



Behandling av IBS (irritabel tarm) och funktionell förstoppning med probiotika, prebiotika och synbiotika

SBU KOMMENTERAR | KOMMENTAR OCH SAMMANFATTNING AV UTLÄNDSKA KUNSKAPSÖVERSIKTER

19 AUGUSTI 2015 | WWW.SBU.SE/2015_09

Inledning

Irritabel tarm (irritable bowel syndrome; IBS) och funktionell förstoppning är funktionella mag-tarm-sjukdomar och två av de vanligaste funktionsrubbingarna i tarmkanalen med en uppskattad förekomst på 10–15 procent för IBS [1]. Både IBS och funktionell förstoppning är vanligare bland kvinnor. IBS kännetecknas av återkommande episoder av smärta och/eller obehag i buken i kombination med en avföringsrubbing. Funktionell förstoppning innebär kroniska förstoppningssymtom utan känd bakomliggande organisk orsak eller läkemedelsbehandling. Det som skiljer IBS med förstoppning från funktionell förstoppning är förekomsten av buksmärta, som är kardinalsymtomet vid IBS. Avgränsningen mellan dessa två diagnoser är dock hårfin eftersom funktionell förstoppning också leder till obehag i buken när det har gått en längre tid utan tarmtömning. IBS är vanligare bland unga medan förekomsten av funktionell förstoppning ökar med åldern. IBS och funktionell förstoppning kan ha flera olika bakomliggande orsaker och olika sjukdomsmekanismer kan ha olika betydelse för olika individer, trots liknande mag-tarmsymtom.

Eftersom sjukdomsorsaken ännu inte är känd för IBS eller funktionell förstoppning syftar behandling till symtomlindring. Störning i tarmens bakterieflora har påträffats i flera studier vid IBS och funktionell förstoppning och har därför föreslagits vara involverad i respektive tillstånd. Det är dock oklart om detta är en primär faktor för sjukdomens utveckling eller i sin tur en följd av mag-tarminfektion, förändrad livsstil eller tarmmotorik. Att påverka mag-tarmkanalens mikrobiotiska flora skulle därför kunna vara ett möjligt behandlingsalternativ vid IBS och funktionell förstoppning.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk översikt från The American Journal of Gastroenterology publicerad år 2014 [2] om effekten av behandling med probiotika, prebiotika och synbiotika (**Faktaruta 1**) vid IBS och funktionell förstoppning. Denna systematiska översikt är också del av underlaget till en amerikansk monografi från

American College of Gastroenterology publicerad år 2014 [3] över behandling av IBS och funktionell förstoppning.

Kommenterad rapport

Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61 doi:10.1038/ajg.2014.202.
Publicerad: 2014-07-29 • Senaste sökning: dec 2013

SBU:s sammanfattning

Översikten visar att probiotika överlag har viss effekt mot symtomen vid IBS. Effekterna är dock i genomsnitt små. Kombinationer av olika probiotika verkar även ha effekt på IBS-symtom. Det är ännu oklart vilka individuella arter, stammar eller vilka specifika kombinationer av probiotika som har bäst effekt vid behandlingen. Effekten av prebiotika och synbiotika vid IBS kan inte värderas på grund av brist på studier.

Avseende behandling av funktionell förstoppning kan inga slutsatser dras på grund av brist på studier. Dock är gränsdragningen i diagnostiken mellan funktionell förstoppning och IBS med förstoppning svår, vilket bör beaktas.

SBU:s kommentarer

- ▶ Idag kan man inte med enkla kliniska tester fastställa om en person har en rubbad bakterieflora som orsak till sina IBS-symtom. Det finns inga metoder för att i förväg kunna testa om probiotika kommer att ha effekt eller inte.
- ▶ Många personer med IBS söker inte upp sjukvården utan försöker lindra sina symtom med egenvård, till exempel genom att undvika vissa livsmedel. Probiotika finns tillgänglig i handeln i livsmedelsprodukter som till exempel yoghurt eller filmjolk. Probiotika kan också

köpas i mer koncentrerad form i kapslar. Det finns dock ännu för lite underlag avseende vilka produkter eller mängder som behöver tas för att uppnå gynnsamma effekter vid IBS. I översikten gjordes ingen utvärdering av betydelsen av dos (mängd) eller beredningsform (tablett, kapsel eller tillsatt i livsmedel etc) för effekten av probiotika.

- ▶ Det är oklart hur länge de gynnsamma effekterna av probiotika vid IBS kvarstår efter avslutad behandling. Behandlingslängden med probiotika vid IBS i studierna i översikten var i median åtta veckor. I 85 procent av studierna behandlade man mellan 4–8 veckor och den längsta studien pågick i 22 veckor. Den gynnsamma effekten av probiotika sågs direkt efter avslutad behandling och eventuella kvarvarande effekter efter det att behandlingen avslutats har inte utvärderats i denna översikt.
- ▶ I studier som utvärderar effekten av probiotika bör man ta hänsyn till att även förändringar i dieten kan ge en prebiotisk effekt ([Faktaruta 1](#)) i mag-tarmsystemets flora. Detta har man inte tagit hänsyn till i översikten.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna i originalrapporten

Syftet med översikten var att undersöka effekten av behandling med probiotika, prebiotika eller synbiotika vid IBS och funktionell förstoppning på barn >16 år och vuxna. Endast placebokontrollerade studier med en behandlingstid på minst sju dagar inkluderades. Effekten vid behandlingstidens slut utvärderades. Patienter diagnostiserade med IBS eller funktionell förstoppning baserat på läkares bedömning eller specifika diagnoskriterier (Rome I, II eller III, Manning, Kuis score, se [Faktaruta 2](#)) inkluderades. Andelen kvinnor i de inkluderade studierna varierade mellan 26–100 procent.

Den systematiska översikten sammanfattar resultaten från totalt 43 randomiserade kontrollerade studier (RCT) varav 37 studier på IBS och sex studier på funktionell förstoppning. För IBS inkluderades 35 studier med probiotika (3 452 patienter) och två studier med synbiotika (198 patienter). Ingen studie om prebiotika och behandling av IBS var inkluderad. För funktionell förstoppning inkluderades tre studier (245 patienter) med probiotika och en studie med prebiotika (60 patienter, endast kvinnor) samt två studier med synbiotika (166 patienter). Litteratursökningen

inkluderade studier publicerade mellan åren 1947 och december 2013.

Det *primära effektmåttet* för IBS var förbättring av antingen globala IBS-symtom eller magsmärtor efter avslutad behandling. Effektmåttet förbättring av globala IBS-symtom eller magsmärtor innebar en patient-rapporterad lindring av en eller flera av de symtom som har samband med diagnosen IBS (dikotoma variabler, se [Faktaruta 3](#)). De *sekundära effektmåtten* för IBS var effekt på globala IBS-symtom eller magsmärtor samt effekt på de individuella IBS-symtomen uppkördhet/uppsvällighet och gasighet (var för sig) mätt på en skala (kontinuerliga skalor).

För funktionell förstoppning var det *primära effektmåttet* förbättring av globala symtom vid funktionell förstoppning efter avslutad behandling (dikotoma variabler) och det *sekundära effektmåttet* var avföringsfrekvens mätt per vecka.

Resultat

Behandling av IBS med probiotika

Effekten av behandling av IBS med probiotika utvärderades genom att analysera risken att globala IBS-symtom eller magsmärtor kvarstår efter behandling (primärt effektmått). Metaanalys av 23 stycken RCT (2 575 patienter) visade att behandling med probiotika reducerade risken för att globala IBS-symtom eller magsmärtor kvarstår med 21 procent jämfört med placebo, risk ratio (RR) för IBS-symtom kvarstår/inte förbättras = 0,79; 95 % konfidensintervall (KI) 0,70 till 0,89, $p < 0,0001$. Numbers needed to treat (NNT) för att förbättra en patients symtom var sju.

Subgruppsanalyser på effekten av individuella arter/stammar av probiotika eller specifika kombinationer av stammar utfördes. Vid dessa analyser fann man en signifikant minskad risk för att globala IBS-symtom kvarstår efter behandling med *Lactobacillus plantarum*, DSM 9843 (3 RCT, 314 patienter), jämfört med placebo. Man fann även en signifikant minskad risk för att IBS-symtom kvarstår efter behandling med preparat som kombinerar olika probiotika (12 studier, 1 197 patienter) men för enskilda specifika kombinationer fann man ingen signifikant effekt. Antalet studier och deltagande patienter i subgruppsanalyserna var generellt få, vilket betyder att möjligheten att påvisa statistiskt signifikant effekt av behandling jämfört med placebo sannolikt varit liten.

Behandling med probiotika minskade (statistiskt) signifikant graden av globala IBS-symtom eller magsmärtor. Även de individuella IBS-symtomen uppkörd-

het/uppsvälldhet samt gasighet minskade. Effekten för samtliga dessa *sekundära effektmått* var dock liten, standardiserad medelskillnad (SMD) <0,25.

Behandling av IBS med synbiotika

Behandling med synbiotika gav ingen signifikant effekt på globala IBS-symtom (sekundärt effektmått) jämfört med placebo. De två studiernas individuella resultat visade på positiva effekter men vid en sammanslagning av resultaten från båda dessa studier var data inte signifikanta. Avsaknaden av behandlingseffekt på globala IBS-symtom i metaanalys är sannolikt ett resultat av bristande överensstämmelse (heterogenitet, se [Faktaruta 3](#)) mellan studierna.

Behandling av funktionell förstoppning med probiotika, prebiotika och synbiotika

Två av tre studier (110 patienter) rapporterade primära effektmått för funktionell förstoppning. I dessa studier fann man en terapirespons till fördel för behandling med probiotika jämfört med placebo, men vid en sammanslagning av resultaten från båda dessa studier var data inte signifikanta. För två studier (167 patienter) som rapporterade sekundära effektmått såg man en ökning i antalet avföringstillfällen per vecka (SMD=1,49; 95 % KI, 1,02 till 1,96, $p<0,00001$).

Endast en studie om behandling med prebiotika vid funktionell förstoppning inkluderades i rapporten och den visade inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt jämfört med placebo.

Resultaten från två studier (166 patienter) visade signifikant effekt vid behandling med synbiotika vid funktionell förstoppning jämfört med placebo (RR för utebliven behandlingseffekt = 0,78; 95 % KI, 0,67 till 0,92, $p>0,05$) vilket motsvarar ett NNT på 5 (95 % KI, 3 till 14).

Komplikationer och biverkan

Översikten rapporterar en viss ökad risk för biverkningar för patienter med IBS vid behandling med probiotika (RR 1,21; 95 % KI, 1,02 till 1,44), med ett numbers needed to harm (NNH) på 35. Vilken form av biverkan och allvarlighetsgrad i de rapporterade biverkningsfallen uppger inte översikten. Information om biverkningar vid behandling med probiotika vid IBS hämtades från 24 studier (2 407 patienter) inkluderade i översikten.

Biverkningsrapportering var inkluderad i de båda studier som inkluderade behandling med synbiotika vid IBS, men inga händelser rapporterades (198 patienter).

Originalrapportens slutsatser

- Probiotika har gynnsam effekt vid behandling av IBS och ger en förbättring av både globala IBS-symtom eller magsmärta och individuella symtom såsom uppsvälldhet och gasighet. Dock är effekterna generellt små och vilka individuella arter eller stammar som har bäst effekt är oklart. Övergripande minskar probiotika risken för att IBS-symtom kvarstår efter behandling med i genomsnitt 21 procent.
- Det finns inte tillräckligt med bevis för att avgöra om prebiotika och synbiotika är effektivt vid behandling av IBS. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.
- Det finns inte tillräckligt med bevis för att avgöra om probiotika, prebiotika eller synbiotika är effektivt vid behandling av funktionell förstoppning. Individuella studier tyder på positiv behandlingseffekt av synbiotika men fler studier behövs för att säkerställa effekten.

Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

Författarna framhåller att ytterligare forskning och studier krävs för att ta reda på vilka arter (jästsvamp, bakterier etc) och stammar av probiotika som har effekt vid IBS och funktionell förstoppning. Olika stammar utövar sannolikt olika effekter och kan därför också vara olika effektiva. Avsaknaden av studier som jämför olika probiotika med varandra begränsar också möjligheten att rekommendera en särskild stam bakterier eller preparat.

För IBS behövs fler studier om behandling med prebiotika och synbiotika för att med någon säkerhet säga något om effekten.

För funktionell förstoppning behövs fler studier inom området probiotika, prebiotika och synbiotika.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas AMSTAR [4]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Rapporten saknade dock en förteckning på uteslutna studier och exklusionsorsak angavs endast på grupp-nivå. Den vetenskapliga kvaliteten hos de ingående studierna har utvärderats och vederbörlig hänsyn har tagits vid formulering av slutsatser men bedömningen av studie-kvalitet har endast redovisats på grupp-nivå, inte enskilt för varje inkluderad studie.

Faktaruta 1 Preparat för att påverka mag-tarmfloran.

Probiotika

Levande mikroorganismer (t ex bakterier eller jästsvamp) som förväntas ha en positiv inverkan på mag-tarmsystemet och immunförsvaret.

Prebiotika

Ingrediens i föda eller preparat som själv inte bryts ned i mag-tarmsystemet avsedd att stimulera tillväxt eller aktivitet av bakterier. Ett exempel på prebiotika är inulin (en polysackarid).

Synbiotika

Synbiotika är ett preparat som kombinerar probiotika och prebiotika.

Faktaruta 2 Definition IBS och funktionell förstoppning (ROME III diagnoskriterier).

För båda diagnoserna gäller: Symtomen ska ha förelagat de senaste tre månaderna och debuten bör ligga minst 6 månader tillbaka i tiden.

Irriterad tarm (IBS)

Återkommande episoder med smärta eller obehag i buken associerade med minst två av följande:

1. Lindras vid tarmtömning
2. Förändrad tarmtömningsfrekvens
3. Förändrad avföringskonsistens eller form.

Funktionell förstoppning

1. Två eller fler av följande symtom bör föreligga samt underliggande organisk sjukdom eller läkemedelsbehandling ska ha uteslutits:
 - a. Krystning vid minst 25 procent av tarmtömningarna
 - b. Hård eller klumpig avföring vid minst 25 procent av tarmtömningarna
 - c. Känsla av ofullständig tömning vid minst 25 procent av tarmtömningarna
 - d. Känsla av anorektal obstruktion/blockering vid minst 25 procent av tarmtömningarna
 - e. Behov av att manuellt underlätta tömningen vid minst 25 procent av tarmtömningarna
 - f. Färre än tre avföringar per vecka.
2. Sällan förekomst av lös avföring utan laxermedel.
3. Kriterierna för IBS är inte uppfyllda.

Faktaruta 3 Statistiska begrepp.

Dikotom variabel

Variabel (värde) som bara kan anta ett av två utfall, till exempel om det gäller dödlighet – ja eller nej.

Risikkvot/Risk Ratio (RR)

Risk ratio, RR, är ett jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper; 1 = ingen skillnad, <1 risken med interventionen var lägre än kontrollalternativet, > risken med interventionen var högre.

SMD

Standardiserad medelskillnad (standardized mean difference; SMD) är ett generellt standardiserat mått för att visa skillnader i effekt där medelvärdesskillnaden dividerats med en vägd spridning (standardavvikelsen) avseende interventions- respektive kontrollgrupp. Vanligtvis uppfattas 0,2–0,5 som en liten skillnad, 0,5–0,8 som en måttlig skillnad och >0,8 som en stor skillnad.

Heterogenitet

Vid metaanalys är idealet att de inkluderade studierna utförts på så lika sätt som möjligt och under så lika förhållanden som möjligt. Hög heterogenitet indikerar att så inte varit fallet utan att man har en betydande variation mellan studier som kan bero på till exempel det kliniska underlaget, metodologiska skillnader, skillnader i effekt av behandling mellan studier etc.

Metaanalys

En sammanvägning av resultat från flera olika studier, gjord med statistiska metoder. Metaanalyser används oftast avseende randomiserade kontrollerade studier av alternativa interventioner.

NNT

Number needed to treat (NNT), antal personer som behöver behandlas för att en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt. NNT är det inverterade värdet av den absoluta riskreduktionen (ARR). $NNT=1/ARR$. Den absoluta riskreduktionen är detsamma som riskdifferensen (RD).

Lästips

- Halland M, Saito YA. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ* 2015;350:h1622. doi: 10.1136/bmj.h1622.

Referenser

- Agreus L, Svärdsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
- Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61.
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109 Suppl 1:S2-26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.187.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Projektgrupp

Sakkunnig

Susanna Walter, specialistläkare, docent vid Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Medicinsk gastroenterologi och hepatologi vid Linköpings universitet

SBU

Anna Westlind Johnsson, projektledare
Madelene Lusth Sjöberg, projektadministratör
Mikael Nilsson, projektsamordnare för SBU
kommentarer

Granskare

Bodil Ohlsson, överläkare och professor
vid Institutionen för kliniska vetenskaper,
Skånes universitetssjukhus, Lunds universitet

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

SBU Kommenterar nr 2015_09

SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Ansvarig utgivare: Olivia Wigzell, generaldirektör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU

SBU – Statens beredning för
medicinsk och social utvärdering
08-412 32 00 • registrator@sbu.se • www.sbu.se