

Kan total enteral nutrition ersätta steroidbehandling vid pediatrik Morbus Crohn?

En systematisk översiktsartikel

Josephine Pettersson och Hanna Rymark Lehnér

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Mette Axelsen
Examinator: Anna Winkvist
2012-05-31

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademien
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtes medicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Kan total enteral nutrition ersätta steroidbehandling vid pediatrik Morbus Crohn?
Författare: Hanna Rymark Lehnér och Josephine Pettersson
Handledare: Mette Axelsen
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2012-05-23

Bakgrund: Morbus Crohn är en kronisk inflammatorisk tarmsjukdom som periodvis innebär mycket lidande för patienten. Det finns gediget vetenskapligt underlag för att behandling med steroider effektivt inducerar och bevarar remission. Biverkningarna är dock många och risken stor för hämmad tillväxt och påverkan på skelettutvecklingen hos barn. En allmänt utbredd uppfattning är att total enteral nutrition är lika effektiv som steroidbehandling vid pediatrik Crohn's. Detta skulle medföra en minskad risk för allvarliga biverkningar, samtidigt som barnets näringsintag säkerställs och chanserna för en normal tillväxt och kroppsutveckling förbättras.

Syfte: Att ta reda på om nutritionsbehandling i form av total enteral nutrition kan leda till remission i samma utsträckning som steroidbehandling hos barn med Crohn's sjukdom. Frågeställningar som sattes upp var om total enteral nutrition är ett likvärdigt val av primär behandling jämfört med steroider, med avseende på remission/reduktion av sjukdomsaktivitet, tillväxt samt biverkningar.

Sökväg: Systematiska sökningar gjordes under februari 2012 i de vetenskapliga databaserna Pubmed och Scopus. Sökord som användes var Crohn disease, enteral nutrition, remission, children och diet.

Urvalskriterier: Originalartiklar på svenska och engelska som jämfört behandlingseffekten mellan total enteral nutrition och steroider hos barn mellan 0-18 år med aktiv Crohn's. Endast randomiserade kontrollerade humanstudier med steroider som kontrollbehandling inkluderades. Studier som även innefattat Ulcerös colit och/eller parenteral nutrition exkluderades.

Datainsamling och analys: Det inkluderades fyra artiklar som granskades enligt SBU's "granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning". Den sammanlagda evidensstyrkan bedömdes utifrån "sammanfattande evidensformulär", som är baserat på GRADE.

Resultat: Total enteral nutrition är lika effektivt som steroider för att inducera remission vid pediatrik Crohn's (Måttlig evidensstyrka +++). Total enteral nutrition som primär behandling leder till en bättre tillväxt jämfört med steroidbehandling. (Begränsad evidensstyrka ++). Total enteral nutrition verkar också ge mindre biverkningar jämfört med steroider (Måttlig evidensstyrka +++).

Slutsats: Baserat på denna litteraturgenomgång tyder det vetenskapliga underlaget på att total enteral nutrition är ett bra alternativ till steroider som primär behandling vid pediatrik Crohn's.

Sahlgrenska Academy
at University of Gothenburg
Department of internal medicine and clinical nutrition

Abstract

Title: Can exclusive enteral nutrition replace steroid treatment in pediatric Morbus Crohn?
Author: Hanna Rymark Lehnér and Josephine Pettersson
Supervisor: Mette Axelsen
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: May 23, 2012

Background: Morbus Crohn is a chronic inflammatory bowel disease which periodically causes great suffering for the patient. There is solid scientific evidence that treatment with steroids effectively induces and preserves remission. However, side effects are many and a great risk for stunted growth and skeletal development exists in children. A widespread view is that exclusive enteral nutrition is as effective as steroids in pediatric Crohn's. This would mean a reduced risk for serious side effects. At the same time, the child's nutritional intake is ensured and chances for a normal growth and body development improves.

Objective: To determine if nutrition therapy in the form of exclusive enteral nutrition can lead to remission in the same extent as steroids in the treatment of pediatric Crohn's disease. The issues were to determine if exclusive enteral nutrition is an equal choice of primary treatment compared to steroids, with regards to remission/reduction of disease-activity, growth and side effects.

Search strategy: Systematic searches were conducted during February 2012 in the scientific databases Pubmed and Scopus. Keywords used were Crohn disease, enteral nutrition, remission, children and diet.

Selection criteria: Original articles in Swedish and English which compared the effect of treatment between exclusive enteral nutrition and steroids for children between 0-18 years with active Crohn's. Only randomised controlled human studies with steroids as a control were included. Studies which also covered Ulcerous colitis and/or parenteral nutrition were excluded.

Data collection and analysis: There were four articles included and audited according to SBU's template "granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning". The total strength of evidence were assessed according to "sammanfattande evidensformulär", which is based on GRADE.

Main results: Total enteral nutrition is as effective as steroids for inducing remission in pediatric crohn's (moderate evidence +++). Total enteral nutrition as primary treatment leads to a better growth compared to steroid treatment (limited evidence ++). Exclusive enteral nutrition also seems to cause less side effects compared to steroids (moderate evidence +++).

Conclusions: Based on this review the scientific evidence suggests that exclusive enteral nutrition is a good alternative to steroids as a primary method of treatment in pediatric Crohn's.

Förkortningar

CDAI	Crohn disease activity index
CRP	C-reaktivt protein
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESR/SR	Erythrocyte sedimentation rate/sänkningsreaktion(sänka)
I	Interventionsgrupp
IBD	Inflammatorisk tarmsjukdom
K	Kontrollgrupp
KI	Konfidensintervall
LSAI	Lloyd-Still activity index
m	Medelvärde
M	Median
n	Antal deltagare
PCDAI	Pediatric crohn disease activity index
RCT	Randomiserad kontrollerad prövning
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SD	Standardavvikelse
TF	Tube feeding/nasogastrisk sond
TNF	Tumörnekrotisk faktor
WBC	White blood cells/vita blodkroppar

Innehållsförteckning

Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
<i>Morbus Crohn</i>	6
<i>Mätning av sjukdomsaktivitet</i>	6
<i>Behandling</i>	6
<i>Nutritionsproblem</i>	7
<i>Kostbehandling</i>	7
<i>Problemformulering</i>	8
1.2 Syfte	8
1.3 Frågeställning	8
Metod	9
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	9
2.2 Datainsamlingsmetod	9
2.3 Databearbetning	10
Resultat	11
3.1 Enskilda studiers resultat	11
3.2 Evidensgradering	14
Diskussion	15
4.1 Remission	15
4.2 Inflammation	16
4.3 Enteral formula	16
4.4 Tillväxt	17
4.5 Biverkningar	17
4.6 Översiktens begränsningar	17
Slutsats	17
Referenser	18
Bilagor	20
Bilaga 1: Granskningsmall för randomiserade kontrollerade prövningar	
Bilaga 2: Sammanfattande evidensformulär	

Introduktion

1.1 Bakgrund

Morbus Crohn

Morbus Crohn, här kallat Crohn´s, är en kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. I Sverige räknar man med en incidens per år på ca 0,2 %.[1] Insjuknandet är vanligast i 20-30 års åldern.[2] Ca 25 % får dock diagnosen redan som barn eller tonåring och av dessa insjuknar den största andelen mellan 5-15 års ålder.[3] [1] Etiologin är fortfarande okänd, men det finns en viss genetisk predisposition.[2] En viktig del i sjukdomsutvecklingen tros även vara tumörnekrotisk faktor (TNF), ett kroppseget protein som ingår i inflammatoriska processer i kroppen. Vid Crohn´s aktiveras kroppens immunförsvar och vita blodkroppar kommer till tarmslemhinnan. Dessa blodkroppar överproducerar TNF, vilket leder till en lokal inflammation i tarmen.[4] Sjukdomen kan angripa alla delar av det gastrointestinala området och är transmural, vilket innebär att hela tarmväggen kan drabbas. De dominerande symtomen präglas av var sjukdomen har sin huvudsakliga lokalisering samt hur djupgripande inflammationen är i tarmväggen. Patienterna kan uppleva symptom som diarré, buksmärtor, feber och anemi, vilket ger ett nedsatt allmäntillstånd och påverkar patientens normala vardagsaktiviteter. Utöver de symptom som ses hos vuxna patienter, kan sjukdomen även leda till försenad pubertet och tillväxthämning hos barn. Akutfasreaktanter, så som C-reaktivt protein (CRP), ökar ofta vid inflammation och korrelerar med sjukdomens aktivitet. Vid Crohn´s kan även fistelbildning uppstå. Typiskt för Crohn´s är att sjukdomen går i skov, men en mindre grupp har mer eller mindre kontinuerliga besvär.[5] [6] Tillståndet då patienten inte är i ett skov kallas remission, vilket definieras av Nationalencyklopedin som en förbättring av patientens tillstånd.

Mätning av sjukdomsaktivitet

Det finns olika sätt att mäta sjukdomsaktivitet vid Crohn´s. Ett sätt är via Lloyd-Still activity index. Metoden togs fram år 1976 och är anpassad till att bedöma sjukdomsaktivitet hos barn och ungdomar med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. Maxpoängen är 100 och ju högre poäng, desto mindre sjukdomsaktivitet. De parametrar som innefattas i bedömningen är allmän aktivitet som närvaro i skolan, fysiska komplikationer, nutritionsstatus som vikt och längd, röntgenundersökningar och laboratorievärden (ESR, WBC, hematokrit, albumin). [7]

Pediatric Crohn Disease Activity Index, PCDAI, är ett annat sätt att mäta. PCDAI är en vidareutveckling från Crohn Disease Activity Index, CDAI, som är den gällande metoden för sjukdomsaktivitet hos vuxna. PCDAI innebär en viktad poängsättning av ett antal parametrar som indikerar sjukdomsaktivitet. Dessa omfattar en skattning av buksmärtor, antalet avföringar/dygn, inskränkning i daglig aktivitet, hematokrit, SR, albumin, vikt- och längdåvikelse, status (buk, analregion) samt extraintestinala manifestationer. PCDAI utvecklades under mitten på 1990-talet och är det index som idag rekommenderas för att mäta sjukdomsaktivitet hos barn med Crohn´s sjukdom. PCDAI-poäng kan variera från 0-100 och ju högre poäng desto högre sjukdomsaktivitet.[8]

Behandling

Syftet med behandling är att minska patientens symptom genom att eliminera eller reducera inflammation. Då sjukdomen går i skov har man också för avsikt att förebygga återfall och på så sätt förlänga remissionen. Behandling sker framförallt via läkemedel. Vilka preparat som används skiljer sig något åt beroende på hur svårt skovet är, vilken del av tarmen som är drabbad samt om patienten är i remission. Är inflammationen väldigt kraftig och utbredd krävs inte sällan en kombination av läkemedel och kirurgi, där den drabbade delen avlägsnas.[2]

Vid utbredda och svåra skov används steroidbehandling alternativt en kombination av antibiotika och så kallade 5-ASA-preparat. Steroider verkar genom att hämma kroppsvävnadernas reaktion på inflammationen och har visat sig effektivt både vid akuta skov och för att bevara remission. Ett av de steroidpreparat som används mest vid Crohn´s sjukdom är Prednisolon. Oftast ges det peroralt i tablettform. Behandlingen inleds med en relativt hög dos, 40-60mg/dag, som trappas ut efter hand som man ser en förbättring hos patienten. Prednisolon ger vanligtvis svar inom några dagar och mellan 60-80% uppnår remission. Tyvärr leder behandlingen ofta till många biverkningar. Hur allvarliga dessa är beror dels på dos och behandlingsduration, men också på individuell känslighet. De vanligaste biverkningarna är vätskeansamling, högt blodtryck, tunnare hud, rubbad saltbalans och hyperglykemi. Försämrad sårhäkning och ökad infektionsrisk är vanligt eftersom immunförsvaret trycks ner. Långvarig steroidbehandling kan ge upphov till benskörhet och muskelförtvining. Specifikt för barn är att man många gånger också ser en försämrad tillväxt.[2, 9] I och med detta bör steroidbehandling undvikas till barn. Istället kan med fördel biologiska och så kallade immunomodulerande läkemedel användas.[2] Immunomodulerande läkemedel (Te.x. Azathioprin och 6-merkaptopurin) verkar genom att trycka ner kroppens immunförsvaret och på så sätt minska den inflammatoriska reaktionen i tarmen. Detta gör dock patienten mer mottaglig för infektioner utifrån. Andra vanliga biverkningar är illamående, aptitlöshet, blodbrist och funktionsnedsättning i levern.[2, 10] Exempel på biologiska läkemedel är Remicade och Humira. Dessa kallas även TNF-hämmare och minskar inflammation genom att blockera TNF-alpha. Vanliga biverkningar är buksmärta, illamående, huvudvärk samt luftvägs- och bihåleinflammation. Även andra typer av infektioner, synstörningar, håravfall, humörförändringar samt muskel- och ledsmärta förekommer.[11, 12]

Nutritionsproblem

Många barn och tonåringar med Crohn´s har en avvikande längdkurva, vilket kvarstår hos upp till 40 % av patienterna även i vuxen ålder. Symptom som viktminskning, trötthet, buksmärter och anorexi är också vanligt förekommande. Detta i kombination med malabsorption och ökade energiutgifter relaterat till inflammationsprocessen, förändrad proteinsyntes och ökade intestinala förluster kan medföra ett otillräckligt födointag hos barnet med näringsbrist som följd. Brist på mikronäringsämnen(vitaminer, mineraler och spårämnen) är vanligast i den akuta fasen av Crohn´s och efter omfattande kirurgi. När patienten är i remission föreligger inte lika stor risk för malnutrition.[5] 25-80% av de pediatrika patienterna beräknas vara malnutrierade och ofrivillig viktförlust ses ofta vid diagnos. För att säkerställa ett tillräckligt näringsintag och grunda för en normal längd- och kroppsutveckling är nutritionsstöd i form av extra näring- och vitamintillförsel en viktig del av behandlingen.[2, 5, 13]

Kostbehandling

Vid kraftigt ökat näringsbehov eller aptitlöshet kan det finnas behov av artificiell nutrition, dvs. parenteral eller enteral nutrition.[2] Det finns ännu inga belägg för att parenteral nutrition har några fördelar vid Crohn´s jämfört med enteral nutrition och det bör därför endast användas om det finns kontraindikationer för att ge näring via tarmen.[5] Enteral nutrition har, tvärtom, visat sig minska symptom och sjukdomsaktivitet vid pediatrik Crohn´s, samtidigt som det gett en förbättrad näringsstatus och gynnat barnets tillväxt.[3] Total enteral nutrition motverkar både inflammation och malnutrition och anses ha en behandlingseffekt jämförbar med steroider.[14, 15] Enteral nutrition rekommenderas av ESPEN 2006 att ingå som en del av behandlingen vid pediatrik Crohn´s. [5] Sedan dess har en studie tillkommit.[16]

Definitionen av enteral nutrition är tillförsel av näring via magtarmkanalen med hjälp av oralt intag, gastrostomi, jejunostomi eller nasogastrisk sond. I vissa fall innefattas även näringsdrycker i begreppet.[17] Sondnäringar som innehåller helprotein kallas för polymeriska lösningar. För patienter med allergi eller särskilda behov finns även specialtillverkade så kallade elementarprodukter. I dessa produkter har proteinerna brutits ner till peptider eller aminosyror. Elementar kan även innebära att näringslösningen innehåller en mycket låg andel fett, vilket kan vara gynnsamt vid vissa former av malabsorption.[2] En förklaring till den positiva effekten med elementardiet vid Crohn´s tros vara att stora mängder protein ger upphov till en immunologisk reaktion vid passage genom den skadade tarmslemhinnan och att behandling med elemental diet ger en läkning av tarmmukosan.[18] Det har dock forskats en del på skillnad mellan elementala och polymeriska lösningar och man har då kommit fram till att proteinsammansättningen inte påverkar resultatet.[19-22]

Näring som tillförs via tarmen liknar den normala processen, vilket är mer gynnsamt för tarmfunktionen och medför mindre risk för komplikationer jämfört med parenteral nutrition. De vanligaste besvären är diarré, illamående och uppkördhet, vilket oftast kan åtgärdas genom att reglera tillförselshastigheten. Även bakterieinfektion och allvarigare komplikationer som aspiration kan förekomma. Risken för det senare är dock liten bland uppegående patienter och sker främst om sonden hamnat ur läge.[2, 13]

Problemformulering

Crohn´s är en sjukdom som periodvis innebär mycket lidande för patienten. Det finns gediget vetenskapligt underlag för att behandling av Crohn´s med steroider effektivt inducerar och bevarar remission. Biverkningarna är dock många och risken för hämmad tillväxt och påverkan på skelettutvecklingen hos barn måste tas med i bilden när man avgör vilken behandlingsmetod som är lämpligast.[2] Enligt ESPEN är total enteral nutrition lika effektiv som steroidbehandling vid pediatrik Crohn´s.[5] Dessa rekommendationer kom dock 2006 och ett behov av uppdatering finns. Om steroidbehandling kan ersättas med total enteral nutrition skulle risken för allvarliga biverkningar reduceras, samtidigt som barnets näringsintag säkerställs och chanserna för en normal tillväxt och kroppsutveckling förbättras. Frågan är om det i nuläget finns tillräckligt med vetenskaplig evidens för att rekommendera total enteral nutrition som primär behandling hos barn?

1.2 Syfte

Att ta reda på om nutritionsbehandling i form av total enteral nutrition leder till remission i samma utsträckning som steroidbehandling hos barn med Crohn´s.

1.3 Frågeställningar

Är det någon skillnad mellan behandling med total enteral nutrition och steroidbehandling hos barn mellan 0-18 år med Crohn´s, med avseende på remission/reduktion av sjukdomsaktivitet?

Är det någon skillnad mellan total enteral nutrition och steroider med avseende på tillväxt hos barn mellan 0-18 år med Crohn´s?

Är det någon skillnad mellan total enteral nutrition och steroider med avseende på biverkningar hos barn mellan 0-18 år med Crohn´s?

Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

De kriterier som användes för urvalet av artiklar vid litteratursökningen var följande.

Inklusionskriterier

- Barn 0-18 år med aktiv Crohn´s
- Humanstudier
- Studiestorlek minst 15 deltagare
- Randomiserade kontrollerade prövningar
- Total enteral nutrition som behandling
- Steroider som kontrollbehandling
- Studier som har remission av sjukdomsaktivitet och eventuellt tillväxt som effektmått
- Behandlingstid minst fyra veckor
- Artiklar skrivna på Svenska eller Engelska
- Studier tillgängliga i de vetenskapliga databaserna PubMed och Scopus

Exklusionskriterier

- Kohortstudier, fall-kontroll studier, meta-analyser, tvärsnittsstudier, översikts- och systematiska översiktsartiklar
- Studier som inkluderar parenteral nutrition
- Studier som tillåter andra energikällor än den enterala nutritionen

2.2 Datainsamlingsmetod

Data insamlades via systematiska sökningar i de vetenskapliga databaserna Pubmed och Scopus under Februari 2012 (tabell 1). Sökord som användes var Crohn disease, enteral nutrition, remission, children och diet. Denna sökning genererade 127 träffar vars titlar och abstract granskades utifrån satta inklusions- och exklusionskriterier. Efter detta kvarstod fyra randomiserade kontrollstudier som lästes i fulltext och utgjorde underlaget till denna systematiska översiktsartikel.

Tabell 1. Litteratursökning.

Databas	Datum	Sökord/fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal valda artiklar
PubMed	2012-02-16	crohn disease AND enteral nutrition AND remission	Humans RCT All child:0-18 English Swedish	7	1
Scopus	2012-02-16	“crohn disease” OR “crohn’s disease” AND “enteral nutrition” AND remission	Article English School child Adolescent Child Human Exclude adult	48	0
PubMed	2012-02-20	crohn disease AND children AND diet	Human RCT English Swedish	13	3(1 dubblett)
Scopus	2012-02-20	“crohn disease” OR “crohn’s disease” AND children AND diet	Human RCT English Exclude review	59	3 dubbletter
Totalt				127	4

2.3 Databearbetning

Kvalitetsgranskningen gjordes med stöd av SBU:s granskningsmall för randomiserade kontrollerade prövningar (bilaga 1). Samtliga artiklar granskades först enskilt av båda författarna, därefter jämfördes resultaten gemensamt. Detta gjordes två gånger. Enligt SBU bör stor vikt läggas vid studiens randomiseringsmetod, blindning, gruppernas jämförbarhet, storlek på bortfall samt följsamhet. Studierna gavs utifrån mallen omdömena hög, medelhög eller låg studiekvalité. Den sammanlagda evidensstyrkan bedömdes för båda effektmåten enligt ett sammanfattande evidensformulär baserat på GRADE, se bilaga 2.

Evidensgraderingen gjordes genom en sammanvägning av samtliga inkluderade studier och styrkan i evidensen för varje enskilt effektmått bedömdes som stark, måttlig, begränsad eller otillräcklig. Bedömning gjordes gemensamt av författarna till denna översiktsartikel.

Resultat

3.1 Enskilda studiers resultat

En översikt över de inkluderade studierna ses i Tabell 2.

Sanderson I R, Udeen S, Davies P S W, Savage M O, Walker-Smith J A, 1987 (låg studiekvalité) [23]

Studien jämförde behandlingseffekt mellan elemental diet och steroider hos 15 barn med aktiv Crohn's. Det primära effektmåttet var remission enligt standardiserade kriterier. Man jämförde även behandlingarnas effekt på tillväxt. Tillväxten mättes i form av tillväxthastighet och justerades för sjukdomsaktivitet, puberteten, steroiddos, nuvarande tillväxthastighet och energiintag. Deltagarna bestod av patienter som kom till sjukhusets pediatrika avdelning för IBD och inkluderades om de uppfyllde i förväg bestämda kriterier. Ingen signifikant skillnad sågs vid baseline. Deltagarna i interventionsgruppen gavs enbart sondnäring under sex veckor med ett energibehov beräknat utifrån ålder och vikt. Efter det introducerades vanlig mat gradvis under ytterligare sex veckor. Kontrollgruppen gavs en kombination av Prednisolon och Sulfasalazin under totalt tolv veckor.

Ingen skillnad sågs inom grupperna med avseende på remission. Tillväxthastigheten vid uppföljning sex månader efter behandlingens slut visade sig dock vara signifikant högre i gruppen som fick enteral nutrition ($p < 0,05$). Inga biverkningar rapporterades och två deltagare föll bort under studiens gång, motsvarande 11,8% bortfall.

Studien bedömdes som låg på grund av att det ej framgår hur randomisering och blindning gått till samt brister i redovisningen av resultatet.

Borelli O et. al, 2006 (hög studiekvalité) [16]

Studien jämförde en polymerisk diet med steroider med avseende på remission definierat som symptomfrihet och PCDAI under tio poäng. Man undersökte även läkning av intestinal inflammation, där förbättring definierades som 50 % minskning av histologiska och endoskopiska poäng. Barn under 18 år inkluderades i studien om de hade blivit diagnostiserade med Crohn's tidigast tolv veckor före randomiseringstillfället, sjukdomsaktivitet klassat som medel till svår samt förmåga att påbörja behandling i form av oral diet eller oral medicinering. 37 barn inkluderades. Interventionsgruppen fick under tio veckor via sondnäring eller oral tillförsel en polymerisk diet motsvarande 120-130 % av den enskilda patientens dagliga energibehov. Kontrollgruppen fick Metylprednisolon under tio veckor och inga andra läkemedel mot Crohn's var tillåtna.

Ingen signifikant skillnad sågs mellan grupperna gällande remission. En signifikant större förbättring påvisades för läkning av intestinal inflammation i den enterala gruppen jämfört med steroidgruppen ($p < 0,05$). Biverkningar förekom i signifikant större utsträckning i den grupp som behandlades med steroider. Vanligast var besvär som acne, symptom på Cushing's syndrom (viktuppgång, ökad behåring och svullnad av ansikte) och buksmärta. I den enterala gruppen sågs symptom som flatulensbesvär, illamående och/eller kräkning. Fem deltagare föll bort under studien, vilket ger ett bortfall motsvarande 13,5%.

Studien gavs hög studiekvalitet då den på ett tydligt sätt redovisar randomiseringsmetod, vad man vill undersöka och vilka resultat samt biverkningar som behandlingarna gett. Utvärderarna var dessutom blindade och bedömningen spelades in på video.

Thomas A G, Taylor F, Miller V, 1993 (medelhög studiekvalité) [24]

Studien jämförde en elemental diet med steroider. Primärt effektmått var sjukdomens effekt på näringsintag. Sekundärt effektmått var behandlingseffekt på näringsintag, sjukdomsaktivitet och tillväxthastighet. Sjukdomsaktivitet definierades enligt tio olika parametrar och graderades enligt Lloyd-Still activity index. Den del av studien som undersökte det sekundära effektmåttet följde 24 barn med aktiv Crohn´s.

Interventionsgruppen fick enbart elemental diet under 4 veckor, därefter introducerades vanlig mat gradvis under ytterligare fyra veckor. De uppmanades att inta minst 100 % av sitt dagliga energibehov. Intaget registrerades och beräknades dagligen. Kontrollgruppen gavs Prednisolon under sammanlagt fyra veckor med en gradvis nedtrappning efter två veckor.

En liknande förbättring i sjukdomsaktivitet sågs mellan grupperna. Lloyd-still activity index ökade med elva poäng i vardera grupp ($p < 0,01$) Ingen jämförelse mellan interventions- och kontrollgrupp redovisades. Tillväxthastigheten var signifikant bättre i interventionsgruppen ($p < 0,05$). Inga biverkningar rapporterades och samtliga deltagare som randomiserades fullföljde studien.

Studien bedömdes som medelhög på grund av oklar redovisning av randomiseringsförfarande och blindning samt att det inte framgick om grupperna var lika vid baseline.

Ruuska T, Savilahti E, Mäki M, Örmälä T, Visakorpi J K, 1994 (låg studiekvalité) [25]

Denna artikel låg på gränsen gällande ett av inklusionskriterierna, nämligen ålder (18,6 istället för <18 år). Avvikelsen ansågs dock för liten för att medföra exklusion. Studien jämförde en polymerisk lösning med steroider med syftet att uppnå remission. Sjukdomsaktivitet mättes med Pediatric Crohn´s Disease Activity Index. Deltagarna bestod av 19 barn mellan 8,5 - 18,6 år med Crohn´s. Av barnen fick tio stycken enbart enteral nutrition i form av Nutrison standard under åtta veckor. Under ytterligare tre veckor introducerades vanlig mat. Energitillbehovet beräknades utifrån ålder och justerades för aktivitetsnivå, feber och tillväxt. Av barnen fick nio stycken Prednisolon under sammanlagt elva veckor med en gradvis nedtrappning av dosen varje vecka.

Ingen signifikant skillnad i remission kunde påvisas mellan grupperna vid studiens slut. Inga biverkningar rapporterades i interventionsgruppen. I kontrollgruppen sågs en ökad ansamling av fettvävnad. Av deltagarna var det två som ej fullföljde studien, vilket motsvarar ett bortfall på 10,5%.

Studien bedömdes som låg och de allvarliga kvalitetsbristerna var oklar redovisning av randomiseringsförfarandet och blindning samt att effektmåtten inte definierats i förväg.

Tabell 2. Översikt över inkluderade studier

Författare, år	Studie-design	Studie-population	Intervention	Remission/ Sjukdoms-aktivitet	Tillväxt	Biverkningar	Övrigt	Studie-kvalitet
Sanderson I R, Udeen S, Davies P S W, Savage M O, Walker-Smith J A 1987 England	RCT	n: 15 I: 13,1 år(m) (11,2-17,2år) P/F: 5/3 K: 12,2 år(m) (8,6-16,3år) P/F: 6/1 Bortfall: 11,8%	I: Flexical 4,2kJ/ml via TF. Behandlingstid:6 veckor K: Prednisolon oralt, startdos 2mg/kg/dag under 3 veckor (max 30mg/dag). Nedtrappning efter 3 veckor till 10mg/dag + Sulfasalazin 50mg/kg/dag Behandlingstid:12 veckor	Vid 6 veckors uppföljning I: LSAI= 22(SD 2) K: LSAI= 17(SD 3) p NS	Vid 6 månaders uppföljning I: + 0,3 SD K: -2,8 SD p <0,05		Vid 6 veckors uppföljning Ändring i CRP I: -37 (SE 10) K: -30 (SE 8) ESR I: -23 (SE 3) K:-22 (SE 5) p ej angivet	Låg
Borrelli O et. al., (9) 2006 Italien	RCT	n: 37 I: 12år(M) (4-17år) P/F: 8/10 K: 11år(M) (4-16år) P/F: 8/12 Bortfall: 13,5%	I: Modulen oralt eller via TF. Behandlingstid: 10 veckor K: Methylprednisolon oralt, startdos 1,6 mg/kg/dag (max 60 mg/dag). Nedtrappning efter 4 veckor till 5-10 mg/dag. Behandlingstid: 10 veckor	Vid 10 veckors uppföljning PCDAI I: 6,53p(SD 1,4) K: 7,5(SD 1,6) p NS Remission I: 79% (KI 56-92%) K: 67% (KI 44-84%) p NS		I: 23 % (KI 9-48 %) K: 67 % (KI 41-85 %) p<0,05	Vid 10 veckors uppföljning Reduktion av inflammation i tarmmukosan I: 74% (KI 51-89%) K: 33% (KI 16-57%) p <0,05 ESR I: 2,0 ± 0,4 K: 2,2 ± 0,6 p NS CRP 18,3 ± 4,1 20,7 ± 4,9 p NS	Hög
Thomas A G, Taylor F, Miller V 1993 England	RCT	n:24 I:13,2 år (m) P/F: 9/3 K:12,5 år (m) P/F:7/5 Bortfall: 0%	I: Elemental 028 oralt eller via TF Behandlingstid: 4 veckor K: Sulfasalazin 25 mg/kg/dag + Prednisolon startdos 2 mg/kg/dag (max 60 mg/dag). Efter 2 veckor gradvis nedtrappning. Behandlingstid: 4 veckor	Vid 4 veckors uppföljning I: Skillnad i LSAI = + 11p K: Skillnad i LSAI = + 11p p NS	Vid 6 månaders uppföljning I: +0,32 SD K: -3,1 SD p <0,05			Medel-hög
Ruuska T, Savilahti E, Mäki M, Örmälä T, Visakorpi J K 1994 Finland	RCT	n:19 I: 14,3år(m) (SD 3,38år) P/F: 3/7 K: 13,3(m)(SD 3,31år) P/F: 4/5 Bortfall: 10,5%	I: Nutrison standard via TF med pump Behandlingstid: 8 veckor K: Prednisolon oralt, 1,5 mg/kg/dag (maxdos 60 mg/dag) Behandlingstid: 8 veckor	Vid 20 veckors uppföljning I: PCDAI = 11,9p(SD 7,9) K: PCDAI= 14,3p(SD 9,6) p NS		I: Inga K: Ökad fettansamling	Vid 20 veckors uppföljning CRP I: 25 (SD 32) K: 24 (SD 27) p NS	Låg

I = interventionsgrupp K=kontrollgrupp m = medelvärde M=Median SD= Standardavvikelse TF=Tube Feeding/nasogastrisk sond KI=konfidensintervall P/F=Fördelning pojke/flicka
LSAI= Lloyd-Still activity index PCDAI= pediatric crohn disease activity index RCT=randomiserad kontrollerad studie n= antal deltagare

3.2 Evidensgradering

Evidenssummering från de fyra ingående RCT-studierna enligt ”Sammanfattande evidensformulär” illustreras i tabell 3. Evidensstyrkan för remission bedöms som måttlig framförallt på grund av begränsningar i studiedesign och oprecisa data. Även för biverkningar anses evidensstyrkan som måttlig, detta eftersom bedömningen endast grundar sig på en studie. Övriga studier rapporterade inte biverkningar på ett adekvat sätt och togs därför inte med i beräkningen. För tillväxt däremot anses evidensstyrkan vara begränsad då en av studierna var av låg kvalitet och det ej framgick i en studie om det fanns en signifikant skillnad mellan grupperna vid baseline.

Tabell 3. Evidenssummering

	Effektmått		
	Remission	Tillväxt	Biverkningar
Antal studier	4	2	1
Studiedesign-Intern validitet	Vissa begränsningar Randomiseringsförfarande och blindning anges ej i tre av studierna. Oklart om grupperna var lika vid baseline i en studie. Två studiers definition på remission var oklar	Allvarliga begränsningar Randomiseringsförfarande och blindning anges ej i studierna. Oklart om grupperna var lika vid baseline i den ena studien.	Inga begränsningar
Överensstämmelse	Inga problem	Viss heterogenitet En studie är av låg kvalitet vilket gör underlaget osäkert.	Inga problem
Studiepopulation-Extern validitet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Osäkerhet Endast en studie
Oprecisa data	Vissa problem med precision Ingen studie har beräknat power eller angett konfidensintervall. Två studier anger inget p-värde för skillnad i resultat mellan grupperna	Vissa problem med precision Ingen av studierna har beräknat power eller angett konfidensintervall	Inga problem
Osäkert underlag	Vissa problem Endast fyra studier, varav tre hade få deltagare	Vissa problem Endast två studier, varav båda hade få deltagare	Inga problem
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	Begränsad (++)	Måttlig (+++)

Diskussion

4.1 Remission

Ett flertal studier har jämfört behandlingseffekten av enteral nutrition och steroider vid Crohn's på vuxna patienter och hos vuxna har resultatet överlag visat att steroider är bättre vad gäller införande av remission.[26] För barn finns det däremot sparsamt med studier gjorda och enligt databasen clinicaltrials.gov finns det för tillfället endast två pågående studier inom området.[27, 28] Till skillnad från hos vuxna visade samtliga studier som granskats i denna översiktsartikel att behandling i form av total enteral nutrition leder till reduktion av sjukdomsaktivitet och inducerar remission varken mer eller mindre än steroidbehandling vid pediatrik Crohn's. Det var fyra studier som utgjorde underlaget till evidensgraderingen av detta effektmått, varav en studie av hög, en av medelhög och två av låg studiekvalitet.[16, 23-25] Den sammanlagda evidensstyrkan bedöms vara måttlig (+++), vilket innebär att ytterligare forskning på ett betydelsefullt sätt sannolikt kommer påverka tilliten till skattningen av effekten och kan även komma att ändra själva effektstorleken.

Remission kan definieras på flera sätt och sjukdomsaktivitet kan mätas med olika metoder. Nationalencyklopedin definierar remission som förbättring av patientens tillstånd.[29] I och med att låga respektive höga värden i indexen indikerar avsaknad av sjukdomsaktivitet har författarna till denna översiktsartikel valt att använda det som ett mått på remission. I två av studierna saknas tydlig förklaring på vad som avses med remission.[23, 25] Vilka index man använt sig av varierar också mellan studierna. Samtliga studier har dock använt sig av och redovisat förändringar i antingen Lloyd-Still activity index eller Pediatric Crohn Disease Activity Index, båda två vedertagna och accepterade metoder.[7, 8] Därför anses inte detta sänka resultatets tillförlitlighet. I samtliga studier som inkluderades försökte man efterlikna den konventionella behandlingen genom att inte ge några kostråd till kontrollgruppen. Ingen av studierna kontrollerade emellertid kostintaget hos dessa patienter. Det finns därför en möjlighet att förändring i kontrollgruppens kost har påverkat resultatet. Till exempel mår patienter med skov i tunntarmen bättre av fettreducerad kost genom minskad smärta och diarréer.[30] Detta skulle i så fall ge en förbättring av sjukdomsindex och därmed en underskattad effekt av total enteral nutrition.

En svaghet är att två studier endast har beräknat om det fanns en signifikant skillnad efter behandling inom grupperna, inte mellan dem.[24] Man såg dock en liknande förbättring i båda grupperna. Ingen av de inkluderade studierna har definierat power, det finns därför möjlighet för att man genom ett större antal deltagare skulle ha kunnat påvisa en signifikant skillnad mellan grupperna. Detta i synnerhet eftersom samtliga fyra studier har relativt få deltagare.[16, 23-25] Poweranalyser är inte utformade till att visa att två metoder är likvärdiga och det hade varit fördelaktigt om samtliga studier hade redovisat power för att visa om det fanns en skillnad mellan total enteral nutrition och steroider. Vi kan inte utesluta att det finns skillnader i behandlingseffekt av steroider jämfört med total enteral nutrition, men de är sannolikt inte av klinisk relevans då resultaten talar till interventionens fördel. Alltså leder total enteral nutrition troligen till en högre remission än steroidbehandling.

En försvagande faktor är att en studie inte anger om det fanns en signifikant skillnad mellan grupperna vid baseline.[24] Om en av grupperna hade högre sjukdomsaktivitet från början kan det varit lättare respektive svårare att inducera remission. Positivt för resultatet är däremot att samtliga studier har använt relativt lika steroiddoser samt att detta är standarddoser som på ett bra sätt återspeglar den konventionella behandlingen. En styrka är också att studierna använt samma steroidpreparat, dvs. Prednisolon. En begränsning är att det är relativt korta studier och med tanke på att det är en sjukdom som naturligt går i skov kan förbättringen av sjukdomsaktivitet ha skett spontant.

En annan svaghet kan vara att en av studierna hade remission som sekundärt effektmått.[24] Om studien hade haft remission som primärt effektmått kanske upplägget hade sett annorlunda ut vad gäller exempelvis urval, uppföljningstid och mätmetoder. Bortfallet i samtliga studier var inom rimliga gränser, vilket är positivt för studiernas resultat.[16, 23-25] Det skulle i framtiden vara intressant att jämföra behandlingseffekt av andra metoder så som biologiska och immunomodulerande mediciner. Dessa verkar inte påverka tillväxten negativt, men ger i övrigt till synes lika allvarliga biverkningar som steroidbehandling.[11, 12]

4.2 Inflammation

Effekt på sjukdomsaktivitet ses redan efter fyra veckors behandling med såväl total enteral nutrition som steroider, men efter sex veckor förbättras även inflammationsmarkörer som CRP och ESR.[23] Tre av studierna mätte inflammationsmarkörer.[16, 23, 25] I en av studierna visades en liknande sänkning av både CRP och ESR mellan grupperna, men signifikansen redovisades inte. [23] I en annan sågs ingen signifikant skillnad i CRP. [25] Detta stöds av Borrelli et al. som inte såg någon signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller varken CRP eller ESR. Samma studie visade att behandling med total enteral nutrition gav en signifikant bättre läkning av tarmmukosan. En förklaring som lagts fram angående orsakerna till enteral nutritionens positiva effekt på Crohn´s är att formulan minskar inflammationen så att tarmslemhinnan hinner läka, vilket i sin tur minskar symtomen hos patienten.[14] Steroider minskar endast slemhinnans reaktion på inflammationen och leder alltså inte till någon djupgående läkning.[9]

4.3 Enteral formula

Ingen av studierna använde samma sorts enterala formula. Det man kan säga utifrån de studier som granskats är att både elemental och polymerisk formula ger en förbättring av sjukdomsaktivitet motsvarande den konventionella steroidbehandlingen. Inte heller i tidigare studier har någon skillnad i inducering av remission kunnat påvisas mellan polymeriska och elementala lösningar.[19-22] Utifrån de studier som inkluderats i denna översiktsartikel är det svårt att uttala sig om vilken energinivå som är mest lämplig. Samtliga studier har använt näringslösningar som minst täcker det rekommenderade dagliga energibehovet utifrån barnets ålder och vikt.[16, 23-25] För att täcka energibehovet är det även viktigt att ta med sjukdomsaktivitet och individuella förutsättningar i beräkningen. Därför krävs en individanpassning för att avgöra vilken energinivå som är rätt.

4.4 Tillväxt

Tillväxt är en viktig parameter att ta hänsyn till vid behandling av pediatrik Crohn´s. Den sammanlagda evidensstyrkan för effekten av behandling i form av total enteral nutrition jämfört med steroider på tillväxt är begränsad (++) . Underlaget består av två studier varav en av medelhög och en av låg studiekvalitet. Båda studierna visade en signifikant förbättring av tillväxt hos den enterala gruppen jämfört med de som fick steroider.[23, 24] Bedömningen innebär att ytterligare forskning mycket sannolikt kommer att påverka vår tillit till skattningen av effekten och sannolikt även ändra själva effektstorleken. Båda studierna har använt sig av samma metod för att mäta tillväxt, vilket underlättar tolkningen. En begränsning är dock att resultatet bygger på få studier och få deltagare. Risken att få missvisande resultatet ökar därmed. En av studierna har justerat för faktorer, utöver behandlingen, som kan påverka barnets tillväxthastighet.[23] Den andra studien redovisar däremot inte om det fanns en signifikant skillnad vid baseline mellan grupperna.[24] Då barn har olika tillväxthastighet i olika åldrar kan en stor skillnad i ålder mellan grupperna därför ha påverkat resultatet. Ingen av de två studierna som studerade tillväxt hade det som primärt effektmått, vilket kan vara en svaghet då studiens upplägg möjligtvis kunde ha anpassats på ett bättre sätt.[23, 24]

4.5 Biverkningar

Borrelli et al. var den enda studie som rapporterade biverkningar på ett adekvat sätt. Överlag sågs mildare biverkningar i den enterala gruppen än i steroidgruppen. Även Ruuska et al. rapporterade ett liknande resultat där inga bieffekter sågs i den enterala gruppen, medan de som behandlades med steroider visade symptom på ansamling av fettvävnad. Detta resultat tyder på att total enteral nutrition som behandling ger färre och mindre allvarliga biverkningar jämfört med steroider och ur det hänseendet är ett bättre val av primär behandlingsmetod. Den sammanlagda evidensstyrkan bedöms vara måttlig (+++), vilket innebär att ytterligare forskning på ett betydelsefullt sätt sannolikt kommer påverka tilliten till skattningen av effekten och kan även komma att ändra själva effektstorleken.

4.6 Översiktens begränsningar

Sökningar har endast gjorts i databaserna PubMed och Scopus vilket gör att det finns en möjlighet att man på grund av detta har missat artiklar. Både PubMed och Scopus är dock stora databaser som sannolikt täcker området. En nackdel är att författarna har begränsad erfarenhet av kvalitetsgranskning, vilket kan ha gett ett missvisande resultat. För att minska risken för detta gjordes granskningen först individuellt och jämfördes sedan gemensamt. Man såg då inga skillnader i författarnas bedömning. Granskningen gjordes dessutom två gånger för att säkerställa att en korrekt bedömning gjorts.

Slutsatser

Syftet med denna översiktsartikel var att ta reda på om nutitionsbehandling i form av total enteral nutrition leder till remission/reduktion av sjukdomsaktivitet i samma utsträckning som steroidbehandling. Detta hos barn mellan 4-18 år med aktiv Crohn´s sjukdom. Enteral nutrition tycks vara lika effektiv som steroider för behandling av Crohn´s hos barn för att uppnå remission (måttlig evidensstyrka +++). Det finns visst stöd för att enteral nutrition även leder till en bättre tillväxt (begränsad evidensstyrka ++) och mindre biverkningar (måttlig evidensstyrka +++), än steroidbehandling. Resultatet från denna litteraturgenomgång tyder på att enteral nutrition bör användas som primär behandling istället för steroider. Dessa slutsatser är helt i linje med ESPEN guidelines.

Referenser

1. Lapidus, A., *Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update*. World J Gastroenterol, 2006. 12(1): p. 75-81.
2. Hertervig, E. and R. Ekesbo, *Läkemedelsboken 2009/2010* 2009, Sverige: Apoteket AB.
3. Nelms, M.L., Sara, *Nutrition Therapy and Pathophysiology*. Vol. 2. 2010, Kentucky Usa: Brooks/Cole.
4. Behm BW, B.S., *Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease*. 2009.
5. ESPEN. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology*. 2006 2012-04-18]; Available from: <http://www.espen.org/documents/ENGastro.pdf>.
6. Wilkins, T., K. Jarvis, and J. Patel, *Diagnosis and management of Crohn's disease*. Am Fam Physician, 2011. 84(12): p. 1365-75.
7. Lloyd-Still, J.D. and O.C. Green, *A clinical scoring system for chronic inflammatory bowel disease in children*. Digestive diseases and sciences, 1979. 24(8): p. 620-4.
8. Hyams, J., et al., *Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. 41(4): p. 416-21.
9. FASS. *Prednisolon*. 2009 2009-09-08 2012-04-14]; Available from: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.t.jsp?NplID=19730831000037&DocTypeID=7&UserTypeID=2.
10. Fass. *Azathioprin*. 2011 2011-05-26 2012-04-15]; Available from: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.t.jsp?NplID=20050510000018&DocTypeID=7&UserTypeID=2.
11. FASS. *Remicade*. 2012 2012-03 2012-04-15]; Available from: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.t.jsp?NplID=19990813000046&DocTypeID=7&UserTypeID=2.
12. Fass. *Humira*. 2012 2012-01-20 2012-04-17]; Available from: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.t.jsp?NplID=20030908000028&DocTypeID=7&UserTypeID=2.
13. Nelms, M.L., Sara, *Nutrition therapy and Pathophysiology*. Vol. 2. 2010, Kentucky USA: Brooks/Cole. 80-105.
14. Critch, J., et al., *Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. 54(2): p. 298-305.
15. Fell, J.M., et al., *Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. 14(3): p. 281-9.
16. Borrelli, O., et al., *Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. 4(6): p. 744-53.
17. DRF. *TERMINOLOGI NUTRITION DRF*. 2010 2010-04-13 2012-05-07]; Available from: <http://drf.nu/filer/terminologi.pdf>.
18. O'Morain, C., A.W. Segal, and A.J. Levi, *Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: a controlled trial*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. 288(6434): p. 1859-62.
19. Berni Canani, R., et al., *Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease*. Dig Liver Dis, 2006. 38(6): p. 381-7.
20. Cosnes, J., et al., *[Crohn's disease and enteral feeding: comparative nutritional efficacy of elemental and polymeric nutritive mixtures]*. Ann Gastroenterol Hepatol (Paris), 1988. 24(5): p. 233-40.
21. Ludvigsson, J.F., et al., *Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial*. Acta Paediatr, 2004. 93(3): p. 327-35.
22. Teahon, K., et al., *The effect of elemental diet on intestinal permeability and inflammation in Crohn's disease*. Gastroenterology, 1991. 101(1): p. 84-9.

23. Sanderson, I.R., et al., *Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease*. Arch Dis Child, 1987. 62(2): p. 123-7.
24. Thomas, A.G., F. Taylor, and V. Miller, *Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1993. 17(1): p. 75-81.
25. Ruuska, T., et al., *Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1994. 19(2): p. 175-80.
26. Zachos, M., M. Tondeur, and A.M. Griffiths, *Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD000542.
27. health, U.S.n.i.o. *Comparison of a Nutritional Anti-Inflammatory Treatment to Steroids for Pediatric Crohn's Disease - the Molecular Basis*. 2012 2012-04-28]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265772?term=crohn+AND+children&rank=78>.
28. health, U.S.n.i.o. *Adverse Effects of Glucocorticoid Therapy on Bone in Childhood Crohn's Disease*. 2012 2012-04.28]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609752?term=crohn+AND+children&rank=24>.
29. Nationalencyklopedin. *Remission*. 2012 2012-04-23]; Available from: <http://www.ne.se/lang/remission>.
30. Pavo-Hedner, L., *Invärtes medicin*. Matsmältningsorganens sjukdomar, ed. Å. Danielsson2010: Lund: Studentlitteratur.

Bilagor.

Bilaga 1.

Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning

Författare, år alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Total bedömning av studiekvalitet:

Hög

Medelhög

Låg

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
1. Studiepopulation				
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"/>
2. Tilldelning av åtgärd/intervention/behandling				
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? ¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Påbörjade samtliga deltagare, som randomiserades, behandlingen? ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Gruppernas jämförbarhet				
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"/>
4. Blindning (maskering) ³				
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"/>
5. Bortfall (antalet randomiserade deltagare som inte har följts upp enligt studieprotokollet) ⁴				
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"/>
6. Följsamhet ("compliance, adherence, concordance")⁹				
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"/>
7. Rapportering av effektmått och biverkningar				
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? ⁶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Har utfallen av samtliga viktiga effektmått redovisats på ett adekvat sätt? ⁷	<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"/>
8. Resultat och precision				
a) Redovisas resultaten på ett adekvat sätt? ⁸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Har resultaten beräknats med lämplig analysmetod? ⁹	<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? ¹⁰	<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)? ¹¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Bindningar och jäv				
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"/>
Total bedömning av studiekvalitet				
Hög <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/>				

Kommentarer till granskningsmallen för RCT

1. Risk för att randomiseringen blir förutsägbar för provare eller deltagare kan t ex finnas vid blockrandomisering. Blockrandomisering används bl a i multicenterstudier för att motverka slumpmässiga snedfördelningar mellan olika centra eller länder.
2. Här bedöms risken för att resultaten har påverkats av att deltagare selektivt exkluderats från studien efter randomiseringen, men innan behandlingen har påbörjats. Antalet deltagare som har lämnat studien bör sättas i relation till studiens storlek. Om antalet är jämnt fördelade mellan grupperna och skälen är angivna och godtagbara, så bedöms risken att resultaten kan ha påverkats som liten. Om mer än 5 procent av de randomiserade patienterna fallit bort eller om orsakerna inte är angivna eller godtagbara så bedöms risken som stor.
3. Det är önskvärt att både patienter och provare är blindade i en studie. Ibland kan det av praktiska skäl vara svårt eller omöjligt att dölja för provare och/eller patient vilken behandling som ges. Däremot är det oftast möjligt att den som utvärderar effekten är blindad.

De alternativ som finns är följande:

- Öppen prövning: ingen är blindad
- Enkelblind: a) deltagarna är blindade; b) provare och/eller resultatutvärderare är blindade
- Dubbelblind: a) deltagarna och provare och/eller resultatutvärderare är blindade; b) deltagarna och provare och/eller resultatutvärderare är blindade samt det framgår av beskrivningen att all resultatbearbetning utfördes innan prövningskoden bröts.

Det finns flera exempel på studier där blindningen inte har lyckats pga karakteristiska effekter eller biverkningar av aktiv behandling, exempelvis muntorrhet vid behandling med neuroleptika och underlivsblödningar vid behandling med östrogen. I vissa fall är det möjligt att ge biverkningsmotverkande medel som tillägg till aktiv behandling för att minska risken för att blindningen äventyras. Andra faktorer som kan försvåra blindningen är bristande likhet mellan tabletter, inhalationspreparat etc avseende utseende eller smak. En stor "placeboeffekt" i kontrollgruppen kan tala för en lyckad blindning. I vissa studier låter man studiedeltagarna gissa om de fått aktiv behandling eller kontroll.

4. Det bortfall som bedöms här avser bortfall efter randomisering. Det kan dock finnas tillfällen då även ett större bortfall sannolikt är slumpmässigt. Nedanstående exempel bör därför ses som riktvärden.
 - Litet (<10%)
 - Måttligt (10–19%)
 - Stort (20–29%)
 - Mycket stort ($\geq 30\%$). Undersökningen bedöms ofta sakna informationsvärde vilket kan innebära att studien bör exkluderas.

Bortfallet varierar mellan olika tidpunkter i en studie och kan variera mellan olika effektmått. Bortfallet är ofta större ju längre tid som har gått. Därmed kan behandlingsresultaten från de sista besöken vara av tveksam validitet, medan resultaten från de första besöken kan vara giltiga.

5. Kontroll av följsamheten är särskilt viktig då man inte ser en signifikant effektskillnad mellan grupperna. En bristande följsamhet kan minska såväl interventionens effekter som bieffekter. Om interventionen har en signifikant effekt är kontroll av följsamheten ofta av mindre betydelse.

Undantag är om det var sämre följsamhet i gruppen som fick referensbehandling. Det senare är tänkbart i en placebokontrollerad studie om blindningen varit otillräcklig, alternativt om en referensbehandling har mycket högre frekvens av biverkningar.

Ett riktmärke för vad som anses vara acceptabel följsamhet är att mer än 80 procent av deltagarna ska ha mottagit mer än 80 procent av behandlingen.

6. Det är inte ovanligt att studier med negativa resultat inkluderar förklarande efteranalyser ("explanatory"- eller "post hoc"-analyser) för att t ex finna vissa subgrupper inom den studerade patientgruppen som kan ha nytta av behandlingen. Dessa analyser kan fylla en viktig hypotes-genererande funktion, men är naturligtvis behäftade med stor osäkerhet. Slutsatserna i en studie får därför aldrig baseras på sådana analyser.
7. Även om redovisade effektmått är rimliga, definierade i förväg och adekvat rapporterade kan det finnas andra viktiga effektmått som utelämnats. Oftast gäller det effektmått för att bedöma risker som också bedöms under fotnot 8.
8. De vanligaste mått som används för dikotoma variabler är riskkvot ("risk ratio", RR), oddskvot ("odds ratio", OR), absolut riskreduktion/riskskillnad ("risk difference") och "number needed to treat" (NNT). För kontinuerliga variabler används vanligen absolut skillnad i medelvärde ("difference in means", "mean difference"). Alla måtten ska redovisas med lämpligt spridningsmått, företrädesvis 95 procents konfidensintervall.
9. Resultaten kan analyseras enligt "intention to treat" (ITT) och/eller per protokoll (PP). En ITT-analys innebär att alla personer som randomiserats följs upp inom sin behandlingsarm oavsett om de fått tilldelad behandling eller inte och är oftast den metod som bör användas. Om resultaten är beräknade på annat sätt än med ITT finns det risk för att behandlingseffekten blir överskattad. ITT-analysen kan kompletteras med en känslighetsanalys enligt "worst case scenario" där sämsta tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar bäst effekt och bästa tänkbara utfall tillskrivs saknade patienter i den grupp som uppvisar sämst effekt. Ibland är det önskvärt att även en PP-analys redovisas, vilket innebär att bara de som följt hela studieprotokollet ingår i analysen. Vid bortfall i studier där man använder kontinuerliga variabler eller skalor använder man ibland en beräkningsmetod där det senast uppmätta resultatet antas gälla även för senare tidpunkter då data saknas ("last observation carried forward", LOCF).
10. Vid utfallsregistrering i en behandlingsstudie kan observatörsvariationen vara en svaghet. Ett exempel är om flera observatörer ska utvärdera röntgenbilder eller cytologiska prov. Då ska observatörsöverensstämmelse mellan alla, eller ett större antal av observatörerna, vara rapporterat. Detta kan ske i form av kappa-överensstämmelse eller "intra-class correlation coefficient" (ICC), beroende på vilken skala som använts.
11. "Power"-beräkningar används för att beräkna studiers statistiska styrka, dvs för att räkna ut hur stor en studie bör vara för att med rimlig sannolikhet kunna påvisa en behandlingseffekt. Det är viktigt att författarna redovisar hur de kommit fram till vald studiestorlek och att beräkningen skett före studiestart. Annars kan det inte uteslutas att författarna successivt adderat deltagare till studien tills statistisk signifikans har uppnåtts.

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:	
Ingående studier: 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
Studiedesign - Intern validitet (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 nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2
Överensstämmelse (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 nedgradering¹</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:	
Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)	
<input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)	<input type="checkbox"/> -2
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	
Oprecisa data (Få händelser, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt) - kohort	
<input type="checkbox"/> Inga problem	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)	<input type="checkbox"/> ?
<input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)	<input type="checkbox"/> -1
Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:	



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

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

<p>Osäkert underlag (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 nedgradering¹)</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>Effektstorlek 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<0,5 eller >2) (öka ett steg)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg)</p> <p>Kommentera grundvalen för uppgradering</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> +1</p> <p><input type="checkbox"/> +2</p>
<p>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>Evidensstyrka</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>	