

Den probiotiska bakteriestammen *Lactobacillus plantarum* 299v och dess effekt på buksmärta vid IBS

En systematisk översiktsartikel

Julia Wanselius och Linnéa Andersson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Helen Lindqvist

Examinator: Anna Winkvist

2016-04-07

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Den probiotiska bakteriestammen *Lactobacillus plantarum* 299v och dess effekt på buksmärtan vid IBS – en systematisk översiktsartikel

Författare: Julia Wanselius och Linnéa Andersson

Handledare: Helen Lindqvist

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2016-04-07

Bakgrund: I Sverige lider uppskattningsvis 12,5 % av befolkningen av den funktionella tarmsjukdomen irritable bowel syndrome, IBS. Sjukdomen kännetecknas av buksmärtan eller bukobehag i kombination med antingen diarré, förstoppning eller en kombination av dessa. Etiologin bakom sjukdomen är inte klarlagd och en botande behandling finns inte i dagsläget. Det finns dock evidensbaserade åtgärder för symtomlindring. Tidigare studier har visat att supplementering med probiotika kan ha symtomlindrande effekt, även om det är okänt vilken bakteriekultur som är den mest effektiva. I den här systematiska översiktsartikeln studerades en utvald bakteriestam som finns tillgänglig i många svenska livsmedel med tillsatt probiotika och huruvida den kan lindra svårighetsgraden av buksmärtan hos personer med IBS.

Syfte: Att undersöka om det finns evidens för att supplementering med *Lactobacillus plantarum* 299v kan lindra svårighetsgraden av buksmärtan vid IBS.

Sökväg: Systematiska litteratursökningar gjordes i databaserna, Pubmed och Scopus. Sökorden som användes var "*irritable bowel syndrome*", "IBS", "*Lactobacillus plantarum*" och "DSM". I Scopus användes även sökorden "*randomized controlled trial*", "RCT", "human" och "articles".

Urvalskriterier: Randomiserade kontrollerade studier, vuxna >18 år, deltagare med diagnostiserad IBS, deltagare som var friska i övrigt, studier där svårighetsgraden av buksmärtan studerades och studier med intervention under minst fyra veckor.

Datainsamling och analys: Fyra originalartiklar analyserades. Artiklarna kvalitetsgranskades med hjälp av SBU:s "*Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*". Evidensen sammanvägdes sedan med hjälp av Göteborgs Universitets mall "*Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*".

Resultat: Det finns i nuläget låg (++) evidens för att supplementering med den probiotiska bakteriestammen *Lactobacillus plantarum* 299v lindrar svårighetsgraden av buksmärtan hos personer med IBS.

Slutsats: Det vetenskapliga underlaget för att rekommendera den probiotiska bakteriestammen *Lactobacillus plantarum* 299v för lindring av svårighetsgraden av buksmärtan hos personer med IBS är svagt. Det krävs fler, större och längre studier inom området.

Keywords: Irritable bowel syndrome, IBS, probiotika, *Lactobacillus plantarum* 299v, buksmärtan

Abstract

Title: The probiotic bacterial strain *Lactobacillus plantarum* 299v and its effect on abdominal pain in IBS – a systematic review

Author: Julia Wanselius and Linnéa Andersson

Supervisor: Helen Lindqvist
Examiner: Anna Winkvist

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: April 07, 2016

Background: In Sweden an estimate of 12.5 % of the population suffers from irritable bowel syndrome (IBS). IBS is characterized by abdominal pain or discomfort with either diarrhoea, constipation or a combination. The aetiology of IBS is unknown and there is no curative treatment present. Although, there are evidence-based interventions for symptom relief. Previous studies have shown that supplementation with probiotics may have a symptom alleviating effect, yet it remains unknown which probiotic culture is most effective. In this systematic review a single bacterial strains ability to ease the severity of abdominal pain in patients with IBS was studied.

Objective: To investigate whether there is enough scientific evidence to recommend lactobacillus plantarum 299v in order to relieve abdominal pain in patients with IBS.

Search strategy: Systematic searches were made in PubMed and Scopus. Keywords used were "irritable bowel syndrome", "IBS", "lactobacillus plantarum" and "DSM". In Scopus the keywords "randomized controlled trial", "RCT", "human" and "articles" were added.

Selection criteria: RCTs, adults >18 years old, participants diagnosed with IBS who were otherwise healthy, studies where the severity of abdominal pain was measured and with an intervention during minimum four weeks.

Data collection and analysis: Four original articles were analysed. They were quality examined by an SBU template for quality review of randomized controlled trials. The total evidence was later weighed together with a Gothenburg University template constructed to help grading randomized controlled trials.

Main results: There is currently low (++) evidence that lactobacillus plantarum 299v relieves the severity of abdominal pain in patients with IBS.

Conclusions: The evidence for recommending the probiotic in order to relieve the severity of abdominal pain in patients with IBS is low. More, larger and longer studies in the research area are required.

Keywords: Irritable bowel syndrome, IBS, probiotics, lactobacillus plantarum 299v, abdominal pain

Förkortningar

CFU:	Kolonibildande enhet
Et al.:	Med andra
FODMAP:	Fermenterbara oligosackarider, disackarider, monosackarider och polyoler
GI:	Gastrointestinala
I:	Interventionsgrupp
IBS:	Irritable Bowel Syndrome
IBS-C:	Förstoppningsdominerande Irritable Bowel Syndrome
IBS-D:	Diarrédominerande Irritable Bowel Syndrome
IBS-M:	Irritable Bowel Syndrome dominerat omväxlande av diarré och förstoppning
IBS-U:	Irritable Bowel Syndrome dominerande av avvikande symtom
K:	Kontrollgrupp
N:	Antal
RCT:	Randomiserad kontrollerad studie
SBU:	Statens beredning för medicinsk utvärdering
VAS:	Visual analogue scale / visuell analog skala

Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Abstract	3
Förkortningar	4
1. Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
1.1.1 Prevalens och symptom	6
1.1.2 Definition av IBS	6
1.1.3 Diagnoskriterier	6
1.1.4 Behandling	7
1.1.5 Probiotika	7
1.1.6 Lactobacillus plantarum 299v	7
1.2 Problemformulering	8
1.3 Syfte	8
1.4 Frågeställning	8
2. Metod	8
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	8
2.2 Datainsamlingsmetoder	9
2.3 Databearbetning	10
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	11
3. Resultat	12
3.1 Beskrivning av studier	12
3.1.1 Nobaek et al., 2000	15
3.1.2 Niedzielin et al., 2001	15
3.1.3 Ducrotté et al., 2012	16
3.1.4 Stevenson et al., 2014	17
3.2 Enskilda studiers kvalitet	18
3.3 Evidensgradering	18
4. Diskussion	19
4.1 Olika diagnostiseringssystem	20
4.2 Administreringsform	20
4.3 Oeniga resultat	20
4.4 Frågetecken i granskade studier	20
4.5 Klinisk användning	21
4.6 Placeboeffekt	21
4.7 Jämlig, jämställd och global vård	21
4.8 Översiktsartikelns begränsningar	22
4.9 Studiestorlek	22
5. Slutsats	23
Referenser	24
Bilagor	
Bilaga 1. <i>Underlag för sammavägd bedömning enligt GRADE</i>	

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

1.1.1 Prevalens och symtom

Irritable Bowel Syndrome (IBS) är en funktionell mag- och tarmsjukdom med en multifaktoriell patogenes och etiologi (1, 2). För att diagnostiseras med IBS krävs buksmärta eller bukobehag i kombination med antingen diarré, förstoppning eller en kombination av dessa (3). Andra vanliga symtom är gasbildning och uppblåsthet (2). Symtomen kan variera och vara allt från lätta och sporadiska, till svåra och invalidiserande. Allvarlighetsgraden av symtomen är tätt sammankopplade med graden av uppskattad livskvalitet (4).

Prevalensen av IBS varierar i världen. Världen över lider i snitt 5-11 % av den totala befolkningen av sjukdomen (2). I Sverige tror man att siffran är något högre och uppgår till omkring 12,5 % (1). Sjukdomen uppskattas vara vanligast bland kvinnor och bland unga mellan 20-39 år (2).

1.1.2 Definition av IBS

IBS har sedan 2006 kunnat definieras enligt Rome III Diagnostic Criteria. Det är den tredje revisionen av definitionskriterierna som uppkom i början av 1990-talet. Dessa har utarbetats för att kunna klassificera funktionella gastrointestinala besvär så som IBS. Rom-kriteriernas avgränsning karaktäriseras av återkommande gastrointestinala besvär samt förändrad avföringskonsistens som lindras genom tarmtömning. De olika kriterierna liknar varandra mycket men har begränsats ytterligare med åren (5-7). Diagnostiseringssystemet används idag vid rekrytering till vetenskapliga studier men huruvida det är utbrett i den kliniska verksamheten är osäkert (3).

Föregångaren till Rom-kriterierna var Manningkriterierna som kom på slutet av 1970-talet. Manningkriterierna bestod av ett frågeformulär innefattande 15 frågor om symtom som är vanliga vid IBS; bland annat om tarmproblem som återföljs av buksmärta, diarré och förstoppning. Diagnos sattes utifrån detta (8, 9).

1.1.3 Diagnoskriterier

Beroende på symtombilden och vilket av besvären som dominerar kan man dela in IBS i fyra olika undergrupper som klassificerar sjukdomen (10):

- IBS-C: Det dominerande besväret är förstoppning
- IBS-D: Det dominerande besväret är diarré
- IBS-M: De dominerande besvären är förstoppning och diarré omväxlande
- IBS-U: De dominerande besvären är avvikande från övriga grupper ovan

Orsakerna bakom IBS och dess symtom är inte fullständigt klarlagda. Med största sannolikhet förklarar inte en enskild mekanism symtombilden. Flera faktorer så som en störd gastrointestinal motorik, ökad smärtekänslighet i tarmen, psykosociala faktorer, genetik och en eventuell låggradig inflammation i tarmen verkar spela in (2-4).

1.1.4 Behandling

Idag finns en mängd olika behandlingsalternativ för personer med IBS, både farmakologiska, psykologiska och andra kompletterande alternativ. Det finns individuella skillnader i hur man svarar på olika typer av behandlingar även om symtomen kan vara lika (2). De flesta med IBS uttrycker att en viss typ av mat kan utlösa eller förvärra olika symtom. Vilken typ av mat det handlar om är individuell och verkar kunna variera (11). Att studera olika typer av behandlingar vid IBS försvåras också av att en ovanligt stor placeboeffekt märks i denna patientgrupp vid behandling. Mellan 17 % och 71 %, i genomsnitt 40 %, svarar positivt på behandling med placebo (12). Detta gör att en utformning av kostbehandling blir svår.

En botande behandling vid IBS finns inte men det finns generella evidensbaserade kostråd som kan lindra symtomen. Underlaget för dessa råd bygger på forskning om matens och näringens olika effekter i mag- och tarmkanalen. Dessa råd innefattar: (13, 14)

- Ät små, täta måltider snarare än stora måltider mer sällan
- Minska intaget av fett i kosten
- Individanpassa sorten och mängden fiber i kosten
- Minska mängden gasbildande livsmedel (t.ex. kolsyrade drycker, sötningsmedel, tuggummi) vid behov

FODMAPs har de senaste åren fått mycket uppmärksamhet i forskningsvärlden eftersom ett undvikande av dessa i kosten verkar kunna underlätta symtom som bland annat är vanliga vid IBS. En diet låg på FODMAPs innebär ett undvikande av en eller flera specifika typer av kolhydrater såsom oligo-, di- och monosackarider eller polyoler. Dessa typer av kolhydrater absorberas inte fullständigt i tunntarmen utan fermenteras istället i tjocktarmen vilket kan ge gasbesvär. Effekten av dieten i den kliniska verksamheten är i nuläget inte tillräckligt studerat (11).

Det är nödvändigt att studera alternativa behandlingar eftersom personer med kroniska sjukdomar i mag- och tarmkanalen, däribland IBS, skattar en lägre livskvalitet jämfört med friska personer (15).

1.1.5 Probiotika

Probiotika är levande mikroorganismer som har visat sig kunna ge en möjlig gynnsam hälsovinning som inte verkar kunna återfås av annan nutrition (2, 16). Probiotika kan ge positiva effekter vid IBS och påverka IBS-symtom så som buksmärta, buksvullnad, uppblåsthet, flatulens, ändrad tarmflora och förändrade tarmrörelser men mekanismerna bakom dess verkan är idag inte helt kända (17, 18). Bland de mest använda och utvärderade typerna av probiotika återfinns bifidobakterier, laktobaciller och vissa typer av jästsvamp (19).

1.1.6 *Lactobacillus plantarum* 299v

En bakterie som ofta tillsätts som probiotika i den svenska livsmedelsindustrin idag är mjölksyrabakterien *Lactobacillus plantarum* 299v. Företaget Probi AB har patent på bakterien, som bland annat finns i fruktdryckerna från Proviva, kapseln Probi Mage och kapseln Probi Järn (20).

Bakteriestammen *Lactobacillus plantarum* 299v benämns i vissa sammanhang som *Lactobacillus plantarum* DSM 9843. Det är således samma bakterie med samma egenskaper. Namnet DSM 9843 visar att bakterien är skickad till Deutsche Sammlung von Mikroorganismen och är benämningen den fått där. (21)

1.2 Problemformulering

Idag rekommenderas ofta probiotika för symtomlindring vid IBS. Det som ligger till grund för detta är de senaste årens forskning inom området. Även om forskningen verkar se ett samband mellan probiotika och symtomlindring, är det svårt att omvandla forskningsresultaten till kliniska råd. Eftersom de särskilda mekanismerna bakom probiotikans verkan inte är klarlagda är det därför omöjligt att veta vilken den aktiva substansen är (2). Då det ofta är *Lactobacillus plantarum* 299v som patienter med IBS i Sverige kommer i kontakt med är det en bakteriestam som är relevant och intressant att redogöra evidensen för.

Denna systematiska översiktsartikel har studerat effektmåttet buksmärtor eftersom det är tätt sammankopplat med den skattade livskvaliteten hos denna patientgrupp och också det främsta symtomet hos patienter med IBS. Diagnosen IBS i enighet med diagnoskriterierna (Rom I-III samt Manningkriterierna) sätts alltid utifrån utgångspunkten buksmärtor. Smärtan i kombination med andra gastrointestinala symtom leder till diagnos vilket innebär att alla patienter med diagnostiserad IBS har buksmärtor. Det var därför naturligt att välja buksmärtor som enskilt effektmått. Buksmärtor definieras här som den upplevda graden av smärta i buken.

1.3 Syfte

Syftet är att undersöka om det finns tillräckliga evidens för att supplementering med *Lactobacillus plantarum* 299v kan lindra den upplevda svårighetsgraden av buksmärtor vid IBS.

1.4 Frågeställning

Kan supplementering med den probiotiska bakterien *Lactobacillus plantarum* 299v lindra den upplevda svårighetsgraden av buksmärtor vid IBS?

2. Metod

En systematisk översiktsartikel har utformats genom en systematisk litteratursökning av tillgänglig forskning inom området som matchar de valda inklusions- och exklusionskriterierna.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Följande inklusionskriterier tillämpades vid litteratursökningen:

- Studier som undersökte effekten av *Lactobacillus plantarum* 299v
- RCT-studier
- Studier som i fulltext fanns tillgängliga på svenska eller engelska
- Studier på patienter med diagnostiserad IBS (enligt Rom- eller Manningkriterier)
- Studier på vuxna över 18 år som i övrigt var friska (med genomgången utredning för andra mag- och tarmsjukdomar)
- Studier som undersökte svårighetsgraden av buksmärtor som enskilt effektmått

Följande exklusionskriterier tillämpades vid litteratursökningen:

- Djurstudier
- Studier på blandsubstanser av probiotika även om de också innehöll *Lactobacillus plantarum* 299v
- Studier på gravida och ammande

2.2 Datainsamlingsmetoder

Litteratursökningen genomfördes i två databaser – PubMed och Scopus. Sökorden som användes redovisas i tabell 1. Avgränsningar som gjordes i samband med sökningarna förklaras av inklusions- och exklusionskriterierna. Sökordet ”*Lactobacillus plantarum*” valdes uteslutande 299v för att undvika att förbise artiklar på grund av alternativa stavningar och mellanslag. Då möjligheten till avgränsningar skiljer sig en aning åt i de olika databaserna speglar detta också de avgränsningar som gjordes i denna litteraturstudie.

Ytterligare litteratursökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus där termen ”DSM” adderades som ersättning för ”*Lactobacillus plantarum*” då det framkom att *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 motsvarar samma bakteriestam som *Lactobacillus plantarum* 299v. Detta gjordes för att undvika att eventuellt exkludera någon artikel med anledning av annan benämning på probiotikan. Även här valdes enbart termen ”DSM” istället för hela namnet på bakteriestammen för att undvika att förbise artiklar på grund av alternativa stavningar och mellanslag. Detta gav inga ytterligare resultat.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen.

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar*	Antal utvalda träffar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2016-01-20	”Irritable bowel syndrome” OR IBS AND ” <i>Lactobacillus plantarum</i> ”	-	20	-	-
2	Scopus	2016-01-20	”Irritable bowel syndrome” OR IBS AND ” <i>Lactobacillus plantarum</i> ”	-	95	-	-
3	PubMed	2016-01-21	”Irritable bowel syndrome” OR IBS AND ” <i>Lactobacillus plantarum</i> ”	RCT + human	8	4	(22-25)
4	Scopus	2016-01-21	”Irritable bowel syndrome” OR IBS AND ” <i>Lactobacillus plantarum</i> ” + ”randomized controlled trial” OR RCT	Articles + human	18	5 (4)	(22-26)
5	PubMed	2016-01-27	”Irritable bowel syndrome” OR IBS AND ”DSM”	RCT + human	5	2 (2)	(22, 24)
6	Scopus	2016-01-27	”Irritable bowel syndrome” OR IBS AND ”DSM” AND ”RCT” OR ”randomized controlled trial”	Articles + human	7	2 (2)	(22, 24)
Totalt antal studier					115 (18)	5	(22-26)

* = Dubbletter anges inom parantes

2.3 Databearbetning

Totalt gav den första sökningen 20 träffar i PubMed och 95 träffar i Scopus varav 18 var dubletter. Med relevanta avgränsningar blev antalet istället åtta stycken artiklar i PubMed och 18 stycken artiklar i Scopus varav åtta var dubletter, se figur 1.

En genomläsning av titel och abstract på de kvarvarande 18 artiklarna gjordes. Av dessa valdes fem artiklar ut för läsning i fulltext. Dessa var:

Nobaek et al. (2000):

Alteration of Intestinal Microflora Is Associated With Reduction in Abdominal Bloating and Pain in Patients With Irritable Bowel Syndrome (24)

Niedzielin et al. (2001):

A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome (23)

Sen et al. (2002):

Effect of Lactobacillus plantarum 299v on Colonic Fermentation and Symptoms of Irritable bowel syndrome (26)

Ducrotté et al. (2012):

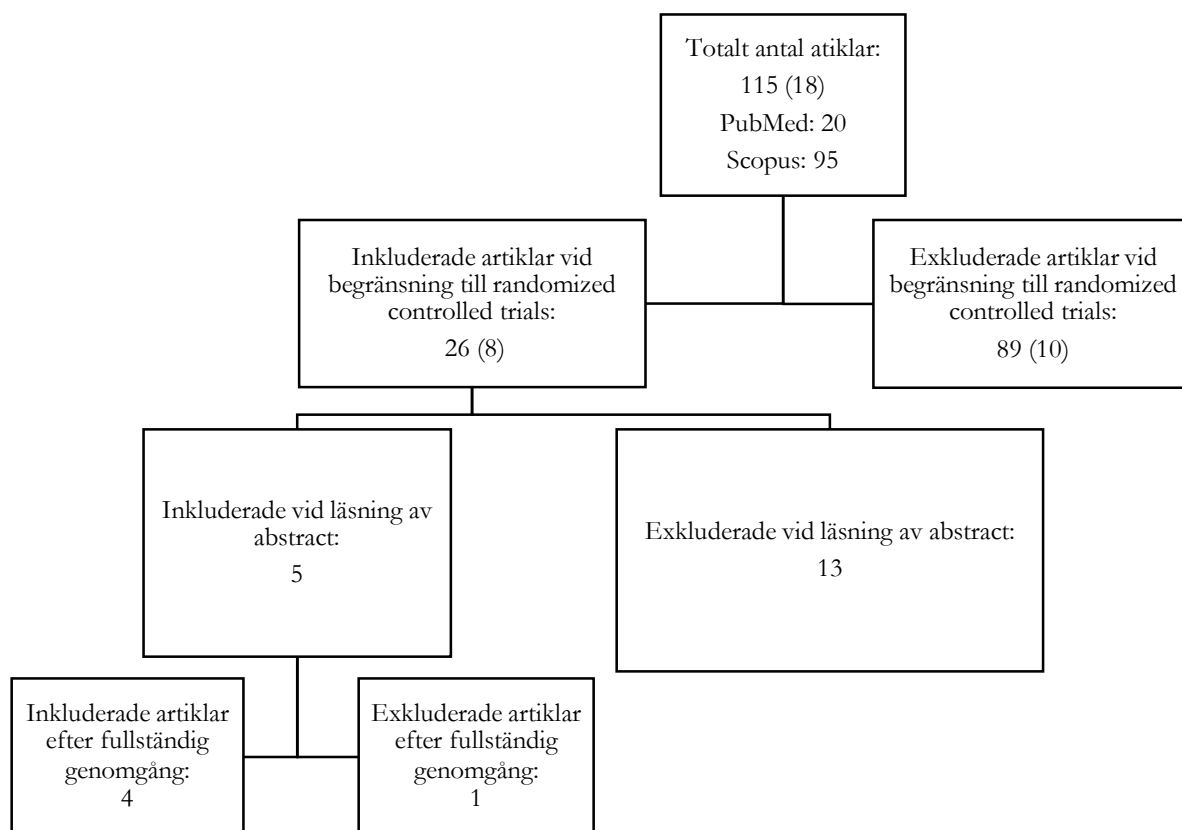
Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome (22)

Stevenson et al. (2014):

Randomized clinical trial: Effect of Lactobacillus plantarum 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome (25)

13 artiklar exkluderades då de inte stämde överens med översiktsartikelns frågeställning eller inklusions- och exklusionkriterier. Följande orsaker identifierades:

- Fyra artiklar exkluderades på grund av att de innehöll en blandformula av probiotika där lactobacillus plantarum 299v inte gick att urskilja
- Tre artiklar exkluderades på grund av att den aktiva substansen bestod av en annan art av lactobacillus plantarum
- Två artiklar exkluderades då de inte fanns tillgängliga på svenska eller engelska
- Två artiklar exkluderades då de hade annan studiedesign än RCT
- Två artiklar exkluderades då de inte studerade verkan av lactobacillus plantarum 299v vid IBS



Figur 1. Urvalsprocess. Flödesschema över datainsamlingen. Dubletter redovisas inom parantes.

Efter att ha läst de utvalda fem artiklarna i fulltext exkluderades ytterligare en studie, studien av Sen et al. (26), trots att den studerade hur buksmärta påverkas av *Lactobacillus plantarum* 299v vid IBS. Anledningen till att studien exkluderades var för att effektmåttet buksmärta inte redovisades separat.

2.4 Kvalitetsgranskning

Granskningen av studiernas kvalitet utfördes med hjälp av SBU:s *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* (27). En individuell granskning genomfördes av båda artikelförfattarna förelåg den sammanvägda bedömningen av varje enskild artikel. Studierna tilldelades något av omdömena låg, medelhög eller hög risk för systematiska fel/bias där selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikter studerades för det utvalda utfallsmåttet.

För att bedöma den övergripande evidensstyrkan bakom frågeställningen användes mallen *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE* från Göteborgs universitet, Sahlgrenska akademien (bilaga 1). Vid sammanvägningen beaktades faktorerna risk för bias, överrensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias för det utvalda effektmåttet. Evidensstyrkan för det utvalda effektmåttet redovisas som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

Längden på de olika inkluderade studierna varierade. För att kunna jämföra studierna var det nödvändigt att kunna avläsa resultatet av effektmåttet efter fyra veckor på samtliga studier.

3. Resultat

3.1 Beskrivning av studier

På nästkommande sidor presenteras de fyra randomiserade kontrollerade studier som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel. Alla granskade studier var dubbelblinda RCT-studier. I tabell 2 beskrivs artiklarna ingående med artiklarnas författare, publiceringsår, studiedesign, intervention, effektmått, den här systematiska översiktsartikelns författares bedömda studiekvalitet och övriga faktorer. Den totala studiepopulationen bestod av 387 personer som antingen supplementerades med *Lactobacillus plantarum* 299v eller placebo.

Alla studier gav ett resultat som visade att buksmärtan hade minskat för alla grupper vid studiernas slut. Två av de fyra studierna kunde inte påvisa någon statistiskt signifikant skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp gällande underlättande av buksmärta vid studiernas slut. De andra två studierna kunde påvisa ett statistiskt starkare resultat för interventionsgrupp än för kontrollgrupp vid studiernas slut. Probiotikan visade inga tecken på biverkningar hos studiedeltagarna.

Tabell 2 följs av en sammanfattande beskrivning av varje enskild studie därefter respektive studies bedömda kvalitet.

Tabell 1. Beskrivning av studier

Författare, år	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Effektmått: buksmärtor	Övrigt	Studiekvalitet
Nobaek et al., 2000	RCT	Sverige N = 60 21-78 år I: 30 64 % kvinnor 36 % män Medelålder 51 år K: 30 74 % kvinnor 26 % män Medelålder 46 år	I: 400 ml nypondryck per dag innehållandes lactobacillus plantarum 299v och havremjöl. Dosen var 2×10^{10} CFU lactobacillus plantarum 299v per dag. K: Naturell nypondryck jämförbar i konsistens, färg och smak. Drycken administrerades på samma sätt som för I. Behandlingen pågick i fyra veckor deltagarna registrerade sina GI-symtom individuellt på en VAS-skala.	En förbättring av buksmärtor skedde i båda grupperna. Ingen signifikant fördel påvisades för intervention framför placebo för underlättande av buksmärtor ($p = 0,30$).	Bortfall 8 st	Medelhög
Niedzielin et al., 2001	RCT	Polen N = 40 27-63 år Medelålder 45 år I: 20 75 % kvinnor 25 % män K: 20 85 % kvinnor 15 % män	I: 200 ml fruktdryck två gånger per dag innehållandes lactobacillus plantarum 299v och havremjöl. Dosen var 2×10^{10} CFU lactobacillus plantarum 299v per dag. K: En liknande fruktdryck utan probiotika. Drycken administrerades på samma sätt som för I. Behandlingen pågick i fyra veckor. Alla patienter fyllde i ett poängsystem en gång i veckan för att bedöma sina symtom.	En signifikant skillnad sågs i lättning av buksmärtor mellan grupperna efter interventionsperioden ($p = 0,0012$). 100 % av interventionsgruppen ansåg att deras buksmärtor förbättrades jämfört med baseline. I kontrollgruppen upplevde 55 % en förbättring jämfört med baseline.	Inget bortfall	Hög

Författare, år	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Effektmått: buksmärtor	Övrigt	Studiekvalitet
Ducrotté et al., 2012	RCT	<p>Indien N = 214 18-70 år</p> <p>I: 108 35 % kvinnor 65 % män Medelålder 37 år</p> <p>K: 106 24 % kvinnor 76 % män Medelålder 38 år</p>	<p>I: En kapsel om dagen innehållande frystorkat lactobacillus plantarum 299v. Dosen var 10¹⁰ CFU lactobacillus plantarum 299v per dag.</p> <p>K: Placebokapslar som var likvärdiga interventionsgruppens kapslar i utseende, smak, och struktur.</p> <p>Behandlingen pågick i fyra veckor. Frekvensen och intensiteten av GI-symtom mättes med en VAS-skala.</p>	<p>En minskning av buksmärtor sågs i båda grupperna. Minskningen var signifikant högre i interventionsgruppen än i placebogruppen vid studiens slut (p < 0,5).</p> <p>Den signifikanta minskningen av buksmärtor i interventionsgruppen var 51,9 % medan den signifikanta minskningen i kontrollgruppen var 13,6 %.</p>	Bortfall 10 st	Hög
Stevenson et al., 2014	RCT	<p>Sydafrika N=81 Tre grupper: IBS-D, IBS-C och K</p> <p>I (IBS-C+IBS-D): 54 96 % kvinnor 4 % män Medelålder 48 år</p> <p>K: 27 100 % kvinnor Medelålder 47 år</p>	<p>I: Två kapslar om dagen innehållandes lactobacillus plantarum 299v. Dosen var 10¹⁰ CFU lactobacillus plantarum 299v per dag.</p> <p>K: Placebokapslar identiska i utseende, smak och struktur.</p> <p>Behandlingen pågick i åtta veckor. Resultatet av buksmärtor avlästes efter fyra och åtta veckor. Symtomen mättes med två frågeformulär som fylldes i vid besök av behandlare tillsammans med deltagare.</p>	<p>En minskning av buksmärtor återfanns i båda interventionsgrupperna och i kontrollgruppen utan någon signifikant skillnad mellan grupperna (p = 0,8).</p>	<p>Bortfall 16 st</p> <p>Bara IBS-C och IBS-D inkluderades i studien.</p>	Hög

3.1.1 Nobaek et al., 2000

Studien av Nobaek et al. utfördes i Lund i Sverige och var bland annat finansierad av Probi AB. Patienterna rekryterades till studien via en nyhetstidning och valdes utifrån urvalskriterier. Deltagarna var över 18 år, hade IBS definierat enligt de första Rom-kriterierna, de hade inte några problem med malabsorption, mentala problem, utförd bukkirurgi eller intestinala sjukdomar och de hade normala blodvärden. Patienterna skulle heller inte inta någon form av medicinering så som antibiotika, läkemedel mot diarré, laxerande medel eller spasmolytisk medicin under studiens period.

De rekryterade patienterna blev randomiserade in i två grupper och fick under fyra veckor antingen dricka 400 ml nypondryck per dag innehållandes havremjölssoppa (0,009 g/ml havremjöl) och 5×10^7 CFU/ml lactobacillus plantarum 299v eller en naturlig nypondryck. Patienterna fick under studieperioden och från två veckor innan dess början inte inta andra produkter som innehöll mjölksyrabakterier. En individuell bedömning av GI-symtom registrerades under studieperioden med början två veckor innan dess start. De symtom som registrerades varje dag var avföringsfrekvens, fekal konsistens och gas. Veckovis registrerades den totala GI-funktionen, avföringsfunktion, smärta och gasbildning. Alla mått bedömdes utifrån en VAS-skala.

Bortfallet skedde till följd av att patienterna antingen inte fyllde i sina utvärderingsblanketter som de skulle eller att de inte höll de medicinska restriktionerna. Fem deltagare föll bort ur interventionsgruppen och tre ur kontrollgruppen. Buksmärtan minskade i båda grupperna men snabbare och mer markant i interventionsgruppen än i kontrollgruppen. Under de sista två veckorna av interventionen rapporterade 36 % av patienterna i interventionsgruppen en stor minskning ($>1,5$ VAS) i buksmärta i jämförelse med 18 % i kontrollgruppen. Trots att Nobaek et al. såg sig finna en tydlig trend av bättre effekt gällande minskning av buksmärta i interventionsgruppen var den inte signifikant mer uttalad än i kontrollgruppen vid studiens slut.

I studien var minskningen av buksmärtan parallell med den signifikanta minskningen i gasbildning vilket gjorde att författarna uppmärksammade rimligheten att den lättande buksmärtan var ett resultat av den minskade gasbildningen. Nobaek et al. drog slutsatsen att deras studie indikerar att intag av lactobacillus plantarum 299v minskar flatulens hos patienter med IBS samt att det minskar buksmärta för den här patientgruppen. Nobaek et al. påpekar att patienter med IBS har en tendens att reagera starkt på placebo, mellan 20-50 %. I respektive grupp kan en signifikant skillnad i grad av buksmärta ses från studiens början till slut däremot finns det inte någon signifikant skillnad mellan grupperna.

3.1.2 Niedzielin et al., 2001

Studien av Niedzielin et al. utfördes i Szczecin i Polen. Studiedeltagarna var primärvårdspatienter som blivit rekryterade till studien av gastroenterologer. Patienterna rekryterades konsekutivt. För att rekryteras till studien krävdes buksmärta i kombination av två eller fler av Manningkriterierna. Deltagarna randomiserades antingen in i en interventionsgrupp eller en kontrollgrupp där båda grupper två gånger om dagen fick inta 200 ml av testprodukterna under fyra veckors tid. Interventionsgruppen fick som behandling att dricka en fruktdryck av märket Proviva (Skånemejerier). Drycken bestod till 5% av en havremjölssoppa fermenterad med 5×10^7 CFU/ml lactobacillus plantarum 299v. Kontrollgruppen fick en annan fruktdryck som Niedzielin et al. beskrev vara identisk i utseende, lukt och smak. Drycken intogs innan frukost och två timmar efter kvällsmålet. Patienterna registrerade sina symtom veckovis i ett specialdesignat score-system som innefattade buksmärta, avföringsfrekvens, fekal konsistens samt flatulens. Huvudutfallet för studien var smärtlindring. En fullständig klinisk undersökning och bedömning gjordes vid baseline

innan interventionen och vid studiens slut. Det var ingen signifikant skillnad mellan gruppernas sammansättning vid baseline.

I interventionsgruppen beskrev 85 % av patienterna sin smärta mellan 5 och 10 poäng enligt score-systemet vid baseline. Vid slutet av studien hade ingen av dessa patienter ett såpass högt resultat. Samtliga patienter i interventionsgruppen ansåg att deras buksmärta hade förbättrats sedan baseline vid studiens slut. I kontrollgruppen beskrev 95 % av patienterna sin smärta mellan 5 och 10 poäng enligt score-systemet vid baseline. Vid studiens slut upplevde 80 % av patienterna i kontrollgruppen att de fortfarande hade buksmärta. En mindre förbättring upplevdes för 55 % av patienterna i den här gruppen.

Båda grupperna visade på ett visst underlättande av buksmärta men resultatet var större och statistiskt signifikant i interventionsgruppen.

Niedzielin et al. drog slutsatsen att *Lactobacillus plantarum* 299v verkar ha en förmånlig effekt på patienter med IBS men att fler, större studier behöver göras för att undersöka vilken funktion bakterien har vid behandling.

3.1.3 Ducrotté et al., 2012

Studien av Ducrotté et al. utfördes på fyra kliniska center i Indien. Den var finansierad av bland annat Probi AB. 214 deltagare rekryterades av praktiserande läkare på centren. Alla patienter var diagnostiserade med IBS enligt Rom III-kriterierna. Deltagarna fick inte ha tarminfektioner, svåra kroniska sjukdomar eller andra mag-tarmsjukdomar. Personer som var gravida, ammande, som hade allergier som fanns i studiekomponenterna och personer med kostvanor som skulle kunna tänkas påverka bedömningen av studieprodukten uteslöts. Under studietiden fick patienterna instruktioner om att inte inta någon annan probiotika och att inte ändra sina vanliga kost- och motionsvanor.

Behandlingen utfördes under fyra veckor. Studiedeltagarna fick inta kapslar med eller utan probiotika som var speciellt designade för studien. Förpackande och märkning av studieprodukterna gjordes av en tredje part för att säkerställa blindningen. Det primära utfallsmåttet som undersöktes var antal episoder av buksmärta. Sekundära utfall som granskades var svårighetsgrad av buksmärta, förändringar i frekvens och svårighetsgrad av uppblåsthet i buken samt känsla av ofullständig tarmtömning. Frekvens av buksmärta och känsla av ofullständig tarmtömning bedömdes veckovis individuellt av patienten. Antal dagliga tarmtömningar och tillfällen av uppblåsthet registrerades vid varje kontroll. Symtomsvårighet av buksmärta, uppblåsthet och känsla av ofullständig tarmtömning bedömdes med en VAS-skala.

Totalt utgjorde 108 deltagare interventionsgruppen och 106 deltagare kontrollgruppen. Tio deltagare föll bort eftersom de antingen inte fullföljde den fyra veckor långa perioden eller för att de inte delgav någon data för studieperioden. De flesta patienter i studien var patienter med IBS-D; 63,89% i interventionsgruppen och 60,3% i kontrollgruppen. Det fanns vid studiens start ingen signifikant skillnad mellan gruppernas sammansättning.

Förändringen i graden av buksmärta efter fyra veckor av behandling hade minskat med 45,2% i interventionsgruppen och med 23,3 % i kontrollgruppen. Efter analys var signifikansen högre för lägre grad buksmärta hos interventionsgruppen. Även för de andra utvärderade symtomen var signifikansen för underlättande högre i interventionsgruppen än i kontrollgruppen. Patienter och behandlare som ansåg att den totala effekten var hög eller excellent var signifikant högre i interventionsgruppen (78,1%; 82,2%) än i kontrollgruppen (8,1%; 11,1%).

Ducrotté et al. påpekar att kostmönstren i Indien kan vara annorlunda om man jämför med länder i västvärlden samt att den kvinnliga dominans som finns i patientgruppen med IBS i västvärlden inte återspeglas i Indien.

De slutsatser Ducrotté et al. drog av sina studieresultat var att en fyraveckors behandling med *Lactobacillus plantarum* 299v hos patienter med IBS definierat enligt Rom III-kriterierna ger en lättnad av buksmärta och uppblåsthet samt att det krävs fler studier för att kunna förstå mekanismerna bakom probiotikans potentiella effekt.

3.1.4 Stevenson et al., 2014

Studien av Stevenson et al. utfördes i Port Elizabeth i Sydafrika. Studien är delvis finansierad av Nestlé. Studiedeltagarna blev screenade och rekryterade på en gastroenterologisk klinik enligt utvalda inklusionskriterier. Kriterierna var att deltagarna skulle vara diagnostiserade med IBS enligt Rom II-kriterierna av en gastroenterolog, vara över 18 år och kunna hänga sig en studieperiod som sträckte sig över 12 veckor. Deltagarna som inkluderades i studien hade inte gjort en större mag-tarmkirurgi, använde inte antibiotika, hade inte eller hade inte haft tarmsjukdomar, var inte gravida eller ammande samt hade inte heller kroniska infektioner. Studiedeltagarna skulle antingen ha IBS-C eller IBS-D och skulle inte ha IBS av typen som ger omväxlande symtom, IBS-M. Detta var för att kunna ha möjlighet att påvisa om den probiotiska effekten gav bättre resultat för den ena patientgruppen än för den andra.

Totalt varade studien 12 veckor, varav åtta av dessa utfördes med intervention. Varje studiedeltagare fick ett serienummer och randomiserades in i en av tre grupper med lika sammansättning: en grupp med IBS-C, en grupp med IBS-D och en grupp med placebo. De två första veckorna var en run in-period och de två sista veckorna en washout-period. Två sorters kapslar administrerades till deltagarna, antingen med *Lactobacillus plantarum* 299v eller med placebo. Två kapslar skulle intas oralt varje morgon. Det primära utfallsmåttet i studien var minskning av buksmärta. Vid besök två, fem och sex utvärderades smärta och uppsväldhet enligt två formulär som innefattade svårighetsgrad av buksmärta och livskvalitet. Under studieperioden var deltagarna instruerade att inte förändra sina matvanor eller medicinering.

Totalt deltog 54 patienter i interventionsgrupperna och 27 patienter i kontrollgruppen. Vid baseline fanns inte några signifikanta skillnader mellan grupperna som analyserades som tre separata grupper. Efter 12 veckor uppstod en skillnad mellan grupperna eftersom det blev ett ojämnt bortfall mellan dem. Tio deltagare (37 %) bortföll i gruppen med IBS-C, fyra deltagare (15 %) bortföll i gruppen med IBS-D och två deltagare (7 %) bortföll ur kontrollgruppen. Detta var främst på grund av dålig följsamhet och att vissa av deltagarna fick ett behov av att använda antibiotika. I studien beskrivs jämförbarheten mellan gruppernas sammansättning vara möjlig fram till och med besök tre, det vill säga vid vecka två in i administrationsperioden. Både grupperna med intervention och kontrollgruppen svarade bra på behandlingen och svarade på likartat sätt. Alla grupper fick bättre resultat både på buksmärta och livskvalitet. Resultatet vid fyra veckors intervention visade inte heller det någon signifikant skillnad mellan grupperna då både interventionsgruppen och kontrollgruppen visade stora förbättringar för både buksmärta och livskvalitet.

Stevenson et al. drog slutsatsen att en åtta veckors behandlingsperiod med *Lactobacillus plantarum* 299v inte gav en bättre effekt för patienter med måttliga symtom relaterade till IBS än vad placebo gjorde.

3.2 Enskilda studiers kvalitet

Studierna granskades och bedömdes med avseende på respektive studies kvalitet utifrån SBU:s kvalitetsgranskningsmall för randomiserade studier.

Studien av Nobaek et al. bedömdes ha medelhög risk för systematiska fel och intressekonflikter. Den främsta orsaken till bedömningen är att en av artikelns huvudförfattare var anställd på Probi AB under tiden studien genomfördes. Hur detta påverkade tolkningen av resultatet är oklart men i kombination med ett bortfall påverkade detta den totala bedömningen. Det sammanvägda resultatet bedömdes ha en medelhög risk för bias och därmed en medelhög studiekvalitet.

Studien av Niedzielin et al. bedömdes ha låg risk för systematiska fel och intressekonflikter. Risken för bias angående selektion, behandling, bortfall, rapportering och intressekonflikter bedömdes som låg i alla kategorier. Det förelåg möjligtvis en risk för bias gällande bedömning då det inte framgår om personerna som utvärderade resultaten var blindade för vilken intervention som gavs samt om de var opartiska. Då risken inte kan bekräftas bedömdes det sammanvägda resultatet ha en låg risk för bias och studiekvaliteten ansågs därför vara hög.

Studien av Ducrotté et al. bedömdes ha låg risk för systematiska fel och intressekonflikter. Risken för bias angående selektion, behandling, bedömning, bortfall och rapportering bedömdes som låg i alla kategorier. Det förelåg en risk för intressekonflikt gällande finansieringen men då studiekvaliteten i övrigt är mycket hög bedömdes det sammanvägda resultatet ha låg risk för bias.

Studien av Stevenson et al. bedömdes ha låg risk för systematiska fel och intressekonflikter. Efter fyra veckor då resultatet avlästes var bortfallet acceptabelt och påverkade därför inte risken för bias. Studien var finansierad av Nestlé men om detta påverkat tolkningen av resultatet är oklart. Den totala bedömningen var därför att det fanns låg risk för bias och att studiekvaliteten ansågs vara hög.

3.3 Evidensgradering

Tabell 3 visar utfallet för de utvalda studierna enligt *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE* (bilaga 1) och därmed den totala evidensgraderingen för utfallsmåttet buksmärtor. Eftersom alla fyra studier var RCT-studier utgick bedömningen från (++++)), högsta möjliga evidensstyrka, då välgjorda RCT-studier anses kunna ge bästa möjliga vetenskapliga underlag (28). Den slutliga bedömningen av evidensstyrkan för det valda effektmåttet buksmärtor för den underliggande populationen bedömdes vara låg (++) det vill säga två avdrag, då brister bedömdes finnas i jämförbarheten mellan studierna och eventuella risker för bias bedömdes föreligga.

Studien av Stevenson et al. visade ingen signifikant skillnad mellan interventions- och kontrollgrupp gällande avtagande buksmärtor i samband med intag av *Lactobacillus plantarum* 299v. Även i studien av Nobaek et al. påvisades inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. Detta ledde till en otydlighet vid den slutgiltiga bedömningen eftersom studien av Niedzielin et al. och studien av Ducrotté et al. påvisade större statistiskt signifikanta resultat på buksmärtor i samband med intag av probiotikan.

Gällande granskningen för bias bedömdes möjligen risker finnas angående bedömningsbias, intressekonfliktsbias och publikationsbias då studiernas utfallsmått inte kan anses vara okänsligt för bedömningsbias samt att studierna av Nobaek et al., Niedzielin et al. och Stevenson et al. delvis var finansierade av livsmedelsföretag som alla kunde tänkas vara intresserade av ett förutbestämt

resultat av respektive studie. Angående risker för andra typer av bias så som selektionsbias, behandlingsbias och bortfallsbias återfanns inga tydliga risker i någon av de fyra studierna.

Tabell 3. Evidensgradering enligt Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

	Effektmått: buksmärt
Antal studier:	4
Risk för bias:	Vissa begränsningar
Överensstämmelse:	Bekymmersam heterogenitet
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet
Precision:	Inga problem
Publikationsbias:	Vissa problem
Evidensstyrka:	Låg (++)

4. Diskussion

Denna systematiska översiktsartikel har utformats med hjälp av data från fyra randomiserade kontrollerade studier. Dessa studier utgör den bästa tillgängliga forskningen på området. Sökningarna i databaserna, som beskrivs i tabell 1, är kompletta och heltäckande. Syftet med studien är att undersöka om det finns tillräcklig evidens för att supplementering av den probiotiska bakteriestammen *Lactobacillus plantarum* 299v för lindring av buksmärt hos personer med IBS och huruvida det finns tillräckliga evidens för att rekommendera detta. Kort sammanfattat visar en sammanvägd bedömning av studierna att det finns låg (++) evidens för att *Lactobacillus plantarum* 299v lindrar buksmärt vid IBS. Det är däremot inte granskat i denna artikel om bakterien har effekt på andra symptom som till exempel flatulens, fekal konsistens eller frekvens av buksmärt.

Företaget Probi AB har som tidigare nämnt patent på *Lactobacillus plantarum* 299v. Konsumentprodukterna som finns tillgängliga i Sverige är olika typer av drycker från Proviva (Skånemejerier) med variation i smak och koncentration av *Lactobacillus plantarum* 299v. Andra produkter på marknaden innehållande samma bakteriestam är Probi Mage och Probi Järn (20). Av de fyra granskade studierna var två av dem, studien av Nobæk et al. och studien av Ducrotté et al. finansierade av bland annat Probi AB. I och med att företaget har patent på *Lactobacillus plantarum* 299v kan de ha en ekonomisk vinning av ett positivt forskningsresultat. Trots att en intressekonflikt föreligger är studiekvaliteten det som avgör hur resultaten i de olika studierna tolkats. Studien av Stevenson et al. är bland annat finansierad av livsmedelsföretaget Nestlé. Kopplingen mellan Nestlé och *Lactobacillus plantarum* 299v är oklar och därmed är det svårt att uttala sig om någon intressekonflikt skulle kunna föreligga.

Två av de granskade studierna (23, 24) är gjorda i början av 2000-talet, medan de andra två (22, 25) är gjorda i början av 2010-talet. Mellan dessa år skärptes kraven på innehåll och format vid publicering av vetenskapliga artiklar (29). Detta innebär att de nyare studierna är tydligare i sin beskrivning och presenterar sina resultat på ett mer tillförlitligt sätt. Eftersom kraven vid publicering var annorlunda då de första studierna publicerades är den bristande informationen inget som drar ner studiekvaliteten vid tolkning av respektive studie, även om det gör resultaten mer svårtolkade. Faktorer som saknas i tidigare studier är bland annat ett publicerat studieprotokoll, en beräkning på antal deltagare som krävs för en viss power och statistiska beräkningar och analyser på bortfallet (29).

4.1 Olika diagnostiseringssystem

I denna systematiska översiktsartikel inkluderas studier på personer med diagnostiserad IBS enligt olika diagnostiseringssystem: Rom-kriterierna I-III samt Manningkriterierna. Det beror dels på att detta ger ett vidare spann av studiedeltagare med olika duration av sjukdomen och dels på att de olika systemens kriterier är mycket liknande. Det är viktigt att ha likvärdiga kriterier för vilka deltagare som kan inkluderas i studier om det ska finnas möjlighet att kunna jämföra olika studier med varandra. Det är också viktigt att studiedeltagarna har utretts för sin sjukdom med en vedertagen diagnos för att kunna säkerställa att de går att jämföra. Genom att inkludera fyra olika modeller för diagnos, som kan anses likvärda i sin sammansättning, är det i det här fallet möjligt att jämföra studier över ett större tidsspann.

4.2 Administreringsform

I studien av Nobaek et al. samt i studien av Niedzielin et al. användes Proviva (Skånemejerier), en fruktdryck innehållande *Lactobacillus plantarum* 299v, som den aktiva substansen i interventionsgruppen, medan kontrollgruppen fick en motsvarande dryck utan bakteriestam. I studien av Ducrotté et al. samt i studien av Stevenson et al. gavs istället bakteriestammen i form av en kapsel till interventionsgruppen och en motsvarande kapsel utan bakteriestam till kontrollgruppen, se tabell 2. I studier gällande nutritionsbehandling kan det vara svårt att tillämpa fullständig blindning av alla parter. I detta fall är det möjligt att placera bakteriestammen i en kapsel vilket gör blindningen i dessa studier mer tillförlitlig. I de två studier (23, 24) som använder sig av en fruktdryck nämns att drycken till kontrollgruppen är identisk i lukt, smak och utseende jämfört med drycken till interventionsgruppen. Drycken till interventionsgruppen är gjord på fermenterad havre vilket ger en skarp, karaktäristisk smak. Huruvida detta är möjligt att efterlikna i en dryck utan en aktiv substans av probiotika ställer artikelförfattarna sig frågande till. Därmed också om försöksdeltagarna och behandlarna kan ha varit fullständigt blindande.

4.3 Öeniga resultat

Studierna av Niedzielin et al. och Ducrotté et al. tyder båda på probiotikans effekt för underlättande av buksmärtor. Studien av Nobaek et al. visar effekt för både interventionsgrupp och kontrollgrupp angående underlättande av buksmärtor. Det finns inte några signifikanta resultat för att interventionen skulle vara mer fördelaktig även om artikeln författare tolkar den icke-signifikanta trenden med minskad buksmärtor som ett direkt resultat av de signifikant minskade flatulensbesvären. Studien av Stevenson et al. visar inte heller någon mer gynnsam effekt av intervention för underlättande av buksmärtor. Resultaten är motstridiga, då två studier visar en signifikant skillnad mellan intervention och placebo medan två studier inte visar någon skillnad mellan grupperna. Öenigheten mellan studierna har gjort att granskningen av studiekvaliteten blir extra viktig för tolkningen av resultatet. Då tre av fyra studier bedöms ha hög studiekvalitet är resultatet svårtolkat.

4.4 Frågetecken i granskade studier

I studien av Niedzielin et al. presenteras förbättringar i buksmärtor hos 100 % av deltagarna i interventionsgruppen, medan 55 % av deltagarna blev förbättrade i buksmärtor hos kontrollgruppen. Med tanke på att samtliga deltagare i interventionsgruppen blev bättre väcks frågan hur blindade studiedeltagarna egentligen var. Som tidigare nämnt ger den fermenterade havren i fruktdrycken en speciell smak, vilket i denna studien kan ha påverkat resultatet. I samma studie presenteras heller inget bortfall, utan samtliga deltagare beskrivs fullfölja studien på fyra veckor. Artikelförfattarna av denna översiktsartikel ställer sig frågande till huruvida avsaknaden av

bortfall är möjlig. Antibiotika, graviditet, resa, ett missat läkarbesök eller andra orsaker brukar bidra till ett bortfall i alla typer av studier, vilket också syns i de övriga tre inkluderade studierna.

I studien av Stevenson et al. ses ingen signifikant skillnad mellan grupperna gällande effektmåttet buksmärtan någon gång under studieperioden. Det sker ett bortfall någon gång mellan vecka två in i interventionsperioden och slutet. Det framgår inte när det största bortfallet sker varav det är svårt att veta om bortfallet påverkade resultatet vid vecka fyra. Eftersom ingen signifikant skillnad kunde påvisas under studiens gång hade en större studiepopulation varit önskvärd för ett mer säkerställt resultat.

4.5 Klinisk användning

I praktiken innebär den låga evidensstyrkan (++) att probiotikan kan ha effekt men att mer forskning inom området krävs. Troligtvis lindrar probiotikan buksmärtan hos vissa personer med IBS men inte alla. Ett försök till att visa på skillnader mellan olika typer av IBS gjordes i studien av Stevenson et al. där de skiljde på IBS-C och IBS-D i två olika interventionsgrupper. Ingen skillnad kunde påvisas mellan grupperna i denna studie. Det som däremot tydligt framgår i samtliga studier är att toleransen mot bakteriestammen är hög och att den inte är skadlig. Det är därför ingen anledning att avråda från användning vid patientens önskemål. Konsumentprodukterna i form av dryck eller kapslar anses även godtagbara utifrån ett hållbarhetsperspektiv, då framställningen av produkten har liten miljöpåverkan. Företaget som har patent på bakteriestammen, Probi AB, har ett certifierat miljöledningssystem. Det betyder att leverantörer, förpackningsmaterial och hantering av riskavfall från laboratorieverksamheten framställs och hanteras med omsorg utifrån ett hållbart miljöperspektiv (20).

Efter denna systematiska översikt på den bästa tillgängliga forskningen på området anser artikelförfattarna inte att det finns tillräcklig evidens för att rekommendera användningen kliniskt i sjukvården vid lindring av buksmärtan. Detta eftersom all sjukvård måste bygga på vetenskaplig grund. Här uppstår ett etiskt dilemma eftersom denna patientgrupp ofta är väldigt hjälpsökande och då graden av buksmärtan är tätt sammankopplad med uppskattad livskvalitet vill man inom sjukvården gärna hjälpa till. Men hänsyn till ekonomiska aspekter för patienten och med tanke på den stora placeboeffekt som ofta syns hos patienter med IBS anser artikelförfattarna dock inte att det finns tillräcklig evidens att rekommendera *Lactobacillus plantarum* 299v för buksmärtan vid IBS.

4.6 Placeboeffekt

Den studerade patientgruppen är ofta mycket benägna att få hjälp och känner sig ofta förbisedda av hälso- och sjukvården (30). Som Nobaek et al., Ducrotté et al. och Stevenson et al. beskriver finns det samtidigt en stor placeboeffekt hos dessa patienter. Kombinationen av dessa faktorer tillsammans med det subjektiva effektmåttet buksmärtan gör det svårt att dra slutsatser om den här patientgruppen. Eftersom sjukdomen har många olika bakomliggande orsaker är det svårt att veta vilken del av behandlingen det är som faktiskt förbättrar symtomen. Det kan vara den aktiva substansen av probiotika men det kan också vara att patienterna känner sig sedda och lyssnade på, uppmärksamheten från hälso- och sjukvården eller den trygga och lugna känslan det kan ge att vara fullständigt medicinskt övervakad. Så länge sjukdomens etiologi och patogenes inte är fullständigt förklarad förväntas den stora placeboeffekten hos denna patientgrupp kvarstå.

4.7 Jämlik, jämställd och global vård

I Sverige och i övriga västvärlden är IBS vanligast bland kvinnor, vilket avspeglar sig i tre av de studerade artiklarnas studiepopulation. Dessa tre studiers resultat kan därför tillämpas i Sverige.

Studien av Ducrotté et al. däremot är gjord i Indien, där sjukdomen tycks vara vanligare bland män än bland kvinnor, vilket de också tagit hänsyn till i urvalet. Artikelförfattarna ställer sig frågande till studiens överförbarhet till svenska förhållanden.

Eftersom forskningen bakom IBS och dess orsaker samt behandlingar inte är entydig kan kön, etnicitet och livsstil spela en betydande roll för svaret på en viss behandling. Därför är en global samsyn på behandling kanske i detta fallet inte önskvärt. Det är viktigt att forskning på IBS bedrivs i olika delar av världen för att optimera behandlingen och för att god och säker vård ska finnas tillgänglig för alla människor, oavsett geografisk tillhörighet.

Då de sjukdomsrelaterade symtomen är mycket individuella och kan uppkomma av många olika orsaker där kosten endast står för en del kan det vara svårt att uppnå en hög validitet i dylika studiesammanhang. Huruvida psykologiska faktorer så som till exempel stress, oro eller hypokondri hos studiedeltagarna tas hänsyn till framgår inte. Validiteten i studierna kan också påverkas av övriga kostvanor. Studiedeltagarna har inte i någon av studierna ändrat sina matvanor, utan ätit som tidigare men skillnader i miljö och kultur antas finnas mellan de olika studierna på grund av den geografiska skillnaden. Detta kan också påverka hur bakteriekulturen i tarmen hos studiedeltagarna ser ut, vilket är det som tros påverkas vid supplementering med probiotika. I denna översiktsartikel har inte hänsyn tagits till dessa skillnader. Eftersom effektmåttet buksmärta är ett subjektivt mått är effekterna svåra att studera och resultaten svåra att tolka.

4.8 Översiktsartikelns begränsningar

Denna översiktsartikel studerar endast effektmåttet buksmärta hos patienter med IBS, eftersom detta effektmått förekommer i samtliga typer av IBS samt att det är tätt sammankopplat med uppskattad livskvalitet. Bland patienter som har IBS är detta symptom sällan det enda, utan återfinns ofta i kombination med till exempel flatulensbesvär, uppsvälldhet eller onormal avföringsfrekvens. Hur symtomen hänger ihop och möjligtvis påverkar varandra är okänt. I studien av Nobaek et al. diskuteras att den förbättrade buksmärthan kan vara ett direkt resultat av mindre flatulensbesvär. För att kunna dra fler slutsatser som skulle kunna vara av klinisk betydelse och som skulle kunna påverka den totala livskvaliteten hos dessa patienter hade det med all sannolikhet varit lämpligt att studera fler effektmått samtidigt.

Anledningen till att evidensen bakom supplementering av probiotika för symtomlindring hos personer med IBS är motstridig beror på att begreppet probiotika är väldigt stort och innefattar miljontals olika bakterier. I denna systematiska översiktsartikel ligger fokus endast på en av dessa bakterier. Den kliniska relevansen kanske hade ökat i och med studier på naturligt förekommande probiotika i vanlig mat snarare än tillsatt probiotika i så kallad mervärdesmat. Detta eftersom naturligt förekommenade probiotika sällan består av enbart en specifik bakterie. Problemet med denna typ av forskning kan vara brist av finansiering då det inte finns någon ekonomisk vinning för en enskild finansör.

4.9 Studiestorlek

För att kunna påvisa en signifikant skillnad i den här studiepopulationen, då placebo är utbrett, krävs ett stort antal deltagare. De två tidiga studierna kan betraktas som relativt små och en noggrannare beräkning av power och antal studiedeltagare som krävs för att visa statistiskt signifikanta skillnader hade varit önskvärt. För att kunna säkerställa vilken inverkan *Lactobacillus plantarum* 299v har på graden av buksmärta hos personer med IBS behövs fler, större och längre studier bedrivas.

5. Slutsats

Syftet med denna systematiska översiktsartikel har varit att undersöka evidensen bakom om supplementering med den probiotiska bakteriekulturen *Lactobacillus plantarum* 299v kan lindra svårighetsgraden av buksmärta vid IBS. Artikeln har granskat fyra stycken studier som utgör den bästa tillgängliga forskningen på området. Resultatet visar att det finns låg (++) evidens för att *Lactobacillus plantarum* 299v kan lindra svårighetsgraden buksmärta vid IBS. Toleransen mot bakteriekulturen verkar vara hög och kan därför användas kliniskt om patienten önskar och upplever symtomlindring. Det finns inte tillräckliga evidens för en generell rekommendation om supplementering för att lindra svårighetsgraden av buksmärta vid IBS. Det krävs fler, större och längre studier inom området för att statistiskt kunna säkerställa *Lactobacillus plantarum* 299v:s inverkan på buksmärta vid IBS.

Referenser

1. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3):671-80.
2. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(10):3072-84.
3. Ford AC, Vandvik PO. Irritable bowel syndrome. *BMJ clinical evidence*. 2012;2012.
4. Lorenzo-Zuniga V, Llop E, Suarez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(26):8709-16.
5. Foundation R. Rome III Disorders and Criteria 2015 [access date 2016-02-09] [Available from: <http://www.romecriteria.org/criteria/>].
6. Veldhuyzen van Zanten SJ, Talley NJ, Bytzer P, Klein KB, Whorwell PJ, Zinsmeister AR. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2:i69-77.
7. Maxwell PR, Mendall MA, Kumar D. Irritable bowel syndrome. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9092):1691-5.
8. Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, Mulvihill C, Wiltgen C, Zinsmeister AR. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut*. 1990;31(1):77-81.
9. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *British medical journal*. 1978;2(6138):653-4.
10. Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(4):760-5.
11. Ahmad OF, Akbar A. Dietary treatment of irritable bowel syndrome. *British medical bulletin*. 2015;113(1):83-90.
12. Patel SM. KK. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology*. 1988;95(1):232-41.
13. Störsrud S. Nutritionsbehandling vid IBS. 2015.
14. Excellence NIffHaC. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. 2008.
15. Simren M, Svedlund J, Posserud I, Bjornsson ES, Abrahamsson H. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(2):187-95.
16. Berg RD. Probiotics, prebiotics or 'conbiotics'? *Trends in microbiology*. 1998;6(3):89-92.
17. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(4):1033-49; quiz 50.
18. Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(36):5973-80.
19. Quigley EM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2007;19(3):166-72.
20. AB P. Probi AB 2014 [access date 2016-02-11] [Available from: <http://www.probi.se/>].
21. Önning G. *Lactobacillus plantarum* 299v/DSM 9843. Probi AB; 2016.

22. Ducrotté 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.
23. 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 and Hepatology*. 2001;13(10):1143-7.
24. 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.
25. 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*. 2014;30(10):1151-7.
26. 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.
27. utvärdering Sbfm. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014 [access date 2016-03-03] [Available from: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
28. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering S. Är studien tillförlitlig? Granska resultaten av behandlingsstudier! 2016 [access date 2016-03-21] [Available from: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap--praxis/vetenskap-och-praxis/ar-studien-tillforlitlig-granska-resultaten-av-behandlingsstudier/>.
29. organization Wh. International standards for clinical trial registries. WHO Library cataloguing in public data. 2012.
30. Almquist E. TH, Simrén M. Practical management of irritable bowel syndrome: a clinical review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016:30-48.

Bilagor

Bilaga 1. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

RCT utgår från +++, observationsstudier utgår från ++. Sänk därefter graderingen utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, och risk för publikationsbias. För observationsstudier (men ej för RCT som redan börjar med +++) kan höjning ske pga effektstorlek, dos-respons och confounders enligt nedan. **Läs SBU:s Handbok, Kap 10, för vägledning.**

Sjukdom/tillstånd: Irritable bowel syndrome, IBS	
Intervention/åtgärd: Substitution med lactobacillus plantarum 299v	
Effektmått: Upplevd svårighetsgrad av buksmärta	
Ingående studier: RCT <input checked="" type="checkbox"/> (++++) Observationsstudier <input type="checkbox"/> (++) Antal studier: 4 Antal pt: 395	+ 4 alt. +2
Sänkning av antal + pga följande aspekter (RCT, Observationsstudier)	
A. Risk för bias (Selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias, intressekonfliktbias) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input checked="" type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</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 checked="" type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2

¹ Se punkten på slutet "Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg?"

<p>B. Överensstämmelse mellan studierna (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Viss heterogenicitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenicitet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering: <i>Två studier visar signifikanta skillnader mellan grupperna medan två studier visar inga skillnader.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> -1</p>
<p>C. Överförbarhet (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ingen osäkerhet</p> <p><input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p>
<p>D. Precision (Få händelser/dödsfall, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>

<p>E. Publikationsbias (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering¹)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering 2 finansierade av Probi 1 finansierad av Nestl</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>Höjning av antal + pga följande aspekter (enbart Observationsstudier)</p>	
<p>F. Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >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>G. Dos-respons samband Vid dos-respons samband mellan exponering och utfall kan man uppgradera evidensstyrkan</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Dos-respons samband uppvisat</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>H. Hantering av confounders Om man hanterat confounders mycket bra i studien så att den verkliga effekten inte underskattats pga confounders kan man uppgradera evidensstyrkan</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Confounders väl hanterade</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p>

Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)		
<input checked="" type="checkbox"/> Ja		<input checked="" type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Nej		<input type="checkbox"/> 0
Evidensstyrka för detta effektmått		
<input type="checkbox"/>	Hög (++++)	
<input type="checkbox"/>	Måttlig (+++)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Låg (++)	
<input type="checkbox"/>	Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)	