelser studierna emellan. Dock har Nobaek et al.<sup>(16)</sup> ett ytterligare exklusionskriterie – psykisk sjukdom. Enligt Quigley et al.<sup>(1)</sup> samexisterar ofta

psykisk sjukdom med IBS, och därmed kan valet av exklusion av dessa patienter ifrågasättas. Intressant hade varit att se om dessa patienter varit mer benägna att uppleva en symtomlindring än övriga patienter, eller om symtombild, symtomsammanhang eller svårighet skiljt sig från patienter utan psykisk påverkan. Ingen av studierna kommenterar hur studiedeltagarnas livssituation ser ut. Effekten av probiotikattillförseln kan möjligtvis motverkas av en stressig livssituation, lägre psykiskt välbefinnande eller social situation <sup>(27)</sup>. Detta kan således påverka resultat i studierna och möjligen ännu mer i dessa studier som består av olika typer av populationer i könsfördelning, livssituation och patienternas hemland. En styrka studierna har är dock att alla är dubbelblindade samt att alla patienter exponerats för samma behandling förutom testprodukten.

#### 4.2.2 Studiemetoder och design

Studierna har använt sig av fyra olika diagnoskriterier under rekryteringsprocesserna. Detta kan påverka vilka patienter som inkluderats respektive exkluderats ur studierna. För beskrivning av olika diagnoskriterier se bilaga 1. Manning och Rome-I, som användes av Niedzielin et al. <sup>(17)</sup>, Nobaek et al. <sup>(16)</sup> anses vara likvärdiga <sup>(2)</sup> medan en systematisk översiktsartikel från 2012 <sup>(1)</sup> visade på att Rome III, som användes av Ducrotté et al. <sup>(18)</sup>, hade lägre validitet än Manning, vilken ansågs vara bättre klinisk applicerbar.

Något som försvårar slutsatser av vilken effekt LP299v har är att studiernas interventioner skiljer sig. Antalet tillfällen, mängden och i vilken form bakteriestammen gavs till studiedeltagarna varierade. Jämfört med dosen som gavs i Nobaek et al. <sup>(16)</sup> och Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> var dosen 50 gånger större i Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> och bara hälften så stor Stevenson et al. <sup>(19)</sup>. I studierna av Nobaek et al. <sup>(16)</sup> samt Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> gavs bakterien i form av ProViva, medan den i studierna Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> samt Stevenson et al. <sup>(19)</sup> gavs i kapslar.

Intressant är om det övriga innehållet i fruktdrycken som gavs kan påverka effekten av LP299v, som exempelvis havremjöl vilket är en typ av prebiotika. I flera av interventionerna är det otydligt hur och vid vilken tidpunkt eller tillfälle produkterna skulle intas, och endast Niedzielin et al. <sup>(17)</sup> verkade instruera deltagarna om att dela upp dosen i två omgångar varje dag. Dock kan det tänkas att även studiedeltagarna i Nobaek et al. <sup>(16)</sup> delade upp sin dagliga dos av ProViva på flera tillfällen, då 400 ml fruktdryck kan upplevas som en stort mängd och det inte heller framkom att deltagarna avråddes detta. Detta försvårar möjligheten att dra någon slutsats kring intagsfrekvensens påverkan.

Sen et al. <sup>(20)</sup> diskuterar att dosens mängd har betydelse för utfallet och att en högre dos probiotika skulle ge ett bättre resultat. Det går från de granskade artiklarna att utläsa ett samband mellan signifikanta resultat och en högre doser av LP299v gällande samtliga valda effektmått.

Att olika mätmetoder använts påverkar överförbarheten samt jämförbarheten mellan studierna i denna översiktsartikel. I studien av Nobaek et al. <sup>(16)</sup> fick studiedeltagarna ange graden av uppblåsthet på en 10-gradig VAS-skala. Niedzielin et al.'s <sup>(17)</sup> studie mätte också uppblåsthet, men med en fyrgradig poängskala. I studien av Ducrotté et al. <sup>(18)</sup> mättes uppblåsthet på en 10-gradig VAS-skala som sedan konverterades till en fyrgradig poängskala. Stevenson et al.'s <sup>(19)</sup> studie mätte svullnad med hjälp av validerade frågeformulär. Skalor med fler punkter ger större möjlighet för patienten att mer precist uppskatta sina symtom, och uppmärksamma en förändring i symtombilden varefter behandlingen fortgår. Skalor med färre möjliga svar ger inte samma precision i svaren som skalor med fler svarsalternativ. Eventuellt kan samband ses mellan ett högt antal svarsalternativ i VAS-skalorna och ett signifikant utfall.

De utvalda studierna hade alla en intervention på minst fyra veckor. ”Committee for Medicinal Products for Human use”<sup>(28)</sup> menar att denna längd på intervention är tillräcklig för att kunna dra slutsatser om eventuell effekt av probiotika. Enbart studien av Stevenson et al.<sup>(19)</sup> hade en tillförsel av testprodukt som översteg fyra veckor. Tillförseln pågick under åtta veckor och studieperioden var tolv veckor. Detta borde ge ett säkrare resultat då målet är långvarig symtomförbättring. Det kan eventuellt vara av vikt för resultaten av den aktiva produktens verksamma effekt om en wash-out period innan påbörjan av tillförsel av testprodukt inkluderats. Utan wash-outperiod finns risk för att studiedeltagarnas tidigare intag av exempelvis probiotika påverkar studieresultatet. Genom att inkludera denna period har studiedeltagarna mer likt utgångsläge. Niedzielin et al.<sup>(17)</sup> och Ducrotté et al.<sup>(18)</sup> saknade wash-outperioder. Nobaek et al.<sup>(16)</sup> samt Stevenson et al.<sup>(19)</sup> hade wash-outperioder på två veckor och Stevenson et al.<sup>(19)</sup> hade dessutom ytterligare två veckor efter tillförsel av produkt. Nobaek et al.<sup>(16)</sup> följde upp sina patienter tolv månader efter studiens slut och fann då att de allmänna symtomen fortfarande var förbättrade hos de patienter som intagit den aktiva produkten jämfört med symtomen innan påbörjad intervention. I kontrollgruppen sågs inte denna förbättring trots att dessa patienter hade ett mer frekvent intag av fermenterade mjölkprodukter. Detta kan vara fynd av värde då denna var den enda studie som följde upp sina patienter på lång sikt.

#### **4.2.3 Brister, svårigheter och hållbar utveckling**

En brist i Stevenson et al.'s<sup>(19)</sup> studie är att bortfallet är ojämnt fördelat. I gruppen bestående av patienter med övervägande förstoppningsproblematik är bortfallet så stort som 37 procent jämfört med 15 procent i gruppen med diarréproblematik och sju procent i kontrollgruppen. Vad detta kan bero på framkommer i studien som dålig följsamhet eller avbrutet studiedeltagande till följd av antibiotikabehandling. I studien refereras till att det totala bortfallet i populationen precis understiger 20 procent - vilket ses som acceptabelt i denna typ av studie<sup>(29)</sup>. Det kan tänkas att patienter som inte fick symtomlindring valde att inte inta testprodukten, men detta gav inga falska resultat från denna studie eftersom den ej gav signifikanta skillnader mellan grupperna.

Hur stor påverkan på studiernas tillförlitlighet eventuella intressekonflikter spelar är komplext. För ett resultat på om produkter som finns i handeln har en klinisk effekt krävs att det är just dessa som studeras i interventioner. Därför är det svårt att undvika förekomst av eventuellt ekonomiskt intresse.

Tarmfloran skiljer sig mellan individer som resultat av exempelvis fysiologisk status och livsstil såsom diet<sup>(30)</sup>. Detta leder till funderingar kring om de varierande resultaten beror på detta. En hypotes är att vissa individer blir hjälpta av LP299v för att den i deras fall kan skapa en förbättrad balans i tarmfloran som ser ut på ett visst sätt, medan andra patienter skulle få bättre resultat av en annan bakteriestam. Matkulturer, som skiljer befolkningar emellan påverkar därmed tarmfloran. Detta kan möjligen sammankopplas med att resultaten från de studerade artiklarna var heterogena. De var utförda i olika länder och världsdelar, utan att det är kommenterat hur studiedeltagarnas matintag ser ut.

IBS är en svår sjukdom att studera eftersom symtomen kan vara svåra att mäta, påverkas av många olika faktorer och stora individuella variationer förekommer. Flera av de utvalda effektmåtten är därmed svårsmätta då de är subjektiva och det endast är studiedeltagarna själva som kan beskriva och vidare värdera dessa. Dock är dessa effektmått ändå bra för att mäta förekomsten av symtom. Då IBS är en funktionell sjukdom finns inget tydligt mätvärde man kan använda sig av, som exempelvis ett blodprov. Patientens upplevelse av symtomlindring är målet med behandling av denna sjukdom.

I Sverige behandlas ofta sjukdomen med flertalet läkemedel, som till exempel spasmolytika, dimetikon och SSRI-preparat <sup>(8)</sup>. En möjlig vinst av användning av probiotika är den minskning i läkemedelsanvändning detta skulle leda till. Mindre läkemedelsförskrivning skulle minska miljöpåverkan <sup>(31)</sup>. Om personer med IBS skulle bli hjälpta av probiotika skulle även sjukvårdens resurser sparas. ProViva är en vanligt förekommande produkt i de granskade studierna och produceras i Sverige. Det är positivt ur en synpunkt för hållbar utveckling eftersom det ger en kortare transportsträcka.

I flertalet studier har även patienter i kontrollgruppen upplevt symtomlindring och ingen signifikant skillnad har setts jämfört med interventionsgruppen, vilket kan bero på en placeboeffekt. Detta demonstrerar hur stor effekt patienter med IBS kan få endast av tron på symtomlindring. Intressant är att Nobaek et al. <sup>(16)</sup> har dragit slutsatsen att LP299v kan hjälpa mot buksmärtor, vilket det saknas signifikanta resultat för i deras studie. Dock har interventionsgruppen en signifikant skillnad mellan baseline och studiens slut och likaså kontrollgruppen. Detta skulle för kunna ses som ett tecken på placeboeffekt.

### **4.3 Slutsats**

Det finns måttlig evidensstyrka för att supplementering av probiotikastammen *Lactobacillus plantarum* 299v ger symtomlindring hos patienter med IBS avseende buksmärtor samt uppblåsthet. Gällande förändrad avföringsfrekvens finns endast låg evidens för att *Lactobacillus plantarum* 299v har effekt hos patienter med IBS. Det finns behov av ytterligare forskning inom området. Fler studier med längre intervention och uppföljningstid krävs för att se hur långvariga effekterna av *Lactobacillus plantarum* 299v är samt vid vilken dos symtomlindring kan uppnås.

Eftersom inga negativa biverkningar upptäckts finns ingen anledning att avråda patienter med IBS från supplementering av *Lactobacillus plantarum* 299v. Författarna till denna systematiska översiktsartikel anser att de rekommendationer som idag finns <sup>(6)</sup> gällande probiotika inte behöver ändras.

## Referenslista

1. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Irritable bowel syndrome: a global perspective. WGO; 2015. <http://worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-english-2015.pdf> [2013-03-22]
2. Brandt LJ CW, FoxxOrenstein AE, Schiller LR, Spiegel BM, Talley N, Quigley E, Moayyedi P. An evidenced-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterology* 2009;104:S1–S35.
3. Thompson WG, Longstreth G, Drossman D, Heaton K, Irvine E, Müller-Lissner S. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999;45(suppl 2):II43-II7.
4. Canavan C, West J, Card TR. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical epidemiology*. 2014;6:71-80.
5. Thompson W, Heaton K, Smyth G, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut*. 2000;46(1):78-82.
6. McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2012;25(3):260-74.
7. Saito YA. Genes and irritable bowel syndrome: Is there a link? *Current Gastroenterology Reports*. 2008;10(4):355-62.
8. Ohlsson B. Tarmkanalens funktionsrubbingar | Läkemedelsboken [http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/mage-tarm/tarmkanalens\\_funktionsrubbingar.html?search=ibs&id=b5\\_18#b5\\_18](http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/mage-tarm/tarmkanalens_funktionsrubbingar.html?search=ibs&id=b5_18#b5_18): Läkemedelsverket; [updated 2015-08-27/2016-04-06].
9. Bengtsson M, Ohlsson B, Ulander K. Development and psychometric testing of the visual analogue scale for irritable bowel syndrome (VAS-IBS). *BMC gastroenterology*. 2007;7(1):1.
10. Drago L, Toscano M, De Grandi R, Casini V, Pace F. Persisting changes of intestinal microbiota after bowel lavage and colonoscopy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(5):532-7.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION FAAOOTUN. Probiotics in food - Health and nutritional properties and guidelines for evaluation file. <http://fao.org/3/a-a0512e.pdf> [2016-04-13].
12. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*. 2004;17(2):259-75.
13. Molin G. Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(2):380s-5s.
14. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrne S, Bengmark S. Administration of different *Lactobacillus* strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Applied and environmental microbiology*. 1993;59(1):15-20.
15. AB P. PROBIS PROBIOTIKA <http://probi.se/sv/om-probiotika/probis-probiotika>: Probi AB; [2016-05-09].
16. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1231-8.
17. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001;13(10):1143-7.
18. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(30):4012-8.
19. Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E, Visser J, Roux S. Randomized clinical trial: effect of *Lactobacillus plantarum* 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2014;30(10):1151-7.

20. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(11):2615-20.
21. UTVÄRDERING SBFMOS. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>: STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING; [cited 2016-05-10].
22. Co B. Över 300 år av nyttig forskning [http://innovation.lu.se/media/innovationer\\_webb\\_sve.pdf](http://innovation.lu.se/media/innovationer_webb_sve.pdf) Lunds universitet [2016-05-10].
23. BJÖRCK I. Värna din tarmflora! <http://www.vetenskaphalsa.se/varna-din-tarmflora/>: AKTUELLT OM VETENSKAP & HÄLSA; [updated 2012-06-05 2016-05-10].
24. AB P. Probi AB - A biotechnology company in probiotics [http://probi.se/sites/all/files/attachment\\_files/probi\\_2001\\_ar\\_eng.pdf](http://probi.se/sites/all/files/attachment_files/probi_2001_ar_eng.pdf): Probi AB; [2016-05-09].
25. (CHMP) CfMPfHu. Guideline of the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec6): European Medicines Agency; 2014 [updated 2014-09-25 2016-04-12].
26. AB P. Probi: Robusta och högkvalitativa probiotiska ingredienser <http://probi.se/sv/vara-produkter/>: Probi AB; [2016-05-17].
27. Althaus A, Broicher W, Wittkamp P, Andresen V, Lohse AW, Lowe B. Determinants and frequency of irritable bowel syndrome in a German sample. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2016;54(3):217-25.
28. (CHMP) CfMPfHu. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/09/WC500173457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500173457.pdf): European Medicines Agency; 2014-09-25 [2016-05-10].
29. Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1538-51.
30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10.
31. Joakim Larsson CG. Bra läkemedel på fel plats kan påverka naturen och ge resistens <http://www.lakartidningen.se/EditorialFiles/P3/%5bCPP3%5d/CPP3.pdf>: Läkartidningen Förlag AB; 2014-04-01 [2016-05-10].
32. Rome Foundation I. Comparison Table of Rome II & Rome III Adult Diagnostic Criteria <http://www.romecriteria.org/criteria/>: Rome Foundation, Inc. ; [updated 2006-06-02 2016-03-29].
33. Fass R, Longstreth GF, Pimentel M, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(17):2081-8.



## Bilaga 1: Jämförelse av olika diagnoskriterier

Rome III (2006)	Rome II (1999)	Rome I (1992)	Manning (1978)
<p>Diagnoskriterier*</p> <p>Återkommande buksmärtor eller obehag** under minst tre dagar/månad de senaste tre månaderna tillsammans med två eller fler av följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• "Smärtan lättar vid tarmtömning.</li> <li>• Smärtan är associerad med ändrad avförings-frekvens.</li> <li>• Smärtan är associerad med ändrad avförings-konsistens."<sup>(8)</sup></li> </ul> <p>*Symtomen ska förekommit de senaste 3 månaderna och uppkommit minst 6 månader innan diagnos. **Obehag betyder obehaglig känsla ej beskriven som smärta.</p> <p>I patofysiologisk forskning och kliniska studier, rekommenderas obehag/ smärtfrekvens under minst två dagar per vecka under utvärderingen för subjektets lämplighet.</p>	<p>Minst tolv veckors, behöver ej vara sammanhängande, av de senaste tolv månaderna av obehag eller smärta i buken som har två av tre av följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lindring vid tarmtäming och/eller</li> <li>• Smärtan är associerad med ändrad avföringsfrekvens</li> <li>• Smärtan är associerad med ändrad avföringskonsistens</li> </ul> <p>Symtom som ytterligare stödjer IBS-diagnosen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onormal avföringsfrekvens (oftare än tre gånger per dag eller färre än tre avföringar per vecka)</li> <li>• Onormal avföringskonsistens (klumpig/hård eller lös/vattnig)</li> <li>• Onormal avföringspassage (spänning, brådska eller känsla av ofullständig tarmtömning)</li> <li>• Slem i avföringen</li> <li>• Uppblåsthet eller känsla av uppspändhet i buken</li> </ul>	<p>Minst tre månader av sammanhängande eller återkommande symtom:</p> <p>Buksmärtor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lindrad vid tarmtömning och/eller</li> <li>• Associerad med förändring i avföringskonsistens</li> </ul> <p>Samt</p> <p>Minst två av följande på åtminstone 25 procent av dagarna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Förändrad avföringsfrekvens (över tre gånger per dag eller under 3 gånger per vecka)</li> <li>• Förändrad avföringskonsistens (klumpig/hård eller lös/vattnig)</li> <li>• Förändrad avföringspassage (spänning, brådska eller känsla av ofullständig tarmtömning)</li> <li>• Slem i avföringen</li> <li>• Uppblåsthet eller känsla av uppspändhet i buken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal uppblåsthet</li> <li>• Smärtlindring vid tarmrörelser</li> <li>• Mer frekventa tarmtömningar med smärta</li> <li>• Lösare avföring med smärta</li> <li>• Slem i avföringen</li> <li>• Känsla av ofullständig tarmtömning</li> </ul>

(32) (33)

## **Bilaga 2: Frågeformulär med frågor för VAS-skalar**

“Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS)

How disturbing during the last month have your problems concerning your:

- Abdominal pain?
- Diarrhoea?
- Constipation?
- Bloating and flatulence?
- Vomiting and nausea?
- How do you rate your mental well-being over the past month?
- How much/little have your gastrointestinal problems influenced your daily life over the past month?
- Have you during the last month felt urgency to defecation? YES/NO
- Have you during the last month felt that your bowel has not been completely empty after visiting the toilette? YES/NO”<sup>(9)</sup>