

BCAA- supplementering i samband med levercancerkirurgi

- En systematisk översiktsartikel

Mikael Semaan och Viktor Sjöling

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Fredrik Bertz
Examinator: Frode Slinde
2013-04-10

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: BCAA-supplementering i samband med levercancerkirurgi
Författare: Mikael Semaan och Viktor Sjöling
Handledare: Fredrik Bertz
Examinator: Frode Slinde
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2013-04-10

Bakgrund

Levercancer är den femte största cancerformen i världen och den tredje största att leda till död. Protein-energi-malnutrition är vanligt bland leversjuka och patientgruppen lider av förändringar i leverns metabolism av näringsämnen och andra substanser. Det finns ett underlag för att rekommendera BCAA-supplementering vid viss leversjukdom. Givet den kliniska bilden vid levercancerkirurgi är det möjligt att supplementering av BCAA kan ha en positiv effekt även här.

Syfte

Målet var att undersöka det vetenskapliga underlaget för effekten av supplementering med grenade aminosyror (BCAA) hos levercancerpatienter. Kan det förbättra deras återhämtning vad gäller nutritionsstatus och albuminnivåer, samt förändra durationen på sjukhusvistelsen, efter kirurgi?

Sökväg

Fem omfattande sökningar genomfördes på databaserna PubMed och Cochrane efter lämpligt studiematerial. Efter noggrann bearbetning av sökresultatet återstod fem relevanta artiklar.

Urvalskriterier

Studier med patienter som genomgått kirurgi för levercancer och fått BCAA-supplementering inkluderades. Dessa artiklar skulle vara skrivna på svenska eller engelska och vara av studiedesign RCT eller CCT. Artiklar skrivna på andra språk, av annan studiedesign, fel intervention eller som behandlar andra sjukdomar exkluderades.

Datainsamling och analys

De fem studierna som resultatet baserades på analyserades och bedömdes utifrån SBU:s granskningsmallar (*Granskningsmall för randomiserade studier* och *Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier*) och en evidensbedömning gjordes enligt GRADE-systemet.

Resultat

Studierna skiljde sig åt vad gäller intervention, tidsperiod och val av effektmått. Alla studier hade dock med albumin som effektmått och det var även här tydligast resultat sågs, då alla visade signifikant förbättrade albuminnivåer. Signifikanta skillnader kunde även uppmätas vid vissa mätillfällen i form av förbättrad nutritionsstatus, förkortad sjukhusvistelse, färre fall av postoperativa komplikationer och förbättrade blodvärden. Dock kunde ingen studie påvisa någon skillnad på canceråterfall eller överlevnad.

Slutsats

Supplementering av BCAA i samband med levercancerkirurgi leder till högre albuminvärden, både efter tre till sex månader och efter ett år. Även nutritionsstatus och tiden för sjukhusvistelse visar på fördelaktiga resultat i samband med BCAA-supplementering.

Abstract

Title: BCAA supplementation in patients undergoing resection for liver cancer
Author: Mikael Semaan and Viktor Sjöling
Supervisor: Fredrik Bertz
Examiner: Frode Slinde
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: April 10, 2013

Background

Liver cancer is the fifth most common cancer worldwide and the third largest to cause death. Protein-energy malnutrition is common in patients with liver disease and they often suffer from changes in the hepatic metabolism of nutrients and other substances. There is a basis for recommending BCAA supplementation in other certain liver diseases. Given the similar clinical picture of liver cancer surgery, it is possible that supplementation of BCAA can be beneficial for these patients as well.

Objective

The aim was to study the scientific basis for the effect of branched chain amino acid (BCAA) supplementation in liver cancer patients. Can it improve their recovery in terms of nutritional status and albumin levels, and does it change the duration of hospital stay, after surgery?

Search strategy

Five extensive searches were performed on PubMed and Cochrane after appropriate study material. After careful processing of the search results five relevant articles remained.

Selection criteria

Studies with patients who underwent surgery for liver cancer and were given BCAA supplementation were included. These articles had to be written in Swedish or English and be of the study design RCT or CCT. Articles written in other languages, with other study designs, with the wrong intervention or treating other diseases were excluded.

Data collection and analysis

The five studies that the results were based on were analysed and assessed against the audit templates developed by SBU (*Granskningsmall för randomiserade studier* and *Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier*) and evidence was assessed according to the GRADE system.

Main results

The studies differed in terms of intervention, duration and choice of endpoints. However, all studies had albumin as an endpoint and the clear results showed significant improvement in albumin levels. Significant differences were also seen at certain times in terms of improved nutritional status, shorter hospital stay, fewer cases of postoperative complications and improved blood values. However, no study showed any improvement on survival.

Conclusions

Supplementation of BCAA in patients undergoing resection for liver cancer leads to higher albumin levels, both after three to six months and after one year. Also nutritional status and time of hospitalization shows favorable results associated with BCAA supplementation.

Förkortningar och förklaringar

AAA	- Aromatiska aminosyror (aminosyror med biokemisk ringstruktur)
BCAA	- Branched chain amino acids (grenade aminosyror)
CCA	- Cholangiocarcinoma (form av levercancer)
CCT	- Controlled clinical trial
ESPEN	- The European society for clinical nutrition and metabolism
HBV	- Hepatitis B virus
HCV	- Hepatitis C virus
HCC	- Hepatocellular carcinoma (form av levercancer)
NASH	- Non-alcoholic steatohepatitis (icke-alkoholinducerad fettinlagring i levern)
PEM	- Protein-energy malnutrition (kallas även protein-calorie malnutrition)
QOL	- Quality of life
RCT	- Randomized controlled trial
RQ	- Respiratory quotient (mått för fördelning av energisubstratsanvändning)
SF-36	- Short-form 36 (frågeformulär för bedömning av QOL)
Aflatoxiner	- Gift bildat av mögelsvampar
Aminoleban EN	- BCAA-preparat med 5,5 gram BCAA per dosering (50 gram)
Anorexi	- Aptitlöshet
Apati	- Likgiltighet, känslolöshet, bristande engagemang
Asterixis	- Ofrivilliga darrningar i bland annat handen vid sträckt handled
Baseline	- Baslinjevärden precis före interventionens start
Child-Pugh classification	- Bedömer förväntad ett- och tvåårsöverlevnad främst vid cirros, grad A-C där A innebär bäst och C innebär sämst prognos
Encefalopati	- Hjärnsjukdom ofta associerad med allvarlig leversjukdom
Event-free survival	- När behandlingsmålet inte är överlevnad, utan att i stället förhindra eller fördröja specifikt förbestämda komplikationer
Fischer's molar ratio	- Mått för ration BCAA/AAA för att bedöma levermetabolismen
Glukoneogenes	- Nybildning av glukos som sker främst i levern
Hepatisk	- Leverrelaterad
Homeostas	- Jämviktstillstånd
Intention to treat	- Alla, även avhoppare, följs upp
Isokalorisk	- Samma energimängd
Isonitrogen	- Samma kväve-/proteinmängd
Livact	- BCAA-preparat med 4 gram BCAA per dosering (4,74 gram)
Perioperativ	- Före, under och efter operation
Powerberäkning	- Sannolikhet att korrekt kunna förkasta nollhypotesen
Somatopsykisk	- Fysiska åkommor som leder till psykiska symtom
Triceps skinfold	- Mätning av fettveck vid triceps för kroppsfettsuppskattning

Innehållsförteckning

Introduktion	7
<i>Bakgrund</i>	7
Levercancer, cirros och hepatit	7
Kirurgi och kroppens respons	7
Leverns metabolism	7
BCAA.....	8
Protein-energi-malnutrition.....	8
Betydelsen av god nutritionsstatus.....	8
BCAA-supplementering vid leversjukdom.....	9
<i>Problemformulering</i>	9
<i>Syfte</i>	9
<i>Frågeställning</i>	9
Metod	9
<i>Datainsamlingsmetod</i>	9
<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	11
<i>Databearbetning</i>	11
<i>Granskning av kvalitet och evidensstyrka</i>	11
Resultat	11
<i>No authors (The San-in group) (1997)</i>	12
Metod	12
Resultat.....	12
<i>Meng WC, et al. (1999)</i>	12
Metod	12
Resultat.....	13
<i>Togo S, et al. (2005)</i>	13
Metod	13
Resultat.....	14
<i>Okabayashi T, et al. (2008)</i>	14
Metod	14
Resultat.....	14
<i>Okabayashi T, et al. (2011)</i>	15
Metod	15
Resultat.....	15

<i>Studiekvalitetsbedömning</i>	18
<i>Evidensgradering</i>	18
Diskussion	19
<i>Metoddiskussion</i>	19
<i>Diskussion av resultat och evidensstyrka</i>	19
<i>Diskussion av studiernas metoder</i>	20
Blindning.....	20
Bortfall och följsamhet.....	20
Intervention	21
Biverkningar.....	21
BCAA i vanlig kost jämfört med supplement.....	21
Överförbarhet mellan HCC och annan levercancer	22
Överförbarhet mellan befolkningsgrupper	22
Bindningar och jäv	22
<i>Slutsats</i>	22
Referenser	23

Bilagor

Bilaga 1. Litteratursökning och exkluderingar

Bilaga 2. Granskningsmall för randomiserade studier

Bilaga 3. Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier

Bilaga 4. Sammanfattande Evidensformulär

Bilaga 5. Figurer som visar mätningar från de olika studierna

Introduktion

Bakgrund

Levercancer, cirros och hepatit

Levercancer är den femte största cancerformen i världen och står för cirka sex till åtta procent av cancerfallen hos män och kvinnor (1). Det är också den tredje största cancerformen sett till mortalitet (2). Sex olika grupper av epitelcellscancer kan i levern uppkomma, där den absolut vanligaste är hepatocellular carcinoma (HCC) (1, 3), följt av cholangiocarcinoma (CCA) (2). Icke-epitelcellscancer i levern är däremot mycket ovanligt (1).

Det finns fyra etiologiska orsaker som oftast ligger till grund för HCC. Dessa är Hepatit B-virus (HBV) och Hepatit C-virus (HCV), kronisk alkoholism, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) och matkontaminering av framför allt aflatoxiner (2). Kronisk HBV och HCV är båda viktiga orsaker till cirros och HCC (3-5) i stora delar av världen, med 400 miljoner och 200 miljoner kroniska bärare respektive (4). Dessa kroniska hepatitvirus står för cirka 80 procent av all HCC (3) och 75 till 80 procent av all primär levercancer (6). Inom många populationer, till exempel här i västvärlden där incidensen av kronisk hepatit är relativt låg, lider upp till 90 procent av patienter med HCC av samtidig cirros (2, 3, 6).

Kirurgi och kroppens respons

Leverkirurgi vid levercancer kan vara en kurativ behandling som med senare tidens utveckling inom kirurgisk teknik och perioperativ behandling anses vara ett relativt säkert ingrepp (7, 8). Dock är postoperativ morbiditet på grund av sänkt leverfunktion, som beror på minskad funktionell levermassa efter kirurgi samt samtidig underliggande cirros, en signifikant risk i samband med leverkirurgi (8).

Kirurgi innebär alltid ett stresspåslag för kroppen med förändringar som hormonella omfördelningar, ökad katabolism och det bildas cytokiner lokalt som ett svar på den skadade vävnaden. Exempelvis får man förhöjt blodglukos samt ökad nerbrytning av fett och protein i kroppen på grund av förhöjda koncentrationer av stresshormoner, så som kortisol. Detta är en överlevnadsmekanism hos kroppen som bland annat leder till mobilisering av energisubstrat från kroppens olika energireserver. Det är även ett sätt att skapa homeostas i olika fysiologiska system genom att exempelvis spara på elektrolyter och vätska (9, 10).

Leverns metabolism

Levern har en väldigt central roll i metaboliseringen av protein, kolhydrater och fett, samt för inlagring av vissa vitaminer, mineraler och kolhydrater (10). I aminosyraregleringen och proteinmetabolismen är leverns fyra huvudfunktioner plasmaproteinsyntes, aminosyraomvandling, aminosyradeaminering samt ureasyntes (11). En annan viktig funktion levern har är att metabolisera hormoner, alkohol, droger och andra toxiska substanser som transporterats i blodbanan (10, 12).

Vid leversjukdom sker stora förändringar och omfördelningar i metabolismen. Extra karakteristiskt är förändringar i aminosyrametabolismen som leder till en sänkt nivå av cirkulerande grenade aminosyror (BCAA) och en förhöjd nivå av aromatiska aminosyror (AAA) (11).

BCAA

Leucin, Isoleucin och Valin är tre aminosyror som alla har liknande biokemiska strukturer med förgreningar, vilket har givit dem gruppsnamnet grenade aminosyror. De är alla essentiella aminosyror för människan, då de inte kan syntetiseras i kroppen. Därmed måste de tillföras via kosten (13, 14).

De grenade aminosyrorna tros spela en central roll i kroppens kvävebalans då de förser de viktiga kvävetransportörerna Glutamin och Alanin med kväve. I musklerna och i det centrala nervsystemet har de även uppgiften att vara kvävedonatorer för Glutamat. En annan intressant aspekt med BCAA är att det finns enzymer som bryter ner dessa aminosyror i flera av kroppens vävnader, till skillnad från övriga essentiella aminosyror som uteslutande bryts ner i levern. Ungefär hälften av skelettmuskulaturens aminosyraupptag består av grenade aminosyror och där har de även som funktion att upprätthålla en form av kvävereserv (15).

BCAA, och framför allt Leucin, verkar aktivera muskelproteinsyntesen både via en insulinberoende och insulinstimulerande mekanism, men även via en insulinberoende mekanism (16).

Protein-energi-malnutrition

PEM är ett vanligt förekommande tillstånd bland kroniskt leversjuka patienter och en av de mest centrala komplikationerna. Detta är troligtvis ett multifaktoriellt tillstånd, som kan bero på bland annat: För lågt proteinintag, malabsorption, ökat nutritionellt behov, illamående, läkemedelspåverkan samt metabola förändringar (11, 17).

En viktig indikator på förändrad metabolism av näringsämnen är den respiratoriska kvoten (RQ). Denna är ofta lägre hos kroniskt leversjuka, vilket tyder på en ökad användning av fett och protein som energisubstrat. Detta har visat sig bero på ökad fettoxidation och minskad glukosoxidation (11). Glykogeninlagringskapaciteten är nämligen kraftigt sänkt på grund av vävnadsskadan på levern, vilket minskar tillgången på glukos. Detta resulterar även i nedbrytning av skelettmuskulatur för att bilda glukos av aminosyror genom glukoneogenes (18). Leversjuka hamnar därför också snabbare i ett katabolt tillstånd vid fasta, exempelvis under natten (19).

Betydelsen av god nutritionstatus

Malnutrition är kopplat till många negativa aspekter, både på en fysisk och på en psykisk nivå. Fysiska effekter är bland annat sänkt immunförsvar, försämrad sårhäkning, ökad risk för trycksår, infektioner och andra komplikationer, minskat nutritionellt upptag i tarmen, försämrad värmereglering, förluster av muskel- och fettvävnad, förlängd sjukhusvistelse, försämrad organfunktion samt ökad dödlighet. Somatopsykiska negativa effekter är bland annat depression, utmattning, apati och anorexi. Dessa i sin tur leder till försämrad och fördröjd återhämtning (20).

Sedan det år 1936 påvisades ett samband mellan preoperativ viktförlust och ökad dödlighet, har tillämpningen av nutritionellt stöd blivit allt bättre i samband med kirurgi (21).

Nutritionstatus har visat sig vara en viktig faktor vid cirros, både vad gäller risk för komplikationer i samband med sjukdom, men även när man ser till överlevnad (17, 22, 23). I en studie gjord på patienter som väntade på levertransplantation, var det dubbelt så vanligt med återkommande ascites och dödligheten var också den dubbelt så hög hos malnutrierade patienter. Malnutrition leder även till ökad postoperativ mortalitet. Många med dålig nutritionstatus är inte heller i skick för operation eller transplantation (17).

BCAA-supplementering vid leversjukdom

Supplementering av BCAA har visat ha en positiv effekt på bland annat event-free survival, albuminnivåer, livskvalitet och sjukhusvistelse hos cirrospatienter (22, 24, 25). Detta är även diskuterat i ESPEN guidelines för enteral nutrition vid leversjukdom, där supplementering med BCAA verkar ha en positiv effekt i samband med olika behandlingar av leversjuka. Bland annat rekommenderas BCAA-supplementering vid encefalopati som en grad A-rekommendation på en skala A-C, där A är högst. De skriver även att tillskott av BCAA förbättrar kliniska utfall, samt att det bör övervägas i väntan på levertransplantation hos barn. Båda dessa med en grad B-rekommendation (23).

Problemformulering

Det finns ett underlag för att rekommendera BCAA-supplementering vid viss leversjukdom. Givet den kliniska bilden vid kirurgi vid levercancer är det möjligt att detta även här kan ha en positiv effekt. Dock saknas ett samlat underlag baserat på tillgänglig data som kan ligga till grund för riktlinjer vad gäller BCAA-supplementering i samband med levercancerkirurgi. Detta område bör därför undersökas med tanke på de starka sambanden mellan BCAA, leversjukdom, kirurgi och malnutrition.

Syfte

Att undersöka det vetenskapliga underlaget för om supplementering av grenade aminosyror (BCAA) hos levercancerpatienter kan förbättra deras återhämtning vad gäller nutritionsstatus och albuminnivåer, samt om det förändrar durationen på sjukhusvistelsen, efter kirurgi.

Frågeställning

Har supplementering av grenade aminosyror (BCAA) någon effekt på nutritionsstatus, sjukhusvistelse och albuminnivåer hos patienter med levercancer, efter kirurgi?

Metod

Datainsamlingsmetod

För denna systematiska litteratursökning användes databaserna PubMed och Cochrane. Totalt genomfördes fem grundliga sökningar på dessa databaser. Den engelska söktermen AND användes för att göra sökningarna så specifika som möjligt. Samtidigt användes även söktermen OR, som i stället gjorde sökningarna så breda som möjligt inom det specifika området och därav bedömdes sökningarna tillräckliga i antal för att täcka det utforskade området. Sökorden som användes var "BCAA", "branched chain amino acids", "cancer", "carcinoma", "tumor", "neoplasms", "oncology", "hepatocellular carcinoma", "liver cancer" samt "surgery". Hur dessa kombinerades visas i Tabell 1.

Tabell 1. Litteratursökning

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda abstracts (dubletter)	Utvalda studier
1	Cochrane	2013-02-07	(BCAA OR "branched chain amino acids") AND (cancer OR carcinoma)	-Cochrane Reviews - All	1	0	
2	PubMed	2013-03-04	(BCAA OR "branched chain amino acids") AND (cancer OR carcinoma)	-RCT -CCT -Humans -Svenska -Engelska	33	19	-Okabayashi T, et al. 2011 -Okabayashi T, et al. 2008 -Togo S, et al. 2005 -Meng WC, et al. 1999 -No authors (The San-in group) 1997
3	Cochrane	2013-03-05	(BCAA OR "branched chain amino acids") AND (cancer OR carcinoma)	-Trials	40	4 (16)	
4	PubMed	2013-03-05	(BCAA OR "branched chain amino acids") AND (tumor OR neoplasms OR oncology)	-RCT -CCT -Humans -Svenska -Engelska	35	1 (18)	
5	PubMed	2013-03-05	(BCAA OR "branched chain amino acids") AND ("liver cancer" OR "hepatocellular carcinoma") AND surgery	-RCT -CCT -Humans -Svenska -Engelska	12	0 (9)	
Totalt antal studier						24	5
För att se en mer detaljerad tabell över vilka abstracts som valts ut samt orsak till varför studier valts bort, se Bilaga 1. Litteratursökning och exkluderingar							

Inklusions- och exklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier (RCT) samt kontrollerade kliniska studier (CCT) på svenska och engelska gjorda på människor inkluderades i granskningen. Studier gjorda på andra språk än tidigare nämnda och studier på djur filtrerades bort i den avancerade sökfunktionen om möjligt. Alternativt sorterades de bort succesivt efter närmare genomgång av utvalda abstracts.

Studier gjorda på patienter som fick BCAA-supplementeringen i samband med kirurgi som behandling för sin levercancer inkluderades. De studier där patienter behandlades med strålning eller cytostatika i stället för kirurgi exkluderades. Även studier gjorda på patienter med andra cancerformer än levercancer, studier där interventionen inte stämde överrens med frågeställningen, studier med oönskade effektmått samt studier inom fel ämnesområden valdes bort.

Databearbetning

Under sökningarna lästes samtliga titlar igenom och sparades eller kasserades beroende på bedömd relevans. Denna bedömning gick till på så sätt att titlar med tydlig relation till önskat ämne, samt titlar med otydlig information om intervention och område sparades. Syftet med att även spara de otydliga var att inte missa någon relevant studie på grund av otydlig titel. De studier som direkt valdes bort vid söktillfällena var de studier som hade en titel som tydligt innefattade något eller några av våra exklusionskriterier eller berörde helt andra områden.

Efter avklarade sökningar påbörjades genomgången av samtliga 24 utvalda abstracts i syfte att sortera bort ytterligare studier av låg relevans. Även här utgick bedömningen från våra inklusions- och exklusionskriterier. Detta resulterade i fem studier som ansågs vara av hög relevans för frågeställningen och som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel.

Granskning av kvalitet och evidensstyrka

För att bedöma kvaliteten på de fem artiklar som valdes att gå vidare med, användes granskningsmallar utformade av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). *Granskningsmall för randomiserade studier* (se Bilaga 2) användes för RCT:er och *Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier* (se Bilaga 3) användes för CCT:er. För att bedöma de enskilda effektmåtternas evidens användes Göteborgs Universitets mall *Sammanfattande Evidensformulär* (se Bilaga 4).

Resultat

Resultatdelen för denna systematiska översiktsartikel har beskrivit de fem studierna och deras utfall. Dessa sammanfattades i tabellform, se Tabell 2 och Tabell 3. Utfallen delades in i två mätperioder, tre till sex respektive tolv månader. Därefter evidensgraderades effektmåtten separat för de båda perioderna, se Tabell 5 och Tabell 6.

No authors (The San-in group) (1997)

Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial

Metod

Två till tre veckor efter möjlig kurativ resektion av primär HCC randomiserades 150 patienter in i två grupper, mellan november 1988 och mars 1991. En interventionsgrupp och en kontrollgrupp med 75 patienter vardera. Efter exkluderingar vid baseline återstod 67 patienter i interventionsgruppen och 65 patienter i kontrollgruppen.

Studien ämnade undersöka om supplementering av BCAA under en längre tid skulle kunna ha effekt på kliniska utfall, biokemiska mätvärden, canceråterfall och överlevnad. Interventionen innebar en oral supplementering av 50 gram Aminoleban EN två gånger per dag under minst ett års tid. Kontrollgruppen åt sin normala kost.

Resultat

Båda grupperna var lika avseende baslinjevärden.

Av patienterna som fick behandlingen var det sju personer som fick någon form av biverkningar av Aminoleban EN, och tre av dessa var tvungna att avbryta. Efter ett år visades signifikanta skillnader i form av minskad asterixis samt förhöjd prestation hos interventionsgruppen. Vid tremånaderskontrollen uppmättes signifikanta skillnader där interventionsgruppen hade färre fall av ascites och ödem. Även här var prestationen signifikant förhöjd. En trend kunde också ses i form av ett förhöjt antal röda blodkroppar samt blodplättar hos den behandlade gruppen, med signifikanta skillnader vid vissa mättillfällen. Högre Fischer's molar ratios kunde ses i interventionsgruppen genom hela studien och de hade förhöjda värden av de grenade aminosyrorna generellt, framför allt under första halvåret. Interventionsgruppen hade signifikant högre kroppsvikt under hela studieperioden. Ingen skillnad kunde dock upptäckas i antal canceråterfall eller överlevnad.

I en stratifierad analys delades deltagarna in efter Child-Pugh grad, med grad A i ena gruppen och grad B och C i andra gruppen. En signifikant förhöjning påvisades under vissa mättillfällen, där interventionsgruppen med Child-Pugh grad B och C hade högre albuminvärde samt fler röda blodkroppar än kontrollgruppen. De behandlade med Child-Pugh grad A hade fler blodplättar än sina kontroller vid vissa mättillfällen.

Oral supplementering med BCAA över en längre tid, efter kurativ leverresektion för HCC, visade sig vara fördelaktigt vad gäller kroppsvikt, prestationsförmåga och neurologisk funktion. Även vad gäller röda blodkroppar, blodplättar, serumalbumin och Fischer's molar ratio uppmättes ökade positiva värden (26).

Meng WC, et al. (1999)

Prospective randomized control study on the effect of branched-chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma

Metod

Patienter som mellan oktober 1994 och september 1996 genomgick leverresektion i kurativt syfte för HCC, bedömdes före operation som potentiella studiedeltagare. De hade alla samtidig cirros. Femtio patienter som gick med på att delta i studien blev randomiserade enligt en datorgenererad lista via ett blindat system i form av slutna kuvert. Även kirurgen

som behandlade dem postoperativt var blindad för randomiseringen. Randomiseringen genomfördes samma dag som återupptagandet av normal kost. De var 21 patienter i interventionsgruppen och 23 patienter i kontrollgruppen efter exkluderingen vid baseline.

Syftet med studien var att undersöka om supplementering av Aminoleban EN kan förbättra kliniska utfall, biokemiska mätvärden, neuropsykiatriska symtom, antropometriska mått, sjuklighet, dödlighet samt canceråterfall, efter leverkirurgi för HCC komplicerad med cirros. Interventionsgruppen fick 50 gram Aminoleban EN tre gånger per dag och samtidigt en noga uträknad kost för att täcka behovet. Kontrollgruppen åt en isokalorisk och isonitrogen vanlig kost. Interventionen pågick under 12 veckor, och alla i båda grupperna fick träffa dietist, som med hjälp av matdagböcker kunde försäkra att intaget var lika mellan båda grupperna vad gäller energi- och proteinmängd.

Resultat

Båda grupperna var lika avseende baslinjevärden.

Två patienter i interventionsgruppen klagade på smaken och två patienter hade tillfälliga mag-tarmproblem, men ingen behövde avbryta behandlingen på grund av detta. Inga signifikanta skillnader påvisades på antropometriska mått eller neuropsykiatriska symtom någon gång under uppföljningstiden på ett år. Inte heller på kliniska utfall eller andra symtom, så som ödem, ascites, illamående eller encefalopati, kunde man se någon skillnad. Däremot på biokemiska mätvärden framgick en signifikant skillnad i resultatet. Albumin, hemoglobin, bilirubin och natrium låg alla bättre i värde hos interventionsgruppen. Sjukhusvistelsen var signifikant kortare i den behandlade gruppen, med en medianvistelse på 10 dagar, till skillnad från kontrollgruppens 16,5 dagar. Ingen skillnad kunde ses vad gäller sjuklighet, överlevnad eller canceråterfall.

Tillskott av Aminoleban EN under 12 veckor visade alltså positiva utfall för patienter som genomgått kurativ resektion för HCC. Interventionen hjälpte till att hålla hemoglobin- och natriumvärdena uppe samt förbättrade leverns funktion, vilket kunde ses på högre värden av albumin och minskade värden av bilirubin. Även sjukhusvistelsen förkortades signifikant (27).

Togo S, et al. (2005)

Usefulness of granular BCAA after hepatectomy for liver cancer complicated with liver cirrhosis

Metod

Mellan januari 1999 och maj 2002 valdes 43 patienter ut som hade genomgått möjlig kurativ hepatisk resektion för primär HCC med samtidig allvarlig cirros, samt låga albuminvärden två till tre veckor efter operation. Deltagarna randomiserades till en utav två grupper genom en datorgenererad lista via ett blindat system i form av slutna kuvert. I BCAA-gruppen hamnade 21 patienter och i kontrollgruppen 22 patienter. Två exkluderades från varje grupp vid baseline på grund av canceråterfall, vilket resulterade i deltagarantalet 19 respektive 20.

Studien undersökte möjligheten att bevara en fördelaktig nutritionsstatus genom BCAA-administrering. BCAA-innehållande produkten Livact intogs tre gånger per dag i ett års tid utöver den vanliga kosten i interventionsgruppen. Kontrollgruppen åt sin vanliga kost.

Resultat

Båda grupperna var lika avseende baslinjevärden.

Ingen skillnad sågs i oralt intag mellan grupperna. Status av ascites och ödem tenderade att förbättras tidigare i BCAA-gruppen, men inga signifikanta skillnader kunde påvisas. Antropometriska mått och neuropsykiatriska symtom visade sig lika för båda grupperna. Vid mätningarna kunde ingen skillnad ses vad gäller leverfunktion, hemoglobinkoncentration eller antal röda blodkroppar. Det som däremot skiljde sig signifikant var att interventionsgruppens albuminvärden återgick till preoperativa nivåer efter sex månader, något som tog kontrollgruppen nio månader. Ett liknande samband sågs mellan grupperna vad gäller totalt kroppsprotein, men detta var inte signifikant.

Supplementering av BCAA-rika Livact under ett år var gynnsamt för patienter med tidigare HCC som genomgått kurativ resektion. Det resulterade i snabbare återhämtning av albuminnivåer, samt en möjlig positiv effekt på nutritionsstatus (28).

Okabayashi T, et al. (2008)

Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma

Metod

Totalt valdes 112 patienter ut under perioden januari 2000 till mars 2007. Dessa hade alla genomgått kirurgisk leverresektion för HCC. Studien var inte randomiserad. Alla 34 patienter som opererades före år 2005 hamnade per automatik i kontrollgruppen, då avdelningen inte använde Aminoleban EN innan detta. Efter år 2005 opererades 78 patienter, varav 40 fick oral administration av Aminoleban EN och 38 i efterhand adderades till kontrollgruppen. Totalt blev det då 40 patienter i interventionsgruppen och 72 patienter i kontrollgruppen.

Syftet med studien var att bedöma ifall en perioperativ administration av BCAA-berikat tillskott kunde påvisa fördelar på det kliniska utfallet efter leverresektion för HCC. Interventionsgruppen fick två gånger per dag inta 50 gram Aminoleban EN och administreringen av produkten påbörjades två veckor inför operationen. Kontrollgruppen fick inget kosttillskott. Ingen tidsangivelse för interventionens duration angavs.

Resultat

Båda grupperna var lika avseende baslinjevärden.

Postoperativa komplikationer så som infektioner, gallsyraläckage och ascites var generellt sett lägre hos interventionsgruppen, där 17,5 procent led av detta. I kontrollgruppen led 44,4 procent av postoperativa komplikationer. Även tiden för sjukhusvistelsen var signifikant lägre i interventionsgruppen. Markörerna serumalbumin, totalkolesterol och kolinesteras sjönk direkt efter operation hos båda grupperna, dock signifikant mer hos kontrollgruppen. Dessa återhämtades även snabbare i interventionsgruppen till preoperativa nivåer efter fyra månader. Även sex och åtta månader efter operation låg totalkolesterol och kolinesteras högre i interventionsgruppen respektive. Ingen signifikant skillnad kunde ses vad gäller överlevnad.

Sammanfattningsvis visades preoperativt tillskott av Aminoleban EN, vid kurativ leverkirurgi för HCC, vara fördelaktigt vad gäller postoperativ sjuklighet samt att det kortade ner sjukhusvistelsen. Inga negativa effekter på överlevnad eller återkommande tumörer kunde heller uppmätas (8).

Okabayashi T, et al. (2011)

Oral supplementation with carbohydrate- and branched-chain amino acid-enriched nutrients improves postoperative quality of life in patients undergoing hepatic resection

Metod

Etthundra patienter, som var inbokade för leverresektion som behandling för HCC eller adenocarcinom mellan april 2007 och oktober 2008, erbjöds medverka i studien. Av dessa gick 96 personer med på att delta. Dessa randomiserades till antingen en interventionsgrupp eller en kontrollgrupp, där 48 patienter hamnade i respektive grupp. Tjugo patienter kunde inte följas upp på grund av canceråterfall eller annan behandling.

Målet med studien var att bedöma ifall oral supplementering av BCAA kunde ha någon effekt på självuppskattad livskvalitet och hälsa hos patienter som genomgått leverresektion. Två gånger per dag fick interventionsgruppen 50 gram Aminoleban EN att inta oralt. Interventionen sattes in två veckor inför operation och pågick i minst sex månader därefter. Patienterna i denna grupp fick även träffa dietist för att lära sig anpassa övriga mål under dagen genom att minska intaget med motsvarande energi- och proteinmängd som fanns i Aminoleban EN. På så vis blev intaget mellan grupperna isokaloriskt. Kontrollgruppen åt en vanlig kost, utan någon form av administrerat kosttillskott.

Resultat

Båda grupperna var lika avseende baslinjevärden.

Albuminvärden, totalkolesterol och kolinesteras låg alla på signifikant högre nivå än vid baseline hos interventionsgruppen vid mätningen efter ett år. För albumin kunde skillnaden uppmätas redan efter åtta månader och för totalkolesterol efter tio månader. Hos kontrollgruppen kunde dock inte detta samband ses ens när över ett år hade passerat. Värdena hade även ökat signifikant när jämförelsen gjordes grupperna emellan. När quality of life (QOL) studerades sex månader postoperativt, via short-form 36 (SF-36), visade det sig att interventionsgruppen hade uppnått minst sin preoperativa självskattade hälsa vad gäller generell uppfattning av hälsa, vitalitet, social funktion och psykisk hälsa. Noterbart var även att interventionsgruppens alla uppskattade värden enligt SF-36 visade på ett stadigt stigande QOL två månader och upp till ett år efter operation jämfört med baseline. Samtidigt kunde inte någon skillnad ses postoperativt hos kontrollgruppen.

En trend tydde på ökad kroppsvikt hos interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen, samtidigt som överarmsomkretsen grupperna emellan var signifikant större hos de som fått BCAA-interventionen. Överarmsomkretsen visade sig även större vid jämförelse med baslinjevärdena för interventionsgruppen. Dock var det ingen skillnad i tjocklek på triceps skinfold för någon grupp jämfört med baslinjevärdena, vilket ansågs intressant. Trettio dagar efter operation kunde ingen skillnad i överlevnad ses, då ingen hade dött. Alla patienter följdes upp fram till augusti 2009 och inte heller här kunde någon skillnad påvisas.

I konklusion kunde förbättrad återhämtning av nutritionsstatus och biokemiska mätvärden uppmätas vid perioperativ supplementering av BCAA, samt en förbättring av patienternas långsiktiga postoperativa QOL (7).

Tabell 2. Resultatsammanfattning av mätning vid 3-6 månader

Författare, år, land	Studie design	Studie population †	Intervention	Sjukhus vistelse	Albuminvärde 1	Nutritionstatus 1	Studiekvalitet
No authors (The San-in group), 1997, Japan	RCT	n= 132 män: 109 kvinnor: 23 Genomgått resektion av primär HCC	I: 2 x 50 g Aminoleban EN / dag > 12 månader postoperativt K: Ingen supplementering		I: * K: * P< 0,05 (Child-Pugh grad B och C)	Kroppsvikt: I: * K: * P< 0,001	Medelhög-Hög
Meng WC, et al. 1999, Hong Kong	RCT	n= 44 män: 37 kvinnor: 7 Leverresektion för HCC med underliggande cirros	I: 3 x 50 g Aminoleban EN / dag 12 veckor postoperativt K: Ingen supplementering	I: md 10 d (vv 7-35 d) K: md 16,5 d (vv 9-48 d) P= 0,022	I: * K: * P< 0,05	Kroppsvikt, Triceps skinfold, Överarmsomkrets: I: * K: * i.s	Medelhög-Hög
Togo S, et al. 2005, Japan	RCT	n= 43 män: 34 kvinnor: 9 Genomgått resektion för primär HCC med samtidig cirros, samt låga albuminvärden	I: 3 x 4,74 g Livact / dag 12 månader postoperativt K: Ingen supplementering		I: * K: * P< 0,05	Kroppsvikt: I: * K: * i.s	Medelhög-Hög
Okabayashi T, et al. 2008, Japan	CCT	n= 112 män: 84 kvinnor: 28 Genomgått leverresektion för HCC	I: 2 x 50 g Aminoleban EN / dag 2 veckor preoperativt samt postoperativt utan tidsangivelse K: Ingen supplementering	I: * K: * P< 0,05	I: * K: * P< 0,05		Medelhög-Hög
Okabayashi T, et al. 2011, Japan	RCT	n= 76†† män: 53 kvinnor: 22 Genomgått leverresektion för HCC eller adenocarcinom	I: 2 x 50 g Aminoleban EN / dag 2 veckor preoperativt samt > 6 månader postoperativt K: Ingen supplementering		I: * K: * i.s**	Kroppsvikt, Triceps skinfold: I: * K: * i.s Överarmsomkrets: I: * K: * P< 0,05	Hög-Medelhög
n: antal studiedeltagare		† Enligt tabeller för baseline		md: median		* Värden anges ej	
I: interventionsgrupp		†† Redovisade värden av könsfördelning		d: dagar		** Skillnad jämfört med gruppens egna baslinjevärden	
K: kontrollgrupp		stämmer inte överrens med summan i studien		vv: variationsvidd		1 Se Bilaga 5 för figurer som visar mätningar	
i.s: ingen signifikant skillnad							

Tabell 3. Resultatsammanfattning av mätning vid 12 månader

Författare, år, land	Studiedesign	Studiepopulation †	Intervention	Sjukhusvistelse	Albuminvärde 1	Nutritionstatus 1	Studiekvalitet
No authors (The San-in group), 1997, Japan	RCT	n= 132 män: 109 kvinnor: 23 Genomgått resektion av primär HCC	I: 2 x 50 g Aminoleban EN / dag > 12 månader postoperativt K: Ingen supplementering		I: 40,0 (s 4,6) g/L K: 40,6 (s 4,6) g/L i.s	Kroppsvikt: I: * K: * P< 0,01	Medelhög-Hög
Meng WC, et al. 1999, Hong Kong	RCT	n= 44 män: 37 kvinnor: 7 Leverresektion för HCC med underliggande cirros	I: 3 x 50 g Aminoleban EN / dag 12 veckor postoperativt K: Ingen supplementering	I: md 10 d (vv 7-35 d) K: md 16,5 d (vv 9-48 d) P= 0,022	I: * K: * i.s	Kroppsvikt, Triceps skinfold, Överarmsomkrets: I: * K: * i.s	Medelhög-Hög
Togo S, et al. 2005, Japan	RCT	n= 43 män: 34 kvinnor: 9 Genomgått resektion för primär HCC med samtidig cirros, samt låga albuminvärden	I: 3 x 4,74 g Livact / dag 12 månader postoperativt K: Ingen supplementering		I: * K: * i.s	Kroppsvikt: I: * K: * i.s	Medelhög-Hög
Okabayashi T, et al. 2008, Japan	CCT	n= 112 män: 84 kvinnor: 28 Genomgått leverresektion för HCC	I: 2 x 50 g Aminoleban EN / dag 2 veckor preoperativt samt postoperativt utan tidsangivelse K: Ingen supplementering	I: * K: * P< 0,05	I: * K: * i.s		Medelhög-Hög
Okabayashi T, et al. 2011, Japan	RCT	n= 76†† män: 53 kvinnor: 22 Genomgått leverresektion för HCC eller adenocarcinom	I: 2 x 50 g Aminoleban EN / dag 2 veckor preoperativt samt > 6 månader postoperativt K: Ingen supplementering		I: * K: * P< 0,05**	Kroppsvikt, Triceps skinfold: I: * K: * i.s Överarmsomkrets: I: * K: * P< 0,05	Hög-Medelhög
n: antal studiedeltagare		† Enligt tabeller för baseline		md: median		* Värden anges ej	
I: interventionsgrupp		†† Redovisade värden av könsfördelning		d: dagar		** Skillnad jämfört med gruppens egna baslinjevärden	
K: kontrollgrupp		stämmer inte överrens med summan i studien		vv: variationsvidd		1 Se Bilaga 5 för figurer som visar mätningar	
i.s: ingen signifikant skillnad				s: standardavvikelse			

Studiekvalitetsbedömning

Samtliga studier saknade intention to treat, hade oblidade deltagare och saknade powerberäkning. Ingen av studierna hade heller redovisat hur följsamheten såg ut under interventionstiden. Generellt sett var studierna tunt beskrivna. För sammanfattande beskrivning av kvalitetsbedömningen, se Tabell 4.

Tabell 4. Studiekvalitet

Författare, år, land	Studiekvalitet	Kommentar
No authors (The San-in group), 1997, Japan	Medelhög-Hög	Studien bedömdes ha Medelhög-Hög kvalitet då redovisning av randomiseringssystem saknades, deltagarna var inte blindade och mätmetod för följsamhet redovisas inte.
Meng WC, et al. 1999, Hong Kong	Medelhög-Hög	Patienterna var inte blindade och ingen redovisning om bortfall fanns med i beskrivningen. Därför bedömdes studien ha Medelhög-Hög kvalitet.
Togo S, et al. 2005, Japan	Medelhög-Hög	En Medelhög-Hög kvalitet tilldelades studien då det fanns brister i form av icke blindade deltagare samt utebliven redovisning av mätningmetod för följsamhet.
Okabayashi T, et al. 2008, Japan	Medelhög-Hög	För att vara en CCT bedömdes studien ha en Medelhög-Hög kvalitet då rekryteringen av deltagare var inkonsekvent, de var inte blindade och redovisningen av följsamhet och mätmetod för följsamheten saknades.
Okabayashi T, et al. 2011, Japan	Hög-Medelhög	Studiekvaliteten skattades vara Hög-Medelhög då en av de få sakerna som saknades var hur randomisering gick till samt att patienterna inte var blindade.

Evidensgradering

Tabell 5. Evidensstyrka för effektmått vid 3-6 månader

Effektmått	Sjukhusvistelse	Albuminvärde	Nutritionstatus
Antal studier	2	5	4
Studiedesign - Intern validitet	Allvarliga begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar
Överensstämmelse	Inga problem	Inga problem	Viss heterogenitet
Studiepopulation - Extern validitet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Osäkert underlag	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka:	Låg (++)	Hög (++++)	Måttlig (+++)
Baserat på Göteborgs Universitets mall <i>Sammanfattande Evidensformulär</i> (se Bilaga 4)			

Tabell 6. Evidensstyrka för effektmått vid 12 månader

Effektmått	Sjukhusvistelse	Albuminvärde	Nutritionstatus
Antal studier	2	5	4
Studiedesign - Intern validitet	Allvarliga begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar
Överensstämmelse	Inga problem	Viss heterogenitet	Viss heterogenitet
Studiepopulation - Extern validitet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Osäkert underlag	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka:	Låg (++)	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)
Baserat på Göteborgs Universitets mall <i>Sammanfattande Evidensformulär</i> (se Bilaga 4)			

Diskussion

Supplementering av BCAA i samband med levercancerkirurgi leder till högre albuminvärden. Även nutritionsstatus och tiden för sjukhusvistelse visar på fördelaktiga resultat i samband med BCAA-supplementering. Vissa studier har även visat på färre fall av komplikationer som ascites, ödem och infektion, samt förbättrad prestationsförmåga och blodvärden. En studie har även tydligt visat en högre postoperativ livskvalitet hos interventionsgruppen, något som troligtvis också kan föreligga i övriga studier.

Metoddiskussion

Eventuella svagheter som kan finnas i metoden för framtagandet av detta vetenskapliga underlag ligger bland annat i exkludering av andra språk än svenska och engelska. Detta kan tänkas leda till ett bortfall av välgjorda och relevanta studier redovisade på andra språk. Att CCT:er inkluderats kan även ses som en svaghet då dessa generellt bedöms vara av lägre kvalitet än RCT:er på grund av att deltagarna inte randomiserats till respektive grupper. Det går dock att väga upp detta delvis om studien är mycket väl genomförd och artikeln bra skriven. Bedömningen var på förhand att det vetenskapliga underlaget av RCT:er för den givna frågeställningen skulle vara relativt tunt. Därav inkluderades CCT:er trots studieformens brister.

En annan svaghet kan ligga i den subjektiva bedömningen som görs av underlagets studiekvalitet och evidensstyrkan för resultaten. Detta har dock parerats i möjligaste mån genom att använda de redan utformade granskningsmallarna och genom en så objektiv bedömning som möjligt.

Tre till sex samt tolv månader valdes som tillfällen att analysera effekten av interventionen. Detta då studierna hade många olika mättillfällen under uppföljningen och för att kunna se skillnad av interventionens effekt på kort respektive lång sikt. Förövrigt bedöms metoden för genomförandet av denna systematiska översiktsartikel som noga övertänkt.

Diskussion av resultat och evidensstyrka

Fem studier ligger till grund för det vetenskapliga underlaget till denna systematiska översiktsartikel. Samtliga använde sig av BCAA-supplementering för interventionsgruppen och jämförde detta mot en kontrollgrupp, som inte fick någon form av kosttillskott. Alla utom en studie använde produkten Aminoleban EN i interventionen. Livact användes i den femte studien.

Inga av studierna visade på någon form av negativt samband av BCAA-supplementering i samband med levercancerkirurgi. Däremot visades signifikanta förbättringar av albuminvärdena hos interventionsgruppen i alla studier under något eller flera mättillfällen, och även en trend till förbättring vid andra tillfällen då skillnaden inte beräknades signifikant. Detta tyder på en snabbare återhämtning eller högre värden postoperativt i denna grupp. Det allra starkaste sambandet efter sammanställning av studieresultaten visades på albuminvärdena efter tre till sex månader. Resultatet bedöms därför vara av hög evidens (++++) för en positiv effekt på albuminvärdena efter tre till sex månader av BCAA-supplementering. Albumin kan dels vara en markör för malnutrition, men bör inte användas som enda värde för detta tillstånd, då lågt albuminvärde även kan bero på en inflammation i kroppen. Det används även som standardtest för leverfunktion (29).

Båda studierna som har redovisat för effektmåttet sjukhusvistelse hade signifikant kortare uppehålle i interventionsgruppen. Dock drogs evidensstyrkan ner på grund av det bristande underlaget i och med att den ena studien var en CCT och att resultatet endast baserades på två studier. Evidensstyrkan bedöms därför som låg (++) , trots de signifikanta resultaten.

Vad gäller nutritionsstatus visade två av fyra studier tydligt på signifikant förbättrade nutritionsvärden hos interventionsgruppen. De två andra studierna visade ingen skillnad mellan grupperna. Det bedöms finnas måttlig evidens (+++) för att BCAA-supplementering har en positiv effekt på nutritionsstatus efter levercancerkirurgi.

En sammanvägning av studier med så många och varierande effektmått är en svår uppgift. Att det används så många effektmått beror dock på att det inte finns ett givet enskilt effektmått att använda som markör för utfallet efter en sådan här behandling. En del effektmått är lätta att analysera, där exempelvis mätvärden i blod kan jämföras direkt med varandra, eller som överlevnad, där endast två utfall är möjliga. Andra effektmått kan vara svårare att analysera, men ändå viktiga att diskutera. Ett exempel är livskvalitet eller QOL.

Okabayashi T, et al. (2011) (7) var den enda studien som använde QOL som effektmått. Något som visade tydligt signifikanta skillnader mellan grupperna. Detta är något som fler studier önskas undersöka då den subjektiva hälsan, så frisk som patienten själv känner sig, är minst lika viktigt att ha i åtanke när det gäller behandling som andra kliniska mätbara effekter. Samtidigt skulle man kunna tänka sig att en förkortad sjukhusvistelse, förbättrad nutritionsstatus och minskade komplikationer också med största sannolikhet har en positiv effekt på QOL, även om det inte är systematiskt mätt. Just detta är något som bör reflekteras över vad gäller övriga resultat från studierna. Exempelvis visade vissa studier signifikant färre fall av postoperativa komplikationer, ascites och ödem i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. I vissa fall även förbättrad prestationsförmåga. Dessa faktorer kan med största sannolikhet påverka livskvaliteten på ett positivt sätt.

Diskussion av studiernas metoder

Blindning

En övergripande svaghet i studiernas design är att ingen använt en dubbelblindad metod. Detta skulle exempelvis kunnat genomföras genom att ge kontrollgruppen motsvarande mängd av ett supplement utan den höga halten BCAA. Samtidigt kan det tänkas vara svårt att göra detta på ett enkelt och tillfredsställande sätt, då man skulle behöva hitta en produkt som inte riskerar att bli ytterligare en intervention som maskerar eventuellt resultat. Oftast finns även en strävan att hålla nere studiekostnaderna, vilket blir lättare om kontrollgruppen inte får någon supplementering. Speciellt när interventionen pågår i ett antal veckor eller månader. Ett försök till dubbelblindade studier är dock något som skulle önskas ses i framtiden.

Bortfall och följsamhet

Alla studier har, enligt vad som redovisas, ett tillfredsställande lågt bortfall. De bortfall som har redovisats har för det mesta berott på canceråterfall, vilket är en skälig anledning då de flesta studierna hade canceråterfall som exklusionskriterie. Detta bör inte påverka resultatet. Problemet ligger i att redovisningen av bortfall i regel är bristande. Endast Okabayashi T, et al. (2011) (7) har med ett flödesschema redovisat bortfallet och några av studierna tar inte ens upp ämnet. En annan sak som kommer fram dåligt i artiklarna är hur följsamheten har mätts. Meng WC, et al. (27) nämner att båda grupperna fick träffa dietist och att de använde sig av kostdagböcker, medan övriga studier endast nämner att följsamheten observerades noggrant, men inte hur detta genomfördes.

Intervention

De olika studierna påbörjade interventionen vid olika tidpunkter i samband med kirurgin, vilket kan påverka utfallet. Till exempel fick deltagarna i vissa studier supplementering redan två veckor inför operation (7, 8), medan de i andra studier valde att påbörja interventionen först två till tre veckor postoperativt (26-28). Detta verkar sammanfalla med återintroduktionen av normalkost. En tanke är att då parenteral nutrition bör vara ett andrahandsalternativ, samt att detta kan tänkas extra viktigt vid leversjukdom då denna tillförselväg har negativ leverpåverkan, så bör enteral nutrition ha använts. Detta är dock inte omnämnt i artiklarna. I och med detta bör BCAA-supplementeringen kunnat påbörjas betydligt tidigare genom att blandas ner i sondnäringen. Det vore intressant att veta hur de två perioperativa interventionerna löst supplementeringen just under denna period i behandlingen, men detta redovisas tyvärr inte i artiklarna. Även att studera skillnaden i resultat vad gäller startpunkt för påbörjad intervention vore intressant, men för detta krävs ett mer omfattande studieunderlag.

I alla studier var interventionsgruppen och kontrollgruppen lika vid baseline. Något som skulle kunna vara intressant att undersöka är ifall grupperna skiljer sig något åt vid baseline mellan de olika studierna. Detta skulle kunna leda till intressanta fynd vad gäller fördelaktig dos, interventionsstart, interventionslängd med mera. Eftersom dessa variabler varierat lite mellan studierna kan det även här tänkas behövas fler studier som underlag för att en sådan observation ska möjliggöras med någon form av tyngd bakom analysen.

Två av studierna nämnde att de såg till att kontrollgruppen åt en isokalorisk och isonitrogen kost (7, 27), vilket kan vara väldigt viktigt för utfallet av resultatet. Annars skulle exempelvis ett högre energiintag eller högre proteinintag hos endera gruppen kunna leda till andra, förmodligen mer positiva, resultat. Att alla studier skulle anamma denna metod vore önskvärt. Övriga studier kan även ha gjort det, men då utan att redovisa detta i artikeln.

Fyra av studierna har använt sig av Aminoleban EN som interventionsmedel. Hundra gram Aminoleban EN består av 64,7 gram kolhydrater, 7 gram fett och 27 gram protein, varav 11 gram BCAA (30). Detta kan tänkas snedvrída resultatet, varför en intervention med ren BCAA vore önskvärd. Å andra sidan skulle motsvarande mängd protein behöva justeras via den vanliga kosten i en av grupperna, då det är fördelaktigt att hålla dem på samma energi- och proteinnivå.

Biverkningar

Väldigt få tycks ha fått några former av biverkningar av Aminoleban EN, vilken självklart är mycket positivt och lite av en förutsättning för att supplementeringen överhuvudtaget ska bli relevant. Bieffekterna bör givetvis vägas i jämförelse med effekten av supplementeringen, då kraftigare bieffekter kan accepteras ju kraftigare effekt behandlingen visas ge. Dock redovisar studierna tyvärr inte alls hur biverkningar har kontrollerats, utan några nämner bara att deltagare har klagat på diverse biverkningar, ofta mag-tarmrelaterade (27). I vissa sällsynta fall har deltagarna varit tvungna att avbryta behandlingen på grund av negativa reaktioner (26). Ingen sågs ha fått biverkningar av Livact (28).

BCAA i vanlig kost jämfört med supplement

Något som är värt att tänka på är att även vanlig kost innehåller BCAA. Kyckling innehåller exempelvis 3,65 gram BCAA per 100 gram och mjölk 0,76 gram BCAA per 100g (31). Dock vid jämförelse av andelen BCAA per gram protein så ligger Aminoleban EN på cirka 45 procent (30), medan andra vanliga proteinkällor, exempelvis baljväxter, ägg, fisk och kött,

ligger på cirka 15 till 22 procent (31). Detta pekar mot att en intervention med supplementering av BCAA-berikat preparat ändå är relevant. Speciellt då hänsyn bör tas till dessa patienters tillstånd. Många i patientgruppen lider nämligen av aptitlöshet, uppkördhet, tidig mättnad och andra tillstånd som påverkar intaget. Då kan det vara betydligt lättare att inta tillräcklig mängd BCAA via ett berikat tillskott.

Överförbarhet mellan HCC och annan levercancer

De fem studierna har alla behandlat patienter med HCC och Okabayashi T, et al. (2011) (7) har även involverat patienter med adenocarcinom. Detta skulle också kunna ses som ett problem när det kommer till att applicera resultaten på övriga levercancerformer. Dock är HCC den absolut vanligaste levercancerformen och troligtvis är resultaten generaliserbara då det viktigaste i sammanhanget är det kirurgiska ingreppet på en sjuk och funktionsnedsatt lever, samt supplementeringen av BCAA med dess unika egenskaper. Typen av levercancer bör inte påverka utfallet av interventionen.

Överförbarhet mellan befolkningsgrupper

Alla studier som översiktsartikeln bygger på är utförda i Ostasien, varav fyra i Japan och en i Hong Kong. Detta kan tänkas vara en begränsande faktor vad gäller överförbarheten av resultaten till en västerländsk population. Dock står Ostasien, tillsammans med sub-Sahara, för över 80 procent av all världens HCC och levercancer generellt (1, 3), vilket gör dessa till relevanta platser att utföra studierna på. Svaret på denna typ av behandling bör inte heller skilja sig befolkningsgrupper emellan.

Bindningar och jäv

En av de fyra studierna, Meng WC, et al. (27), redovisar tydligt att de har fått sponsring från företaget Otsuka Pharmaceutical Company som producerar Aminoleban EN, samtidigt som de andra studierna inte redovisar något om bindningar och jäv alls. Dock borde inte detta väga så tungt då endast sponsring i sig inte kan påverka resultaten när det är fristående forskargrupper som utför studierna och inte producenterna av Aminoleban EN.

Slutsats

Supplementering av grenade aminosyror (BCAA) i samband med levercancerkirurgi leder till högre albuminvärden, både efter tre till sex månader och efter ett år. Evidensstyrkan för detta bedöms vara (++++) respektive (+++). Vidare leder supplementering med BCAA till förbättrad nutritionstatus samt förkortad sjukhusvistelse. Evidensstyrkan för detta bedöms vara (+++) respektive (++) . Sammantaget tyder detta på att supplementering med BCAA vid levercancerkirurgi kan förbättra återhämtningen.

Referenser

1. Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: an overview. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2004 Apr-Jun;5(2):118-25.
2. Kumar V. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. Philadelphia, Pa. :: Saunders; 2009.
3. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1264-73 e1.
4. Iwarson S. *Infektionsmedicin : epidemiologi, klinik, terapi*. Sävedalen: Säve; 2011.
5. Columbia University Department of Surgery - Center of Liver Disease and Transplantation. *Hepatitis & Cirrhosis*. [cited 2013-03-14]; Available from: <http://livermd.org/hepatitis.html>.
6. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-S16.
7. Okabayashi T, Iyoki M, Sugimoto T, Kobayashi M, Hanazaki K. Oral supplementation with carbohydrate- and branched-chain amino acid-enriched nutrients improves postoperative quality of life in patients undergoing hepatic resection. *Amino Acids*. 2011 Apr;40(4):1213-20.
8. Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T, Maeda H, Dabanaka K, Onishi S, et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;23(12):1869-73.
9. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia*. 2000 Jul;85(1):109-17.
10. Marieb EN, Hoehn K. *Human anatomy & physiology*. Upper Saddle River, N.J. :: Pearson Education; 2009.
11. Charlton MR. *Protein metabolism and liver disease*. Bailliere's clinical endocrinology and metabolism. 1996 Oct;10(4):617-35.
12. Lännergren J, Westerblad H, Ulfendahl M, Lundeberg T. *Fysiologi*. Lund: Studentlitteratur; 2012.
13. Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. *Biochemistry*. San Francisco, Calif.: Benjamin Cummings; 2000.
14. Abrahamsson L, Aunver K. *Näringslära för högskolan*. Stockholm: Liber; 2006.
15. Lajtha A, Oja SS, Saransaari P, Schousboe A. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology [electronic resource] : Amino Acids and Peptides in the Nervous System*. Boston, MA: Springer Science+Business Media, LLC.; 2007.
16. Manders RJ, Little JP, Forbes SC, Candow DG. Insulinotropic and muscle protein synthetic effects of branched-chain amino acids: potential therapy for type 2 diabetes and sarcopenia. *Nutrients*. 2012 Nov;4(11):1664-78.
17. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *Journal of hepatology*. 1997 Jul;27(1):239-47.
18. Nelms MN. *Nutrition therapy and pathophysiology*. Pacific Grove, Calif. :: Brooks/Cole ;; 2011.
19. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *Journal of hepatology*. 1993 Mar;17(3):377-83.
20. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *International journal of environmental research and public health*. 2011 Feb;8(2):514-27.
21. Abunnaja S, Cuvillo A, Sanchez JA. Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: state of the art. *Nutrients*. 2013;5(2):608-23.
22. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003 Jun;124(7):1792-801.
23. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2006 Apr;25(2):285-94.
24. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005 Jul;3(7):705-13.
25. Yoshida T, Muto Y, Moriwaki H, Yamato M. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterologia Japonica*. 1989 Dec;24(6):692-8.
26. The San-in group. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *The San-in Group of Liver Surgery*. *Br J Surg*. 1997 Nov;84(11):1525-31.
27. Meng WC, Leung KL, Ho RL, Leung TW, Lau WY. Prospective randomized control study on the effect of branched-chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aust N Z J Surg*. 1999 Nov;69(11):811-5.

28. Togo S, Tanaka K, Morioka D, Sugita M, Ueda M, Miura Y, et al. Usefulness of granular BCAA after hepatectomy for liver cancer complicated with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2005 Apr;21(4):480-6.
29. The Association for Clinical Biochemistry. Albumin (serum, plasma). [cited 2013-04-03]; Available from: <http://www.acb.org.uk/docs/NHLM/Albumin.pdf>.
30. Otsuka Pharmaceutical Company. Clinical Nutrition, Aminoleban Oral. [cited 2013-04-02]; Available from: <http://www.otsuka.pk/Left/Products/aminolebanoral.aspx>.
31. Svenska Livsmedelsverket. Aminosyror i livsmedel, mg per 100 g ätlig del. [cited 2013-04-02]; Available from: <http://www.slv.se/upload/dokument/mat/ldb/Aminosyrorper%20100g.pdf>.

Bilaga 1.

Sökning	Antal träffar	Antal utvalda abstracts (dubletter)	Utvalda abstracts (dubletter)	Antal bortvalda abstracts	Bortvalda abstracts och orsak	Utvalda studier	Bortvalda studier och orsak
1	1	0		1	Systematisk översiktsartikel - Nutritional support for liver disease		
2	33	19	Yoshiji H 2011, Okabayashi T 2011, Kuroda H 2010, Ishikawa Y 2010, Okabayashi T 2010, Okabayashi T 2008, Biolo G 2006, Togo S 2005, Meng WC 1999, No authors 1997, Nishizaki T 1996, Cangiano C 1996, Ziegler TR 1996, Fan ST 1994, Sandstedt S 1992, Hunter DC 1989, Tayek JA 1986, Bonau RA 1984, Daly JM 1983	14	Cellgiftsbehandling - Takeshita S 2009, Poon RT 2004 Mag-tamcancer - Sun LC 2008, Okada A 1988 Cirros - Kobayashi M 2008, Muto Y 2005, Kanematsu T 1988 Fel ämne - Lattermann R 2001, Inagaki H 1999, Shirabe K 1997, McNurlan MA 1994, Lenssen P 1987, Fischer JE 1981 Insulinbehandling - Pearlstone DB 1994	Okabayashi T 2011, Okabayashi T 2008, Togo S 2005, Meng WC 1999, No authors 1997	Intraabdominal carcinoma - Hunter DC 1989, Tayek JA 1986 Bladder cancer - Bonau RA 1984, Daly JM 1983 Försöksgruppens levercancer behandlades med RFA - Yoshiji H 2011, Kuroda H 2010 Felaktiga primära effektmått - Ishikawa Y 2010, Okabayashi T 2010 (samt intervention både med glukos och BCAA) Colorectal and cervical cancer - Biolo G 2006 Felaktig intervention - Nishizaki T 1996 (hypertonic dextrose), Ziegler TR 1996 och Fan ST 1994 (BCAA, dextrose och lipidemulsion) Blandade cancerformer - Cangiano C 1996 Mag-tamcancer - Sandstedt S 1992
3	40	4 (16)	Roth E 1983, Roth E 1983 [Tyska], Cangiano C 1994, Tsuchiya K 2007 (Okabayashi T 2008, Kuroda H 2010, Hunter DC 1989, Bonau RA 1984, Yoshiji H 2011, Ishikawa Y 2010, Tayek JA 1986, Meng WC 1999, No authors 1997, Sandstedt S 1992, Okabayashi T 2011, Biolo G 2006, Togo S 2005, Ziegler TR 1996, Fan ST 1994, Cangiano C 1996)	20	Cellgiftsbehandling - Poon RT 2004, Takeshita S 2009 Fel ämne - McNurlan MA 1994, Landel AM 1987, Moriwaki H 2000, Fischer JE 1981, Inagaki H 1999 Cirros - Kanematsu T 1988, Kobayashi M 2008, Muto Y 2005, Muto Y 2004, Moriwaki H 2006 Mag-tamcancer - Sun LC 2008, Wang Z 2006, Okada A 1988, Hehir DJ 1986 Hjärtcancer - Li JM 2005 Esofagus cancer - Aoki K 2000 Insulinbehandling - Pearlstone DB 1994 Letter, comment - Heys SD 1998		Blandade cancerformer - Roth E 1983, Roth E 1983 [Tyska] Fel ämne - Cangiano C 1994 Försöksgruppens levercancer behandlades med RFA - Tsuchiya K 2007
4	35	1 (18)	Yoshida R 2012 (Yoshiji H 2011, Okabayashi T 2011, Kuroda H 2010, Okabayashi T 2010, Okabayashi T 2008 Biolo G 2006, Togo S 2005, Meng WC 1999, No authors 1997, Nishizaki T 1996, Cangiano C 1996, Ziegler TR 1996, Fan ST 1994, Sandstedt S 1992, Hunter DC 1989, Tayek JA 1986, Bonau RA 1984, Daly JM 1983)	16	Cellgiftsbehandling - Takeshita S 2009, Poon RT 2004 Mag-tamcancer - Sun LC 2008, Okada A 1988 Cirros - Kobayashi M 2008, Muto Y 2005, Kanematsu T 1988 Fel ämne - Bassit RA 2002, Pickering WP 2002, Lattermann R 2001, Inagaki H 1999, Shirabe K 1997, Castell LM 1997, McNurlan MA 1994, Lenssen P 1987 Insulinbehandling - Pearlstone DB 1994		Levertransplantation med felaktiga effektmått - Yoshida R 2012
5	12	0 (9)	(Okabayashi T 2011, Kuroda H 2010, Ishikawa Y 2010, Okabayashi T 2008, Togo S 2005, Meng WC 1999, No authors 1997, Ziegler TR 1996, Fan ST 1994)	3	Cellgiftsbehandling - Poon RT 2004 Fel ämne - Inagaki H 1999 Cirros - Kanematsu T 1988		
För att se databas, datum, sökord samt avgränsningar för sökningarna, se Tabell 1 . Litteratursökning.							

Bilaga 2.

Granskningsmall för randomiserade studier

Författare	
År	
Artikelnummer	

Alternativet "uppgift saknas" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

A1. Selektionsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Användes en lämplig randomiseringsmetod?				
b) Om man har använt någon form av begränsning i fördelningsprocessen (ex block, strata, minimisering), är skälen till detta adekvata?				
... c) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden?				
■ d) Kan man utesluta att avhopp/exklusion efter randomisering kan snedvridera resultaten med tanke på storlek och fördelning på avhoppet över grupperna?				
Kommentarer:				
A1. Bedömning av risk för selektionsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A2. Behandlingsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Var studiedeltagare blindade?				
b) Var behandlare/prövare blindade?				
c) Är följsamheten acceptabel?				
d) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern?				
e) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen?				
f) Är utfallet av valideringen acceptabel?				
g) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering?				
h) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?				
■ i) Har deltagarna behandlats/exponerats på samma sätt bortsett från interventionen?				
Kommentarer:				
A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått)	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?				
... b) Var den som utvärderade resultaten blindad för vilken intervention som gavs?				
■ c) Är utfallet definierat på ett lämpligt sätt?				
d) Är utfallet identifierat/diagnosticerat med validerade mätmetoder?				
... e) Var observatörsöverensstämmelsen acceptabel?				
... f) Om det fanns obalanser i baslinjevariabler, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?				
g) Var tidpunkten för mätning lämplig?				
■ h) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt?				
i) Är den analyserade populationen lämplig för den fråga som är föremål för studien?				
Kommentarer:				

A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: Låg Måttlig Hög

A4. Bortfallsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■ a) Är bortfallet tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?				
■ b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?				
■ c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan avhoppare och icke avhoppare?				
■ d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat (ex PP, ITT)?				

Kommentarer:

A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: Låg Måttlig Hög

A5. Summering av risk för bias	Låg	Måttlig	Hög	
A1) Selektionsbias				
A2) Behandlingsbias				
A3) Bedömningsbias				
A4) Bortfallsbias				
Kommentarer:				
A5. Bedömning av risk för bias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
B1. Risk för selektiv rapportering	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Anges vilket/vilka utfallsmått som är primära respektive sekundära?				
b) Har man uppgett att man följt ett i förväg publicerat studieprotokoll?				
■ c) Redovisas alla i förväg angivna utfallsmått på ett fullständigt sätt?				
■ d) Kan man utesluta rapportering av utfallsmått som inte angivits i förväg?				
■ e) Var tidpunkterna för mätning angivna i förväg?				
■ f) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?				
Kommentarer:				
B1. Bedömning av risk för selektiv rapportering: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
B2. Intressekonflikter	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■ a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?				
■ b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?				
■ c) Föreligger låg risk för annan form av intressekonflikt?				
Kommentarer:				
B2. Bedömning av intressekonflikter <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				
B3. Summering av risk för publikationsbias	Låg	Måttlig	Hög	
B1) Risk för selektiv rapportering				
B2) Intressekonflikter				
Kommentarer:				
B3. Bedömning av risk för publikationsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög				

Bilaga 3.

Granskningsmall för observationsstudier och icke-randomiserade kontrollerade studier

Författare	
År	
Artikelnummer	

Alternativet "uppgift saknas" används när uppgiften inte går att få fram från texten.

Alternativet "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

A1. Selektionsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■ a) Är de observerade grupperna rekryterade på ett likartat sätt?				
b) Var grupperna väl balanserade vid studiens start avseende relevanta baslinjevärden?				
... c) Om det fanns obalanser, har de korrigerats för på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?				
d) Har författarna tagit hänsyn till eventuella skillnader i socioekonomisk status?				
■ e) Är den statistiska modellen adekvat?				

Kommentarer:

A1. Bedömning av risk för selektionsbias: Låg Måttlig Hög

A2. Behandlingsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Är följsamheten acceptabel?				
b) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den undersökta parametern?				
c) Är metoden för mätning av följsamhet/exponering validerad för den aktuella populationen?				
d) Är utfallet av valideringen acceptabel?				
e) Är resultaten justerade för mätfel i metoden för registrering av exponering?				
f) Har variationer i exponering över tid tagits med i analysen?				
■ g) Är risken låg för att deltagarna exponerats för annat än den undersökta exponeringen (kontaminering, självmedicinering m.m.)?				

Kommentarer:

A2. Bedömning av risk för behandlingsbias: Låg Måttlig Hög

A3. Bedömningsbias (kritiska utfallsmått)	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt	
a) Är det kritiska utfallsmåttet okänsligt för bedömningsbias?					
... b) Var den som utvärderade resultaten blindad för studiedeltagarnas exponeringsstatus?					
■ c) Är utfallet definierat på lämpligt sätt?					
d) Är utfallet adekvat identifierat/diagnosticerat?					
... e) Var observatörsöverensstämmelsen acceptabel?					
■ f) Är valet av mått för rapporterad effekt lämpligt (ex RR vs HR, kontinuerligt vs dikotomt, enskilda mått vs kompositmått)?					
Kommentarer:					
A3. Bedömning av risk för bedömningsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					
A4. Bortfallsbias	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt	
■ a) Är bortfallet (loss to follow-up) tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek?					
■ b) Är bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?					
■ c) Är relevanta baslinjevariabler balanserade mellan bortfalls- och analysgruppen?					
■ d) Är den statistiska hanteringen av bortfallet adekvat?					
Kommentarer:					
A4. Bedömning av risk för bortfallsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					
A5. Summering: risk för bias			Låg	Måttlig	Hög
A1) Selektionsbias					
A2) Behandlingsbias					
A3) Bedömningsbias					
A4) Bortfallsbias					
Kommentarer:					
A5. Bedömning av risk för bias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					

B. Risk för selektiv rapportering		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■	Kan man utesluta selektiv rapportering?				
Kommentarer:					
B. Bedömning av risk för rapporteringsbias: <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					
C. Intressekonflikter		Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
■	a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, låg risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?				
■	b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, låg risk att studien har påverkats av en finansiär med ekonomiskt intresse i resultatet?				
■	c) Föreligger låg risk för annan form av intressekonflikt (ex författarna har utvecklat interventionen)?				
Kommentarer:					
C. Bedömning av risk för intressekonflikter <input type="checkbox"/> Låg <input type="checkbox"/> Måttlig <input type="checkbox"/> Hög					
D. Överförbarhet		Ja	Nej	Delvis	Ej tillämpligt
■	a) Överensstämmer sammanhanget och kontrollvillkoren med den tänkta, svenska vårdssituationen?				
Kommentar:					
■	b) Överensstämmer studiedeltagarna med den tänkta, svenska målpopulationen?				
Kommentar:					
■	c) Kan interventionen och sammanhanget där interventionen ges i studien översättas till hur den ges/skulle ges under svenska förhållanden?				
Kommentar:					
D. Brister i överförbarhet <input type="checkbox"/> Inga <input type="checkbox"/> Vissa <input type="checkbox"/> Stora					

E. Effektstorlek	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
a) Var effekten stor (t ex RR<0,5 eller >2.0)?				
b) Var effekten mycket stor (t ex RR<0,2 eller >5.0)?				
Kommentar:				

F. Dos-responssamband	Ja	Nej	Uppgift saknas	Ej tillämpligt
Finns stöd för ett dos-responssamband mellan exponering och utfall?				
Kommentar:				

G. Utfallsmått	Risk för bias	Överförbarhet	Effektstorlek	Dos-respons
Kommentar:				

Bilaga 4.



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:	
<p>Studiepopulation – extern validitet(överförbarhet) Interventionen (effektåttets 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 nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p>
<p>Oprecisa data (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 nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>



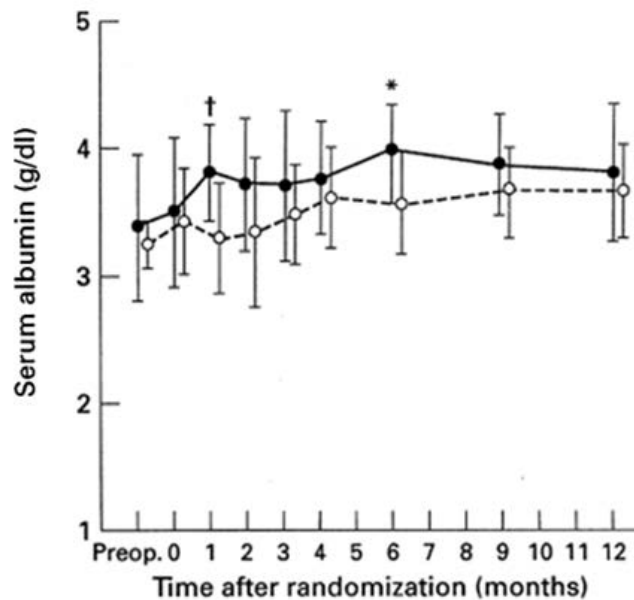
GÖTEBORGS
UNIVERSITET

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

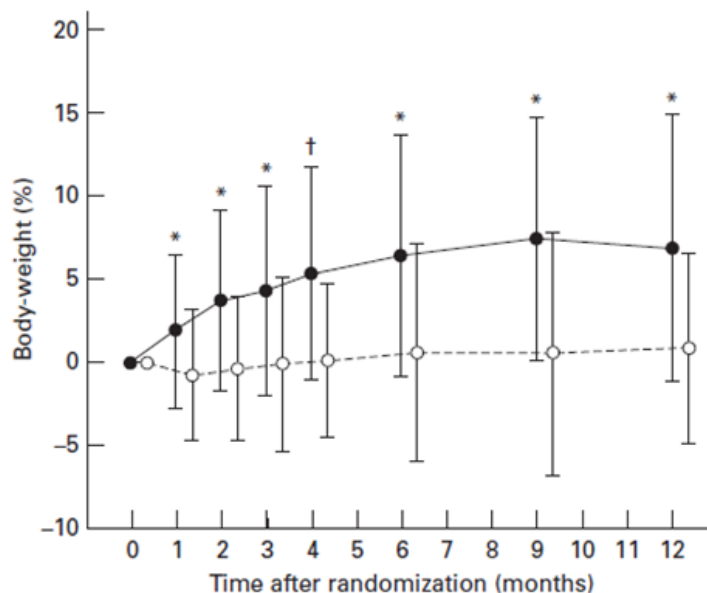
<p>Osäkert underlag (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering¹)</p> <p><input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska 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>	

Bilaga 5.

No authors (The San-in group) 1997

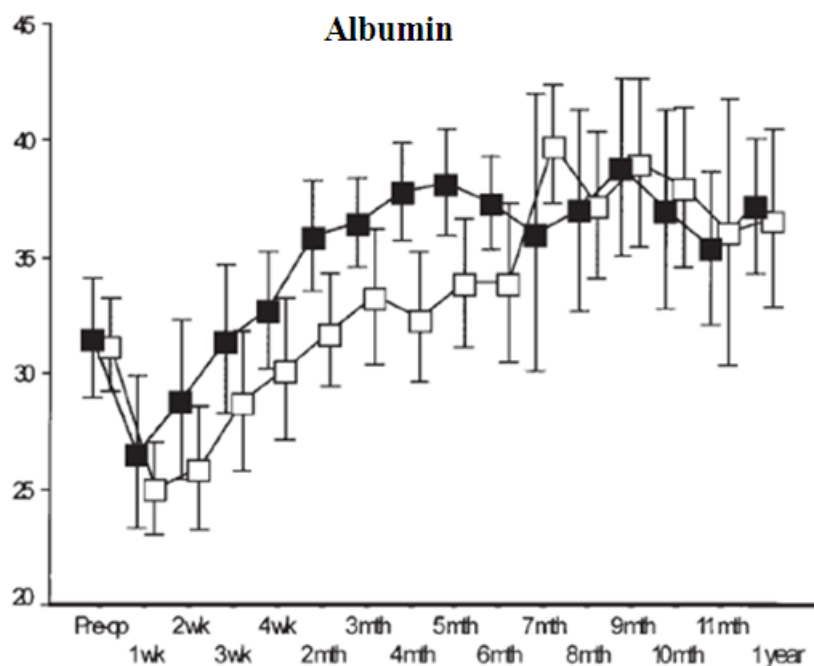


Figur 1. Changes in serum albumin level in patients with Child grades B and C treated with branched chain amino acids (●) and controls (○). Values are mean(s.d.). * $P < 0.05$, † $P < 0.01$ versus control group (Student's *t* test)



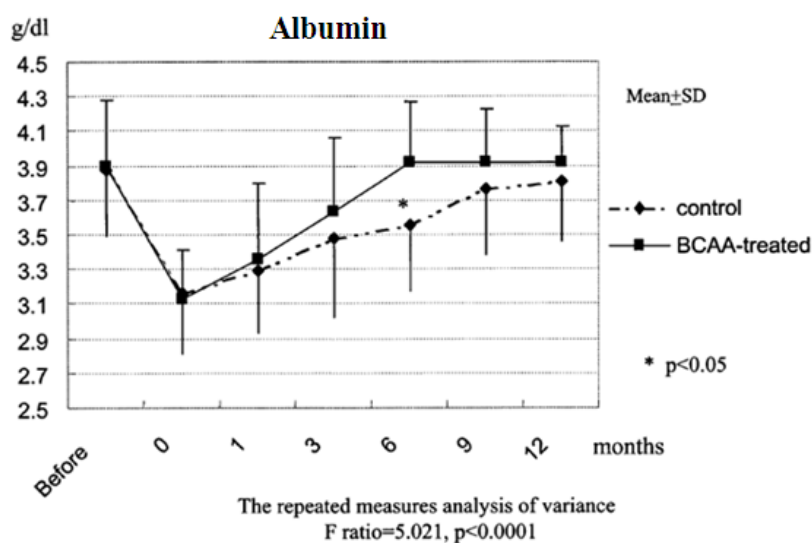
Figur 2. Percentage changes in body-weight in patients treated with branched chain amino acids (●) and controls (○). Values are mean(s.d.). * $P < 0.01$, † $P < 0.001$ versus control group (Student's *t* test)

Meng WC, et al. 1999



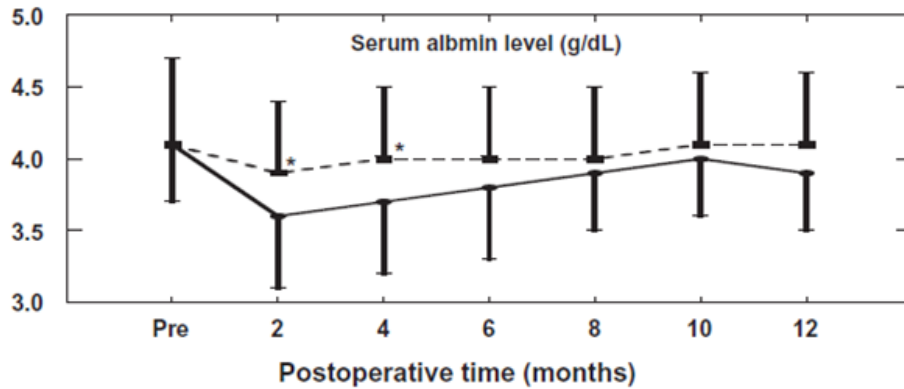
Figur 3. Mean albumin level (g/dL; 95% confidence interval). (■), study group; (□), control group.

Togo S, et al. 2005



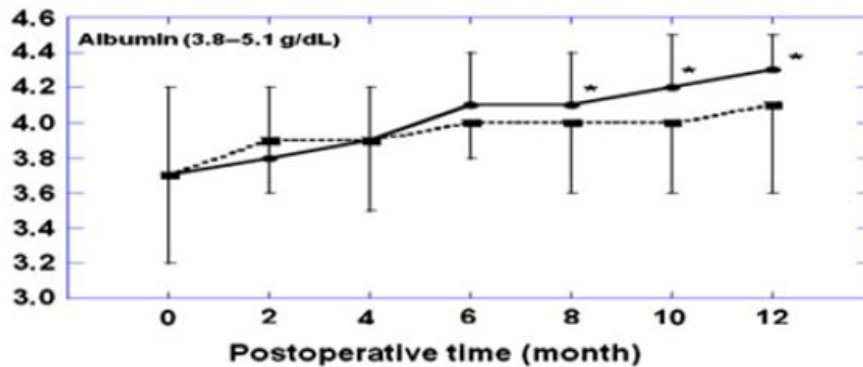
Figur 4. Serum albumin returned to its preoperative value 9 mo after surgery in the control group but took only 6 mo in the BCAA group. BCCA, branched-chain amino acid; SD, standard deviation.

Okabayashi T, et al. 2008

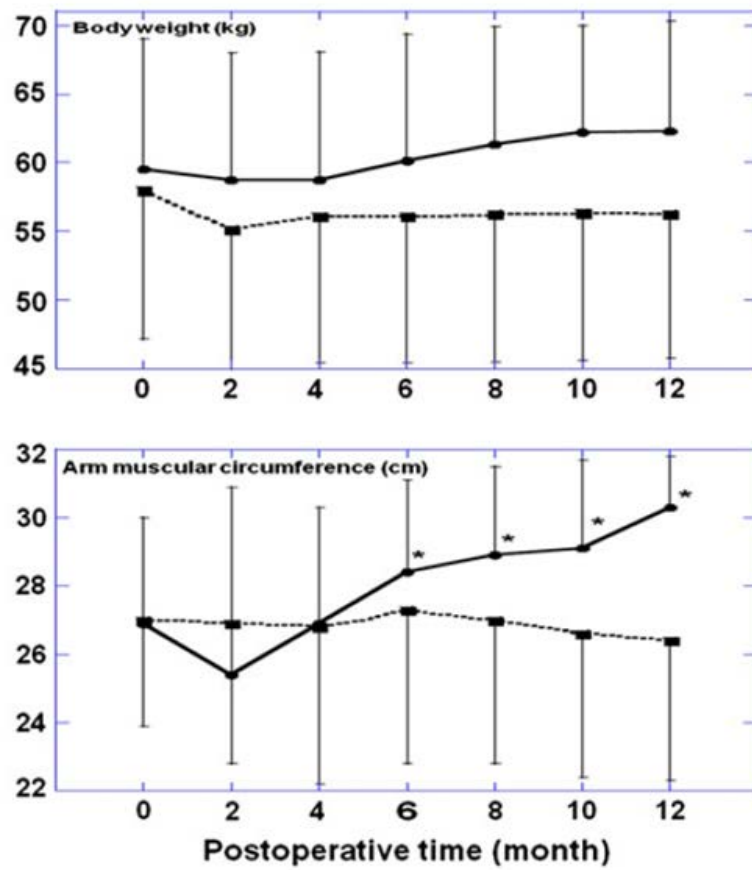


Figur 5. Postoperative laboratory data in the group administered branched-chain amino acids-enriched nutrient-mixture (AEN) (broken line) and the control group (full line) (* $P < 0.05$).

Okabayashi T, et al. 2011



Figur 6. Postoperative laboratory data in the group administered branched-chain amino acids-enriched nutrient mixture (AEN) (solid line) and the control group (broken line) (* $P < 0.05$, compared to preoperative levels)



Figur 7. Trends of body weight and arm muscular circumference in the group administered branched-chain amino acids-enriched nutrient mixture (AEN) (solid line) and the control group (broken line) (* $P < 0.05$)