



**Linnéuniversitetet**

Kalmar Växjö

Examensarbete

# Probiotika som behandling vid IBS



*Författare:* Amina Abiib  
*Handledare:* Britt-Inger Marklund  
*Examinator:* Anna Blücher  
*Termin:* VT-16  
*Ämne:* Biomedicinsk vetenskap  
*Nivå:* Grundnivå  
*Kurskod:* 2BK01E  
*Nr:*2016:H9

## Abstrakt

Titel: Probiotika som behandling vid IBS

Författare: Amina Abiib

Handledare: Britt-Inger Marklund

Examinator: Anna Blücher

Program: Hälsovetenskapliga programmet med inriktning biomedicinsk vetenskap

Datum: 2016-05-20

---

**Bakgrund:** IBS (Irritabel Bowel Syndrome) är en funktionell mag-tarmsjukdom, med en oklar patofysiologi och etiologi. IBS är en vanlig åkomma hos den västerländska befolkningen och karakteriseras av återkommande buksmärta/obehag, uppblåsthet, diarré och/eller förstoppning samt ökad gasbildning. Det finns idag inget botemedel för IBS, men intresset för probiotika som behandling vid IBS har på senare tid ökat. Probiotika, vilket definieras som levande mikroorganismer, som när de intas i adekvata mängder ger en hälsovinst hos värden trots ha en symptomatisk effekt vid IBS, och har därmed varit av intresse för behandling av IBS.

**Syfte:** Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om probiotika har någon terapeutisk effekt och kan användas som behandling vid IBS.

**Metod:** Fem randomiserade, dubbelblindade, placebo-kontrollerade studier granskades. De undersökte den terapeutiska effekten av varierande probiotika på IBS-patienter. Artiklarna erhöles genom sökningar i den medicinska databasen PubMed, under februari månad 2016.

**Resultat:** Av dessa fem studier visade fyra på en signifikant symptomförbättring av framförallt buksmärta/obehag. Bäst resultat sågs i en studie som undersökte probiotikan *Lactobacillus plantarum* 299v. Tre av fem studier visade på en signifikant förbättring av testpersonernas livskvalité. I endast en av studierna, som undersökte effekten av *Escherichia coli* Nissle 1917, påvisades ingen signifikant skillnad mellan *E.coli* (probiotika) och placebo.

**Slutsats:** Baserat på de fem studierna föreligger det i nuläget skäliga bevis för att en behandling med specifika probiotika kan ge symptomförbättring av buksmärta/obehag hos IBS-patienter, och förbättrar patienternas livskvalité. Vidare studier krävs för att fastställa den mest effektiva probiotikan, dosen och behandlingens längd.

## Nyckelord

Probiotika, Irritabel Bowel Syndrome, IBS,

## Abstract

Title: Probiotics as a treatment for IBS

Author: Amina Abiib

Supervisor: Britt-Inger Marklund

Examiner: Anna Blücher

Program: Health science program, 180hp, Bachelor's degree in biomedical science

Date: 2016-05-20

---

**Background:** IBS (Irritable Bowel Syndrome) is a functional gastrointestinal disorder, with an unclear etiology and pathophysiology. IBS is a common disorder in the Western population and is characterized by recurrent abdominal pain/ discomfort, bloating, flatulence, diarrhea and/ or constipation. There is currently no cure for IBS, but the interest in probiotics as an option of treatment has recently increased. Probiotics have been defined as live microorganisms that, when administered in adequate amounts, provide a health benefit on the host, and are believed to have a symptomatic effect in IBS. Probiotics have therefore been of interest for the treatment in IBS.

**Purpose:** The purpose of this study is to examine whether probiotics have a therapeutic effect and if it could be used as a treatment for IBS.

**Method:** Five randomized, double-blind, placebo-controlled studies were reviewed that examined the therapeutic effect of different probiotics in the IBS-patients. Articles were obtained through searches in the medical database PubMed, during the month of February 2016.

**Results:** Four of the five studies showed a significant improvement of symptoms especially in abdominal pain/ discomfort. The best results were seen in a study that investigated the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v. Three of the five studies showed a significant improvement in quality of life (QOL) of the subjects in the study. One of the five studies which examined the effect of *Escherichia coli* Nissle 1917, there was no significant difference between E.coli (probiotics) and placebo.

**Conclusion:** There is reasonable evidence that treatment with certain probiotics might provide improvement in symptoms of abdominal pain/ discomfort, and increase patients quality of life based on the five studies. Further studies are required to determine the most effective probiotic, dose and duration of IBS-treatment.

## Keywords

Probiotics, Irritable Bowel Syndrome, IBS

## Tack

Stort tack till min handledare **Britt-Inger Marklund** för hennes hjälp, rättning och värdefulla råd genom arbetet. Vill även tacka min **familj** och **vänner** för all hjälp och stöd jag fått.

# Innehåll

<b>1 Inledning</b>	<b>1</b>
1.1 IBS	1
1.1.1 Postinfektiös IBS	2
1.1.2 Kriterier för diagnos	2
1.1.2.1 Rome III Kriterier	2
1.1.2.2 Rome II Kriterier	3
1.1.3 Irritabel bowl disease (IBD)	4
1.1.4 Laktosintolerans	4
1.1.5 Kostråd till patienter med IBS	5
1.2 Metoder för att mäta IBS symptom	5
1.2.1 Quality of life (QOL)	5
1.2.2 IBS- Severity scoring system (IBS-SSS)	5
1.3 Tarmfloran	6
1.4 Probiotika	7
<b>2 Syfte</b>	<b>8</b>
<b>3 Metod</b>	<b>8</b>
<b>4 Resultat</b>	<b>9</b>
4.1 Studie 1	9
4.2 Studie 2	10
4.3 Studie 3	12
4.4 Studie 4	14
4.5 Studie 5	16
<b>5 Diskussion</b>	<b>19</b>
<b>6 Konklusion</b>	<b>26</b>
<b>Referenser</b>	<b>27</b>

# 1. Inledning

## 1.1 IBS

IBS är en förkortning av det engelska begreppet "Irritable Bowel Syndrome" och kan översättas på svenska till funktionella tarmbesvär eller känslig tarm eftersom det inte riktigt finns ett bra begrepp för IBS på svenska (1). Orsaken till uppkomsten av IBS är inte känd, vilket delvis förklarar varför något botemedel för IBS inte finns. Nuvarande behandlingar syftar därmed till att lindra symptomen hos patienterna och förbättra deras livskvalité (2). Prevalenssiffror för IBS varierar och kan dessutom variera inom ett och samma land. Detta beror till största delen på varierande diagnoskriterier och olika studieupplägg (3). I en svensk studie där egna diagnoskriterier använts påvisades prevalensen för IBS vara 12,5% hos den svenska befolkningen (3,4,5)

IBS är en mycket vanlig sjukdom i västvärlden. Sjukdomen bedöms vara den vanligaste diagnosen hos gastroenterologer och står för ca 20-40% av alla besök (3). IBS är dubbelt så vanligt hos kvinnor som det är hos män. Orsaken till det är inte klarlagd men hormonella förhållanden har diskuterats som en potentiell faktor (3). Bland IBS-patienter finns även en viss könsskillnad med avseende på symptom, där psykologisk ohälsa och förstoppning förekommer oftare bland kvinnor. Kvinnliga IBS-patienter upplever även sina mag-tarmsymptom som svårare och är mer känsliga för födoämnen och mediciner än män med IBS. Orsakerna till dessa skillnader är dock fortfarande okända, och vidare studier krävs (3).

IBS kännetecknas av återkommande buksmärtor och/ eller buk obehag som oftast förvärras vid matintag och går över vid tömning av tarmen (3,4). Symptomen från mag-tarmkanalen vid IBS varierar mellan olika patienter, men närvaro av smärta/obehag i buken är gemensamt för IBS-patienter och är kopplat till ett stort avföringsmönster, vilket måste förekomma för att sjukdomen skall klassas som IBS (4). Kraftigt magknip och uppblåsthet kan uppkomma till följd av att gaserna töjer ut tarmarna. Var smärtan förekommer kan variera över tid hos en del patienter (3,4). IBS-patienter brukar ofta uppleva smärtor under någon av revbensbågarna eller till vänster i nedre delen av magen (1,3). Buksmärtan/obehagen och uppblåstheten brukar vara som värst på kvällen och är för IBS-patienterna bland de jobbigaste symptomen, som oftast förvärras vid för stor fiberkonsumtion och fettrik kost (1,3).

IBS kännetecknas även av avföringsrubbnings. Hos majoriteten av patienterna växlar avföringen oftast mellan en lös, normal och hård konsistens, men patienterna kan även uppleva enbart lös eller enbart hård avföring (1,3). Det är väldigt vanligt att IBS-patienter upplever en ofullständig tarmtömning eller att de har bråttom till toaletten och måste då krysta mer än vanligt. Känslan av att krysta mer än vanligt kan upplevas även om avföringen är lös och känslan av att ha bråttom till toaletten förekommer även om avföringen är hård (4). De flesta IBS-patienter har en normal avföringsfrekvens, vilket är från 3 gånger per dag till 3 gånger i veckan för en vanlig frisk person (4,6). Hos många patienter med IBS förekommer extraintestinala symptom så som trötthet, sömnbesvär, migrän eller huvudvärk, hjärklappning och svettningar. Psykiska symptom så som depression och ångest har påvisats vara associerade med IBS (1,4)

### **1.1.1 Postinfektiös IBS**

En av de starkaste indikationerna på att tarmfloran spelar en viktig roll i utvecklingen av IBS är postinfektiös IBS (PI-IBS). IBS visar sig i detta fall efter ett akut anfall av gastroenterit (tarminfektion) orsakat av virus, parasiter eller bakterier (7). I en meta-analys av 8 studier upptäcktes uppkomsten av IBS till följd av en tarminfektion, vilket styrker ett samband mellan dessa två (8). Tarmpatogenerna *Shigella*, *Clostridium perfringens*, samt *Campylobacter* är potentiella ”bovar” vid PI-IBS, och kan öka risken för att insjunka i PI-IBS sexfaldigt (7).

### **1.1.2 Kriterier för diagnos**

#### *1.1.2.1 Rome III-kriterierna*

Rome III-kriterierna är de mest kända och internationellt använda diagnoskriterierna för klassificering av symptom och inklusion av IBS-patienter i studier och togs fram vid ett möte i Rom, år 2006 (9). IBS beskrivs som en sjukdom med återkommande smärta eller obehag i buken som fortgått under minst tre dagar per månad under de senaste tre månaderna, med symptomdebut minst sex månader innan diagnos, och skall dessutom uppfylla två av följande kriterier (9):

- Förbättring av symptom vid tarmtömning.
- Försämring av symptom kopplat till förändrad avföringsfrekvens.
- Försämring av symptom kopplat till förändrad avföringskonsistens.

### *1.1.2.2 Rome II-kriterierna*

Rome II-kriterierna togs fram vid ett andra möte i Rom år 2000. Rome II-kriterierna beskriver IBS som en sjukdom med kontinuerliga eller återkommande besvär av buksmärtan/obehag som fortgått i tre månader (10). Buksmärtan/obehagen lindras vid tömning av tarmen och är kopplad till ändrad avföringsfrekvens och/ eller en förändrad avföringskonsistens. Därutöver skall två eller fler av följande symptom förekomma (10):

- Onormal avföringsfrekvens (vilket innebär mindre än tre gånger/vecka eller mer än tre gånger/dag).
- Ändrad avföringsform och konsistens.
- Tömningssvårigheter
- Slem i avföringen.
- Uppkördhet eller uppblåsthet i buken.

Den mest distinkta skillnaden mellan Rome II- och Rome III-kriterierna är att Rome-III har som krav att symptomen ska debutera minst sex månader innan diagnos, medan Rome II-kriterierna har som krav att symptomen ska debutera tre månader innan diagnos. Studien Park et al.(2010) studerade koreanska patienter med tarmsjukdomar, där syftet vara att bedöma IBS-prevalensen, med hjälp av Rome III- och Rome II-kriterierna, och jämföra dem (11). Slutsatsen var att Rome III-kriterierna är mindre restriktiva än Rome II-kriterierna (11). Fler äldre patienter över 50 år diagnostiserades med IBS med hjälp av Rome III-kriterierna jämfört med Rome II, och en högre prevalens kvinnliga patienter än män påvisades med Rome III-kriterierna, jämfört med Rome II-kriterierna (11).

IBS kategoriseras i olika subgrupper med hjälp av Rome III-kriterierna. Subgrupperna är en diarrédominant subgrupp (IBS-D), förstoppningsdominant subgrupp (IBS-C), växlar mellan förstoppning och diarré (IBS-M) och en ospecifik subgrupp (IBS-U) (12). Subgruppsindelningen baseras på det dominerande avföringsmönstret hos patienten, och bedöms med hjälp av Bristol Stool Form Scale (Bristolskalan)(13). Bristolskalan är en validerad visuell skala för bedömning av avföringskonsistensen (14).

### **1.1.3 Irritable bowel disease (IBD)**

Irritable bowel disease som på svenska översätts till inflammatorisk tarmsjukdom är ett begrepp som används för att beskriva tarmsjukdomarna ulcerös kolit (UK) och Crohns sjukdom (CD) (15). IBD är en kronisk sjukdom med symptom som påminner om IBS (16). Sjukdomarna (UK och CD) är kroniska och förlöper skovvis med plötsliga försämringsperioder, som ofta följs av längre perioder av låg eller ingen sjukdomsaktivitet, och drabbar relativt unga personer (15,17).

IBD kännetecknas av en kronisk inflammation i mag-tarmkanalens slemhinna. Orsaken till tarminflammationen är inte klarlagd. Dock visar studier att genetiska faktorer förekommer (15), och den genetiska faktorn har påvisats vara av större betydelse vid CD. IBD är en sjukdom som påminner om IBS men det finns en del viktiga skillnader. Vid IBS ses ingen destruktiv inflammation i mag-tarmkanalen som vid IBD, och IBS klassas därför som en mildare sjukdom jämfört med IBD. IBS resulterar oftast inte i permanenta skador eller blödningar i tarmkanalen vilket IBD gör. Risken att drabbas av koloncancer är inte lika hög som vid IBD och behandlingen involverar sällan kirurgiska ingrepp (16).

### **1.1.4 Laktosintolerans**

Att inte tåla laktos kan ge besvär som påminner om IBS. Nästan alla människor föds med förmågan att kunna bryta ned laktos, vilket är en disackarid som återfinns i mjölk från däggdjur, och är essentiell för näring av nyfödda barn (18). Laktos bryts ned till glukos och galaktos av ett enzym, laktas, som sitter på tarmluddet (villi) i tunntarmen (19). Vid laktosintolerans spjälkas och absorberas inte disackariden laktos på ett normalt sätt, vilket beror på avsaknad eller låg nivå av laktas. Det leder till en vidare passage av laktosmolekyler längre ner i tarmen, där de istället bryts ner av bakterierna i tjocktarmen, vilket leder till att vätgas och fettsyror bildas som i sin tur ger upphov till en osmotisk effekt (19). Vätgasen som bildas kan ge upphov till uppblåsthet, diarré och magknip, som är de vanligaste symptomen på laktosintolerans (20). För att ställa diagnosen laktosintolerans utesluter patienten produkter innehållande laktos under en period, därefter bedöms symptomen och hälsotillstånd. Eller så får patienten dricka en bestämd mängd mjölksocker-lösning, mag-tarmsymptom noteras och gasen i utandningsluften analyseras (19).



### **1.1.5 Kostråd till patienter med IBS**

Kostråden för patienter med IBS är många, däremot är inte råden alltid passande för alla (1). Detta innebär att patienten själv måste pröva sig fram till vad hon/ han mår bäst av. Det viktigaste är att inte alltför många livsmedel utesluts ur kosten då det kan leda till näringsbrist (3). IBS-patienter uppmanas att föra dagbok över symptom och kost under cirka en vecka, för att undersöka om eventuella samband finns. Patienterna rådgives att hålla regelbundna måltider och minska intaget utav fet mat, då fet mat vanligtvis ger mer besvär hos IBS-patienter (1,3). Ett annat råd är att se över sitt fiberintag eftersom det är viktigt att välja rätt sorts fibrer. IBS-patienter avråds från icke-lösliga fibrer, likt vetekli, som istället bör bytas ut mot lösliga fibrer vilket innehåller mindre olösliga fibrer, från exempelvis havre, råg, korn, och frukt (1,3).

Patienter som däremot konsumerar större mängder frukt eller produkter som innehåller sorbitol, och som framförallt lider av diarré, kan få rådet att försöka minska intaget under en period för att undersöka om det har en positiv effekt (3). Vid gasbesvär kan minskat intag av mjölk lindra besväret eftersom mjölkprodukter leder till ökad gasbildning (15).

## **1.2 Metoder för att mäta IBS-symptom**

### **1.2.1. Quality of life (QOL)**

IBS-QOL är ett frågeformulär som tagits fram av utredare vid University of North Carolina (UNC), Centre of Functional GI and Motility Disorders (21). IBS-QOL-frågeformuläret är ett tillförlitligt och validerat frågeformulär som innehåller 34 frågor inom 8 domäner. QOL-komponenterna är dysfori, kroppsuppfattning, undvikande av vissa livsmedel, påverkan på aktiviteter, oro för hälsa, social påverkan, sexualitet och relationer (21).

### **1.2.2. IBS-Severity scoring system (IBS-SSS)**

IBS-SSS är en validerad sjukdomsspecifik bedömningskala, som ger en helhetsbild av patienternas subjektiva upplevelse av symptomen. Patienterna bedömer omfattningen av följande fyra komponenter: buksmärta, utspänd buk, symptomlindring av

tarmbesvär/tillfredsställelse med tarm samt sjukdomens övergripande påverkan på patienternas livskvalité (QOL) (22).

### 1.3 Tarmfloran

Tarmfloran definieras som de bakterier som normalt återfinns i tarmen, distribuerade över olika delar av tunntarmen och kolon (8). Tarmfloran består av cirka 1000 arter (7,23), och anses vara ett av våra ”bortglömda organ” (7). Tarmfloran med dess komplexitet och mångfald spelar en stor roll för människans hälsa och är vital för hälsosam digestion (7,23). Bakterierna i tarmen producerar enzymer och metaboliter vilka hjälper kroppen ta upp essentiella näringsämnen och vitaminer (7). Bakteriernas närvaro är även viktig för normal utveckling och funktion av tarmens immunsystem som behöver vara tolerant mot bakteriefloran och födo-antigener. Bakterierna bidrar även till att upprätthålla regleringen av mag-tarmkanalen, genom att frisätta bakteriociner som är proteiner med kapacitet att döda oönskade bakterier och producera pH-sänkande short-chain fatty acid (SCFA), dvs. kortkedjiga fettsyror (7). Slutligen har normalfloran visat sig vara kapabel att hindra patogena organismer från att få fotfäste i tarmfloras ekosystem, via dess anti-patogena egenskaper (7).

Tarmfloras viktiga roller och hälsosamma effekter visar på vikten av att upprätthålla en balans i mag-tarmkanalen. Förändringar i sammansättningen av bakterier kan leda till en obalans, en så kallad dysbios. Frågan har väckts om denna dysbios kan vara en bidragande orsak vid IBS (7). Tarmfloran har på senare tid ansetts som en viktig faktor som kan bidra till patofysiologin vid IBS (9,24). Ett flertal studier rapporterar skillnader i slemhinnan och fekala mikrobiotan hos patienter med IBS jämfört med kontrollgrupper (9,24). Genom isolering och analyser av bakteriellt genomiskt DNA från avföringsprover tillhörande patienter med IBS och kontrollgrupper, sågs en signifikant reducerad mångfald av bakterier i tarmfloran hos patienter med IBS. Dessutom sågs en varierande sammansättning av tarmfloran hos olika subgrupper av IBS (24).

## 1.4 Probiotika

Probiotika härstammar från det grekiska ordet ”*Probios*” vilket betyder ”för liv” och definieras enligt WHO som ”levande mikroorganismer som när de intas i tillräckliga mängder ger en positiv hälsoeffekt hos värden” (25). Många probiotika är bakterier framförallt mjölksyrabakterier, men de inkluderar även en del jästsvamp-arter, så som *Saccharomyces cerevisiae* och *Saccharomyces boulardii* (26). Till de vanligaste probiotiska mikroorganismerna hör laktobaciller, bifidobakterier, streptokocker, klostridier, *E coli* Nissle 1917 och *Saccharomyces boulardi* (31).

För att mikroorganismen ska kunna klassificeras som probiotika måste en del kriterier uppfyllas. Mikroorganismen skall utöva gynnsam effekt hos värden, och skall vara säker att användas. Den måste överleva passagen genom mag-tarmkanalen, och även motstå enzymer och /eller syror som kan inaktivera den (26). Probiotikan måste kunna fästa till epitelet för att effektivt kunna kolonisera tarmen, och konkurrera ut andra arter om koloniseringsytan. Det är även viktigt att probiotikan producerar antimikrobiella substanser mot patogener, och stabiliserar tarmfloran (26). Ytterligare kriterium för att mikroorganismen ska kunna klassas som probiotika är att den ska kunna överleva i födan eller preparatet, tills det konsumeras. Till de mest studerade och använda probiotika idag hör laktobaciller och *Bifidobacterium* spp (26).

Verkningsmekanismerna för probiotika hos människan är fortfarande inte helt klarlagda, och skiljer sig från probiotika till probiotika. Potentiella verkningsmekanismer, genom vilka probiotika utövar en hälsosam effekt hos värden, är genom att vissa probiotika skyddar mot patogena bakterier via deras antimikrobiella egenskaper (27). De förstärker tarmens tight-junctions och stabiliserar permeabiliteten. Probiotika stimulerar dessutom gobletceller som producerar mucus vilket i sin tur kan förbättra tarmbarriärens funktioner, normalisera tarmperistaltiken, och reducera visceral hypersensitivitet hos IBS-patienterna (27,28,30). År 2013 publicerade World Gastroenterology Organization riktlinjer för probiotika, och fastställde att effekten av probiotika är stam-specifik och dos-specifik (29). Studier som fastställer den optimala dosen och probiotika-stammen vid behandling av IBS är därför av stort intresse. På senare tid har intresset och användningen av probiotiska produkter ökat i takt med att förståelsen för probiotikas verkningsmekanismer växer. Probiotika har en årlig global marknadstillväxt på 7 % (29). I Sverige är produkter med probiotika som säljs i livsmedelsbutiken oftast

mjölkbaserade, där ett flertal innehåller olika stammar av laktobaciller eller bifidobakterier (19).

## 2. Syfte

Studiens syftar till att undersöka om en terapeutisk effekt kan erhållas av probiotika vid behandling av IBS.

## 3. Metod

Studien genomfördes som en litteraturstudie där vetenskapliga artiklar erhöles via den medicinska databasen PubMed. Sökningarna påbörjades inledningsvis under februari månad 2016 med sökorden (Mesh term) ”Probiotics” AND (Mesh term) ”IBS” OR ”Irritabel Bowel Syndrome” vilket resulterade i 74 artiklar. Inklusionskriterierna var att studien skulle vara en originalartikel skriven på engelska. Därefter begränsades sökningen till att inkludera kliniska studier publicerade de senaste fem åren, ”free full text” artiklar, randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade (se tabell 1). Sökningen resulterade i ett utfall på 18 artiklar. Efter läsning av abstrakten bedömdes sex artiklar uppnå inklusionskriterierna.

Efter noggrannare läsning av de sex artiklarna så exkluderades en artikel eftersom syftet vara att undersöka effekten av probiotika hos patienter med funktionella tarmbesvär och den inkluderade endast en subgrupp av IBS. Studien ansågs därmed inte vara passande för denna litteraturstudie.

**Tabell 1. Sökstrategi i databasen PubMed februari 2016**

Sökord	Inklusionskriterium	Antal träffar	Inkluderade artiklar
IBS OR Irritabel Bowel Syndrome AND Probiotics	Kliniska studier Publicerade mellan 2011-2016. Free fulltext, Randomiserad, Dubbelblindad, Placebo-kontrollerad.	18	5

## 4. Resultat

### 4.1. Studie 1

Jafari et al: Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating (32).

#### *Syfte:*

Studiens syfte var att utvärdera den kliniska effekten, säkerheten och toleransen av en kombination av fyra probiotiska stammar, *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium animalis* subsp lactis BB-12®. *Lactobacillus delbruekii* subsp. *bulgaricus* LBY-27 och *Streptococcus thermophilus* STY-31. Studiens utfördes på vuxna i Iran som led av IBS och uppblåsthet.

#### *Metod:*

Studien var en randomiserad, dubbelblindad och placebo-kontrollerad studie. Från mars 2010 till december 2012 utvärderades 349 patienter i åldrarna 20 till 70 år, som hänvisats till ett privat kliniskt center för gastroenterologi i Teheran, Iran, diagnostiserade med IBS enligt Rome III-kriterierna, och klagat över uppblåsthet, för behörighet till studien. Kriterierna för exklusion var besvär med symptom som lett till uppvaknande från sömn, viktnedgång, feber, samt uppkomsten av bukobehag efter 50 års ålder. Andra exklusionskriterier var uttorkning, drog-missbruk, graviditet eller amning, demens eller allvarliga psykiska sjukdomar. Ytterligare exklusionskriterier var Irritabel bowel disease, alla former av cancer, allvarlig systemisk sjukdom, diabetes, hypotyreos, immunbrist samt om man genomgått en bukoperation förutom kejsarsnitt, tubarligering och hysterektomi (bortopererande av livmoder). Patienter som uppfyllde inklusionskriterierna fick genomgå ett vätgas-utandningstest för att utesluta laktosintolerans.

De 108 deltagare som mötte inklusionkriterierna värvades till studien och delades slumpmässigt upp i två lika stora grupper, 60 % av deltagarna var kvinnor och medelåldern 36.6±12 år. Probiotika-gruppen tilldelades probiotika-kombinationen Probio-Tec® Quatro-cap-4, med en kombination av fyra olika probiotika i varje **preparat**, i en mängd av  $4 \times 10^9$  CFU(Colony Forming Unit) /kapsel, två gånger

dagligen. Placebo-gruppen tilldelades en till utseende identisk placebo, 2 gånger dagligen i 4 veckor. Testpersonerna ombads registrera sina symptom dagligen under behandlingens gång. För att bedöma säkerheten fick dessutom testpersonerna rapportera oönskade komplikationer och biverkningar under de fyra veckorna som behandlingen pågick. Testpersonerna fick rapportera symptom så som illamående, huvudvärk, eksem, utslag, ökad gasbildning, diarré, förstoppning och halsbränna. De fick gradera symtomen som antingen milda (märkbara men lätt tolererade), måttliga (tillräckligt obehagliga för att störa det dagliga livet) och svåra (gör en inkapabel att utföra dagliga aktiviteter).

#### *Resultat:*

Av de 108 deltagarna drog sig 11 personer ur studien [3 personer från probiotika-gruppen (5 %) och 7 personer (13 %) från placebo-gruppen] efter 2 veckor på grund av missnöje med behandlingen, och en person i kontrollgruppen drog sig ur på grund utav en knäoperation. Det primära utfallsmåttet var minskning i buksmärta och uppblåsthet vid studiens slut. Minskningen visade sig större i probiotika-gruppen än i placebo-gruppen (-13,0 vs -3,7[P= 0,01]). Andelen personer som rapporterade tillfredsställande lättnad av generella IBS-symptom efter behandling med blandad probiotika var 85 % jämfört med 47 % i placebogruppen, [P<0.01]. Sex personer (11 %) i probiotika-gruppen och åtta (15 %) personer i placebogruppen rapporterade åtminstone vissa milda till måttliga gastrointestinala symptom (biverkningar) till följd av behandlingen, som buksmärta, illamående, halsbränna och borborygmi (magkurr). Skillnaderna i biverkningsfrekvens mellan de båda grupperna var inte statistiskt signifikanta.

## **4.2. Studie 2**

Pineton de Chambrun et al; A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome (33).

#### *Syfte:*

Syftet med studien var att undersöka huruvida *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 har en lindrande effekt av symptomen vid IBS.

### Metod:

Studien var en randomiserad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad klinisk studie som utfördes i Nantes, Frankrike. Patienterna som inkluderades var mellan 18 och 75 år, vilka diagnostiserats med IBS enligt Rome III-kriterierna och med buksmärta/obehagspoäng mellan 1-6 på en smärta/obehags-skala. Patienter exkluderades om de led av en organisk tarmsjukdom, så som IBD (Ulcerös kolit och Crohns sjukdom), celiaki och koloncancer. Men även om de genomgått behandling vilken kan påverka IBS, om de genomgår eller genomgått en antibiotikabehandling 8 veckor innan de inkluderades till studien. Andra exklusionskriterier var om testpersonerna behandlats en längre tid med analgetika eller icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID), var graviditet, var veganer eller vegetarianer, led av kronisk alkoholism eller ätstörningar, hade dokumenterad födo-allergi samt om patienterna inte gick med på att upphöra med intag av annan probiotika, prebiotika samt synbiotika i form av kosttillskott.

De 200 testpersonerna randomiserades till att varje morgon under 8 veckor konsumera/inta 1 kapsel innehållande *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 [500mg,  $8 \times 10^9$  CFU/g] eller placebo innehållande kalcium-fosfat, båda lika till utseende, storlek och färg. Testpersonerna erbjöds 5 läkarbesök över en period om 13 veckor, inklusive 3 veckors uppföljning. Patienterna uppmanades att föra protokoll över förändringar i buksmärta/obehag och uppblåsthet med hjälp av en sjugradig Likert-skala (0= inga symptom, 7= allvarliga symptom), som skiljer sig från den smärta/obehagsskala som användes i början av studien, för rekrytering av testpersonerna. Likert-skalan är en skala med vilken forskare mäter attityden hos respondenten och används frekvent i medicinska studier. Respondenten får uppskatta till vilken grad den instämmer eller inte instämmer med ett påstående (34). Förändringar i avföringens konsistens bedömdes med hjälp av Bristolskalan och avföringsfrekvensen noterades dagligen.

200 testpersoner delades upp i två grupper, en probiotika-grupp och en placebogrupp med lika många personer i vardera. Sex testpersoner exkluderades i början av studien på grund av systemisk sjukdom (n=1) eller avböjde frivilligt behandlingen (n=5). Därefter uteslöts 15 personer ur studien på grund av antibiotikabehandling (n=12), blåstumör

(n=1), behandling med antidepressiva medel (n=1) samt kolonrektalcancer (n=1). Det resulterade i 176 testpersoner, 86 i probiotika-gruppen och 93 i placebogrupper.

#### *Resultat:*

Det primära syftet var att mäta effekten av probiotika på buksmärt/orbehag hos IBS-patienter. Placebo- och probiotika-gruppen visade ungefär liknande resultat vid bedömning av buksmärt/orbehag på Likert-skala, innan behandlingen påbörjades [placebo (3.16±1.1) och probiotika (3.22±1.12)]. Efter 8 veckors behandling med probiotika eller motsvarande placebo sågs en signifikant minskning av buksmärt/orbehag i båda grupperna. Symptomen minskade med 37 % i probiotika-gruppen och 27 % i placebo-gruppen [ $p=0,09$ ]. Minskningen av buksmärt/orbehag i placebo-gruppen var större den första månaden till skillnad från den andra månaden (-2.42 ±1.5 vs -0.11±1.49, på en 7-poängs Likert-skala). Under uppföljningsveckorna (vecka 8-11) sågs ingen signifikant minskning av buksmärt i placebo-gruppen [ $p=0,89$ ], dock kunde en fortsatt minskning av buksmärt/orbehag noteras (-0.02±0.07). I probiotika-gruppen sågs en signifikant ökning av buksmärt/orbehag under de tre uppföljningsveckorna (vecka 8-11), (+0.31± 0.02 [ $p= 0. 012$ ]). Dock påvisades ingen signifikant skillnad mellan grupperna i buksmärt/orbehag efter de tre uppföljningsveckorna. Under den andra månaden sågs en signifikant förbättring av buksmärt/orbehag i probiotika-gruppen under studien jämfört med placebo-gruppen. Fler i probiotika-gruppen upplevde en symtomförbättring för buksmärt/orbehag jämfört med placebo-gruppen, (62,8 % vs 47,3 % [ $p=0,04$ ]).

De sekundära utfallsvariablerna var effekten (som erhöles av probiotika) på uppblåsthet, störd tarmperistaltik, avföringsfrekvens och avföringskonsistens. Studien visade en signifikant minskning av uppblåsthet och störd tarmperistaltik i båda grupperna [ $p<0.001$ ]. Ingen förändring såg i avföringsfrekvensen och konsistensen efter avslutad behandling (vecka 8) i båda grupperna. Effekten av probiotika var motsvarande i alla IBS-subgrupper (IBS-D, IBS-C, IBS-M),



### 4.3. Studie 3

Ducrotté et al: Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome (35).

#### *Syfte:*

Denna indiska randomiserade, dubbelblindade, placebo-kontrollerade studie hade som syfte att undersöka och bedöma den symptomatiska effekten av *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) på patienter med IBS.

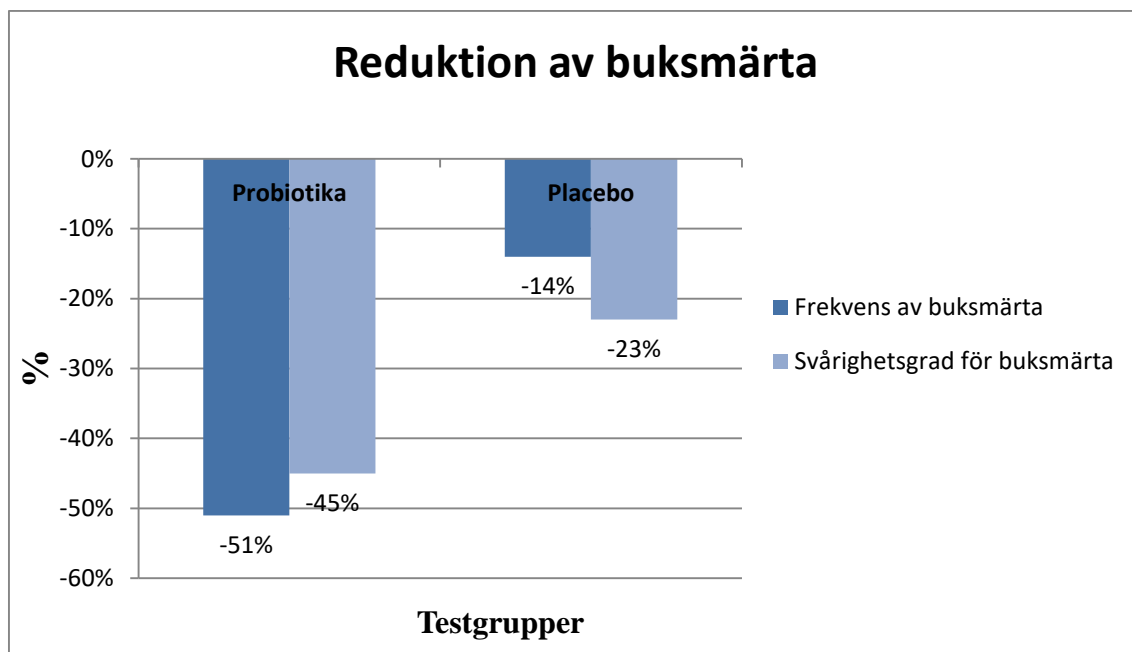
#### *Metod:*

214 patienter, majoriteten bestående av män (71 %) i åldrarna 18-70 år, och som diagnostiserats med IBS enligt Rome III-kriterierna rekryterades till studien. Gravida och ammande patienter exkluderades. Patienter med matvanor som kunde påverka bedömningen av probiotikan eller patienter med en känd allergi mot probiotikan exkluderades också. Patienterna delades randomiserat upp i två grupper. I 4 veckor intog probiotika-gruppen den frystorkade mjölksyrabakterien *L. plantarum* 299v (DSM 99843),  $1 \times 10^{10}$  CFU/kapsel. Placebogruppen tilldelades en till utseende, smak och struktur liknande kapsel innehållande potatisstärkelse (97 %) och magnesium (3 %). Patienterna fick veckovist bedöma frekvensen buksmärta och ofullständig tarmtömning med hjälp av en fyrgradig skala under behandlingen som under tre veckors uppföljningstid (vecka 5, 6 och 7). Symptomens svårighetsgrad bedömdes med en visuell analog skala (VAS). VAS-skalan är en pålitlig skala som inte innehåller några ord och kan användas oavsett språk. Skalan är validerad och godkänd vid bedömning av svårighetsgraden av IBS-symptom (32). Symptomens svårighetsgrad betygsattes på en skala från 0-10 (0= ingen smärta, 8-10= svår/allvarlig smärta).

#### *Resultat:*

Av de 214 behöriga testpersonerna som inkluderades, exkluderades 10 personer ur studien. Detta eftersom 4 veckors behandling med placebo eller probiotika inte fullföljdes, samt att de inte heller bidrog med information om symptom under behandlingsperioden. Det primära syftet var att undersöka effekten av *L. plantarum* 299v på buksmärta/obehag hos testpersonerna. Efter 4 veckors behandling med probiotika/placebo sågs minskning av frekvensen buksmärta/obehag vara signifikant

högre hos probiotika-gruppen jämfört med placebo-gruppen (51 % vs 13.6 %, se figur 1). Minskning i tarmtömningsfrekvens, uppblåsthet, känsla av ofullständig tarmtömning sågs också vara signifikant större i probiotika-gruppen jämfört med placebo-gruppen [ $p < 0.05$ ].



**Figur 1-** Minskning av buksmärtor/obehag bland testpersonerna vid behandling med *L. Plantarum* 299v (DSM 9843) respektive placebo, (-51 % vs -13,6 %). Minskning av symptomens svårighetsgrad för buksmärtor med 45,2 % i probiotika-gruppen jämfört med 23 % i placebo-gruppen. Frekvensen av buksmärtor; Mörkblå staplar. Svårighetsgrad för buksmärtor; Ljusblå staplar.

Svårighetsgraden för buksmärtor minskade i snitt med 45.2 % i probiotika-gruppen och 23.3 % i placebo-gruppen. Andelen patienter som upplevde behandlingen som effektiv var signifikant högre i probiotika-gruppen (78.1 %) än i placebo-gruppen (8.1 %) [ $P < 0.01$ ]. Undersökningen visade även att nivån av buksmärtor i probiotika-gruppen var lägre hos vegetarianerna än hos icke-vegetarianerna.

#### 4.4. Studie 4

Kruis et al: A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome (36).

### *Syfte:*

Studiens syfte var att undersöka den terapeutiska effekten av *Escherichia coli* Nissle 1917 hos IBS-patienter. Studien syftade även till att undersöka vilka subgrupper av IBS som påverkas av behandling med *Escherichia coli* Nissle 1917.

### *Metod:*

120 patienter i åldrarna 18-65 år som diagnostiserats med IBS enligt Rome II-kriterierna rekryterades till studien som utfördes i Tyskland. Inklusionskriterierna innefattade besvär av minst tre av följande symptom; diarré, förstoppning, illamående, buksmärtor, uppblåsthet, borborygmi och gaser. Patienter som led av organiska tarmsjukdomar, genomgått tarmoperation, hade funktionell diarré eller förstoppning utan koppling till IBS exkluderades. Andra exklusionskriterier var daglig användning av laxermedel eller diarrémotverkande medel, användning av antibiotika, kroniska steroider och immunsuppressiva medel. Testpersonerna randomiserades till att antingen inta en kapsel MUTAFLOUR® (2.5- 25 ×10<sup>9</sup> CFU *Escherichia coli* Nissle 1917) i 4 dagar och sedan 2 kapslar MUTAFLOUR® under resterande del av behandlingen som totalt varade i 12 veckor. Placebo-gruppen (n=60 patienter) tilldelades en till utseende identisk kapsel under 12 veckor. Testpersonerna graderade den symptomatiska effekten av behandlingen, under studiens gång med hjälp av Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS), där testpersonerna bedömer graden av tillfredställelse med behandlingen som; väldigt nöjd, lite nöjd, osäker, lite missnöjd, väldigt missnöjd, samt med Quality of life-poängssystem och dagböcker.

### *Resultat:*

Av de 120 testpersonerna drog sig 6 testpersoner i probiotika-gruppen (10 %), och 11 i placebo-gruppen (18 %) ur studien före vecka 12, på grund av att inklusions-kriterierna inte uppnåddes (n=9), icke-acceptabel biverkning (n=3), brist på effekt (n=2), nyligen upptäckta exklusionskriterier (n=2) och personliga orsaker (n=2). Den största skillnaden på effekten som erhöles av probiotikan mellan de båda grupperna sågs vecka 10 med en skillnad på 20.0 % ([p=0.01]). Efter 11 veckor låg skillnaden mellan båda grupperna på 18.3 % ([p=0.02]), och i slutet av behandlingen, i vecka 12 låg skillnaden mellan placebo-gruppen och probiotika-gruppen på 11.6 % ([p=0.10]), och uppnådde därmed inte statistisk signifikans.

52.9% i probiotika-gruppen och 47.9 % i placebo-gruppen uppnådde kliniskt svar [ $p=0.30$ ], vilket innebar att testpersonerna upplevde och tillfredsställes av behandlingen. Livskvalitén förbättrades med 20.4 % i probiotika-gruppen och 17.6 % i placebo-gruppen. Den bästa terapeutiska effekten av *E.coli* Nissle 1917 sågs hos patienterna som behandlades med antibiotika innan behandlingens och de som led av PI-IBS ( $n=17, 5+12$ ), [ $p=0.029$ ]), dessa slogs ihop till en subgrupp på grund av en förändring i tarmfloran hos patienterna, orsakat av tarminfektion eller antibiotika.

#### 4.5 Studie 5

Sisson et al: Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome- a 12 week double-blind study (37).

*Syfte:*

Syftet med studien var att bedöma effekten av blandad probiotika hos patienter med IBS.

*Metod:*

Denna randomiserade, dubbelblindade, placebo-kontrollerade engelska studie rekryterade patienter i åldrarna 18-65 år ( $n=186$ ). IBS definierades enligt Rome III-kriterierna och endast patienter med IBS-symptom av svårighetsgrad-poäng (SSS)  $\geq 150$  inkluderades. Patienter med organiska gastrointestinala sjukdomar exkluderades. Exklusionskriterierna innefattade även patienter med tidigare intolerans och/ eller biverkningar av probiotika, som använt probiotika inom en månad inför studiens start, graviditet, laktation, allvarlig systemisk sjukdom, tidigare psykiska sjukdomar, drog- eller alkoholmissbruk, användandet av antibiotika och/eller tillfälligt användande av FODMAP-diet (Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols) där vissa kolhydrater utesluts från kosten. Patienterna som inkluderades gick med på att inte ändra sina matvanor och doseringsregim av probiotika under studiens gång.

Patienterna randomiserades och delades in i tre grupper. Två av grupperna tilldelades probiotikan Symprove (Symprove Ltd, Farham, Surrey, UK) som består av 4 bakteriestammar: *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174, *Lactobacillus plantarum*

NCIMB 30173, *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175 och *Enterococcus faecium* NCIMB 30176, suspenderade i en vätska där varje 50mL dos innehöll  $1 \times 10^{10}$  CFU. Placebogruppen tilldelades en vätska som var liknande till utseende. Behandlingen pågick i 12 veckor och testpersonerna fick självadministrera 1 ml/kg varje morgon på tom mage av antingen placebo- eller probiotika-lösning.

*Resultat:*

Av de 186 testpersonerna avbröt 34 personer (35,5 %) behandlingen, 24 personer (19,4 %) i probiotika-gruppen, och 10 personer (16,1 %) i placebo-gruppen. Av de 152 patienter som fullföljde behandlingen var den genomsnittliga förändringen av IBS-SSS -63.3 i probiotika-gruppen (n=100) medan den genomsnittliga förändringen av IBS-SSS i placebo-gruppen (n=52) var -28.3. En signifikant skillnad i reduktion av buksmärta/ obehag mellan testgrupperna påvisades [ $P=0.03$ ]. Ett mer stabilt avföringsmönster sågs i probiotika-gruppen, jämfört med placebo-gruppen med en genomsnittlig skillnad i IBS-SSS -10.4. Skillnaden mellan båda testgrupperna uppnådde en signifikant skillnad, [ $P=0.01$ ].

Den genomsnittliga skillnaden av IBS-SSS-reduktion var statistiskt signifikant [-35.5 ( $P=0.01$ )]. Ingen signifikant förbättring påvisades i QOL och motsvarande förändring av IBS-SSS QOL observerades hos patienterna i probiotika-och placebo-gruppen efter avslutad behandling (vecka 12), [ $P=0.16$ ].

## Artikelsummering

Tabell 2- Beskrivning av studier

Studie	Probiotika (dos)/Duration	Studiepopulation	Resultat (probiotika vs placebo)	P-värde
<i>Pineton de Chambrun et al.</i>	<b>Probiotika:</b> <i>S. cerevisiae</i> CNCM I-3856, <b>Dosering:</b> 1 kapsel per dag (500mg, $8 \times 10^9$ CFU/g). <b>Duration:</b> 8 veckor	IBS (Rome III) n=200	62,6 % upplevde en förbättring av behandlingen i probiotika-gruppen, jämfört med 47,3 % i placebo-gruppen.	$P < 0,05$
<i>Ducrotté et al.</i>	<b>Probiotika:</b> <i>L. plantarum</i> 299 (DSM 9843) ( $1 \times 10^{10}$ CFU). <b>Dosering:</b> 1 kapsel per dag. <b>Duration:</b> 4 veckor	IBS (Rome III) n=214	78,1% i probiotika gruppen bedömde behandlingseffekten som bra/utmärkt, jämfört med 8,1 % i placebo. Buksmärta minskade med 51 % i probiotika-gruppen, jämfört med 13,6 % i placebo-gruppen	$P < 0,01$
<i>Jafari et al.</i>	<b>Probiotika:</b> ProbioTec® Quatro-cap-4 ( $4 \times 10^9$ ) <b>Dosering;</b> 2 kapslar dagligen <b>Duration:</b> 4 veckor	IBS (Rome III) n=108	85 % i probiotika-gruppen upplevde en förbättring mot 47 % i placebo-gruppen.	$P < 0,01$
<i>Kruis et al.</i>	<b>Probiotika:</b> <i>E. Coli</i> Nissle 1917 (2,5- $2,5 \times 10^9$ CFU). <b>Dosering;</b> 1 kapsel/dag (i 4 dagar). Sedan 2 kapslar/per dag,	IBS (Rome II) n= 120	Behandlingsresponsen var större i probiotika-gruppen med 53,3 % mot 41,7 % i placebogruppen. Dock ingen signifikant skillnad vid vecka 12.	$P = 0,10$

de 12 veckorna).

**Duration:** 12

veckor.

<b>Sisson et al.</b>	<b>Probiotika:</b>	IBS (Rome III)	Symptomens svårighetsgrad	<i>P=0.01</i>
	Symprove. (50 ml	n=186	minskade med -63,3 i	
	= $1 \times 10^{10}$ CFU).		probiotika-gruppen, mot -	
	<b>Dosering:</b> 1ml/kg		28,3 i placebo-gruppen på	
	per dag		IBS-SSS-skalan.	
	<b>Duration:</b> 12		Ingen signifikant förbättring	<i>P=0,16</i>
	veckor.		av patienternas livskvalité	
			(QOL)	

## 5. Diskussion

IBS kännetecknas av en dysfunktion i mag-tarmkanalen och har en komplicerad etiologi. Det nuvarande vetenskapliga underlaget pekar på en mängd olika faktorer, som tros vara involverade i utvecklingen av IBS. Sjukdomen har en ekonomisk och social påverkan på både individen och samhället. En del kan känna sig starkt bundna till att alltid veta var närmaste toalett finns, vilket i sin tur kan leda till isolering och sociala problem (15). Många med IBS upplever att besvären förvärras beroende på vad de äter. Detta gör att IBS-patienter undviker olika livsmedel för att kringgå diverse besvär, med en risk att drabbas av näringsbrist till följd av det. Därför är det viktigt för patienter att inte exkludera alltför mycket från sin kost utan säkra bevis på vilka livsmedel det är som utlöser besvären (3). För IBS-patienter är därmed kunskap om födas roll i sjukdomsbilden av stor vikt.

På senare tid har intresset för probiotika som behandling vid IBS och diverse mag-tarmsjukdomar ökat (3). Ett flertal studier styrker teorin om skillnader i tarmflora mellan IBS-patienter och kontrollgrupper. Ett sätt att ändra tarmfloras sammansättning skulle kunna vara genom användning av probiotika. Syftet med litteraturstudien har därmed varit att undersöka om en eventuell positiv effekt erhålls av probiotika vid behandling av IBS.

I denna litteraturstudie granskades fem artiklar, som undersökte den terapeutiska effekten av probiotika hos vuxna individer med IBS. Studierna skilde sig åt från

varandra med avseende på vilka mikroorganismer som utvärderats, och deras dosering. Det var allt ifrån *L. plantarum* till *E. coli* och *S.cerevisiae*. Beredningen av probiotikan skilde sig även åt från studie till studie. Probiotikan kunde förekomma som vätskelösning eller i kapsel, i två av studierna undersökte dessutom effekten av en kombination med flera olika probiotika-stammar, medan de resterande studierna undersökte effekten av enstaka stammar. Det förekom även en stor variation bland de utvalda artiklarna, när det kom till geografiskt område och befolkning. De fem artiklarna undersökte effekten av probiotika i följande länder: Tyskland (Kruis et al.(2012)), England (Sisson et al.(2014)), Indien (Ducrotté et al.(2012)), Frankrike (Pineton de Chambrun et al.(2015)) samt Iran (Jafari et al(2014)). Patienterna i de utvalda artiklarna hade alla diagnostiserats enligt Rome III-kriterierna, förutom i Kruis et al., där Rome II-kriterierna användes. I varje studie jämfördes placebo- och probiotika-grupperna åt med avseende på patienternas upplevelse av buksmärtor, livskvalité och uppblåsthet, innan behandlingens start och vid dess slut. I alla studier sågs placebo-och probiotika-gruppen ligga på samma nivå vad gäller upplevelse av symptomen inför studiens start. Detta utesluter möjligheten för en grupp att göra bättre ifrån sig på grund av mildare symptom.

Studien som gav bäst resultat var Ducrotté et al., som rekryterade patienter med måttlig buksmärtor/obehag. 78,1 % i probiotika-gruppen upplevde behandlingen med *L. plantarum* 299v (DSM 9843) som bra eller utmärkt, mot 8.1% i placebo-gruppen vilket är en väldigt stor skillnad. Förbättring av symtomen var dessutom större i probiotika-gruppen jämfört med placebo-gruppen ( $P<0,05$ ), vilket styrker den positiva effekten av *L. plantarum* 299v som förslagsvis kan vara lämplig för behandling av patienter med måttliga IBS-symptom. Till skillnad från de andra studierna som granskades, var männen starkt överrepresenterade i denna studie i både probiotika-gruppen (65 %) och placebo-gruppen (76 %), vilket kan ha påverkat resultatet. IBS förekommer mer hos kvinnor än hos män, vilket förklarar varför kvinnor är överrepresenterade i de resterande studierna. Att männen varit en majoritet i denna studie beror möjligtvis på att de generellt har större tillgång till sjukvård i landet (Indien), än vad kvinnor har.

En annan möjligt bidragande faktor till den goda effekten av probiotika var de indiska patienternas matvanor som skiljer sig åt från de i väst. Till skillnad från de andra studierna observerades testpersonernas matvanor. En stor del av kosten bestod av



vegetariska rätter och konsumtion av yoghurt var lika stor i båda testgrupperna, ca 40-50% i både probiotika- och placebogruppen. Att yoghurtkonsumtionen var lika stor i båda grupperna innebar att den inte borde ha någon påverkan på resultatet. Däremot kan det inte uteslutas att bakteriernas interaktion med näringsämnen från kosten, däribland även yoghurten, kunde ha inverkat på den terapeutiska effekten av probiotikan *L. plantarum* 299v.

*L. plantarum* 299v var mer effektiv mot buksmärta/obehag hos vegetarianer än hos icke-vegetarianer vilket tyder på ett inflytande av kosten på resultatet. Kostens roll i sjukdomsbilden har tidigare diskuterats. Vegetarianen får i sig mindre fett, både det onyttiga men också det nyttiga eftersom den vegetariska kosten inte är lika fet (38). Ett av kostråden till IBS-patienter är att undvika fet kost eftersom det ger mer besvär. Därmed kan den goda effekten som erhålls av *L. plantarum* 299v hos vegetarianerna skulle kunna förklaras av den mindre feta kosten vilket innebär mindre besvär. Ytterligare en möjlig orsak till att *L. plantarum* 299v var mer effektiv hos vegetarianerna jämfört med icke-vegetarianerna, kan bero på skillnad i tarmfloran mellan de två grupperna. En studie av Zimmer et al.(2012) visar att individer som upprätthåller en vegansk/vegetarisk kost har en signifikant annorlunda tarmflora, jämfört med kontrollgrupper som konsumerade en kost innehållande kött (39). Att fler varit nöjda med behandlingen i probiotika-gruppen jämfört med placebo-gruppen kan förklaras av *L. plantarum*'s effekt på symtomen i övre delen av buken. Cirka 49 % av indiska IBS-patienter som deltog i en annan undersökning, rapporterades uppleva epigastrisk smärta, och cirka 70 % av dessa besvärades av uppblåsthet/svullnad i den övre delen av buken (35).

Smärta är bland de mest plågsamma besvären hos IBS-patienter och en av de ledande orsakerna till att patienterna söker vård (33). Om IBS-patienter i Indien inte upplever smärta i samma utsträckning som i övriga länder, innebär det att patienterna inte led av lika allvarliga besvär? Utöver detta så rekryterades patienter med måttlig buksmärta vilket kan förklara *L. plantarum*'s terapeutiska effekt. Det vore intressant att se hur resultatet hade utfallit i en patientgrupp med svårare buksmärta.

Den andra studien som påvisade en god terapeutisk effekt efter behandling med probiotika, var Jafari et al. Studien visade på en högre reduktion av buksmärta och

upplåsthet i probiotika-gruppen (85 %) jämfört med placebo-gruppen (47 %). Reduktion av känslan av ofullständig tarmtömning var högre i probiotika-gruppen (-33, på Likert-skala) än placebo-gruppen (-12,6), och 85 % av probiotika-gruppen rapporterade en förbättring och lindring av symptom, mot 47 % i placebo-gruppen. Användningen av Probio-Tec® Quatro-cap-4, med en kombination av fyra olika probiotika-stammar gav en positiv terapeutisk effekt hos patienter med IBS, och var effektiv mot buksmärta och upplåsthet. Behandlingen med probiotika pågick i 4 veckor likt Ducortté et al. Tillskillnad från de andra studierna exkluderades patienter med laktosintolerans efter ett vätgas-utandningstest, då symptomen för laktosintolerans påminner om IBS. Detta för att kunna analysera den terapeutiska effekten av blandprobiotikan hos IBS-patienter, och undvika missvisande resultat på grund av feldiagnostiserade patienter. Vid uppföljning av testpersoner en månad efter avslutad behandling sågs en viss grad av återfall. Det visar att probiotikas positiva effekt och förbättring av patienternas hälsotillstånd begränsas till behandlingstiden. Probiotika används för att minska och inte bota IBS-symptom.

Studien av Pineton de Chambrun et al. visad på terapeutisk effekt av *S. cerevisiae*. Signifikant minskning av buksmärta/ obehag påvisades den andra månaden, då 63 % av probiotika-gruppen upplevde förbättring av sina symptom, mot 47 % i placebo-gruppen. *S. cerevisiae* hade däremot ingen effekt på avföringskonsistensen eller avföringsfrekvensen hos testpersonerna. *S. cerevisiae* som är en apatogen jäststam är kapabel att lindra buksmärta/ obehag utan någon påverkan på avföringen med andra ord. Anledningen till valet av probiotika i studien var på grund av att *S. cerevisiae*'s påvisats kunna inducera en analgetisk effekt hos råttor. Vid uppföljning av testpersonerna sågs signifikant oftare återfall av buksmärta [ $P=0,012$ ] i probiotika-gruppen tre veckor efter avslutad behandling. *S. cerevisiae*'s (analgetiska) effekt begränsas följaktligen till tiden av behandling med probiotikan.

Studien Kruis et al. som undersökte den terapeutiska effekten av *E.coli* Nissle 1917 visade på större symptumlindring i probiotika-gruppen efter 10 och 11 veckors behandling, men i slutet av studien (vecka 12) var skillnaden mellan placebo- och probiotika-gruppen endast 11,6 % (53,3 % respektive 41,7 %) och uppnådde därmed inte statistisk signifikans [ $p=0,10$ ]. Många symptom förbättrades under studiens gång, både i placebo-och probiotika-gruppen, och det gör det därmed svårt att demonstrera en

effekt av *E.coli*. Anledningen till varför en statistisk signifikant skillnad inte kunde påvisas kan bero på testgruppernas storlek ( $n=99$ ) de ansågs vara få enligt författarna. Till skillnad från de andra studierna så hade IBS-patienterna i denna studie diagnostiserats enligt Rome II-kriterierna istället för Rome III-kriterierna. Med tanke på att Rome II-kriterierna anses vara mer restriktiva än Rome III-kriterierna, då det påvisats att kvinnor och äldre över 50 år inte diagnostiseras med IBS i samma utsträckning som med Rome III-kriterierna (11). Det som sammanfattningsvis kan sägas är att *E.coli* Nissle 1917 inte visar sig vara tillräckligt effektiv hos patienter med IBS. All typ av probiotika är inte den andra lik, och ger sannolikt inte samma effekt, effekten är därmed stamspecifik.

Studien Sisson et al. var den andra studien som studerade effekten av blandad probiotika (Symprove), med en kombination av fyra probiotiska- stammar. Probiotika-stammarna gavs i en vattenlösning och dosen var viktrelaterad, vilket avvek från de andra studierna. Efter 12 veckors behandling med Symprove sågs en minskning i IBS-SSS (Symptom severity system) från 303,6 till 240,2 (medelreduktion; -63,3) i probiotika-gruppen, jämfört med en minskning i IBS-SSS från 306 till 272 (medelreduktion; -28,3) i placebo-gruppen, en skillnad som var statistiskt signifikant [ $p=0,01$ ]. Förbättringen av symptomen berodde mestadels på reduktion av buksmärtor och stabilisering av avföringsmönster. Däremot sågs ingen signifikant skillnad i förbättring av testpersonernas upplevda livskvalité (QOL) [ $p=0,16$ ]. Patienter med IBS-SSS över 150 inkluderades i studien vilket innebär att majoriteten led av måttliga symptom vilket således kan ha en påverkan på resultatet, jämfört om testpersonerna upplevt sina symptom som svårare. Det som slutligen kan sägas är att Symprove har därmed en positiv effekt på buksmärtor och IBS-SSS, men ingen effekt på testpersonernas livskvalité något som är centralt för IBS-patienter, eftersom sjukdomens påverkan på livskvalitén är en av de ledande orsakerna till sjukskrivning från jobbet och sjukvårdskontakter (33).

Att probiotika visade sig ha en god lindrande effekt på buksmärtor/obehag i fyra av fem studier, i olika populationer och med såväl enskilda probiotika stammar som blandad probiotika styrker hypotesen om att probiotika har en terapeutisk effekt, och kan användas som behandling vid IBS. I flera av studierna undersöktes säkerheten med den undersökta probiotikan, och inga större komplikationer påvisades. De komplikationer

som kunde påvisas var bland annat biverkningarna illamående, borborygmi etc. Att kunna dra en slutsats om probiotikas effekt på IBS-patienter är ändå komplext, för att det är svårt att jämföra de rekryterade patienternas subjektiva upplevelser av symptomen i de olika studierna. Symptomens svårighetsgrad graderas på olika sätt, det som upplevs vara måttliga symptom i vissa delar av världen kan anses vara allvarliga symptom i andra delar. I de flesta studierna utvärderades dessutom enbart patienternas upplevelser. Studierna av Jafari et al., Ducrotté et al., Pineton de Chambrun et al., och Kruis et al., rekryterade patienter med milda till måttliga symptom av framförallt buksmärta. Studien Sisson et al. hade som syfte att rekrytera patienter med måttliga till allvarliga symptom, 94 % av de rekryterade testpersonerna hade en IBS-SS-Score  $\geq 175$  (måttliga symptom). Det tyder på att testpersonerna i denna studie upplevde sina symptom som svårare. Att bäst resultat sågs hos patienter med milda till måttliga symptom, medan ett sämre resultat sågs hos patientgrupper med svårare symptom, tyder på att framtida behandling av IBS med probiotika kanske borde riktas till IBS-patienter med mindre allvarliga besvär.

Att tarmfloras sammansättning skilde sig åt hos testpersonerna i de fem utvalda studierna, beroende på geografiskt område, som sträckte sig från Asien till Europa, och kost kan inte uteslutas. Geografisk lokalisering har visats ha ett samband med skillnader i tarmfloran. Vid en undersökning av testpersonernas tarmflora, i olika europeiska länder sågs en skillnad i tarmfloras sammansättning mellan patienterna i de olika länderna (40). Orsaken till skillnader i tarmfloras sammansättning mellan de länderna beror på flera olika faktorer, bland annat kosten. Tarmfloras sammansättning hos barn i Burkina Faso, Afrika med en "landsbygd"-kost har jämförts med den hos barn från Italien, Europa, med en typisk västerländsk kost (41). Barnen från Afrika och Europa hade olika sammansättning tarmbakterier (41). Probiotikas effekt bör kunna skilja sig åt från land till land.

Värt att uppmärksamma i denna litteraturstudie är hur avsevärt bra placebo-grupperna i de flesta studierna upplevde behandlingen. Lite mindre än hälften av testpersonerna i varje placebo-grupp, i fyra av de fem utvalda studierna, upplevde symptomförbättring för buksmärta/obehag. Kommunikationen mellan mag-tarmkanalen och hjärnan är viktigt för att upprätthålla en stabilitet i mag-tarmkanalen. Relationen mellan stress, ångest, depression och gastrointestinala sjukdomar, likt IBS och IBD tyder på vikten av hjärnan

och mag-och tarmkanalens relation (42). Att tarmfloran spelar en roll vid kommunikationen mellan mag-tarmkanalen och hjärnan är en hypotes som vuxit fram med åren (42). Den exakta mekanismen för hur tarmfloran påverkar kommunikationen är inte klarlagd, men de flesta studier undersöker en koppling mellan hjärnan och mag-tarmkanalen (42). Studier gjorda på möss, som fick inta en blandning av icke-systemisk antibiotika, visade på förändrad tarmflora, ett mer utforskande beteende, och mindre oro bland mössen (8). Mer forskning om hjärnans interaktion med tarmfloran kan innebära en utveckling av bättre behandling för patienter med IBS.

En begränsning vad gäller denna litteraturstudie är att de utvalda studierna utformades på olika sätt, med varierande primära utfallsvariabler och symptombedömnings-skalar. Studierna skilde sig även åt i beredning av probiotika, vissa förekom i vattenlösning medan andra var frystorkade. Dessutom varierade behandlingens längd, dosering, och probiotika-stam från studie till studie. Därför hade vidare studier som jämför samma probiotika-stammar i olika doser och behandlingens längd på IBS-patienter varit av intresse. Flera av studierna som ingick i denna litteraturstudie var sponsrade av företag från läkemedelsindustrin, med starkt intresse för studiernas resultat. Studien Ducrotté et al sponsrades av Aristo Pharmaceuticals Pvt. Ltd, vilket är ett av de ledande läkemedelsföretagen i Bangladesh (43). Studien Kruis et al. sponsrades av Ardeypharm GmbH, som är ett läkemedelsföretag vars främsta mål är att erbjuda probiotika och växtbaserade läkemedel (44), och där en av författarna till studien, Wolfgang Kruis, arbetade som rådgivare för företaget. Studien Sisson et al. sponsrades av företaget Lesaffre International. Lesaffre International är ett företag som specialiserar sig inom jäst och fermentering och är en global aktör inom detta område (45). Två av författarna till studien, Guy Sisson och Ingvar Bjarnason arbetar som företagets rådgivare. Trots att de utvalda studierna varit randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade vilket innebär en stark evidens, så finns det en viss problematik med sponsrade studier. Det kan bland annat vara att företagen väljer att inte publicera studien ifall det förväntade resultatet inte uppnås, så kallad publikationsbias. Orsaken till detta kan bland annat vara att forskarna antar att det uppstått något fel, i exempelvis metoden, som gör att det förväntade resultatet inte uppnåddes och väljer därmed att inte publicera studien. Så en viss bias i detta fall kan inte uteslutas, trots att studierna var RCT-studier (Randomized, Clinical Trial), med oftast hög evidens.

## 6. Konklusion

Baserat på de fem studierna föreligger det i nuläget skäligen bevis för att en behandling med viss probiotika kan ge symtomlindring vid IBS-associerad buksmärta/obehag, och öka livskvalitén. Fyra av de fem probiotika som undersöktes gav en signifikant minskning av symptomen, vissa mer än andra. Behandling med Symprove gav ingen effekt på testpersonernas livskvalité. Effekten av behandlingen med *E.coli* Nissle 1917 uppnådde inte statistisk signifikans, men trots det sågs en förbättring av testpersonernas livskvalité i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Vidare studier krävs som fastställer den optimala dosen, behandlingens duration, samt den probiotika som ger bäst terapeutisk effekt. Mer forskning behövs inom detta område.

## Referenser

1. 1177 Vårdguiden. IBS- känslig tarm. [Internet]. Tillgänglig från: <http://www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/IBS---kanslig-tarm/> [Hämtad: 2016-02-02].
2. Netdoktor.se. IBS (Irritable Bowel Syndrome). 2015. [Internet]. Tillgänglig från: <http://www.netdoktor.se/mage-tarm/artiklar/ibs-irritabel-tarmsyndrom-irriterad-tjocktarm/> [Hämtad: 2016-02-26].
3. Nyhlin H. Medicinska Mag- och tarmsjukdomar. Första upplaga. Lund Studentlitteratur. 2008
4. Svensksgastroenterologi.se. IBS- Bakgrundsdocument. [Internet]. Tillgänglig från: [http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/Bakgrundsdocument\\_IBS.pdf](http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/Bakgrundsdocument_IBS.pdf). [Hämtad: 2016-02-02].
5. 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.
6. Vårdhandboken. Förstoppning - Översikt. [Internet]. 2015. Tillgänglig från: <http://www.vardhandboken.se/Texter/Forstoppning/Oversikt/> [Hämtad:2015-05].
7. Bennet SM, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2015;9(3):318-31.
8. Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014;39: 1033-1042.
9. Longstreth GF, Thompson GG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1480 -1491.
10. Get over IBS. Rom II kriterierna [Internet]. Getoveribs.se. 2016. Tillgänglig från: <http://getoveribs.se/rom-ii-kriterierna/> [Hämtad: 2015-05-15].
11. Park D, Lee O, Shim S, Jun D, Lee K, Kim H et al. The differences in prevalence and Sociodemographic Characteristics of Irritable Bowel Syndrome According to Rome II and Rome III. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2010;16(2):186-193.
12. Yao X, Yang Y, Cui L, Zhao K, Huazhang Z, Peng L, Guo X, Sun G, Shang J, Wang W, Feng J, Huang Q. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: A multicenter study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. [Internet]. 2011;10(1111):760-765.
13. Cremonini F, Lembo A. Irritable Bowel Syndrome subtypes: constipation, diarrhea...and mixed bowel pattern: *Tertium datur*. *Neurogastroenterology and Motility* (2014);26:1–2.
14. Caroff DA, Edelstein PH, Hamilton K, Pegues DA. The Bristol Stool Scale and Its Relationship to Clostridium difficile Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(9):3437-3439.
15. Ericson E, Ericson T. Medicinska sjukdomar. 3:e uppl. Lund. Studentlitteratur. 2013.
16. Crohn and Colitis Foundation of America: IBS and IBD: Two Very Different Disorders [Internet]. 2012. Tillgänglig från: <http://www.cdfa.org/resources/ibs-and-ibd-two-very.html?referrer=https://www.google.se/>[Hämtad: 2016-04-29].
17. Halfvarson J. Internetmedicin. Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). [Internet]. Internetmedicin.se. 2015. Tillgänglig från: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=240> [Hämtad: 2016-04-16]
18. Mattar R., Mazo D, Carrilho FJ.(2012). Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clinical and Experimental Gastroenterology*.2012;5:113-121.
19. Benno P, Ernberg I, Marcus C, Midtvedt T, Möllby R, Norin E, et al. Karolinska institutets forskare skriverier. Magen- Bakterier, buller och brak. Kristianstad. Kristianstads boktryckeri AB. 2008.
20. 1177 Vårdguiden. Laktosintolerans. 2012. [Internet]. Tillgänglig från: <http://www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Laktosintolerans/> [Hämtad: 2016-02-26].
21. Wong RK, Drossman DA. Quality of life measures in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology and Hepatology*.(2010) ;4(3):277–284.
22. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1997;11(2):395-402.
23. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2013;6(4):295-308.
24. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(7):2219-2241.

25. FAO/WHO. 2001. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1–4 October 2001
26. Parvez S, Malik KA, Kang SAh, Kim HY. Probiotic and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*. [Internet] 2006; 100(6): Tillgänglig från: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x/full> [Hämtad:2016-05-12].
27. 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.
28. Hemarajata P, Versalovic J.. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 20126:(1):39-51.
29. McFarland LV. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60 Suppl 2:S85-90.
30. Sonnenborn U, Schulze J. The non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 - features of a versatile probiotic. *Microbial Ecology in Health and Diseases*. 2009;21:122-158
31. Läkartidningen.se. Tarmfloran- kroppens största organ. 2010. [Internet] Tillgänglig från: [http://ww2.lakartidningen.se/store/articlepdf/1/14089/LKT1013s900\\_903.pdf](http://ww2.lakartidningen.se/store/articlepdf/1/14089/LKT1013s900_903.pdf) [Hämtad: 2016-03-15].
32. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Archives of Iranian Medicine*. 2014;17(7):466-70.
33. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, et al. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(2):119-24
34. Sullivan GM, Artino, AR. Analyzing and Interpreting Data From Likert-Type Scales. *Journal of Graduate Medical Education*. 2013;5(4):541-542.
35. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterol*. 2012;18(30):4012-8.
36. Kruis W, Chrubasik S, Boehm S, Stange C, Schulze J. A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *International Journal of Colorectal Disease*. 2012;27(4):467-74.
37. Sisson G, Ays S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014;40(1):51-62.
38. 1177 Vårdguiden. Vegetarisk mat. 2014. [Internet]. Tillgänglig från <http://www.1177.se/Tema/Halsa/Mat-och-naring/Vegetarisk-mat/Vegetarisk-mat1/>. [Hämtad: 2016-05-08].
39. Zimmer J, Lange B, Frick JS, Sauer H, Zimmermann K, Schwartz A et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012;66(1):53-60.
40. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, Norin E, Alm L, Midtvedt T et al. Differences in Fecal Microbiota in Different European Study Populations in Relation to Age, Gender, and Country: a Cross-Sectional Study. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006;72(2):1027-1033.
41. Filippo CD, Cavalieri D, Paola MD, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S. et al. (2013). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010 Aug 17;107(33):14691–14696.
42. Cryan J, O'Mahony S. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(3):187-192.
43. Aristopharma Ltd. A leading pharmaceutical company in Bangladesh [Internet]. Aristopharma.com. 2015. Tillgänglig från: <http://www.aristopharma.com/>. [Hämtad: 2016-05-15].
44. Ardeypharm.de. Alles Gute für Ihre Gesundheit, Phytopharmaka, Probiotische Arzneimittel: Ardeypharm [Internet]. 2016. Tillgänglig från: <http://www.ardeypharm.de/> [Hämtad: 2016-05-15].
45. Lesaffre International. [Internet]. 2016. Tillgänglig från: <http://www.lesaffre.com>. [Hämtad: 2016-05-15].