

# Kan probiotika förebygga atopiskt eksem hos högriskbarn?

En systematisk översiktsartikel

**Laura Pienihäkkinen och Max Olin**

Examensarbete 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Heléne Bertéus Forslund

Examinator: Anna Winkvist

2012-05- 22

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Sammanfattning

Titel:	Kan probiotika förebygga atopiskt eksem hos högriskbarn?
Författare:	Laura Pienihäkkinen och Max Olin
Handledare:	Heléne Bertéus Forslund
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Examensarbete, 15 hp
Datum:	2012-05-22

**Bakgrund** Allergiska sjukdomar är idag vanligt förekommande, däribland atopiskt eksem som är den vanligaste inflammatoriska hudsjukdomen i världen. Ärftligheten har visat sig spela stor roll i utvecklingen av dessa sjukdomar. Det är därför av stort intresse såväl för den enskilda individen som för samhället att söka effektiva metoder för att förebygga atopiskt eksem hos individer med högriskprofil. Probiotika är fördelaktigt för bakterieprofilen i tarmen och det är därför av intresse att studera om det genom sin antiinflammatoriska effekt skulle kunna förebygga atopiskt eksem.

**Syfte** Syftet var att undersöka om tillförsel av probiotika till modern och barnet (direkt eller via modersmjölk) kan förebygga atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk (minst en förstegradssläkting med konstaterad allergisk sjukdom).

**Sökväg** En systematisk litteratursökning gjordes i databaserna PubMed och Scopus med sökorden maternal, prenatal, probiotics, allergy, atopic dermatitis, prevention, och children.

**Urvalskriterier** Randomiserade, kontrollerade humanstudier och originalartiklar skrivna på engelska inkluderades. Effektmått skulle vara atopiskt eksem.

**Datansamling och analys** Sex originalartiklar erhöles och granskades med hjälp av SBU:s granskningsmall. Evidensstyrkan bedömdes med hjälp av ett sammanfattande evidensformulär.

**Resultat** Studierna bedömdes ha medelhög (n=3) till hög (n=3) studiekvalitet. De tre studierna med hög studiekvalitet visade signifikant lägre incidens av atopiskt eksem hos barn i interventionsgruppen jämfört med barn i kontrollgruppen. Resterande tre studier fann inte signifikant skillnad mellan grupperna. Evidensstyrkan för effektmåttet bedömdes som hög (++++).

**Slutsats** Hög evidens finns för att tillförsel av probiotika till modern och barnet kan förebygga utveckling av atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk (++++).

## Abstract

Title: Can probiotics prevent atopic dermatitis in children with high risk?  
Author: Laura Pienihäkkinen and Max Olin  
Supervisor: Heléne Bertéus Forslund  
Examiner: Anna Winkvist  
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS  
Type of paper: Examination paper, 15 hp  
Date: May 22, 2012

**Background** Allergic disease is today common, this including atopic dermatitis, which is the most common inflammatory skin disease in the world. Heredity has been shown to play a major role in the development of this disease. It is therefore of high interest for both the individual and society to find effective methods for preventing atopic dermatitis in individuals with high risk profile. Probiotics are beneficial for the bacterial profile in the intestine and it is therefore of interest to study if they through their anti-inflammatory effect could prevent atopic dermatitis.

**Objective** The aim was to study whether administration of probiotics to the mother and the child (directly or via breast milk) could prevent atopic dermatitis in children with high risk profile (at least one first degree relative with a diagnosed allergic disease).

**Search strategy** A systematic literature search was done in databases PubMed and Scopus with search terms *maternal, prenatal, probiotics, allergy, atopic dermatitis, prevention, and children*.

**Selection criteria** Randomized, controlled human studies and original articles in English were included. Outcome was to be measured in atopic dermatitis.

**Data collection and analysis** Six original articles were obtained and reviewed by the SBU audit template. The strength of evidence was assessed using an evidence summary form.

**Main results** The studies were considered to have moderately high ( $n = 3$ ) to high ( $n = 3$ ) study quality. The three studies of high quality showed a significantly lower incidence of atopic eczema in children in the intervention group compared to children in the control group. The remaining three studies saw no significant difference between groups. The strength of evidence for the outcome was assessed as high (++++).

**Conclusions** There is high evidence that administration of probiotics to the mother and the child can prevent atopic dermatitis in children with high risk profile (++++).

## Förkortningar

FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
I	interventionsgrupp
HR	hazard ratio
IgE	immunoglobulin E
K	kontrollgrupp
KI	konfidensintervall
OR	oddskvot (odds ratio)
n	antal studiedeltagare
P-värde	signifikansnivå
PubMed	databas för sökning av vetenskapliga artiklar
RCT	randomiserad kontrollerad studie (randomized controlled study)
RR	relativ risk
SBU	statens beredning för medicinsk utvärdering
Scopus	databas för sökning av vetenskapliga artiklar
WHO	World Health Organization of the United Nations

## Innehåll

Sammanfattning.....	2
Bakgrund .....	2
Syfte.....	2
Sökväg.....	2
Urvalskriterier .....	2
Datainsamling och analys.....	2
Resultat .....	2
Slutsats .....	2
Abstract.....	3
Background .....	3
Objective .....	3
Search strategy .....	3
Selection criteria .....	3
Data collection and analysis.....	3
Main results .....	3
Conclusions.....	3
Förkortningar.....	4
Introduktion.....	7
Bakgrund .....	7
Problemformulering .....	7
Syfte.....	8
Frågeställning.....	8
Metod .....	8
Inklusionskriterier .....	8
Exklusionskriterier .....	8
Datainsamling .....	8
Databearbetning.....	9
Kvalitetsgranskning.....	9
Resultat.....	10
Beskrivning av studiernas resultat.....	10
Evidenssummering .....	13
Diskussion .....	13
Metoddiskussion.....	14

Slutsats .....	15
Referenser.....	16
Bilagor .....	18

# Introduktion

## Bakgrund

Allergiska sjukdomar är idag vanligt förekommande och däribland atopiskt eksem som är den vanligaste inflammatoriska hudsjukdomen i världen (1). Incidensen av allergi har ökat de senaste 30 åren i västvärlden och prevalensen av atopiskt eksem är idag 15- 20 % i världen av vilka två tredjedelar har familjehistoria med allergiska sjukdomar (1). Allergisk sjukdom är ett vitt begrepp där den atopiska reaktionen med bildandet av IgE-antikroppar ofta utgör en gemensam nämnare och atopiskt eksem är typiskt för barn med allergi. Senaste undersökningen i Sverige av socialstyrelsen 2003 visade att 27 % av fyraåringarna hade någon form av allergi (2). I samma undersökning hade 13 % läkarдиаagnostiserat eksem och data från BAMSE- studien i Stockholm visar att 20 % av fyraåringarna hade eksem (3, 4).

Orsakerna till den höga prevalensen av allergi och eksem är inte helt klarlagda, men det är troligtvis både ärftlighet och miljöfaktorer som spelar roll. En möjlig förklaringsmodell till den relativt höga och ökande incidensen i västvärlden är hygienhypotesen (5). Hypotesen stöds av epidemiologiska data som visar på en ökning av astma och allergi samtidigt som hygien förbättrats och användandet av antibiotika ökat (6). Man har sett att barn med flera syskon och de som exponeras för husdjur i högre grad löper mindre risk att drabbas av allergiska sjukdomar (7, 8). De infektioner som orsakats av den exponeringen tros ha haft en positiv effekt på utvecklingen av immunförsvaret (6). Levnadsförhållandena har ändrats i de utvecklade länderna vilket inneburit en minskning av denna exponering, vilket kan ha lett till ökad incidens av allergi.

Även ärftliga faktorer spelar stor roll och man har sett allergiutveckling hos 10 % av de barn som inte har förstegradssläktingar (föräldrar och syskon) med allergi jämfört med 20- 30 % hos de med en förstegradssläkting respektive 40- 50 % av barnen med två förstegradssläktingar med allergisk sjukdom (9-12).

Förändrad bakteriell profil i tarmen är associerat med ökad risk för utveckling av allergiska sjukdomar och koloniseringen av tarmfloran börjar redan i fosterstadiet för att fortsätta upp till ca 2 års ålder (13, 14). Bakteriefilen i tarmen kan påverkas genom tillförsel av specifika bakteriestammar, så kallad probiotika (15). Probiotika definieras enligt WHO som "Levande mikroorganismer vilka när de administreras i lämpliga mängder agerar hälsofrämjande för mottagaren" (16). Den hälsofrämjande effekten i det här fallet fås genom preventionen av allergi och atopiskt eksem. Den sker dels före sensitiseringen och agerar då antiinflammatoriskt genom att den förebygger produktionen av IgE- antikroppar mot potentiella allergener och dels efter sensitiseringen (14, 17). Probiotika har bland annat bevisad effekt på akut smittsam diarré hos barn (18).

## Problemformulering

Det är därför intressant såväl för den enskilda individen som för samhället i stort att finna effektiva förebyggande metoder att rikta mot individer med hög risk att utveckla allergisk sjukdom och atopiskt eksem.

Trots att det är ett relativt nytt forskningsområde finns det ett stort antal studier som utforskar möjligheterna att förebygga utveckling av allergiska sjukdomar hos barn med hjälp av probiotika. Det finns en Cochrane- review som beskrev kunskapsläget till och med 16 juni 2007 vilken visade att man inte kunde rekommendera probiotika i förebyggande syfte med avseende på atopiskt

eksem (14). Det föreligger därmed ett gap i analysen av kunskapsläget då det tillkommit studier i ämnet.

## **Syfte**

Syftet var att undersöka om tillförsel av probiotika till modern och barnet (direkt eller via modersmjölk) kan förebygga atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk (minst en förstegradssläkting med konstaterad allergisk sjukdom).

## **Frågeställning**

Kan tillförsel av probiotika under och efter graviditeten förebygga atopiskt eksem (atopic dermatitis) hos barn med ärftlig risk?

## **Metod**

En systematisk litteratursökning gjordes i databaserna PubMed och Scopus med följande kriterier:

### **Inklusionskriterier**

Barnen i studierna skulle ha en hög risk för att utveckla allergi p g a en familjehistoria av allergiska sjukdomar. Studierna skulle ha använt probiotika i syfte att förebygga atopiskt eksem hos människor. Artiklarna skulle vara originalartiklar som beskrev randomiserade kontrollerade studier. Studierna inkluderades oavsett bakteriestam, dosstorlek eller administrationssätt. Preparaten skulle ha givits till modern i minst två veckor före födseln och fortsatt ges direkt eller indirekt (via modersmjölken) till barnet i minst tre månader efter födseln.

### **Exklusionskriterier**

Exklusionskriterierna var artiklar på andra språk än engelska och de artiklar där probiotika enbart administrerats till modern under graviditeten eller barnet efter förlossningen. Slutligen exkluderades artiklar där man inte hade atopiskt eksem som effektmått.

## **Datansamling**

För sammanfattning, se tabell 1.



Tabell 1.

Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar
PubMed	2012-02-16	prenatal, probiotics, allergy, prevention	18	2
PubMed	2012-02-16	maternal, probiotics, allergy, prevention, children	25	6 (2) <sup>1</sup>
PubMed	2012-05-01	prenatal, probiotics, atopic dermatitis, prevention	6	1 (1) <sup>1</sup>
Scopus	2012-02-16	prenatal, probiotics, allergy, prevention	16	2 (2) <sup>1</sup>
Scopus	2012-02-16	maternal, probiotics, allergy, prevention, children	11	1 (1) <sup>1</sup>
Scopus	2012-05-01	prenatal, probiotics, atopic dermatitis, prevention	13	1 (1) <sup>1</sup>
Totalt antal artiklar:			89	6

<sup>1)</sup> () = dubblett

## Databearbetning

Det erhöles totalt 89 träffar och av dessa kunde 33 omedelbart uteslutas då de var dubletter. Resterande 59 bedömdes efter genomgång av titel och abstract varpå 50 kunde exkluderas då de inte uppfyllde inklusionskriterierna.

Kvarvarande nio artiklar beskrev dubbelblindade RCT- studier. Dessa granskades djupare i detalj enligt SBU:s granskningsmall. Av dessa ansågs en hålla låg kvalitet och exkluderades därmed. Tre av kvarvarande åtta beskrev samma studie varför två exkluderades. Efter det kvarstod sex originalartiklar beskrivande RCT- studier.

## Kvalitetsgranskning

Sex artiklar valdes således ut för att granskas av de två författarna till denna artikel enligt SBU:s *granskningsmall för randomiserade kontrollerade prövningar* (se Bilaga 1) med avseende på kvalitet. I bedömningen togs storleken på och sammansättningen av studiepopulationen, blindning, bortfall, redovisning och rapport av tillvägagångssätt och metod i beaktande.

Därefter användes ett sammanfattande evidensformulär (se Bilaga 2) för att bedöma resultat och den totala evidensstyrkan för det utvalda effektmåttet i samtliga studier. Detta gjordes enligt GRADE- systemet med graderna; Hög + + + +, Måttlig + + +, Låg + + och Mycket låg + (19).

# Resultat

## Beskrivning av studiernas resultat

Sammanfattning, se tabell 2.

### Kalliomäki et al, 2001

Huvudsyftet var att studera om probiotikatillförsel till mamman under graviditeten samt till barnet efter födseln kunde förebygga utveckling av allergiska sjukdomar hos högriskbarn (minst en av föräldrarna eller äldre syskon hade diagnostiserad allergisk sjukdom). Försökspersonerna fick två kapslar probiotika (*Lactobacillus GG*) eller cellulosa om dagen från och med två till fyra veckor innan födseln till och med sex månader efter födseln.

Av 159 randomiserade följdes 132 barn upp vid två års ålder. Man kunde se signifikant skillnad i prevalensen av atopiskt eksem hos barnen ( $P=0,008$ ). Därmed kunde tillförsel av *Lactobacillus GG* anses vara effektivt i att förebygga atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk (20).

### Abrahamsson et al, 2007

Huvudsyftet var att förebygga atopiskt eksem och allergi hos barn med familjehistoria av allergiska sjukdomar (minst en familjemedlem hade diagnostiserad allergisk sjukdom) genom tillförsel av probiotika. Mammorna fick probiotika (*Lactobacillus reuteri*) eller placebo i form av fem oljedroppar om dagen från och med graviditetsvecka 36. Barnen fortsatte sedan att få samma preparat i tolv månader.

Barnen följdes upp av sjuksköterskor vid en, tre, sex, tolv och 24 månader samt via telefon vid två, fyra, fem, åtta, tio och 18 månader. Av 232 randomiserade slutförde 188 hela uppföljningen. Man kunde inte se någon signifikant skillnad i incidensen av atopiskt eksem under de första två levnadsåren. Därmed fanns det inget underlag för att rekommendera *Lactobacillus reuteri* i förebyggande syfte till mammor eller barn med hög ärftlig risk för att utveckla atopiskt eksem (21).

### Marschan et al, 2008

Huvudsyftet var att undersöka effekten av blandningen av fyra probiotiska stammar samt prebiotiska oligosacharider i förebyggandet av allergiska sjukdomar hos högriskbarn (minst en av föräldrarna hade diagnostiserad allergisk sjukdom). Mammorna fick två kapslar med probiotikablandning (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii*) eller placebo om dagen från och med graviditetsvecka 36 till och med födseln. Efter födseln fick barnet samma preparat men en kapsel om dagen till och med sex månader.

Av 1223 randomiserade slutförde 925 hela uppföljningen till och med två års ålder. Man kunde se signifikant minskning i prevalensen av atopiskt eksem i interventionsgruppen ( $P=0,012$ ). Blandningen av probiotika kunde därmed anses effektiv i förebyggandet av atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk (15, 22).

### **Prescott et al, 2008**

Huvudsyftet var att undersöka om probiotikatillförsel under och efter graviditeten kunde förebygga atopiskt eksem och allergiutveckling hos barn med hög ärftlig risk (mamman eller pappan var behandlade för astma, eksem eller pollenallergi) vid två års ålder. Mammorna fick en kapsel av probiotika (*Lactobacillus rhamnosus* (IA) eller *Bifidobacterium animalis ssp lactis* (IB)) eller placebo (dextrin, salt och jästextrakt) om dagen från och med graviditetsvecka 35 till och med födseln. Barnen fick samma preparat efter födseln fram till två års ålder.

Av 512 randomiserade gjordes intention to treat-analys på 446 barn vid 24 månader. Hos *L.rhamnosus* gruppen (IA) såg man en signifikant förbättring i prevalens av atopiskt eksem ( $P=0,01$ ) jämfört med placebogruppen (K). Ingen signifikant skillnad sågs mellan *B. animalis*-gruppen (IB) och placebogruppen (K). Därmed kunde tillförsel av *L. rhamnosus* anses förebyggande vad det gäller atopiskt eksem hos högriskbarn men inte *B. animalis* (23, 24).

### **Niers et al, 2009**

Huvudsyftet var att undersöka möjligheten att förebygga allergiutveckling hos högriskbarn (minst en av föräldrarna och en äldre syskon hade diagnostiserad allergisk sjukdom) genom att ge probiotika till mamman under graviditeten och till barnet efter födseln. Försökspersonerna fick antingen probiotikablandning (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) eller stärkelse blandat med vatten en gång om dagen från och med de sex sista veckorna av graviditeten till och med ett års ålder.

Barnen följdes upp för allergiska symtom vid tre, tolv och 24 månader. Av 156 randomiserade slutförde 98 den totala uppföljningen. Under de första tre levnadsmånaderna kunde man se signifikant skillnad i prevalensen av atopiskt eksem hos barnen ( $P=0,035$ ) men vid tolv och 24 månaders uppföljning var skillnaden icke signifikant. Denna blandning av probiotiska bakterier kunde förebygga atopiskt eksem hos högriskbarn under de första tre levnadsmånaderna men inte efter det (25).

### **Dotterud et al, 2010**

Huvudsyftet var att undersöka om probiotika given till gravida kvinnor kunde förebygga utveckling av allergiska sjukdomar hos barn under de första två åren. Kvinnorna fick 250 ml mjölk om dagen antingen med probiotiska bakterier (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*.) eller utan från och med graviditetsvecka 36 till och med tre månader efter födseln. Barnen följdes upp för allergiska sjukdomar vid två års ålder.

Av 415 randomiserade kvinnor kom 278 med sina barn till uppföljningen. 191 av de familjerna hade allergisk sjukdom i familjen och därmed undergruppsanalyserades dessa. Man kunde se signifikant minskning av atopiskt eksem hos barn i hela studiepopulationen, men skillnaden uteblev i subgruppen bestående av barn med hög risk för att utveckla allergi. Därmed kunde man inte finna något underlag för att rekommendera den här blandningen av probiotika till gravida kvinnor vars barn hade ärftlig risk för allergi (26).

Tabell 2.

Författare, år (land)	Studiedesign	Studiepopulation (bortfall)	Intervention	Uppföljning	Effektmått: Atopiskt eksem	Studiekvalitet
Kalliomäki et al, 2001 (Finland)	RCT, dubbelblind	159 gravida kvinnor (n=27, 17 %)	F o m 2- 4 v före födsel t o m 6 mån till mamman. Om barnet inte ammadess fick det kapsylerna i stället: I: 2 kapslar probiotika/dag K: 2 kapslar placebo/dag	24 mån	Incidens: I: 23 % K: 46 % RR: 0,51 (KI 0,32- 0,84), P= 0,008	Hög
Abrahamsson et al, 2007 (Sverige)	RCT, dubbelblind	232 gravida kvinnor (n=44, 19 %)	F o m v 36 t o m födseln till mamman. Samma produkt till barnet t o m 12 månader: I: 5 oljedroppar probiotika/dag K: 5 oljedroppar placebo/dag	24 mån	Incidens: I: 36 % K: 34 % Icke signifikant	Medelhög <sup>1</sup>
Marschan et al, 2008 (Finland)	RCT, dubbelblind	1223 gravida kvinnor (n=298, 24 %)	F o m v 36 t o m födseln till mamman: I: 2 kapslar probiotika/dag K: 2 kapslar placebo/dag T o m 6 månader till barnet: I: 1 kapsel probiotika & 0,8 g prebiotisk sockersirap/dag K: 1 kapsel placebo & 0,8 g sockersirap/dag	24 mån	Incidens: I: 12,4 % K: 17,7 % OR: 0,61 (KI 0,42- 0,90), P=0,012	Hög
Prescott et al, 2008 (Nya Zeeland)	RCT, dubbelblind	512 gravida kvinnor (n=66, 13 %)	F o m v 35 t o m födseln till mamman. Samma produkt till barnet t o m 24 månader: I: 1 kapsel probiotika/dag (IA och IB hade olika bakteriestammar) K: 1 kapsel placebo/dag	24 mån	Prevalens: K: 26,8 % IA: 14,8 % IB: 24,2 % HR: 0,51 (KI 0,30-0,85), P= 0,01 HR: 0,90 (KI 0,58-1,41), P= 0,64	Hög
Niers et al, 2009 (Nederländerna)	RCT, dubbelblind	156 gravida kvinnor (n=58, 37 %)	F o m 6 v före födseln t o m 12 mån till mamman. Om barnet inte ammadess fick barnet preparatet i stället: I: 1 påse probiotika/dag K: 1 påse placebo/dag	24 mån	Incidens: I: 54 % K: 68,8 % OR: 0,518 (KI 0,227- 1,180), P= 0,117	Medelhög <sup>2</sup>
Dotterud et al, 2010 (Norge)	RCT, dubbelblind	415 gravida kvinnor (n=137, 33 %) 191 till undergrupps analys	F o m v 36 t o m 3 mån till mamman: I: 250 ml probiotisk mjölk/dag K: 250 ml vanlig mjölk/dag	24 mån	Incidens: I: 30,4 % K: 40,4 % OR: 0,65 (KI 0,36- 1,17), P= 0,152	Medelhög <sup>3</sup>

<sup>1</sup>) Bristande redovisning av följsamhet och resultat samt medelhögt bortfall.

<sup>2</sup>) Stort bortfall samt bristande redovisning av följsamhet.

<sup>3</sup>) Stort bortfall samt bristande följsamhet.

## Evidenssummering

För sammanfattning se tabell 3.

Tabell 3.

Effektmått:	Atopiskt eksem
Antal studier:	6
Studiedesign- Intern validitet:	Vissa begränsningar
Överensstämmelse:	Viss heterogenitet
Studiepopulation- Extern validitet:	Ingen osäkerhet
Osäkert underlag:	Inga problem
Evidensstyrka:	Hög (++++)

Det finns hög evidens för att tillförsel av probiotika till modern och barnet (direkt eller via modersmjölk) kan förebygga utveckling av atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk (++++). Denna bedömning baseras på att tre av studierna hade hög studiekvalitet och tre hade medelhög samt att de begränsningar som fanns gällande studiedesign och överensstämmelse inte ansågs vara tillräckliga för att påverka den totala evidensstyrkan negativt.

Resultatet innebär hög säkerhet av effektskattningen; den sanna effekten ligger säkert nära den skattade effekten. Det mycket osannolikt att ytterligare forskning kommer att ändra tilliten till skattningen av effekten.

## Diskussion

Studiernas resultat ser att förekomsten av atopiskt eksem var lägre i interventionsgruppen än i kontrollgruppen. Statistiskt signifikant skillnad föreligger i de tre studier som bedöms ha hög studiekvalitet. Även de tre studierna med medelhög studiekvalitet drar åt samma håll och kan snarare anses förstärka än försvaga resultatet. De tre studierna med signifikant resultat har det gemensamt att de använt en blandning innehållande, eller enbart bestående av bakterien *Lactobacillus rhamnosus* (15, 20, 23).

Det är oklart hur övrigt intag som kan påverka utvecklingen av allergi har tagits i beaktande och behandlats av studiepersonal. Med tanke på exempelvis relationen mellan fettsyrorerna omega-3 och omega-6 som man misstänker genom sina anti- respektive proinflammatoriska effekter kan påverka utvecklingen av allergi (27). Vidare vet man inte i vilken grad övriga miljöfaktorer kan ha inverkat. Dock har det inte i någon av studierna varit en signifikant skillnad mellan mödrarna vid baseline.

I en undergruppsanalys fann man skillnad i utvecklingen av eksem bland de som fött med hjälp av kejsarsnitt. I den gruppen hade de som fått probiotika haft lägre incidens av IgE- medierad allergi än de som var i kontrollgruppen (28). Det har spekulerats i om det under den vaginala födseln förs över bakterier från moderns tarmflora till barnet och att det har en gynnsam effekt. Vidare har platsen för förlossning betydelse för utvecklingen av atopi (29).

## Metoddiskussion

En skillnad mellan studierna var behandlingstiden. Man har tillfört probiotika ungefär lika länge prenatalt i samtliga studier (2- 6 veckor förutsatt att man fött i v 39) men med viss spridning. Det hade varit positivt om det redovisats hur länge den genomsnittliga tiden av prenatal tillförsel var i studierna. Detta har varierat på individuell nivå då det är svårt att i förväg planera när man ska föda. I studien av Dotterud et al var den sammanlagda behandlingstiden kortast (v 36- 3 mån) och ingen effekt av probiotikatillförsel fanns.

Olika bakteriestammar eller olika blandningar av bakteriestammar användes i studierna. Då denna översikt fokuserat sökningarna på det heltäckande begreppet probiotika var inte syftet att undersöka skillnader mellan olika bakteriestammar. Hade det funnits fler studier som använt sig av samma bakterier vore en sådan översikt av intresse. För att kunna spekulera i skillnader mellan bakteriestam och dos krävs mer grundforskning som klarlägger mekanismer mellan bakterieprofil och immunförsvaret.

Dosstorleken varierar också mellan studierna. Det verkar utifrån detta material inte finnas något samband mellan storlek och effekt, men det ligger öppet för framtida forskning att identifiera den optimala dosen. Detta skulle vara särskilt önskvärt för att underlätta tolkning och överföring av studieresultat till praktiken.

Studierna har använt sig av olika metoder för att administrera preparaten. I tre av studierna har probiotikan tagits som kapslar, i en som oljedroppar, en annan som mjölk och ytterligare en som pulver som blandats med vätska. Detta har krävt olika typer av placebo, men det finns inget som tyder på att detta skulle påverkat studiernas resultat. Hur skillnaden i administrationssätt kan ha påverkat studiernas resultat och samstämmighet är mycket svårt att bedöma. I de tre studierna med hög kvalitet mättes god följsamhet och förändrad bakterieprofil i avföringen observerades.

FAO definierar prebiotika som "en icke levande livsmedelskomponent som ger en hälsovinna på individen genom modulering av mikrobiota i tarmen" (30). Det fungerar genom att selektivt stimulera tillväxten av gynnsamma bakterier. Marshan et al gav en prebiotisk blandning av galakto- oligosackarider till barnen i interventionsgruppen. Då den studien bedöms hålla hög kvalitet och ser signifikant skillnad mellan grupperna bör prebiotikan tas i beaktande. Det är inte denna artikelns huvudsakliga uppgift att undersöka tillförsel av prebiotika men det är inte omöjligt att den kan ha haft en inverkan på effekten. Det vore önskvärt med ytterligare forskning om dels prebiotika men också samverkan och möjlig synergi av en blandning av pre- och probiotika.

Bortfall är den enskilt största begränsningen i studierna. Samtliga studier bedömdes i övrigt hålla mycket god standard. Det är därför beklagligt att bortfallet blivit så stort. Det är också tydligt att man ansträngt sig för att minimera detta. Exempelvis har man i Abrahamsson et al studie haft uppföljning mycket frekvent. Den långa studieperioden antas vara den stora utmaningen. Följsamhet och redovisningen därav är den andra begränsningen som kan ha haft betydelse för studiekvalitén. Niers et al och Abrahamsson et al har inte redovisat det adekvat och Dotterud et al hade funnit bristande följsamhet. Övriga studier hade sett god följsamhet men hade måttligt (Kalliomäki et al, Abrahamsson et al, Prescott et al) till stort bortfall (Marshan et al).

Denna översiktsartikel har två kritiska punkter. Den första är i sökningen av artiklar. Den andra är i kvalitetsbedömningen av resultatet av sökningen. Då sökningen varit systematisk och sällandet av artiklar skett gemensamt och enligt definierade kriterier bör graden av individuell påverkan vara minimal.

Bedömning av studiekvalitet och evidenssummering har skett enligt standardiserade mallar. Dock har man skattat och bedömt studiernas brister med de gemensamma erfarenheter och kunskapsnivåer som författarna till denna översikt besitter. Det blir således ofrånkomligen en viss individuell prägel på bedömningen.

### **Slutsats**

Slutsatsen av denna översiktsartikel är att det finns hög evidens för att probiotika kan förebygga atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk (++++). Detta innebär att man som sjukvårdspersonal kan rekommendera probiotika till den havande modern samt till barnet efter födseln, genom modersmjölk eller som tillsats i modersmjölksersättning i förebyggande syfte. Förhoppningsvis kommer detta vara positivt i arbetet med att förebygga atopiskt eksem hos barn med hög ärftlig risk.

Det som fortsättningsvis är intressant är om någon eller några bakteriestammar är mer effektivt förebyggande och vid vilken dosstorlek effekten är som störst. Slutligen är det av intresse om detta kan tillämpas även hos barn utan hög ärftlig risk, d v s i hela populationen.

## Referenser

1. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. The Cochrane Library. 2008(4). Epub 2008/10/8.
2. Okhotnikova OM. [Atopic dermatitis: a modern view of pediatricians and pediatric allergologist]. *Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy*. 2011(3-4):29-40. Epub 2012/03/16.
3. Ballardini N, Kull I, Lind T, Hallner E, Almqvist C, Ostblom E, et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy*. 2012;67(4):537-44. Epub 2012/02/18.
4. Marie Becker MS, Ann Thuvander, Katarina Victorin, Mattias Öberg,, Hanberg A. Miljöhälsorapport 2005. In: Socialstyrelsen, editor. 2005.
5. Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma. *Immunological reviews*. 2006;212:238-55. Epub 2006/08/15.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;299(6710):1259-60. Epub 1989/11/18.
7. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994;308(6930):692-5. Epub 1994/03/12.
8. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001;358(9288):1129-33. Epub 2001/10/13.
9. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*. 2005;127(2):502-8. Epub 2005/02/12.
10. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Forster J, Bauer CP, et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997;27(7):752-60. Epub 1997/07/01.
11. Hansen LG, Halken S, Host A, Moller K, Osterballe O. Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels. A follow-up at the age of 5 years. *Cord blood IgE. IV. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 1993;4(1):34-40. Epub 1993/02/01.
12. Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1977;66(4):465-71. Epub 1977/07/01.
13. Peter Benno IE, Tore Midtvedt, Elisabeth Norin, Kristina Zachrisson. Probiotika – tarmens vänner eller fiender? 2010; Available from: <http://www.lakartidningen.se/engine.php?articleId=14091>.
14. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(4):CD006475. Epub 2007/10/19.
15. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008;38(4):611-8. Epub 2008/02/13.
16. WHO F. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001.
17. Heller F, Duchmann R. Intestinal flora and mucosal immune responses. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2003;293(1):77-86. Epub 2003/05/21.



18. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010(11):CD003048. Epub 2010/11/12.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6. Epub 2008/04/26.
20. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076-9. Epub 2001/04/12.
21. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(5):1174-80. Epub 2007/03/14.
22. Kukkonen AK, Savilahti EM, Haahtela T, Savilahti E, Kuitunen M. Ovalbumin-specific immunoglobulins A and G levels at age 2 years are associated with the occurrence of atopic disorders. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(10):1414-21. Epub 2011/07/21.
23. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, et al. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008;38(10):1606-14. Epub 2008/07/18.
24. Wickens K Fau - Black PN, Black Pn Fau - Stanley TV, Stanley Tv Fau - Mitchell E, Mitchell E Fau - Fitzharris P, Fitzharris P Fau - Tannock GW, Tannock Gw Fau - Purdie G, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2008(1097-6825 (Electronic)).
25. Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy*. 2009;64(9):1349-58. Epub 2009/04/28.
26. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *The British journal of dermatology*. 2010;163(3):616-23. Epub 2010/06/16.
27. Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2004;7(2):123-9. Epub 2004/04/13.
28. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(2):335-41. Epub 2009/01/13.
29. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(5):948-55 e1-3. Epub 2011/08/30.
30. Pineiro M, Asp NG, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, Brunser O, et al. FAO Technical meeting on prebiotics. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S156-9. Epub 2008/08/08.

# Bilagor

## Bilaga 1

### Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Författare, år alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Total bedömning av studiekvalitet: Hög <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/>
---

Anvisningar:

- Alternativet ”oklart” används när uppgiften inte går att få fram från texten.
- Alternativet ”ej tillämpligt” väljs när frågan inte är relevant.
- Det finns förtydligande kommentarer till vissa delfrågor. Dessa anges med en fotnot.

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<b>1. Studiepopulation</b>				
a) Framgår det hur många personer som exkluderades före randomiseringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är redovisningen av personer som inte randomiserades, trots att de var valbara, adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. Tilldelning av åtgärd/intervention/behandling</b>				
a) Användes en randomiseringsmetod som på ett acceptabelt sätt minimerar risken för manipulation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Utfördes randomiseringen så att fördelningen blev oförutsägbar och slumpmässig? <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Gruppernas jämförbarhet</b>				
a) Var grupperna vid baseline rimligt lika avseende egenskaper som kan påverka resultatet (t ex ålder, kön, sjukdoms svårighetsgrad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. Blindning (maskering) <sup>3</sup></b>				
Blindades följande på tillfredsställande sätt:				
a) Patienter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Prövare/behandlare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Utvärderare av resultat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) <sup>4</sup></b>				
a) Går det att följa deltagarnas väg genom studien t ex i ett flödesschema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Studiekvalitet	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
b) Är storleken på bortfallet efter randomisering acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är orsakerna till bortfallet acceptabla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>6. Följsamhet ("compliance, adherence, concordance")<sup>5</sup></b>				
a) Framgår det i vilken utsträckning deltagarna fullföljde behandlingen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var andelen som fullföljde behandlingen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7. Rapportering av effektmått och biverkningar</b>				
a) Var det primära effektmåttet definierat i förväg <u>och</u> adekvat rapporterat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de sekundära effektmåtten definierade i förväg <u>och</u> adekvat rapporterade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Baserades slutsatserna på enbart i förväg definierade effektmått och subgruppsanalyser? <sup>6</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? <sup>7</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Rapporteras biverkningar/komplikationer på ett tillfredsställande sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8. Resultat och precision</b>				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? <sup>8</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? <sup>9</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var den minsta kliniskt relevanta effekten definierad på förhand?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är den valda minsta kliniskt relevanta effekten av rimlig storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Har man använt acceptabla metoder för att mäta effekterna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes observatörsöverensstämmelsen på ett acceptabelt sätt? <sup>10</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Är de överväganden och beräkningar som ligger till grund för antal deltagare acceptabla ("power"-analys)? <sup>11</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>9. Bindningar och jäv</b>				
a) Anges eventuella bindningar och jäv ("conflicts of interest")?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Bedömer du att studiens resultat inte påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Total bedömning av studiekvalitet</b>				
Hög <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/>				

## Bilaga 2



### GÖTEBORGS UNIVERSITET

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

#### Sammanfattande Evidensformulär      Effektmått:

RCT utgår från +++, kohortstudier utgår från ++. Sänk eller höj därefter graderingen utifrån studiekvalitet, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, risk för publikationsbias och effektstorlek.

Tillstånd:	
Åtgärd:	
Effektmått:	
<b>Ingående studier:</b> RCT <input type="checkbox"/> (++++) Kohortstudier <input type="checkbox"/> (++) Alla eller några av studierna sammanfattade i en systematisk översikt <input type="checkbox"/> Antal studier:      Antal pt:	+ 4 alt. +2
<b>Studiedesign - Intern validitet</b> (Randomiseringsförfarande, blindning, uppföljning, bortfall, intention-to-treat, vid kohortstudier – hantering av confounders)  <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar ( <i>minska ett steg</i> ) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar ( <i>minska två steg</i> )  Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
<b>Överensstämmelse</b> (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)  <input type="checkbox"/> Inga problem <input type="checkbox"/> Viss heterogenitet ( <i>men inte nog för nedgradering<sup>1</sup></i> ) <input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenitet ( <i>minska ett steg</i> )	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1



**GÖTEBORGS  
UNIVERSITET**

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

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



**GÖTEBORGS  
UNIVERSITET**

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

<p><b>Osäkert underlag</b> (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering<sup>1</sup>)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p><b>Effektstorlek</b> Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan (Kohort)</p> <p><input type="checkbox"/> Ej relevant</p> <p><input type="checkbox"/> Stor effekt (RR&lt;0,5 eller &gt;2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR&lt;0,2 eller &gt;5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p>
<p>Kommentera andra viktiga aspekter som ska beaktas vid kategorisering av evidensstyrka/bedömning av vetenskapligt underlag, t.ex. stark dos-respons, allt-eller-inget-effekter, confounders som maskerar del av effekt kan uppgradera evidensstyrkan. (kohort)</p>	<p><input type="checkbox"/> +1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p>	<p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p><b>Evidensstyrka</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p>	