



IGNORANTIA NOCET

Modulen® IBD (dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Nestle Polska S.A.

Warszawa, 6 czerwca 2016 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

W dniu 6 czerwca 2016 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.145.4.2016.DD z dnia 16 maja 2016 r. Pierwotnie analiza została zakończona 24 listopada 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy i koordynacja prac nad raportem ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Opracowanie wyników i wniosków ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ Opis ograniczeń i wniosków końcowych ⊗ Kontrola obliczeń ⊗ Opis badań włączonych do analizy ⊗ Opis interwencji
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ Wybór komparatorów do analizy klinicznej i analiza systemu refundacji ⊗ Opis komparatora ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Opracowanie wyników i wniosków ⊗ Opracowanie dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeprowadzanie selekcji badań
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie wytycznych klinicznych ⊗ Przeprowadzanie selekcji badań

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED] i [REDACTED].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Nestle Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	19
3. Problem zdrowotny – czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży od 5. roku życia.....	21
3.1. Populacja docelowa	21
3.2. Definicja i klasyfikacja	21
3.3. Epidemiologia	22
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	24
3.5. Patomechanizm	25
3.6. Objawy.....	26
3.7. Rozpoznanie	27
3.7.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	29
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	34
3.9. Leczenie	35
3.9.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	35
3.9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych.....	45
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	48
4. Interwencja – Modulen® IBD	48

4.1. Skład badanej interwencji.....	49
4.2. Działanie interwencji badanej.....	51
4.3. Wskazanie	51
4.4. Dawkowanie i sposób przyjmowania	51
4.5. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	52
5. Przedstawienie i uzasadnienie wyboru komparatorów.....	53
5.1. Komparator	56
5.1.1. Żywnienie dojelitowe w ramach leczenia szpitalnego	56
5.1.2. Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych.....	57
5.1.3. Diety nieprzemysłowe (naturalne)	58
6. Przegląd systematyczny	58
6.1. Źródła danych	58
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	59
6.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne.....	60
6.3.1. Strategia wyszukiwania	60
6.3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	61
6.3.4. Badania włączone	61
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	64
6.4.1. Strategia wyszukiwania	64
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	64
6.4.3. Badania włączone	66

6.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	70
6.5.1. Strategia wyszukiwania	70
6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	71
6.5.3. Badania włączone	72
6.6. IV etap przeglądu – badania pierwotne dla diet naturalnych podawanych przez dostęp sztuczny	75
6.6.1. Strategia wyszukiwania	75
6.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	76
6.6.3. Badania włączone	76
6.7. Ocena jakości badań.....	79
6.8. Analiza statystyczna.....	79
6.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	80
6.10. Włączone badania pierwotne	80
6.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	80
6.10.2. Punkty końcowe	90
6.10.3. Ocena według zaleceń GRADE	102
6.11. Ocena skuteczności preparatu Modulen® IBD w porównaniu z preparatem Neocate®	103
6.11.1. Aktywność choroby	104
6.11.2. Stan zapalny błony śluzowej jelit	106
6.11.3. Parametry biochemiczne	107

6.11.4. Parametry antropometryczne	108
6.12. Ocena skuteczności preparatu Modulen® IBD w porównaniu z preparatem Osmolite® i Peptisorb®	109
6.12.1. Remisja	110
6.12.2. Odpowiedź na leczenie	113
6.12.3. Aktywność choroby	115
6.12.4. Stan zapalny błony śluzowej jelit	117
6.12.5. Parametry biochemiczne	121
6.12.6. Parametry antropometryczne	132
6.12.7. Zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi	144
6.13. Ocena bezpieczeństwa	145
6.13.1. Ocena bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD	145
6.13.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD	148
7. Ograniczenia.....	148
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	151
9. Dyskusja	157
10. Załączniki	161
10.1. Wyniki badania ankietowego.....	161
Ekspert nr 1	161
Ekspert nr 2.....	166
Ekspert nr 3.....	170
Ekspert nr 4.....	174

10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	178
10.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	179
10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	181
10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	183
10.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	184
10.6.1. Modulen® IBD vs Neocate®	184
10.6.2. Modulen® IBD– badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona.....	186
10.6.3. Osmolite®	207
10.6.4. Peptisorb®	211
10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	213
10.8. Skale oceny jakości badań.....	220
11. Spis tabel	224
12. Spis rysunków	228
13. Bibliografia.....	229

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSPGHAN	ang. <i>British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</i> – Towarzystwo ds. Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywności w Wielkiej Brytanii
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CDEIS	ang. <i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i> – endoskopowa skala oceny nasilenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
EAR	ang. <i>estimated average requirement</i> – średnie zapotrzebowanie grupy
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESPGHAN	ang. <i>European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> – Europejskie Towarzystwo ds. Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywności
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HB	ang. <i>Harvey Bradshaw Index</i> – wskaźnik aktywności Harvey'a Bradshaw'a
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel diseases</i> – nieswoiste zapalenia jelit
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotny statystycznie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe

Skrót	Rozwinięcie
LCT	ang. <i>long-chain triglycerides</i> – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MCT	ang. <i>medium-chain triglycerides</i> – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – receptory układu zgodności tkankowej
MOD	Modulen® IBD
mRNA	ang. <i>messenger RNA</i> – matrycowy RNA
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NASPGHAN	ang. <i>North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> – Północnoamerykańskie Towarzystwo ds. Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia
NEO	Neocate®
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGT	ang. <i>nasogastric tube</i> – sonda żołądkowo-jelitowa
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OSM	Osmolite®
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCDAI	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> – pediatryczna skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
PEG	ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i> – przezskórna endoskopowa gastrostomia
PEP	Peptisorb®
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRF	ang. <i>pore forming protein</i> – białko porotwórcze
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publiaction type</i> – rodzaj publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe

Skrót	Rozwinięcie
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TGF-beta 2	ang. <i>transforming growth factor-beta 2</i> – transformujący czynnik wzrostu beta 2
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów-alfa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WŹD	wyłączne żywienie dojelitowe
ZGPTG	Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen® IBD stosowanego celu indukcji remisji u dzieci i młodzieży od 5. roku życia chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną dotyczącą indukcji remisji u dzieci i młodzieży od 5. roku życia chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (chorzy nowozdiagnozowani oraz chorzy otrzymujący pierwszą opcję terapeutyczną w danym nawrocie choroby) na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla preparatu Modulen® IBD oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

We wszystkich odnalezionych w wyniku przeszukiwania wytycznych, w ramach I linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, w celu indukcji remisji zalecane jest zastosowanie wyłącznego żywienia dojelitowego (WŻD). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według odnalezionych danych, żywienie dojelitowe jest obecnie finansowane w Polsce w ramach katalogu świadczeń szpitalnych¹ oraz jest finansowane w warunkach domowych² – w katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Oba finansowane świadczenia obejmują podanie preparatów w ramach żywienia dojelitowego **drogą inną niż doustną**. W związku z powyższym jako komparator dla preparatu Modulen® IBD w analizowanej populacji docelowej uznano inne preparaty dostępne w Polsce stosowane w ramach wyłącznego żywienia dojelitowego. Preparaty te (np. Osmolite®, Nutriini Peptisorb®, Nutrison advanced Peptisorb®, Nutriini®, Neocate®) zidentyfikowano na podstawie rejestru produktów objętych powiadaniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, prowadzonym przez Departament Żywności Prozdrowotnej Głównego Inspektoratu Sanitarnego [44].

W ramach I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz) spełniających kryteria włączenia do analizy, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu wyszukiwania badań pierwotnych.

W ramach II etapu analizy nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujących interwencję badaną z komparatorem w populacji docelowej. Odnaleziono jedynie 1 badanie retrospektywne *Berni Canani 2006* bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Modulen® IBD z dostępną w Polsce dietą przemysłową Neocate®³ w populacji docelowej. Odnaleziono także randomizowane badanie kliniczne *Borrelli 2006* – porównujące stosowanie preparatu Modulen® IBD z glikokortykosteroidami (metyloprednizolon). Badanie to mogłoby stanowić podstawę do wykonania porównania pośredniego przez wspólną referencję (metyloprednizolon lub inne leki steroidowe w równoważnej dawce). W związku z tym zdecydowano o konieczności przeprowadzenia III etapu przeglądu systematycznego.

¹Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [32]

²Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. [33]

³w badaniu oceniano również grupy chorych stosujących kortykosteroidy oraz preparat do żywienia wyłącznego (preparat Pregomin®), który nie został odnaleziony na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

W ramach III etapu nie odnaleziono jednak badań dla komparatora umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. W związku z małą liczbą odnalezionych dowodów naukowych w analizowanej populacji, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia wyników o charakterze poglądowym dla zbieżnych punktów końcowych z badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną)⁴ dla preparatu Modulen[®] IBD z wynikami z badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną)⁵ dla komparatora. Dodatkowo z włączonych do analizy badań dla ocenianej interwencji, w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wszystkie pozostałe wyniki dla punktów końcowych nie uwzględnionych w zestawieniu z wynikami z badań dla komparatora.

Ostatecznie do analizy włączono 1 badanie retrospektywne *Berni Canani 2006* bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Modulen[®] IBD z preparatem Neocate[®]. Ponadto włączono 9 badań przedstawiających wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa preparatu Modulen[®] IBD:

- ⊗ randomizowane badanie kliniczne *Borrelli 2006* – porównujące stosowanie preparatu Modulen[®] IBD z glikokortykosteroidami (metyloprednizolon) – do analizy włączono jedynie dane dla grupy chorych otrzymujących leczenie żywieniowe;
- ⊗ 4 badania obserwacyjne, jednoramienne: *Navas-Lopez 2015*, *Cameron 2013*, *Buchanan 2009* oraz *Gavin 2005*;
- ⊗ 2 badania eksperymentalne, jednoramienne: *Gerasimidis 2012* oraz *Fell 2000*;
- ⊗ badanie kohortowe *Gerasimidis 2013* – analizujące 3 kohorty oceniane niezależnie (do analizy włączono dane dla jednej z trzech przedstawionych kohort);
- ⊗ badanie obserwacyjne z grupą kontrolną *Rubio 2011* – analizujące Modulen[®] IBD podawany doustnie (MOD p.o.⁶) względem tego preparatu podawanego przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (MOD NGT⁷) – z uwagi na kryterium interwencji w ramach niniejszego opracowania do analizy włączono obie grupy z badania jako grupy niezależne.

⁴spełniających kryteria włączenia zdefiniowane a priori w protokole do przeglądu systematycznego (rozdział 6.4.2)

⁵spełniających kryteria włączenia zdefiniowane a priori w protokole do przeglądu systematycznego (rozdział 6.5.2)

⁶łac. *per os* – doustnie

⁷ang. *nasogastric tube* – sonda żołądkowo-jelitowa

Dodatkowo w ramach III etapu przeglądu włączono do analizy 3 badania oceniające skuteczność innych dostępnych w Polsce diet stosowanych w populacji docelowej w ramach WŹD: badanie *Lambert 2012* i *Whitten 2010* (dieta polimeryczna Osmolite®) oraz badanie *Wędrychowicz 2011* (dieta półelementarna Peptisorb®).

W ramach przeglądu stron urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, nie odnaleziono żadnych komunikatów o bezpieczeństwie skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne odnośnie zagrożeń związanych z zastosowaniem preparatu Modulen® IBD.

Dodatkowo, w odpowiedzi na pismoprośbę Ministra Zdrowia PLR.4600.145.6.2016.DD z dnia 16 maja 2016 roku, podjęto próbę porównania preparatu Modulen IBD® względem diety nieprzemysłowej (naturalnej) stosowanej jako jedynej formy leczenia w indukcji remisji, w populacji docelowej. Ponieważ nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych (badań klinicznych) oceniających diety naturalne, niemożliwe było wykonanie odpowiedniej analizy oceniającej jej skuteczność oraz bezpieczeństwo względem analizowanej interwencji.

Porównanie bezpośrednie – ocena skuteczności klinicznej

W oparciu o wyniki badania *Berni Canani 2006* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen® IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate® w odniesieniu do średnich wyników w skali PCDAI. Jednak w obu grupach średni wynik w skali PCDAI po zakończeniu leczenia wynosił <4 punktów, co świadczy o uzyskaniu remisji u większości chorych w grupach. Ponadto zarówno w grupie MOD jak i w grupie NEO odnotowano obniżenie wyniku w skali PCDAI o ponad 12,5 punktów, co zgodnie z danymi literaturowymi oznacza istotną klinicznie zmianę [26]. W analizowanym badaniu nie stwierdzono także istotnych różnic między grupami w ocenie stanu zapalnego błony śluzowej jelit na podstawie średnich wyników w skali endoskopowej lub skali histologicznej oraz dla stężenia żelaza, stężenia albumin w surowicy i zmiany wzrostu względem wartości początkowych po zakończeniu WŹD. Należy jednak podkreślić, że w obu grupach wykazano istotne statystycznie różnice dla zmiany powyższych parametrów względem wartości początkowych (p -wartość $\leq 0,004$).

Zestawienie wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) – dodatkowa ocena skuteczności

U chorych stosujących preparat Modulen® IBD, remisję kliniczną (w zależności od analizowanej populacji) uzyskało ogółem od około 50% nawet do około 94% chorych (definiowanej jako wynik w skali PCDAI < 10 punktów). Remisję biochemiczną (której towarzyszyła poprawa kliniczna) ocenianą w badaniu *Gavin 2005* wykazano u ponad 77% chorych. Ponadto, u około 25-30% chorych wykazano odpowiedź kliniczną (chorzy odpowiadający na leczenie bez uzyskania remisji). W badaniach oceniających wyniki dla komparatora, remisję kliniczną stwierdzono u zbliżonego odsetka chorych jak w przypadku preparatu Modulen® IBD. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniach dla komparatora sposób definiowania remisji klinicznej (wynik w skali PCDAI < 15 punktów) powodował, że mogła ona zostać raportowana u większego odsetka chorych. Ponadto, we wszystkich badaniach dla preparatu Modulen® IBD średnie wyniki końcowe w skali PCDAI wynosiły < 10 punktów i świadczyły o uzyskaniu remisji klinicznej u większości chorych. Tymczasem w badaniu *Wędrychowicz 2011* (preparat Peptisorb®) średni wynik końcowy w skali PCDAI wynosił 13 punktów, co według dostępnych danych literaturowych, a także informacji zawartej w tej publikacji może oznaczać że u większości chorych w tym badaniu nie zaobserwowano uzyskania remisji klinicznej.

W badaniach dla preparatu Modulen® IBD u większości chorych odnotowano ogólną redukcję stanu zapalnego, poprawę obrazu histologicznego oraz gojenie błony śluzowej definiowane m.in. jako redukcja wyniku w skali endoskopowej o co najmniej 50%. Ponadto w badaniu *Rubio 2011* całkowite wygojenie wrzodziejących zmian i nadżerek w obrębie błony śluzowej stwierdzono u 88% chorych przyjmujących dietę doustnie oraz u 63% chorych przyjmujących dietę przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

W zakresie zmiany wartości parametrów biochemicznych i antropometrycznych, stwierdzono iż zastosowanie preparatu Modulen® IBD skutkuje zmianami istotnymi statystycznie względem wartości początkowych, w odniesieniu do redukcji stężenia kalprotektyny w stolcu, stężenia białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-Reactive Protein*), redukcji stężenia czynnika TNF-alfa⁸, redukcji poziomu OB, wzrostu stężenia albumin, wzrostu stężenia hemoglobiny, redukcji liczby płytek krwi oraz leukocytów w surowicy, wzrostu średniej masy hemoglobiny w erytrocycie,

⁸ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa

średniej objętości erytrocytów, zwiększenia masy ciała, wzrostu, wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) oraz zawartości masy mięśniowej (analiza zmian wartości parametrów i/lub wskaźnika *Z-score* względem wartości początkowych). W przypadku preparatu Peptisorb® istotną statystycznie zmianę odnotowano jedynie dla redukcji stężenia CRP, zmiany masy ciała i BMI (*Z-score*) względem wartości początkowych. Natomiast u chorych stosujących preparat Osmolite® istotną statystycznie poprawę wykazano w przypadku redukcji poziomu OB, wzrostu stężenia albumin, redukcji liczby płytek krwi, zmiany masy ciała (zmiana parametru i wskaźnik *Z-score*), wzrostu (zmiana parametru) i BMI (*Z-score*).

Bezpieczeństwo

W badaniu *Fell 2000* w czasie stosowania preparatu Modulen® IBD odnotowano występowanie takich działań niepożądanych jak nudności (6,9%) i zaparcia (10,3%). Ponieważ działania te ustąpiły w krótkim czasie po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia, uznane zostały jako działania o niewielkim znaczeniu klinicznym.

W badaniu *Navas-Lopez 2015* nie odnotowano występowania żadnych zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących preparat Modulen® IBD. Natomiast w badaniu *Borrelli 2006* zdarzenia niepożądane u chorych otrzymujących preparat Modulen® IBD raportowano ogółem u 23,5%, przy czym zdarzenia te były zdarzeniami o łagodnym nasileniu, a większość z nich wystąpiła w pierwszych 3 tygodniach trwania badania. U żadnego chorego nie zaobserwowano wzrostu poziomu glukozy w surowicy oraz zmian w prawidłowym funkcjonowaniu wątroby lub trzustki. W badaniu *Gerasimidis 2013* oceniano częstość występowania niedokrwistości. Początkowa częstość występowania niedokrwistości o ciężkim nasileniu wynosiła 32,1%, zaś o łagodnym nasileniu 27,3%. Po zakończeniu leczenia, niedokrwistość o łagodnym nasileniu raportowano u 57,1% chorych ogółem, natomiast niedokrwistość o ciężkim nasileniu u 8,6% chorych ogółem. Powyższe wyniki świadczą zatem o wpływie stosowania preparatu Modulen® IBD na redukcję stopnia ciężkości niedokrwistości u chorych poddanych leczeniu.

Ponadto, w badaniu *Rubio 2011* podano informację, że całkowita tolerancja żywienia dojelitowego u chorych była bardzo dobra, jednak chorzy otrzymujący żywienie dojelitowe za pośrednictwem sondy byli hospitalizowani znacznie dłużej niż chorzy otrzymujący leczenie doustne (odpowiednio 4,4 i 2,2 dni).

Nie odnaleziono badań klinicznych pozwalających na ocenę profilu bezpieczeństwa dla komparatora.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu Modulen® IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia, z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Zastosowanie preparatu Modulen® IBD pozwala na istotne statystycznie i klinicznie obniżenie wyniku w skali PCDAI (nawet do poniżej 4 punktów) i osiągnięcie u znacznego odsetka chorych remisji klinicznej (wynik w skali PCDA < 10 punktów). Co więcej, preparat ten jest równie skuteczny przy podaniu doustnym jak w przypadku podania przez sondę nosowo-żołądkową.

Analiza skuteczności dla preparatu Modulen® IBD w porównaniu z innymi preparatami do żywienia dojelitowego dostępnymi w Polsce (Neocate®, Osmolite® i Peptisorb®) nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla żadnego z ocenianych punktów końcowych. Brak różnic wskazuje na zbliżoną skuteczność interwencji badanej i komparatora. Z uwagi na brak znamienych statystycznie różnic między grupami nie jest możliwa ocena siły interwencji preparatu Modulen® IBD. W związku z powyższym ocenia się, że analizowane diety mają zbliżoną, udowodnioną skuteczność.

Profil bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD można uznać za korzystny. Jego zastosowanie może wiązać się z redukcją stopnia ciężkości niedokrwistości u chorych, u których występuje ona przed rozpoczęciem leczenia (niskie stężenie żelaza w surowicy często dotyczy chorych niedożywionych).

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie preparatu Modulen® IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia, z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Wyłączne żywienie dojelitowe w Polsce jest aktualnie finansowane w ramach hospitalizacji lub leczenia w warunkach domowych (kontraktowanie odrębne) jedynie pod warunkiem stosowania preparatów do żywienia drogą inną niż doustną (sonda nosowo-żołądkowa lub gastrostomia). W ramach niniejszej analizy wykazano, że preparat Modulen® IBD jest równie skuteczny przy podaniu doustnym jak w przypadku podania przez sondę nosowo-żołądkową. Finansowanie preparatu Modulen® IBD w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* – część A2 – *Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*), umożliwiłoby chorym z populacji docelowej dostęp do skutecznego, wygodnego w stosowaniu,

łatwo dostępnego i stosunkowo taniego (redukcja kosztów związanych z hospitalizacją) dietetycznego środka spożywczego.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla dietetycznego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen® IBD stosowanego w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
 - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży od 5. roku życia

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen® IBD (MOD), określoną na podstawie materiałów otrzymanych od Zamawiającego dotyczących charakterystyki produktu Modulen® IBD [28], stanowią dzieci i młodzież od 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna chorzy (nowozdiagnozowani oraz chorzy otrzymujący pierwszą opcję terapeutyczną w danym nawrocie choroby).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego, którą wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) zalicza się do grupy przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel diseases*). Charakteryzuje ją duża różnorodność obrazu klinicznego (objawów i zmian patologicznych). Zmiany chorobowe mają charakter ogniskowy, asymetryczny i mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego

przewodu pokarmowego. Często pojawiają się również zmiany okołoodbytnicze, pozajelitowe i ogólnoustrojowe [3, 24, 49].

Zmiany chorobowe najczęściej zlokalizowane są w końcowym odcinku jelita krętego (łac. *ileitis terminalis*) – 40-50% przypadków. Jelito cienkie i grube zajęte są jednocześnie w 30-40% przypadków (łac. *ileocolitis*), a samo jelito grube w 20%. Znacznie rzadziej choroba umiejscawia się w proksymalnym odcinku jelita cienkiego i wyjątkowo rzadko w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub w wyrostku robaczkowym [2].

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem okresów zaostrzeń i remisji. Częstość zaostrzeń, długość remisji oraz skłonność do występowania powikłań różnią się u poszczególnych chorych. Do tej pory nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania [27].

Ponadto wyróżnia się rzuty choroby o ciężkim, umiarkowanym lub łagodnym nasileniu. Szczegółowo aspekt ten opisano w Rozdziale 3.7.1.

Choroba klasyfikowana może być jako:

- ⊗ ograniczona, gdy zmiany chorobowe znajdują się na odcinku jelita nieprzekraczającym 30 cm, najczęściej w okolicy krętniczo-kątniczej;
- ⊗ rozlana, w sytuacji, gdy zmiany te obejmują powyżej 100 cm jelita cienkiego [27].

Wyróżnia się 3 postaci ChLC: zapalną, zwężającą oraz przetokową (penetrującą). Badania wykazały, że postać zapalna często podlega konwersji do pozostałych postaci choroby. Umieszczenie zmian makroskopowych ma wartość prognostyczną w stosunku do późniejszego przebiegu klinicznego choroby. Lokalizacja wyłącznie w jelicie cienkim związana jest częściej z postacią zwężającą, a umiejscowienie zmian wyłącznie w okrężnicy zazwyczaj powikłane jest postacią przetokową [16].

3.3. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane. Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. W latach 70. i 80. ubiegłego wieku obserwowano wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczył głównie choroby Leśniowskiego-Crohna jelita grubego [2].

Na podstawie danych z odnalezionego przeglądu systematycznego *Molodecky 2012* [30], wynika, że najwyższe wskaźniki zapadalności odnotowuje się w bardziej uprzemysłowionych częściach świata takich jak: Europa Północna (10,6/100 000 osób – dane dla Anglii), Ameryka Północna (20,2/100 000 osób – dane dla Kanady) oraz Australia (29,3/100 000 osób). W przypadku państw azjatyckich, częstość występowania ChLC zawiera się w przedziale od 0,5-4,2/100 000 osób [9]. Najniższe wskaźniki obserwuje się z kolei w Afryce Południowej (0,3-2,6/100 000 osób) oraz w Ameryce Łacińskiej (0-0,03/100 000 osób) [12].

Podobną tendencję obserwuje się w odniesieniu do chorobowości – najwyższą odnotowuje się w Europie (322/100 000 osób) oraz w Kanadzie (319/100 000 osób). Zapadalność na IBD wzrasta lub jest na stałym poziomie w każdym, z badanych regionów świata. Z uwagi na fakt, że śmiertelność z powodu IBD jest niska, a chorobę najczęściej diagnozuje się w młodym wieku można przewidywać, że globalna chorobowość na IBD będzie zasadniczo wzrastała [30].

ChLC objawia się najczęściej u ludzi młodych. Szczyt zachorowań przypada między 15. a 40. rokiem życia. Choroba rozpoczyna się w wieku dziecięcym (czasem niemowlęcym) nawet u 15% chorych. Częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna, z niewielką przewagą u płci żeńskiej. [3, 20, 27, 29, 49].

W Polsce sytuacja epidemiologiczna nie jest dokładnie znana, jednak częstość zachorowań wzrasta. Szacuje się, że na ChLC choruje około 15 tysięcy osób, przy czym ostatnie obserwacje wskazują, że są to dane zaniżone [27].

Od sierpnia 2005 roku w Polsce prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna. Zgodnie z przedstawionymi danymi (dane na dzień 23 października 2015 roku), aktualnie w 95 ośrodkach, które przystąpiły do rejestru, zarejestrowano łącznie 6 169 osób chorych na ChLC [42].

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią dzieci i młodzież od 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w momencie rozpoznania lub kolejnego rzutu choroby (I linia leczenia w danym nawrocie).

W związku ze specyfiką populacji niemożliwe było dokładne określenie liczebności populacji docelowej w Polsce na podstawie dostępnych danych literaturowych. Dlatego też zarówno liczbę nowych przypadków dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia chorych na ChLC jak i chorobowość w populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii uzyskanej od ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia choroby nie została w pełni poznana. Zmiany zaczynają się w błonie śluzowej jelita, natomiast z czasem dochodzi do zajęcia całej jego ściany, co może powodować powstanie przetok, ropni i zwężeń [27, 29, 49]. Uważa się, że do powstania przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego przyczyniają się następujące czynniki:

Czynniki środowiskowe:

- ⊗ zamieszkiwanie w krajach wysoko rozwiniętych – nieswoiste zapalenia jelit są najbardziej rozpowszechnione w krajach wysoko rozwiniętych np. w Stanach Zjednoczonych czy w Anglii, co prawdopodobnie związane jest z zanieczyszczeniem środowiska przemysłowymi substancjami chemicznymi oraz ze stresującym trybem życia;
- ⊗ dobre warunki sanitarne – istnieje przekonanie, że dobre warunki higieniczne wpływają na zmiany flory jelitowej poprzez zmniejszenie narażenia na działanie niektórych bakterii, co może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC;
- ⊗ dieta – istnieją dowody na to, że dieta wysokotłuszczowa zwiększa ryzyko wystąpienia ChCL. Niektóre doniesienia wskazują także, iż spożywanie żywności typu fast-food zwiększa 3-4 krotnie ryzyko zachorowania na IBD;
- ⊗ palenie papierosów – palenie tytoniu zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Co więcej u czynnych palaczy, u których rozwinęła się ChLC widoczny jest cięższy przebieg choroby, z wyższą nawrotowością, częstszymi interwencjami chirurgicznymi oraz większym zapotrzebowaniem na stosowanie leków immunosupresyjnych;
- ⊗ siedzący tryb życia (pracy) – uważa się, że praca fizyczna na powietrzu zmniejsza ryzyko wystąpienia IBD, natomiast praca siedząca w warunkach domowych zwiększa to ryzyko [14, 49, 53].

Czynniki genetyczne:

- ⊗ występowanie IBD wśród członków rodziny – ryzyko jest zwiększone u krewnych w I lub II linii oraz w przypadku rodzeństwa bliźniaczego. Ponadto od wielu lat
-

podnoszony jest fakt rodzinnego występowania choroby Leśniowskiego-Crohna. Wielu autorów uznało za możliwe istnienie predyspozycji genetycznych na działanie czynników szkodliwych pochodzenia egzogenego;

- ⊗ mutacje genu NOD2/CARD 15 – potencjalnie o podatności na zachorowanie na IBD mają decydować geny zlokalizowane na chromosomach: 1., 5., 6., 12., 14., 16. i 19. Mutacje genu NOD2/CARD 15 położonego na chromosomie 16. zwiększają 20-40-krotnie ryzyko zachorowania na ChLC oraz warunkują wcześniejszy początek choroby [11, 14, 49, 53].

Inne czynniki:

- ⊗ rasa – choroba Leśniowskiego-Crohna częściej występuje u osób rasy białej. W Stanach Zjednoczonych stwierdza się ją 3-5 razy częściej u Żydów niż u przedstawicieli pozostałych ras. Można więc przypuszczać, że istnieją pewne predyspozycje rasowe;
- ⊗ przyjmowanie niektórych leków – istnieją badania, które sugerują, że przyjmowanie antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub środków antykoncepcyjnych może nieznacznie zwiększyć ryzyko wystąpienia ChLC [14, 53].

3.5. Patomechanizm

Patomechanizm choroby nie został dobrze poznany. Uważa się jednak, że śluzówkowy system immunologiczny jelit, aktywowany przez antygeny pokarmowe lub bakteryjne może odgrywać kluczową rolę w patogenezie ChLC. Nie wyklucza się również wpływu nieprawidłowej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym chorego. W chorobie tej bowiem zanika naturalna tolerancja na znajdujące się fizjologicznie w przewodzie pokarmowym antygeny bakterii flory jelitowej. Tolerancja ta zależna jest najprawdopodobniej od zachodzących w grasicy procesów wiodących do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny. Zapalenie rozwija się w efekcie dysfunkcji śluzówkowego układu immunologicznego i reakcji krzyżowych z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka. Pozostające w mikrokrążeniu śluzówkowym limfocyty B i T, jak również komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile, przechodzą do tkanek objętych zapaleniem, ulegając dalszej aktywacji i stymulując lokalny proces zapalny. Procesy niszczenia błony śluzowej jelita przebiegają ze zwiększeniem liczby efektorowych komórek układu limfatycznego również we krwi obwodowej. Należą do nich aktywowane limfocyty T CD4+ (ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4), wśród których dominują limfocyty Th1 produkujące interferon γ , interleukinę

2 oraz czynnik martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor*), a także limfocyty CD8+, cytotoksyczne, nabłonkowe limfocyty cytolityczne (ang. *intraepithelial lymphocytes*) oraz limfocyty T zawierające PRF (ang. *pore forming protein* – białko porotwórcze) [11].

Zjawiskami, których rolę także podkreśla się w patogenezie IBD są: zjawiska angiogenezy (proces tworzenia naczyń krwionośnych) i antyangiogenezy (proces uniemożliwiający rozwój naczyń krwionośnych). W wycinkach tkankowych pobranych od chorych wykazano zaburzenia mikrounaczynienia błony śluzowej jelit, szczególnie w miejscach gdzie toczył się aktywny proces zapalny. W ostatnich latach w patomechanizmie zmian IBD podkreśla się również rolę komórek tłuszczowych (mastocytów). Zaobserwowano zwiększoną ich ilość w błonie śluzowej jelit oraz zwiększenie stężenia wydzielanych przez nie substancji (histamina, tryptaza, Interleukina-16, substancja P, heparyna) u osób chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Oprócz wszystkich wymienionych zaburzeń należy pamiętać także o procesie fibrogenyzy (włóknienia), który jest jednak wtórnym mechanizmem względem przewlekłego procesu zapalnego w ścianie jelit [48].

3.6. Objawy

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się zapaleniem wszystkich warstw jelita. Zmiany zapalne mogą dotyczyć również wszystkich odcinków przewodu pokarmowego, stąd objawy kliniczne zależą głównie od umiejscowienia tych zmian oraz stopnia ich zaawansowania. W 25-30% przypadków zmiany dotyczą tylko jelita cienkiego, w 40-55% jelita krętego i okrężnicy, w 20-25% wyłącznie okrężnicy, a w 30-40% przypadków dodatkowo obserwuje się zmiany okołodbytnicze (przetoki, szczeliny, ropnie) [25, 48, 49].

Głównymi objawami choroby są:

- ⊗ biegunka bez domieszki krwi, występująca u 70-90% chorych;
- ⊗ bóle brzucha o różnym nasileniu i umiejscowieniu – u 1/3 chorych bóle występują w prawym dole biodrowym;
- ⊗ gorączka;
- ⊗ brak łaknienia;
- ⊗ utrata masy ciała;
- ⊗ uczucie osłabienia i wyczerpania;
- ⊗ nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [25, 48].

Ponadto, objawem choroby Leśniowskiego-Crohna może być biegunka tłuszczowa, niedokrwistość, niedobory białka i witamin prowadzące do obrzęków i ubytku masy ciała.

W zależności od manifestacji klinicznej, wyróżnia się postać zapalną (dominuje zapalenie), postać zwężającą oraz postać z przetokami. W ChLC zmiany zapalne mogą występować w jamie ustnej w postaci aft Suttona, natomiast w żołądku, w jelicie cienkim i grubym, w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft. Charakterystyczną zmianą stwierdzaną w przebiegu choroby są przetoki wewnętrzne i zewnętrzne. Do innych powikłań należą ropnie między pętlami jelita i zwężenie jego światła. Rzadziej występuje ostra niedrożność jelit, krwotok lub perforacja jelita. Często też występują powikłania pozajelitowe (20-30% chorych), które mogą wyprzedzać wystąpienie zmian w przewodzie pokarmowym. Do najczęściej występujących zalicza się: zmiany stawowe (w postaci zapalenia stawów obwodowych i osiowych), skórne (piodermia zgorzelińska, rumień guzowaty) oraz oczne (zapalenie błony naczyniowej oka) [25, 27, 29].

Chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci bardzo często towarzyszy niedożywienie (nawet do 85% chorych), które manifestuje się niedoborem składników odżywczych, utratą masy ciała oraz zaburzeniami wzrastania, w tym opóźnieniem dojrzewania płciowego (10-30% dzieci). Występowanie niedożywienia związane jest przede wszystkim z niedostateczną podażą składników odżywczych (wynikającą m.in. z obniżenia łaknienia w tej grupie chorych) przy jednoczesnym zwiększonym zapotrzebowaniu energetycznym, które powstaje na skutek zakażenia, stanów gorączkowych oraz niedostatecznego wchłaniania jelitowego. Istotną rolę w rozwoju niedożywienia odgrywa również zespół złego wchłaniania, spowodowany zmniejszeniem powierzchni chłonnej jelita. Ważne jest również zwrócenie uwagi na możliwą interakcję leków ze składnikami pożywienia, która w konsekwencji może doprowadzić do niedożywienia – sulfasalazyna utrudnia wchłanianie kwasu foliowego, natomiast leki steroidowe upośledzają resorpcję wapnia w jelitach. W tej grupie chorych obserwuje się również zaburzenia hormonalne, tj. niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu I, odpowiedzialnego za wydłużanie kości [2, 23].

3.7. Rozpoznanie

Obecnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania ChLC. Ze względu na zróżnicowaną symptomatologię oraz nawrotowy charakter, rozpoznanie choroby może być bardzo trudne. Opiera się ono na całokształcie obrazu klinicznego oraz wynikach badań dodatkowych [27].

Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego. Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne oraz ocena śródoperacyjna umożliwiają identyfikację zmienionych zapalnie odcinków jelita [27, 49].

Oznaczanie kalprotektyny w stolcu

Za przydatne zarówno w znaczeniu diagnostycznym, jak i w ocenie aktywności choroby uznaje się oznaczenie stężenia kalprotektyny w stolcu. Kalprotektyna jako główny składnik cytosolu neutrofilów, jest zaangażowana w procesy zapalne w ścianie jelita u chorych na ChLC (naciek neutrofilów), w związku z czym jej stężenie w stolcu może odzwierciedlać nasilenie zmian zapalnych w jelicie. Ponadto, jej poziom dodatnio koreluje z innymi standardowo oznaczanymi markerami zapalnymi, tj. stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-Reactive Protein*). Oznaczanie kalprotektyny może być pomocne na etapie różnicowania między zaburzeniami czynnościowymi (np. zespół jelita drażliwego) a organicznymi jelit (w tym ChLC). Natomiast, biorąc pod uwagę fakt, iż u chorych na ChLC proces zapalny jest procesem ciągłym, nasilającym się rzutowo, regularne oznaczanie kalprotektyny u chorych w fazie remisji mogłoby przyczynić się do szybszego wykrycia pojawiającego się zaostrzenia choroby i wdrożenia odpowiedniego leczenia (objawy kliniczne pojawiają się dopiero po przekroczeniu swobodnego punktu krytycznego u chorego) [10].

Badania endoskopowe

Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem wycinków). Przyjmuje się, że każdemu choremu z rozpozną ChLC powinno się wykonać gastroskopię, której celem jest ocena ewentualnych zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Wartość diagnostyczną ma szczególnie stwierdzenie zmian o charakterze brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita krętego oraz okołodbytnicznych. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń [27, 49].

Typowy obraz endoskopowy, po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania ChLC i rozpoczęcia leczenia. Potwierdzenie histopatologiczne z wycinków pobranych w trakcie badań endoskopowych uzyskuje się jedynie u mniej niż 1/3 chorych. Prawidłowy wynik kolonoskopii nie wyklucza jednak ChLC. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna także obejmować ocenę części zaopuszkowej dwunastnicy wraz z pobraniem wycinków z tej okolicy (wykluczenie choroby trzewnej)[27, 49].

W jelicie cienkim rozpoznanie ChLC zwykle przeprowadza się na podstawie badań obrazowych – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [27, 49].

Kontrastowe badania radiologiczne

U wszystkich chorych z podejrzeniem ChLC należy wykonać badanie rentgenograficzne jelita cienkiego i grubego. W typowych przypadkach badania te ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego, w tym: pojedyncze lub mnogie zwężenia, charakterystyczne, głębokie owrzodzenia, dające obraz „kolców róży” lub „spinek do mankietów” oraz przetoki [49].

Ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny

Badania te umożliwiają uwidocznienie ściany jelita, ocenę jego grubości i szerokości światła. Główną zaletą tych metod obrazowania w porównaniu z badaniami radiologicznymi jest możliwość ujawnienia zmian położonych poza światłem przewodu pokarmowego, zwłaszcza ropni i przetok. Czułość tych metod określa się w granicach 80% [49].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Ocenie mikroskopowej poddaje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii (ich wartość jest ograniczona, ponieważ zawierają one jedynie powierzchowne warstwy jelita – błonę śluzową i podśluzową) oraz pełnościennie preparaty operacyjne (badanie znacznie bardziej wiarygodne). Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennego, ziarniniakowego procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie ChLC [27, 49].

3.7.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

Do oceny aktywności klinicznej choroby stosuje się wiele skal, które są oparte na ocenie objawów klinicznych oraz na prostych testach laboratoryjnych. W niniejszej analizie przedstawione zostaną: pediatryczna skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (PCDAI, ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) według Hyamsa, klasyfikacja wiedeńska, klasyfikacja montrealaska, wskaźnik aktywności Harvey'a Bradshaw'a (wskaźnik HB, ang. *Harvey Bradshaw Index*). Ponadto, ponieważ w omawianym problemie zdrowotnym ważne jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia chorego, przedstawiony zostanie również wskaźnik odżywienia Cole'a [23].

Skala PCDAI

Ocena aktywności choroby na podstawie skali PCDAI została oparta na parametrach, takich jak: bóle brzucha, ogólne samopoczucie, liczba płynnych stolców, parametry laboratoryjne, masa ciała, wzrost, występowanie objawów i powikłań pozajelitowych oraz obecność przetok.

Obliczanie liczby punktów w skali stopniowanej opiera się na 7-dniowej obserwacji chorego. Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 100. Skala ta ma zastosowanie u dzieci między 6 a 17 rokiem życia [4, 50].

Na podstawie wartości wskaźnika PCDAI klasyfikuje się chorobę jako aktywną lub będącą w remisji (<10 punktów). Dodatkowo w ramach choroby aktywnej, ze względu na nasilenie objawów klinicznych, wyróżnia się postać łagodną (11-30 punktów), umiarkowaną (>30 punktów) i ciężką (>50 punktów) [4, 50].

Przedmiotem niniejszej analizy jest aktywna postać choroby Leśniowskiego-Crohna.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry oceniane na podstawie skali PCDAI.

Tabela 1.
Skala PCDAI

Parametr	Natężenie/ wartość parametru		Punktacja
Ból w obrębie jamy brzusznej	Brak		0
	Słabe (niewpływający na funkcjonowanie)		5
	Umiarkowane/silne (codzienny, dłużej trwający, wpływający na codzienne funkcjonowanie, bóle nocne)		10
Liczba oraz jakość stolców na dzień	Prawidłowa, nie więcej niż 1 płynny stolec, bez domieszki krwi		0
	Nie więcej niż 2 półpłynne stolce z niewielką domieszką krwi lub 2-5 płynnych stolców bez lub z niewielką domieszką krwi		5
	Znaczna obecność krwi w stolcu lub co najmniej 6 płynnych stolców lub nocna biegunka		10
Ogólne samopoczucie	Dobre (brak ograniczeń w codziennych czynnościach)		0
	Poniżej normy (występowanie okazjonalnych trudności w wykonywaniu codziennych czynności)		5
	Złe (występowanie częstych ograniczeń prawidłowego funkcjonowania)		10
Wskaźniki laboratoryjne			
Hematokryt	<10 r.ż. (dziewczynki i chłopcy)	>33%	0
		28-32%	2,5
		<28%	5
	11-14 r.ż. (chłopcy)	≥35%	0
		30-34%	2,5
		<30%	5
	11-19 r.ż. (dziewczynki)	≥34%	0
		29-33%	2,5
		<29%	5
15-19 r.ż. (chłopcy)	≥37%	0	

Parametr	Natężenie/ wartość parametru	Punktacja
	32-36%	2,5
	<32%	5
Odczyn Biernackiego (OB)	<20 mm/h	0
	20-50 mm/h	2,5
	>50 mm/h	5
Stężenie albumin w surowicy	>35 g/dl	0
	31-35 g/dl	2,5
	<31 g/dl	5
Badanie przedmiotowe		
Masa ciała	Przyrost masy ciała lub utrzymanie docelowej stabilnej masy ciała (lub jej celowe obniżenie)	0
	Niezamierzone utrzymanie stałej masy ciała lub spadek masy ciała 0 1-9%	5
	Spadek masy ciała ≥10%	10
Wzrost	Obniżenie o <1 kanał centylowy	0
	Obniżenie o 1-2 kanałów centylowych	5
	Obniżenie >2 kanały centylowe	15
Badanie palpacyjne jamy brzusznej	Nie stwierdza się tkiwości ani oporów	0
	Nieznaczna tkiwość lub wyczuwalny guz	5
	Znaczna tkiwość lub guz	10
Zmiany okołodbytnicze	Brak	0
	Obecność niezapalnych zmian lub 1-2 indolentnych przetok lub szczelin. Bez uczucia tkiwości	5
	Obecność aktywnych przetok okołodbytowych, ropni. Uczucie tkiwości	15
Obecność manifestacji pozajelitowych	Np. gorączka ≥38,5°C utrzymująca się przez 3 dni (w ciągu ostatniego tygodnia), owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie stawów, zapalenie oka, rumień guzowaty	
	Brak	0
	Obecność 1 manifestacji	5
	Obecność co najmniej 2 manifestacji	10

Źródło: opracowanie własne na podstawie [50]

Na podstawie wartości wskaźnika PCDAI definiuje się również odpowiedź kliniczną na leczenie. Określa się ją jako zmniejszenie wartości PCDAI na skutek zastosowanego leczenia o co najmniej 12,5 punktów. Z kolei zaostrenie definiuje się jako pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC, będącej w remisji klinicznej [4].

Klasyfikacja wiedeńska i klasyfikacja montrealaska

Choroba może obejmować cały przewód pokarmowy, jednak najczęściej zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego i w jelicie grubym [27]. W celu usystematyzowania oceny

lokalizacji oraz aktywności klinicznej choroby wprowadzone zostały międzynarodowe klasyfikacje, w tym m.in. klasyfikacja wiedeńska oraz montrealaska, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Wiedeń (1998r.)	Montreal (2005 r.)
Wiek w czasie rozpoznania	A1: poniżej 40 r.ż. A2: powyżej 40 r.ż.	A1: poniżej 17 r.ż. A2: między 17-40 r.ż. A3: powyżej 40 r.ż.
Lokalizacja	L1: jelito kręte L2: okrężnica L3: jelito kręte i okrężnica L4: górny odcinek przewodu pokarmowego	L1: jelito kręte L2: okrężnica L3: jelito kręte i okrężnica L4: izolowane zajęcie górnego odcinka*
Manifestacja	B1: postać niezwiążąca, niepenetrująca B2: postać zwiążąca B3: postać penetrująca	B1: postać zapalna B2: postać zwiążąca B3: postać penetrująca p: modyfikator postaci okołodbytniczej choroby

*w klasyfikacji montrealaskiej L4 mogą odpowiednio współistnieć z L1, L2, L3

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2]

Wskaźnik Harvey'a-Bradshaw'a

Stopień nasilenia choroby ocenia się również na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a Bradshaw'a [15]. Wynik stanowi suma uzyskanych punktów (zgodnie z poniższą tabelą). Za remisję uważany jest wynik poniżej 4 punktów. Wynik w zakresie od 5 do 8 punktów stanowi o łagodnej postaci choroby, a wynik powyżej 9 świadczy o ciężkiej postaci choroby.

Charakterystykę oceny aktywności ChLC na podstawie wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB

Cecha	Punktacja	Opis
A: Ogólny stan zdrowia	0	Bardzo dobry
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
B: Ból w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany

Cecha	Punktacja	Opis
	3	Silny
C: Liczba płynnych stolców na dzień	n/d	n/d
D: Opór w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Obecność niepewna
	2	Obecność pewna
	3	Obecność pewna i wyczuwalna
E: Powikłania: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień	1 punkt za każde powikłanie	n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie [15]

Współczynnik Cole'a

Współczynnik Cole'a (ang. *Cole's index*) stanowi popularny wskaźnik często stosowany wśród osób z chorobami przewlekłymi. Pozwala na ocenę stanu odżywienia w oparciu o masę ciała oraz długość ciała dziecka [41].

Współczynnik Cole'a:

$$\text{Współczynnik Cole'a [\%]} = \frac{\text{masa ciała} \times \text{długość standardowa ciała}^2}{\text{standardowa masa ciała} \times \text{długość ciała}^2} \times 100$$

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stanu odżywienia dzieci w oparciu o współczynnik Cole'a wg klasyfikacji McLarena.

Tabela 4.
Stan odżywienia dzieci na podstawie współczynnika Cole'awg klasyfikacji McLarena

Wartość współczynnika Cole'a	Stan odżywienia
>120%	Otyłość
110-120%	Nadwaga
90-110%	Norma
85-90%	Łagodne niedożywienie
75-85%	Umiarkowane niedożywienie
<75%	Ciężkie niedożywienie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41]

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania. Wyniki badań na dużych grupach chorych z ChLC pozwoliły jednak na powiązanie ciężkiego przebiegu choroby z takimi czynnikami ryzyka jak:

- ⊗ palenie tytoniu;
- ⊗ młody wiek w chwili rozpoznania;
- ⊗ postać zwężająca i przetokowa choroby;
- ⊗ rozległe zajęcie jelita [27].

Istnieją również dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna zlokalizowaną w okrężnicy. Nie wykazano go natomiast u chorych, u których choroba umiejscowiona była w jelicie krętym. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują rzadko (do 13% chorych), jednak ich obecność jest czynnikiem prognozującym niekorzystny przebieg i należy zawsze brać je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [27].

Obecnie przyjmuje się, że zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji u chorych [27].

Rokowanie odnośnie wyleczenia jest w przypadku ChLC niepomyślne. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. W czasie swojego życia co najmniej połowa chorych musi być operowana, przy czym wyniki zabiegu mogą nie być w pełni zadowalające. W przypadku zajęcia jelita cienkiego, częstość występowania nawrotów wynosi około 70%. Prawie co drugi chory leczony operacyjnie wymaga powtórzenia zabiegu. W ChLC obejmującej jelito grube, rokowanie wydaje się bardziej pomyślne, jednak nawet po proktokolektomii, wznowy w jelicie krętym dotyczą od 7 do 10% chorych [49].

3.9. Leczenie

3.9.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących indukcji remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci (chorzy nowozdiagnozowani oraz chorzy otrzymujący pierwszą opcję terapeutyczną w danym nawrocie choroby). Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje w ramach analizy przedstawiono jedynie najnowsze wytyczne zagraniczne (tj. od 2010 roku).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany w imieniu i z upoważnienia ekspertów powołanych przez konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii (prof. Krzysztof Linke, prof. Roman Tomecki) oraz Komisji ds. Wytycznych Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (prof. Grażyna Rydzewska, prof. Andrzej Dąbrowski, dr Tomasz Marek), opisujący aktualne standardy postępowania w indukcji remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁹	Rok wydania	Cel
ECCO/ESPGHAN	2014 [60]	Leczenie ChLC u dzieci
NASPGHAN	2012 [61]	Leczenie stanów zapalnych jelit w ChLC u dzieci
NICE	2012 [62]	Leczenie ChLC u dzieci, młodzieży i dorosłych
BSPGHAN	2010 [56]	Leczenie nieswoistych zapaleń jelit u dzieci

⁹ ECCO/ESPGHAN (ang. *European Crohn's and Colitis Organization / European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna / Europejskie Towarzystwo ds. Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia; NASPGHAN (ang. *North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) – Północnoamerykańskie Towarzystwo ds. Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia; NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; BSPGHAN (ang. *British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*) – Towarzystwo ds. Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia w Wielkiej Brytanii

Wytyczne polskie

Organizacja ¹⁰	Rok wydania	Cel
ZGPTG	2007 [2]	Leczenie nieswoistych zapaleń jelit

We wszystkich odnalezionych w wyniku przeszukiwania wytycznych w ramach I linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, w celu indukcji remisji zalecane jest zastosowanie **wyłączonego żywienia dojelitowego (WŻD)**. Leczenie to jest rekomendowane głównie u **chorych nowozdiagnozowanych, z aktywną postacią choroby**. Wspomaga ono proces gojenia śluzówki, przywraca gęstość mineralną kości i wpływa pozytywnie na proces wzrostu u dzieci. Rekomendowany czas trwania leczenia z zastosowaniem WŻD wynosi od 6 do 8 tygodni, przy czym jeśli po 2 tygodniach od rozpoczęcia wyłączonego żywienia dojelitowego nie zostanie wykazana indukcja odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej opcji terapeutycznej. Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych, **WŻD powinno być realizowane za pośrednictwem diet polimerycznych podawanych drogą doustną**. Diety polimeryczne (np. Modulen® IBD, Alicalm®) są tańsze, powodują większy przyrost masy ciała i odznaczają się lepszym smakiem niż diety elementarne, takie jak np. EO28 Splash®, które powinny być stosowane jedynie, gdy istnieje wskazanie medyczne do ich podania (np. alergia na białka mleka krowiego). Sondy nosowo-żołądkowe mogą być zastosowane w przypadku niepowodzenia uzyskania odpowiedniego przyswojenia składników odżywczych za pomocą doustnej drogi podania. Ich zastosowanie wpływa bowiem w sposób negatywny na jakość życia chorego.

Podawane doustnie kortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) nie są zalecane jako leczenie z wyboru w indukcji remisji u dzieci u których występuje ChLC. Podanie kortykosteroidów jest zalecane jeśli WŻD nie stanowi opcji leczenia (wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014 i BSPGHAN 2010). W przypadku dzieci, u których występuje choroba o ciężkim stopniu nasilenia można rozważyć zastosowanie steroidów podawanych dożylnie (np. hydrokortyzon, metyloprednizolon). Pomimo, iż wyniki badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wskaźnika indukcji remisji u chorych stosujących wyłączone żywienie dojelitowe i chorych otrzymujących kortykosteroidy, WŻD ma

¹⁰ZGPTG– Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

korzystniejszy profil bezpieczeństwa względem kortykosteroidów. Dotyczy to szczególnie wpływu na wzrost chorego, co jest niezwykle istotne w przypadku dzieci i młodzieży (wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014, NICE 2012 i BSPGHAN 2010).

U dzieci, u których występuje ChLC o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, zlokalizowana w okolicy krętniczo-kątniczej, w celu indukcji remisji leczenie alternatywne względem konwencjonalnych kortykosteroidów może stanowić budezonid (wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014, BSPGHAN 2010). Budezonid podobnie jak 5-aminosalicylany jest mniej skuteczny niż glikokortykosteroidy, ale powoduje mniej działań niepożądanych.

Według zaleceń ECCO/ESPGHAN z roku 2014 w indukcji remisji u dzieci z łagodną lub umiarkowaną luminalną postacią ChLC można zastosować azytromycynę i ryfaksyminę.

Według zaleceń NICE z 2012 roku oraz BSPGHAN z 2010 roku w celu indukcji remisji u chorych z łagodnym stopniem nasilenia choroby, zastosować można aminosalicylany (np. mesalazyna, sulfasalazyna). Pomimo, iż 5-aminosalicylanysą mniej skuteczne niż budezonid lub glikokortykosteroidy, lek ten powoduje mniej działań niepożądanych.

Według wytycznych ECCO/ESPGHAN z roku 2014 częściowe żywienie dojelitowe nie jest zalecane w celu indukcji remisji u dzieci z ChLC. Wytyczne NASPGHAN 2012 wskazują, iż stosowanie żywienia częściowego w połączeniu z innymi metodami leczenia może być szczególnie korzystne u chorych z opóźnieniem procesu dojrzewania płciowego i u chorych u których stwierdza się zahamowanie wzrostu.

W przypadku indukcji remisji u chorych, u których występują przetoki odbytu, wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014i BSPGHAN 2010 zalecają zastosowanie antybiotyków np. metronidazolu lub cyprofloksacyny. Rekomendowane jest również przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (BSPGHAN 2010), a także tego zabiegu połączonego z podawaniem leków biologicznych z grupy TNF-alfa(ECCO/ESPGHAN 2014).

NICE 2012 zaleca podawanie terapii biologicznej jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do terapii konwencjonalnej (leczenie żywieniowe, kortykosteroidy i leki immunosupresyjne).

Według zaleceń NICE z 2012 roku w celu indukcji remisji u chorych, u których nie jest możliwe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów oraz u chorych, u których występują co najmniej 2 (w czasie 12 miesięcy) zaostrzenia stanu zapalnego w przebiegu ChLC, można zastosować azatioprynę lub merkaptopurynę w skojarzeniu z konwencjonalnymi glikokortykosteroidami lub

z budezonidem. W celu indukcji remisji u chorych nietolerujących leczenia z zastosowaniem azatiopryny lub merkaptopuryny oraz u chorych, u których brak jest transferazy lub jej aktywność jest bardzo niska można zastosować metotreksat w skojarzeniu z glikokortykosteroidami lub budezonidem.

W polskich wytycznych ZGPTG wydanych w 2007 roku zwraca się szczególną uwagę na utrzymanie odpowiedniego odżywienia dzieci chorych na ChLC. Zalecenia obejmują połączenie leczenia żywieniowego z podawaniem sulfasalazyny i/lub glikokortykosteroidów w celu tłumienia procesu zapalnego w jelicie grubym.

Podsumowując, zidentyfikowane w wyniku przeglądu odnalezionych wytycznych **opcje terapeutyczne stosowane w celu indukcji remisji u dzieci z ChLC obejmują:**

- ⊗ **wyłączne żywienie dojelitowe** – leczenie z wyboru w ramach I linii;
- ⊗ **kortykosteroidy (np. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) podawane doustnie** – jeśli WŹD nie stanowi opcji leczenia;
- ⊗ **kortykosteroidy podawane dożylnie (hydrokortyzon, metyloprednizolon)** – u chorych z ciężkim nasileniem objawów choroby;
- ⊗ **budezonid** – u chorych z łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia choroby zlokalizowanej w okolicy krętniczko-kątnicznej;
- ⊗ **częściowe żywienie dojelitowe** – jako element terapii u chorych z opóźnieniem procesu dojrzewania płciowego i z zahamowaniem wzrostu;
- ⊗ **antybiotyki (np. metronidazol lub cyprofloksacyna)** – u chorych, u których występują przetoki odbytu;
- ⊗ **antybiotyki (np. azytromycyna i ryfaksymina)** – u chorych z łagodną lub umiarkowaną luminalną postacią ChLC;
- ⊗ **aminosalicylany (np. mesalazyna, sulfasalazyna)** – u chorych z łagodnym stopniem nasilenia choroby;
- ⊗ **azatiopryna lub merkaptopuryna + glikokortykosteroidy (w tym budezonid)** – gdy nie jest możliwe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów oraz u chorych, u których występują co najmniej 2 (w czasie 12 miesięcy) zaostrzenia stanu zapalnego w przebiegu ChLC;
- ⊗ **metotreksat + glikokortykosteroidy (w tym budezonid)** – u chorych nietolerujących leczenia z zastosowaniem azatiopryny lub merkaptopuryny oraz u chorych u których brak jest transferazy lub jej aktywność jest bardzo niska;

-
- ⊗ **terapia biologiczna lekami z grupy TNF-alfa** – u chorych, u których występują przetoki odbytu oraz jeżeli terapia konwencjonalna nie stanowi opcji leczenia;
 - ⊗ **zabieg chirurgiczny** – u chorych u których występują powikłania (tj. wrzody/przetoki).

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli (opisy siły dowodów / poziomu rekomendacji umieszczono pod tabelą).

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących indukcji remisji w ChLC u dzieci

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
Wyłączne żywienie dojelitowe (WŻD)	
<p>ECCO/ESPGHAN 2014</p>	<p>Wyłączne żywienie dojelitowe jest zalecane jako I linia leczenia stosowana w celu indukcji remisji u dzieci u których występuje aktywna, luminalna postać ChLC(siła dowodu 1).</p> <p>Leczenie to powinno być leczeniem z wyboru, stosowanym przed podaniem kortykosteroidów. WŻD wspomaga gojenie śluzówki, przywraca gęstość mineralną kości i poprawia wzrost.</p> <p>Brak jest jednak twardych dowodów wskazujących na skuteczność wyłącznego żywienia dojelitowego u chorych z ciężką postacią zapalenia okrężnicy (ang. <i>pancolitis</i>) w przebiegu ChLC oraz schorzeń jamy ustnej i okolic odbytu.</p> <p>WŻD stosowane w celu indukcji remisji powinno być podawane przez 6 do 8 tygodni. Zaleca się doustną drogę podania, z zastosowaniem diet polimerycznych. Diety elementarne powinny być stosowane jedynie w przypadku specjalnych wskazań (np. alergia na białka mleka krowiego).</p> <p>Sondy nosowo-żołądkowe mogą być zastosowane w przypadku niepowodzenia uzyskania odpowiedniego odżywienia za pomocą doustnej drogi podania. Przed zastosowaniem sondy należy rozważyć również inne metody leczenia, biorąc pod uwagę jakość życia.</p> <p>Jeżeli po 2 tygodniach od rozpoczęcia wyłącznego żywienia dojelitowego nie zostanie wykazana indukcja odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody leczenia.</p> <p>Według wskazań panelu ekspertów po zakończeniu terapii należy stopniowo wprowadzać u chorych zwykłą dietę przy jednoczesnym obniżaniu (co 2-3 dni przez 2-3 tygodnie) objętości podawanej diety w postaci preparatu.</p>
<p>NASPGHAN 2012</p>	<p>Wyłączne żywienie dojelitowe jest skuteczne u nowozdiagnozowanych (siła dowodu 1A, poziom rekomendacji A) chorych z aktywną ChLC (siła dowodu 2B, poziom rekomendacji C).</p> <p>Metaanalizy badań przeprowadzonych wyłącznie wśród dzieci wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wskaźnika indukcji remisji u chorych stosujących wyłączne żywienie dojelitowe i chorych otrzymujących kortykosteroidy, jednak WŻD ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa względem kortykosteroidów (siła dowodu 1A, poziom rekomendacji A).</p> <p>Wyłączne żywienie dojelitowe korzystnie wpływa na proces gojenia śluzówki (siła dowodu 1B, poziom rekomendacji A) oraz wzrost chorych (siła dowodu 2B, poziom rekomendacji A).</p> <p>Diety elementarne, półelementarne i polimeryczne wykazują zbliżoną skuteczność w zakresie indukcji remisji u pediatrycznych chorych z ChLC (siła dowodu 1B, poziom rekomendacji A). Formuły polimeryczne są jednak tańsze i lepiej smakują w związku z czym łatwiej je zastosować u chorych pediatrycznych. Ponadto stosowanie diet polimerycznych może być związane z większym przyrostem masy ciała oraz większą akceptacją leczenia niż diety elementarne.</p> <p>Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych świadczących o istnieniu zależności między lokalizacją choroby a skutecznością wyłącznego żywienia dojelitowego, dlatego też żywienie to powinno być rozważone u wszystkich dzieci, u których występuje ChLC.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>WŻD jest bezpieczną metodą leczenia. Jednak z uwagi na możliwość wystąpienia zespołu ponownego odżywienia, u dzieci znacząco niedożywionych należy rozważyć monitorowanie poziomu elektrolitów, suplementację związkami fosforu oraz stopniowe podawanie żywienia dojelitowego.</p> <p>W celu indukcji remisji zalecane jest stosowanie leczenia przez co najmniej 8 tygodni (siła dowodu 1A, poziom rekomendacji A). U części chorych dłuższy czas leczenia, do 12 tygodni może być związany z większą skutecznością (siła dowodu 5, poziom rekomendacji D). Przez co najmniej 3-4 tygodnie po wprowadzeniu wyłącznego żywienia dojelitowego należy obserwować czy u chorego występują korzyści z zastosowania żywienia dojelitowego. W przypadku braku skuteczności leczenia można rozważyć zastosowanie innej opcji terapeutycznej. Kontynuacja leczenia może jednak wiązać się z korzyścią, nawet u chorych u których nie wykazano odpowiedzi na leczenie w czasie 3-4 pierwszych tygodni.</p> <p>Brak jest jednoznacznych danych wskazujących na przewagę podania wyłącznego żywienia dojelitowego drogą doustną lub za pomocą sondy. Należy jednak wziąć pod uwagę, fakt, że doustna droga podania wiąże się m.in. z niższym kosztem leczenia.</p> <p>Z uwagi na stosowanie się do zaleceń, skuteczność i tolerancję zalecany jest stopniowy powrót do zwykłej diety. Nowy posiłek należy wprowadzać co 2-3 dni, obniżając jednocześnie objętość formuły podawanej w ramach żywienia dojelitowego.</p> <p>Brak jest jednoznacznych danych wskazujących na przewagę podania WŻD w ramach monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami np. mesalazyną, azatiopryną lub metotreksatem.</p>
NICE 2012	<p>W celu indukcji remisji należy rozważyć podanie żywienia dojelitowego zamiast kortykosteroidów u dzieci i młodzieży, jeżeli istnieją obawy odnośnie możliwości wystąpienia u nich zaburzeń wzrostu lub rozwoju działań niepożądanych.</p>
BSPGHAN 2010	<p>Wyłączne żywienie dojelitowe jest skuteczną opcją leczenia w ramach I linii u chorych ze schorzeniami w obrębie jelita cienkiego i grubego.</p> <p>W ramach wyłącznego żywienia dojelitowego chorzy mogą otrzymać dietę polimeryczną (np. Modulen IBD®, Alicalm®) lub dietę elementarną np. EO28 Splash®. Wydaje się, że w zakresie skuteczności diety te nie różnią się w sposób istotny między sobą. Obie diety są dostępne w różnych smakach, przy czym prawdopodobnie smaczniejsza jest dieta polimeryczna. Diety te mogą być podawane przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub przez gastrostomię.</p> <p>Czas trwania wyłącznego żywienia dojelitowego wynosi zazwyczaj 6 tygodni. Zwykła dieta może zostać powoli wprowadzona ponownie w czasie od 1 do 3 tygodni w zależności od objawów obserwowanych u chorego w czasie odstawienia żywienia dojelitowego (siła dowodu -1, -2, 1+, 3 i 4).</p>
ZGPTG 2007	<p>Postępowanie w przypadku dzieci z ChLC oparte jest na zasadach leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w tej grupie chorych.</p> <p>Leczenie dzieci odbywa się wg zasad obowiązujących u dorosłych, z tym że u dzieci należy zwracać szczególną uwagę na odżywianie. U części chorych poprawa następuje dopiero pod wpływem leczenia żywieniowego.</p>
Częściowe żywienie dojelitowe	
ECCO/ESPGHAN 2014	<p>Częściowe żywienie dojelitowe nie jest zalecane w celu indukcji remisji u dzieci, u których występuje ChLC (siła dowodu 2).</p>
NASPGHAN 2012	<p>Brak jest danych wskazujących jednoznacznie na większą skuteczność WDŻ lub realizacji zapotrzebowania energetycznego częściowo za pomocą żywienia dojelitowego a częściowo za pośrednictwem zwykłej diety, jednak stosowanie żywienia częściowego z połączeniu z innymi metodami</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>leczenia może być szczególnie korzystne u chorych z opóźnieniem procesu dojrzewania płciowego i z zahamowaniem wzrostu (siła dowodu 5, poziom rekomendacji D).</p>
<p>Kortykosteroidy</p>	
<p>ECCO/ESPGHAN 2014</p>	<p>Zalecane jest podawanie doustnych kortykosteroidów, jedynie w grupie dzieci, u których występuje aktywna, luminalna postać ChLC o ciężkim lub umiarkowanym nasileniu i u których wyłączone żywienie dojelitowe nie stanowi opcji terapeutycznej (siła dowodu 2).</p> <p>Zalecane dawkowanie prednizonu/prednizolonu (lub ich ekwiwalentu) u dzieci chorych na aktywną postać ChLC wynosi 1 mg/kg masy ciała. Lek powinien być podawany raz dziennie, a dobową dawkę maksymalną wynosi 40 mg. Jeśli odpowiedź na leczenie nie jest zadowalająca dawka leku może być zwiększona do 1,5 mg/kg (maksymalnie 60 mg/dobę).</p> <p>U dzieci u których ChLC o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu występuje w okolicy krętniczko-kątniczej, w celu indukcji remisji budezonid może stanowić leczenie alternatywne względem kortykosteroidów o działaniu układowym (siła dowodu 1). Początkowa dawka budezonidu powinna wynosić 9 mg. Dawki do 12 mg mogą być podane przez pierwsze 4 tygodnie leczenia w celu indukcji remisji u dzieci. Dawka budezonidu może być zmniejszona w czasie 10-12 tygodni.</p>
<p>NICE 2012</p>	<p>W populacji pediatrycznej należy zwrócić uwagę na potencjalny niekorzystny wpływ stosowania kortykosteroidów na proces wzrostu u chorych oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>BSPGHAN 2010</p>	<p>Prednizolon podawany w dawce od 1 do 2 mg/kg/dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg) jest skuteczny w ramach I linii leczenia chorych ze schorzeniami w obrębie jelita cienkiego lub grubego.</p> <p>Leczenie przy zastosowaniu pełnej dawki powinno być podawane od 2 do 4 tygodni, do czasu osiągnięcia remisji. Następnie należy wprowadzić stopniowe zmniejszenie dawki przez 4 do 8 tygodni, zależnie od odpowiedzi na leczenie (siła dowodu -1, -2, 3 i 4).</p> <p>W czasie leczenia należy zapewnić w diecie odpowiednią podaż wapnia i witaminy D. Jeżeli ilość witaminy D dostarczanej w diecie nie jest wystarczająca, należy rozważyć zastosowanie suplementacji.</p> <p>W przypadku dzieci, u których występuje choroba o ciężkim stopniu nasilenia można zastosować steroidy podawane dożylnie (np. hydrokortyzon w dawce 2 mg/kg stosowany 4 razy/dobę – maksymalna dawka wynosi 100 mg 4 razy/dobę lub metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg stosowany raz/dobę – dobową dawkę maksymalną wynosi 60 mg) (siła dowodu 3).</p> <p>W przypadku choroby zlokalizowanej w okolicy krętniczko-kątniczej w ramach I linii leczenia można zastosować budezonid w dawce 9 mg/dobę. Jest on mniej skuteczny niż prednizolon ale wywołuje mniej działań niepożądanych (siła dowodu -1 i 3).</p>
<p>ZGPTG 2007</p>	<p>Skuteczne tłumienie procesu zapalnego w jelicie grubym za pomocą sulfasalazyny i/lub glikokortykosteroidów, połączone z dostarczeniem odpowiedniej ilości kalorii, białka i witamin, może przywrócić prawidłową dynamikę wzrostu i przyspieszyć dojrzewanie płciowe.</p>
<p>Antybiotyki</p>	
<p>ECCO/ESPGHAN 2014</p>	<p>Antybiotyki np. metronidazol lub cyprofloksacyna są zalecane w przypadku występowania przetok okołodobytowych (siła dowodu 3). W przypadku przetok okołodobytowych o ciężkim stopniu nasilenia antybiotyki powinny być podawane jedynie w ramach leczenia wspomagającego (siła dowodu 3).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Metronidazol lub cyprofloksacyna wywołują dobrą odpowiedź krótkookresową. Stosowana zazwyczaj dawka metronidazolu wynosi 10-20 mg/kg, a cyprofloksacyny 20 mg/kg masy ciała.</p> <p>Azytromycyna i ryfaksymina mogą być skuteczne w indukcji remisji u dzieci z łagodną lub umiarkowaną luminalną postacią ChLC.</p> <p>Brak jest dowodów wskazujących na zasadność stosowania antybiotyków działających na mykobakterie.</p>
BSPGHAN 2010	<p>Zaleca się podawanie metronidazolu w dawce 7,5 mg/kg stosowany 3 razy/dobę z lub bez cyprofloksacyną (5 mg/kg podawana 2 razy/dobę) w schorzeniach okolic odbytu u chorych (siła dowodu 3).</p>
Aminosalicylany	
NICE 2012	<p>W przypadku chorych (nowozdiagnozowanych lub chorych, u których w czasie 12 miesięcy wystąpiło nie więcej niż jedno zaostrzenie), u których stosowanie glikokortykosteroidów jest przeciwwskazane lub leczenie to nie jest tolerowane, można rozpocząć terapię 5-aminosalicylanami. Leki z tej grupy wykazują mniejszą skuteczność niż budezonid lub inne glikokortykosteroidy, ale powodują mniej działań niepożądanych. Leczenie to nie powinno być stosowane u chorych z ciężkim nasileniem objawów choroby.</p>
BSPGHAN 2010	<p>W przypadku choroby o łagodnym nasileniu objawów skuteczne może być zastosowanie aminosalicylanów w podwyższonych dawkach (tj. mesalazyna w dawce 50-100 mg/kg/dobę lub sulfasalazyna w dawce 40-60 mg/kg/dobę – maksymalnie do 3 g/dobę (dawka może zostać zwiększona do 100 mg/kg/dobę w przypadku tolerancji)). Podawana miejscowo mesalazyna jest skuteczna w przypadku lewostronnego zapalenia okrężnicy o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia (siła dowodu -1 i 3).</p>
Azatiopryna/ merkaptopuryna/ metotreksat	
NICE 2012	<p>Azatiopryna/merkaptopuryna/metotreksat nie powinny być stosowane w ramach monoterapii w celu indukcji remisji.</p> <p>Azatiopryna lub merkaptopuryna w skojarzeniu z konwencjonalnymi glikokortykosteroidami lub budezonidem mogą zostać podane w celu indukcji remisji u chorych, u których nie jest możliwe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów oraz chorych, u których występują ≥ 2 zaostrzenia stanu zapalnego (w czasie 12 miesięcy). Przed podaniem azatiopryny lub merkaptopuryny należy określić poziom metylotransferazy tiopuryny – wymienionych leków nie należy podawać jeśli brak jest transferazy lub jej aktywność jest bardzo niska. Podanie azatiopryny lub merkaptopuryny w obniżonej dawce można rozważyć jeśli aktywność transferazy jest poniżej normy lecz nie jest ona bardzo niska lub zerowa.</p> <p>Metotreksat może zostać podany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami lub budezonidem w celu indukcji remisji u chorych nietolerujących leczenia z zastosowaniem azatiopryny lub merkaptopuryny oraz u chorych u których brak jest transferazy lub jej aktywność jest bardzo niska (jeśli nie jest możliwe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów lub występuje ≥ 2 (w czasie 12 miesięcy) zaostrzenia stanu zapalnego w przebiegu ChLC).</p>
BSPGHAN 2010	<p>W przypadku choroby o ciężkim stopniu nasilenia można rozważyć zastosowanie azatiopryny. Przed jej podaniem należy jednak określić poziom metylotransferazy tiopuryny. Czas potrzebny do uzyskania pełnej skuteczności leczenia wynosi co najmniej 3 miesiące (siła dowodu 3).</p>
Terapia biologiczna	
ECCO/ESPGHAN 2014	<p>U chorych, u których występują przetoki odbytu zaleca się terapię biologiczną lekami z grupy anty-TNF alfa (adalimumab lub infliksymab) wraz z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego (siła dowodu 2).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	Leczenie to jest wskazane jedynie u wybranych chorych z wysokim ryzykiem uzyskania niezadowalającej odpowiedzi na leczenie.
NICE 2012	Leczenie biologiczne jest zalecane w grupie chorych od 6. do 17. roku życia jedynie w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania terapii konwencjonalnej (kortykosteroidy, leki immunomodulujące oraz leczenie żywieniowe).
Zabieg chirurgiczny	
BSPGHAN 2010	Zabieg chirurgiczny może zostać przeprowadzony u chorych, u których występują powikłania tj. wrzody czy przetoki, których obecność oraz zasięg należy uprzednio określić za pośrednictwem rezonansu magnetycznego.

Wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014

siła dowodu: 1 – dowody oparte na przeglądach systematycznych lub randomizowanych badania klinicznych; 2 – dowody oparte na badaniach randomizowanych lub badaniach obserwacyjnych o wysokiej efektywności; 3 – dowody oparte na nierandomizowanych badaniach kohortowych lub badaniach długoterminowych [63]

Wytyczne NASPGHAN 2012

siła dowodu: 1a – dowody oparte na przeglądach systematycznych randomizowanych badań klinicznych (homogenicznych); 1b – dowody oparte na randomizowanych badaniach klinicznych z wąskimi przedziałami ufności; 2b – dowody oparte na badaniach kohortowych (np. randomizowanych badaniach klinicznych o niskiej jakości); 5 – dowody oparte na opinii ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej, fizjologii, badaniach laboratoryjnych prowadzonych na populacji innej niż ludzka

poziom rekomendacji: A – rekomendacja oparta na badaniach dla których siła dowodu wynosi 1; C – rekomendacja oparta na badaniach dla których siła dowodu wynosi 4 lub na ekstrapolacjach badań o sile dowodu 2 lub 3; D – rekomendacja oparta na badaniach dla których siła dowodu wynosi 5 lub na badaniach o dowolnej sile dowodu w przypadku których wyniki są sprzeczne lub niejednoznaczne [64]

Wytyczne BSPGHAN 2010

siła dowodu: 1+ – dowody oparte na poprawnie zaprojektowanych metaanalizach, przeglądach systematycznych lub randomizowanych badaniach klinicznych z małym ryzykiem błędu systematycznego; -1 – dowody oparte na metaanalizach, przeglądach systematycznych lub randomizowanych badaniach klinicznych z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; -2 – dowody oparte na badaniach przypadków lub badaniach kohortowych z wysokim ryzykiem występowania nieścisłości lub błędu systematycznego oraz istotnym prawdopodobieństwem że związek nie jest przypadkowy; 3 – dowody oparte na badaniach nieanalitycznych tj. opisy przypadków; 4 – dowody oparte na opinii eksperta [65]

3.9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych

3.9.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji (nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych) wydanych przez zagraniczne organizacje. Nie odnaleziono jednakże żadnego dokumentu opisującego zagraniczne rekomendacje finansowe dla preparatu Modulen® IBD.

3.9.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w indukcji remisji u dzieci z ChLC powyżej 5 r.ż. Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Azatiopryna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [58]
Budezonid	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [57]
Mesalazyna	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [56]

Rada Przejrzystości wydała w 2013 roku 2 pozytywne i 1 negatywną opinię dotyczącą finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w indukcji remisji u dzieci z ChLC.

Rada pozytywnie zaopiniowała finansowanie produktów leczniczych zawierających azatioprynę w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. W uzasadnieniu wskazano, że substancja ta może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami. Pozytywną opinię wydano także dla mesalazyny stosowanej w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6 r.ż. (ograniczonym jedynie do ChLC i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego). Skuteczność mesalazyny w indukcji remisji w nieswoistym zapaleniu jelita grubego u dzieci potwierdzono bowiem w randomizowanym badaniu klinicznym.

Opinię negatywną Rada Przejrzystości wydała dla budezonidu we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8. roku życia. Powodem wydania negatywnej opinii był brak

¹¹ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

wiarygodnych dowodów naukowych, uzasadniających finansowanie budezonidu we wskazaniach odmiennych niż określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj opinii	Populacja	Uzasadnienie
Azatiopryna	Opinia Rady Przejrzystości 2013a	Pozytywna	Inna niż we wskazaniu rejestracyjnym	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających azatioprynę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.</p> <p>Uzasadnienie: Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami.</p>
Budezonid	Opinia Rady Przejrzystości 2013b	Negatywna	Inna niż we wskazaniu rejestracyjnym	<p>Rekomendacja: Rada uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających budezonid we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8. roku życia, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Uzasadnienie: Rada nie znalazła wiarygodnych dowodów naukowych, uzasadniających finansowanie budezonidu we wskazaniach odmiennych niż określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Substancja ta nie jest również zalecana w tych wskazaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.</p>
Mesalazyna	Opinia Rady Przejrzystości 2013c	Pozytywna	Inna niż we wskazaniu rejestracyjnym	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających mesalazynę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego tj. stosowanie mesalazyny w zapaleniu jelita grubego u dzieci do 6. r.ż. (ograniczonym jedynie do ChLC i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) i w mikroskopowym zapaleniu jelita.</p> <p>Uzasadnienie: Skuteczność mesalazyny w indukcji remisji w nieswoistym zapaleniu jelita grubego u dzieci (ChLC i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym. Podawanie mesalazyny jest rekomendowane m.in. przez NICE, Europejską Organizację ds. Choroby Crohna i Zapalenia Jelita oraz Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywnienia.</p>

3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹² w leczeniu chorych ChLC. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 10.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – Modulen[®] IBD

Dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen[®] IBD został wprowadzony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w 2013 roku [43], na zasadach wprowadzania do obrotu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zgodnych z obowiązującą *Ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia* [53]. Podmiotem prowadzącym obrót jest firma Nestle Polska.

¹² d [Redacted text block]

Preparat Modulen® IBD stanowi kompletną pod względem odżywczym dietę w proszku z możliwością dopasowania wartości energetycznej wynoszącej od 1,0 do 1,5 kcal/ml [28].

4.1. Skład badanej interwencji

Dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen® IBD jest preparatem polimerycznym nie zawierającym laktozy ani glutenu. Stanowi dietą kompletną, dlatego też może w pełni pokrywać dobowe zapotrzebowanie na składniki odżywcze. Ponadto, stosunek energii dostarczanej z średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT¹³:LCT¹⁴) wynosi 25:75. W swoim składzie oprócz składników koniecznych do pokrycia niezbędnego zapotrzebowania na składniki odżywcze, preparat zawiera transformujący czynnik wzrostu beta 2 (TGF-beta2, ang. *transforming growth factor-beta 2*) [28].

Szczegółowy skład preparatu Modulen® IBD przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Tabela wartości odżywczych preparatu Modulen® IBD

Składniki odżywcze	Zawartość w 100 ml
Wartość energetyczna [kJ/kcal]	420/100
Osmolalność [mOsm/l]	290,0
Błonnik [g]	0
Białko [g] (14% kcal)	3,60
Węglowodany	
Węglowodany ogółem [g] (44% kcal)	11,00
Cukry [g]	4,28
Laktoza [g]	0,02
Tłuszcze	
Tłuszcze ogółem [g] (42% kcal)	4,70
Kwasy tłuszczowe nasycone [g]	2,70
Kwasy tłuszczowe jednonienasycone [g]	0,80
Kwasy tłuszczowe wielonienasycone [g]	0,49
Kwas alfa-linolenowy [g]	0,04
Kwas linolowy [g]	0,47

¹³ ang. *medium-chain triglycerides*

¹⁴ ang. *long-chain triglycerides*

Składniki odżywcze	Zawartość w 100 ml
MCT [g]	1,20
Witaminy	
Witamina A [µg]	84,0
Witamina D [µg]	1,00
Witamina K [µg]	5,50
Witamina C [mg]	9,70
Tiamina (witamina B ₁) [mg]	0,12
Ryboflawina (witamina B ₂) [mg]	0,13
Witamina B ₆ [mg]	0,17
Niacyna (witamina B ₃) [mg]	1,2
Niacyna NE* [mg]	2,0
Kwas foliowy [µg]	24,00
Witamina B ₁₂ [µg]	0,32
Kwas pantotenowy (witamina B ₅) [mg]	0,50
Biotyna [µg]	3,20
Witamina E [mg]αET**	1,30
Cholina [mg]	7,20
Składniki mineralne	
Sód [mg]	35
Chlorki [mg]	75,0
Potas [mg]	120,0
Wapń [mg]	91,0
Magnez [mg]	20,0
Fosfor [mg]	61,0
Żelazo [mg]	1,10
Cynk [mg]	0,96
Miedź [mg]	0,10
Jod [µg]	10,00
Selen [µg]	3,50
Mangan [mg]	0,20
Chrom [µg]	5,10
Molibden [µg]	7,50
Fluor [mg]	<0,002

*równoważnik niacyny (ang. *niacin equivalent*)

**ekwiwalent α-tokoferolu

Źródło: opracowanie własne na podstawie [28]

4.2. Działanie interwencji badanej

Preparat Modulen® IBD jest dietą kompletną (może stanowić wyłączne źródło pożywienia), specjalnie przetworzoną w celu utrzymania aktywności czynnika TGF-beta2– cytokiny przeciwzapalnej zaangażowanej w odpowiedź immunologiczną w jelitach (amerykański patent nr 5,952,295). Stosunek średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT:LCT) na poziomie 25:75 sprawia, że preparat Modulen® IBD stanowi łatwo dostępne źródło energii. Jedynie 4% kcal w tej diecie pochodzi z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6, co minimalizuje związane z nimi działanie prozapalne [28].

Cytokina przeciwzapalna TGF-beta2 może pomagać w redukcji stanu zapalnego, hamując m.in. ekspresję receptorów układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) klasy II znajdujących się na powierzchni komórek błony śluzowej. Istnieją dane naukowe, zgodnie z którymi TGF-beta2 odgrywa ważną rolę w procesie gojenia się błony śluzowej jelit. Przeprowadzone badania pokazały, że gojenie się błony śluzowej jelita może przedłużać okres remisji, a tym samym zmniejszać ryzyko nawrotu choroby, co dodatkowo może wpływać na poprawę jakości życia chorego, stymulować proces wzrastania u dzieci i prawdopodobnie obniżać ryzyko odległe rozwoju nowotworu złośliwego [28].

Ponadto, na podstawie badań klinicznych wykazano, iż preparat Modulen® IBD wpływa na poprawę stanu odżywienia i stymuluje proces wzrastania. W trakcie stosowania preparatu obserwowano szybki przyrost masy ciała oraz poprawę wskaźnika masy ciała u chorego. W ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia stosowania preparatu obserwuje się istotną poprawę metabolizmu kości i masy mięśniowej w kierunku wartości prawidłowych [28].

4.3. Wskazanie

Preparat Modulen® IBD wskazany jest do podawania dzieciom i młodzieży od 5. roku życia z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ramach postępowania podstawowego [28].

4.4. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Preparat Modulen® IBD należy stosować pod kontrolą lekarza. Dieta jest odpowiednia do podawania doustnego oraz przez zgłębnik. Nie jest przeznaczona do stosowania pozajelitowego [28].

W celu przygotowania porcji diety należy odmierzyć odpowiednią ilość przegotowanej i ostudzonej do temperatury pokojowej wody i nalać ją do czystego naczynia. Następnie należy odmierzyć odpowiednią ilość proszku Modulen® IBD, używając załączonej do opakowania miarki lub wagi, wsypać proszek do wody i dokładnie wymieszać. Przygotowaną porcję spożyć w ciągu 6 godzin (porcja przechowywana w temperaturze pokojowej) lub w ciągu 24 godzin (porcja przechowywana w lodówce) [51].

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie preparatu Modulen® IBD oraz jego wartość energetyczną.

Tabela 8
Dawkowanie oraz wartość energetyczna preparatu Modulen® IBD

Gotowa porcja	Woda	Modulen® IBD	Wartość energetyczna przygotowanej diety
250 ml	210 ml	50 g (6 miarek)	250 kcal
1000 ml	850 ml	200 g (24 miarki)	1 000 kcal

Zródło: opracowanie własne na podstawie [28]

4.5. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Obecnie, według danych przedstawionych w Załączniku nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [32] oraz według Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. [33], preparat Modulen® IBD może być finansowany w Polsce jako żywienie dojelitowe w ramach katalogu świadczeń szpitalnych (kod 5.06.00.0000006) oraz w warunkach domowych (zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie) tylko w przypadku podaży **drogą inną niż doustna**.

Wnioskowanym sposobem finansowania preparatu Modulen® IBD jest umieszczenie go w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [37].

5. Przedstawienie i uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [52] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualną praktykę kliniczną dotyczącą indukcji remisji u dzieci, u których występuje choroba Leśniowskiego-Crohna (chorzy nowozdiagnozowani lub otrzymujący pierwszą opcję terapeutyczną w danym nawrocie choroby) określono na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych.

We wszystkich odnalezionych w wyniku przeszukiwania wytycznych w ramach I linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, w celu indukcji remisji zalecane jest zastosowanie wyłącznego żywienia dojelitowego (WŻD). Leczenie to jest zalecane zwłaszcza u chorych nowozdiagnozowanych, z aktywną postacią choroby. Wspomaga ono proces gojenia śluzówki, przywraca gęstość mineralną kości i wpływa pozytywnie na proces wzrostu u dzieci. Zgodnie z zaleceniami, WŻD powinno być realizowane za pośrednictwem diet polimerycznych (są tanie, powodują większy przyrost masy i mają korzystny smak) lub diet elementarnych (np. u chorych u których występuje alergia na białka mleka krowiego) podawanych drogą doustną.

Zgodnie z zaleceniami ECCO/ESPGHAN z 2014 roku, NICE z roku 2012 i BSPGHAN z 2010 roku w celu indukcji remisji w przypadku gdy WŻD nie stanowi opcji leczenia, można rozważyć zastosowanie kortykosteroidów (tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon). Zgodnie z wytycznymi ECCO/ESPGHAN z 2014 roku nie są one jednak zalecane jako leczenie

z wyboru w populacji pediatrycznej, ponieważ ich zastosowanie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych niż w przypadku WŹD oraz mogą one wpływać hamująco na proces wzrostu chorych, co jest szczególnie istotne w przypadku dzieci i młodzieży (NASPGHAN 2012 i NICE 2012, *Sidoroff 2012* [46], *Schake 2002* [45]).

Pozostałe zidentyfikowane w wyniku przeglądu odnalezionych wytycznych **opcje terapeutyczne stosowane w celu indukcji remisji u dzieci chorych na ChLC (stosowane tylko w wybranych subpopulacjach) obejmują:**

- ⊕ **częściowe żywienie dojelitowe** – u chorych z opóźnieniem procesu dojrzewania płciowego i z zahamowaniem wzrostu;
- ⊕ **antybiotyki (np. metronidazol lub cyprofloksacyna)** – u chorych, u których występują przetoki odbytu lub **np. azytromycyna i ryfaksymina** – u dzieci z łagodną lub umiarkowaną luminalną postacią ChLC;
- ⊕ **aminosalicylany (np. mesalazyna, sulfasalazyna)** – u chorych z łagodnym stopniem nasilenia choroby;
- ⊕ **azatiopryna/merkaptopuryna + glikokortykosteroidy/budezonid** – gdy nie jest możliwe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów oraz u chorych, u których występują co najmniej 2 (w czasie 12 miesięcy) zaostrzenia stanu zapalnego w przebiegu ChLC;
- ⊕ **metotreksat + glikokortykosteroidy/budezonid** – u chorych nietolerujących leczenie z zastosowaniem azatiopryny lub merkaptopuryny oraz u chorych u których brak jest transferazy lub jej aktywność jest bardzo niska;
- ⊕ **zabieg chirurgiczny** – u chorych u których występują powikłania (tj. wrzody/przetoki).

Według danych przedstawionych w Załączniku nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014 Prezesa NFZ, żywienie dojelitowe (kod 5.06.00.0000006) [32] jest finansowane w ramach katalogu świadczeń szpitalnych. Ponadto, według Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2013 r. [33], żywienie pozajelitowe i dojelitowe w warunkach domowych znajduje się w katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. W obu odnalezionych dokumentach wskazano, że finansowane świadczenia obejmują podanie preparatów w ramach żywienia dojelitowego **drogą inną niż doustna**.

Ponieważ preparaty do żywienia enteralnego (diety przemysłowe) są zaliczane do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, znajdują się one, zgodnie z obowiązującą *Ustawą z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia* [44], w rejestrze produktów objętych powiadamianiem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu

na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, prowadzonym przez Departament Żywności i Bezpieczeństwa Żywności Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) [44]. W związku z tym, uznano iż jedynie diety znajdujące się w tym rejestrze, są dopuszczone do obrotu w Polsce i mogą stanowić aktualną praktykę kliniczną. Według danych zawartych w rejestrze, do przykładowych produktów stosowanych w ramach żywienia dojelitowego u dzieci, dostępnych w Polsce należą preparaty: Osmolite®, Nutriini Peptisorb®, Nutrison advanced Peptisorb®, Neocate Advance®.

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [37] określono finansowane ze środków publicznych w Polsce opcje terapeutyczne stosowane w opisywanym wskazaniu.

Refundacją w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna objęte są w Polsce następujące substancje czynne: azatiopryna, merkaptopuryna, mesalazyna, metotreksat, sulfasalazyna, jak również glikokortykosteroidy takie jak budezonid, prednizon, prednizolon czy metyloprednizolon.

Jak opisano powyżej, leki steroidowe nie są zalecane jako standardowa opcja terapeutyczna stosowana w I linii leczenia w celu indukcji remisji u dzieci chorych na ChLC. Ponadto, Rada Przejrzystości wydała w 2013 roku negatywną opinię odnośnie finansowania budezonidu we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci do 8. roku życia. Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano, iż nie powinny one stanowić komparatora dla preparatu Modulen® IBD.

Pozostałe obecnie finansowane opcje terapeutyczne są zalecane jedynie w niewielkich subpopulacjach chorych. Mesalazyna ponadto uzyskała pozytywną Opinię Rady Przejrzystości AOTMiT w 2013 roku we wskazaniu obejmującym indukcję remisji wyłącznie u dzieci do 6 r.ż. [56] (populację docelową stanowią dzieci od 5. roku życia).

Podsumowując, uznano że wyżej wspomniane opcje nie stanowią komparatorów dla preparatu Modulen® IBD.

W związku z powyższym, komparatorami dla preparatu Modulen® IBD we wnioskowanym wskazaniu, najlepiej odzwierciedlającym praktykę kliniczną, są preparaty podawane drogą inną niż doustna, stosowane w ramach wyłącznego żywienia dojelitowego dopuszczone do obrotu w Polsce.

Dodatkowo, w odpowiedzi na prośbę MZ w piśmie PLR.4600.145.6.2016.DD z dnia 16 maja 2016 roku **jako potencjalny komparator uwzględnione zostały także diety kuchenne (nieprzemysłowe) stosowane jako jedyna forma leczenia w populacji docelowej.**

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Nie są również wskazywane w aktualnych wytycznych klinicznych jako zalecana forma terapii (jedyną odnanioną informacją w wytycznych klinicznych jest informacja, że stosowanie diet naturalnych podawanych dojelitowo drogą dostępu sztucznego nie jest zalecaną formą terapii u chorych).

Ponadto, według aktualnych aktów prawnych (Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 68/2009/DSOZ [35]) oraz odnalezionnej informacji m.in. na stronie Polskiego Towarzystwa Żywnienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu (POLSPEN) [38], nie mogą one stanowić refundowanej opcji leczenia, dlatego też nie powinny być rozważane jako finansowany komparator dla preparatu Modulen IBD®.

5.1. Komparator

Wyłączne żywienie dojelitowe stosowane w indukcji remisji ChLC polega na podawaniu specjalnych preparatów dietetycznych, stanowiących całodzienne wyżywienie i zastępujące żywienie naturalne przez okres kilku tygodni. Preparaty te stosowane w leczeniu żywieniowym mogą być podawane drogą doustną, a w uzasadnionych przypadkach podawane przez zgłębnik (sondę nosowo-żołądkową). Niemniej jednak, obecnie w Polsce refundacji podlega jedynie dostęp sztuczny, tj. przez sondę nosowo-żołądkową lub przez przezskórną gastrostomię [47].

Wybrany preparat dietetyczny wprowadzany jest stopniowo w czasie kilku dni przy równoczesnym wycofywaniu składników diety naturalnej. Po osiągnięciu pełnego pokrycia zapotrzebowania na składniki odżywcze przez preparat (obliczonego w oparciu o indywidualne zapotrzebowanie chorego), WŹD prowadzone jest przez kilka tygodni. Następnie wprowadzane są stopniowo elementy diety naturalnej, przy równoczesnym zmniejszaniu objętości stosowanego preparatu. W czasie trwania terapii żywieniowej konieczne jest monitorowanie chorego pod względem tolerancji i skuteczności leczenia [47].

5.1.1. Żywienie dojelitowe w ramach leczenia szpitalnego

Hospitalizacja wstępna (oraz ewentualna hospitalizacja związana z pobytem w szpitalu przez cały okres leczenia) rozliczana jest w ramach grupy JGP F58 *Choroby zapalne jelit.* [REDACTED]

[REDACTED] Podczas pobytu w szpitalu żywienie dojelitowe rozliczane jest w ramach tzw. katalogu do sumowania i objęte jest kodem produktu: 5.53.01.0000006 [32, 34].

5.1.2. Żywienie dojelitowe w warunkach domowych

Żywienie dojelitowe w warunkach domowych opisano w oparciu o dane przedstawione w Załączniku nr 4 do Zarządzenia Nr 68/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (Część F – Opis świadczenia żywienia dojelitowe w warunkach domowych) [35].

Leczenie żywieniowe definiowane w wyżej przytoczonym dokumencie jest to postępowanie lekarskie obejmujące ocenę stanu odżywienia, ocenę zapotrzebowania na substancje odżywcze, zlecenie i podawanie odpowiednich dawek energii, białka, elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody w postaci zwykłych produktów odżywczych, płynnych diet doustnych lub sztucznego odżywiania, monitorowanie stanu klinicznego i zapewnienie optymalnego wykorzystania wybranej drogi karmienia.

Żywienie dojelitowe w warunkach domowych obejmuje podawanie białka lub źródeł białka, tłuszczów, węglowodanów, elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody, przy użyciu diet innych niż naturalne, w sposób **inny niż doustnie** (przetoka odżywcza, zgłębnik wprowadzony do żołądka, dwunastnicy lub jelita cienkiego), wykonywane w domu chorego wraz z kompleksową opieką nad chorym wynikającą z choroby podstawowej i prowadzonego leczenia.

Żywienie dojelitowe w warunkach domowych jest wskazane u chorych nie wymagających hospitalizacji, a u których niemożliwe jest wystarczające karmienie drogą naturalną, możliwe jest natomiast odżywianie drogą przewodu pokarmowego pod warunkiem uzyskania dostępu do jego sprawnie działających odcinków i zastosowania odpowiedniej mieszaniny odżywczej (najczęściej zaburzenia połykania, niedrożność lub przetoka w górnym odcinku przewodu

pokarmowego, wyniszczenie). Kwalifikacja do leczenia żywieniowego w warunkach domowych odbywa się w ośrodku prowadzącym leczenie żywieniowe w warunkach domowych.

Celem leczenia jest uzyskanie autonomii pokarmowej, poprawa lub utrzymanie stanu odżywienia, wyleczenie choroby podstawowej, jej powikłań bądź powikłań związanych z prowadzonym leczeniem. **Całkowity koszt utrzymania przy życiu chorego wymagającego żywienia dojelitowego jest w warunkach domowych o 70-80% niższy niż w szpitalu.**

5.1.3. Diety nieprzemysłowe (naturalne)

Diety nieprzemysłowe są to diety przygotowane w oparciu o składniki naturalne. W przypadku chorych z ChLC uznaje się, że dieta ma wpływ na objawy choroby, tj. biegunka, wzdęcia czy ból brzucha. Poza ogólnymi zasadami żywienia, nie istnieje jednakże schemat żywieniowy pozwalający na zapobieganie lub wyeliminowanie objawów u chorych. W czasie wystąpienia zaostrzenia, konieczne jest zmodyfikowanie diety, zgodnie z indywidualną tolerancją chorego. Przy niewielkim stopniu zaostrzenia, zalecane jest zmniejszenie objętości poszczególnych posiłków, przy zwiększeniu częstotliwości ich podawania. Dieta powinna być niskobłonnikowa, ubogoresztkowa, bogata w pełnowartościowe białko. Zmodyfikowany powinien być również skład tłuszczów w diecie. Należy pamiętać, iż w przypadku chorych z ChLC w stanie zaostrzenia, zaburzone jest prawidłowe funkcjonowanie przewodu pokarmowego objawiające się nieprawidłowym pasażem jelitowym oraz niewystarczającym wchłanianiem składników pokarmowych zawartych w pożywieniu naturalnym. Ponadto, zaostrzenie choroby przeważnie prowadzi do niedożywienia chorych, a przez to zwiększenia zapotrzebowania energetycznego, które z uwagi na ograniczone wchłanianie jest bardzo trudne do zrealizowania za pomocą diety naturalnej [31].

Przy nasilonych objawach choroby, dieta naturalna powinna zostać zastąpiona dietą przemysłową i prowadzone powinno być leczenie żywieniowe [31].

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports¹⁵, FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2, 6.4.2 i 6.5.2.

¹⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

6.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz interwencji badanej (żywność enteralna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract* – streszczenie), *ti* (ang. *title* – tytuł), *ot* (ang. *original title* – oryginalny tytuł), *kw* (ang. *key word* – słowo kluczowe), *pt* (ang. *publication type* – rodzaj publikacji) i *tn* (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD, z uwagi na bardzo dużą liczbę trafień, zastosowanie czułej strategii z wykorzystaniem hasła odnoszącego się do badanej interwencji (żywność dojelitowa) zostało zawężone do nazwy badanego preparatu (Modulen, CT3211).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

6.3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁶ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [44]) które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy w fazie remisji.
Interwencja	Preparat Modulen® IBD podawany doustnie lub przez zgłębник, w żywieniu wyłącznym stosowanym w indukcji remisji.	Inna niż wyżej wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim opublikowane po 1990 r.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne. Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski opublikowane przed 1990 r.

6.3.4. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 580 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Odnaleziono natomiast 3 przeglądy systematyczne (*Gasparetto 2014*[92], *Day 2008*[87] i *Dziechciarz 2007*[89]) oceniające skuteczność żywienia dojelitowego, w których spośród

¹⁶ przeglądy spełniające kryteria Cook [7]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

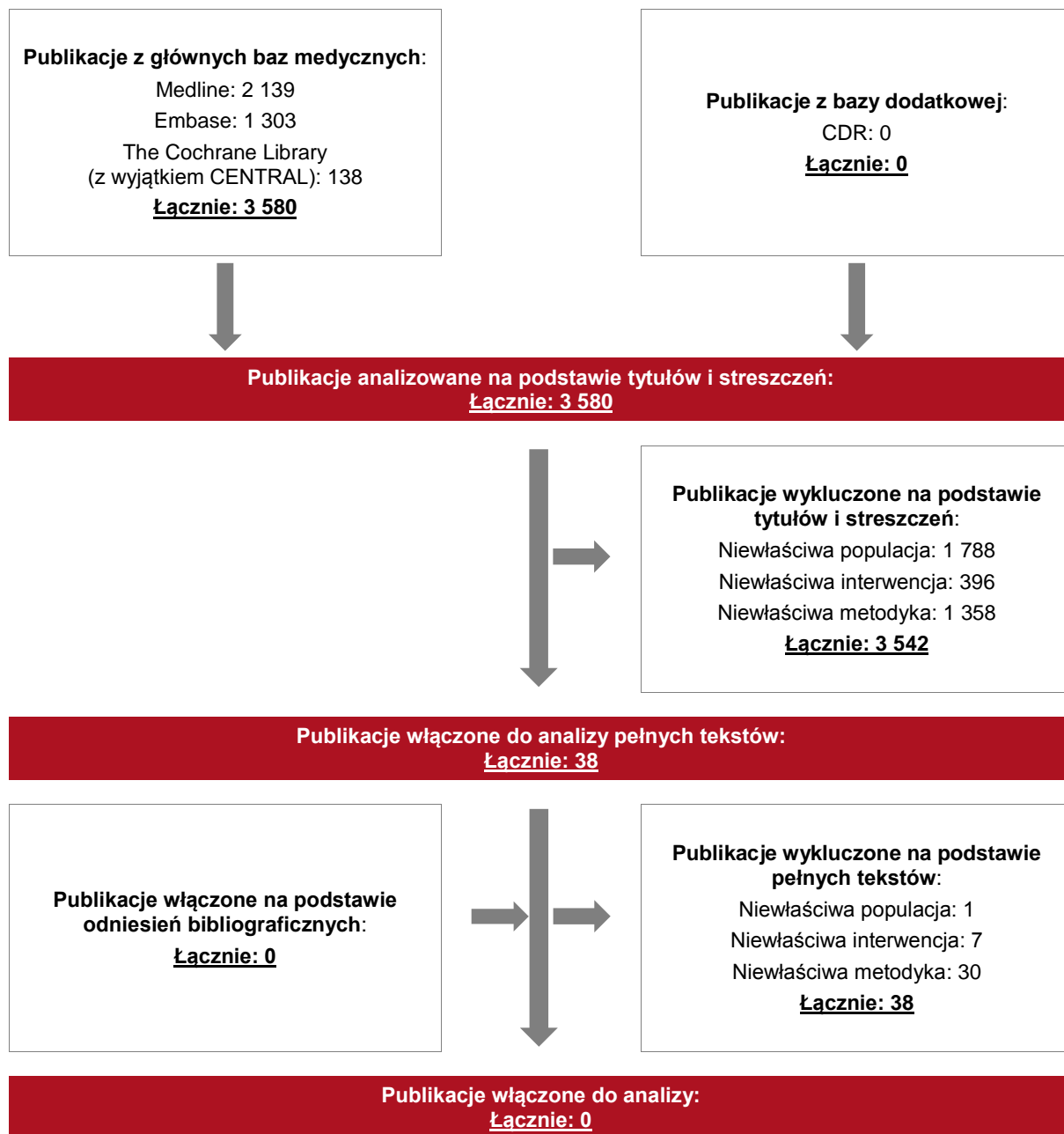
badania w nich ocenianych zidentyfikowano badania oceniające preparat Modulen® IBD w populacji docelowej. Jednak w związku z faktem, iż wyniki w tych przeglądach zostały przedstawione łącznie dla żywienia dojelitowego (bez podziału na poszczególne preparaty), zdecydowano o nie uwzględnianiu ich wyników w ramach niniejszej analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁷ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

¹⁷ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I

1.



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [39]

6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale poniżej (Rozdział 6.4.2). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym rozdziale (Rozdział 6.3.1).

W bazie The Cochrane Library wykorzystano podział trafień pod względem metodyki (uwzględniono wyłącznie bazę CENTRAL, która zawiera tylko badania pierwotne).

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano strategię z wykorzystaniem hasła odnoszącego się do nazwy badanego preparatu (Modulen, CT3211).

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla preparatu Modulen® IBD stosowanego w indukcji remisji w aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem (w przypadku nie odnalezienia badań do wykonania porównania bezpośredniego).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* –

populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Komentarz: Do analizy nie włączano badań dla których nie podano informacji dotyczących występowania u chorych choroby aktywnej przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy w fazie remisji.
Interwencja	Preparat Modulen® IBD podawany przez 8±2 tygodnie doustnie lub przez zgłębnik, w żywieniu wyłącznym stosowanym w indukcji remisji. Komentarz: Do analizy nie włączano badań, w których >10% chorym w grupie badanej podawano inny preparat niż preparat Modulen® IBD.	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w Polsce, podawane drogą inna niż doustna. Komentarz: Do analizy włączano wyłącznie preparaty znajdujące się obecnie na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (http://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj) [43].	Niezgodne z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena aktywności choroby (uzyskanie remisji lub odpowiedzi na leczenie); ⊗ ocena wskaźników antropometrycznych świadczących o stanie odżywienia chorego; ⊗ ocena głównych wskaźników biochemicznych świadczących o utrzymywaniu się stanu zapalnego oraz stanie odżywienia chorego – stężenie CRP, poziom OB, stężenie fibryny, albumin, poziom parametrów związanych z erytrocytami, liczba płytek krwi; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa). Do analizy włączano pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną (zarówno eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych), w których brało udział więcej niż 15 chorych w grupie.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), w których brało udział więcej niż 15 chorych. Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora.	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim opublikowane po 1990 r.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski opublikowane przed 1990 r.
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa przeszukano również bazy dodatkowe (EMA, ADRReports, FDA i URPLW MiPB). Bazy przeszukano dla opiniowanej interwencji – poszukiwano informacji dotyczącej niezależnej oceny bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania preparatu Modulen® IBD, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 685 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 2 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 139 publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, w której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLWMiPB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji.

Włączono 1 badanie retrospektywne *Berni Canani 2006* [66], bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Modulen[®] IBD z dostępną w Polsce dietą Neocate[®] (NEO) w populacji docelowej (w badaniu oceniano również grupy chorych stosujących kortykosteroidy oraz preparat do żywienia wyłącznego (preparat Pregomin[®]), który nie został odnaleziony na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Ponieważ grupy te nie spełniały kryterium interwencji, nie zostały uwzględnione w analizie) [43].

Ponadto, w celu uzupełnienia wyników analizy preparatu Modulen[®] IBD, do dodatkowej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa włączono 9 badań, w których analizowano interwencję badaną stosowaną jako wyłączne żywienie dojelitowe w indukcji remisji u dzieci z ChLC:

- ⊗ randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. *randomized controll trial*): *Borrelli 2006* [67] – porównujące stosowanie preparatu Modulen[®] IBD z glikokortykosteroidami (metyloprednizolon). Ponieważ glikokortykosteroidy nie stanowiły komparatora, w poniższej analizie przedstawiono wyniki jedynie dla grupy chorych otrzymujących preparat Modulen[®] IBD;
 - ⊗ 4 badania obserwacyjne, jednoramienne: *Navas-Lopez 2015* [75], *Cameron 2013* [69], *Buchanan 2009* [68] oraz *Gavin 2005* [71];
 - ⊗ 2 badania eksperymentalne, jednoramienne: *Gerasimidis 2012* [73] oraz *Fell 2000* [70];
 - ⊗ badanie kohortowe *Gerasimidis 2013* [72] – analizujące 3 kohorty oceniane niezależnie (do analizy włączono dane dla jednej z trzech przedstawionych kohort);
 - ⊗ badanie obserwacyjne z grupą kontrolną *Rubio 2011* [76] – analizujące Modulen[®] IBD podawany doustnie (MOD p.o.) względem tego preparatu podawanego przez zgłębnik
-

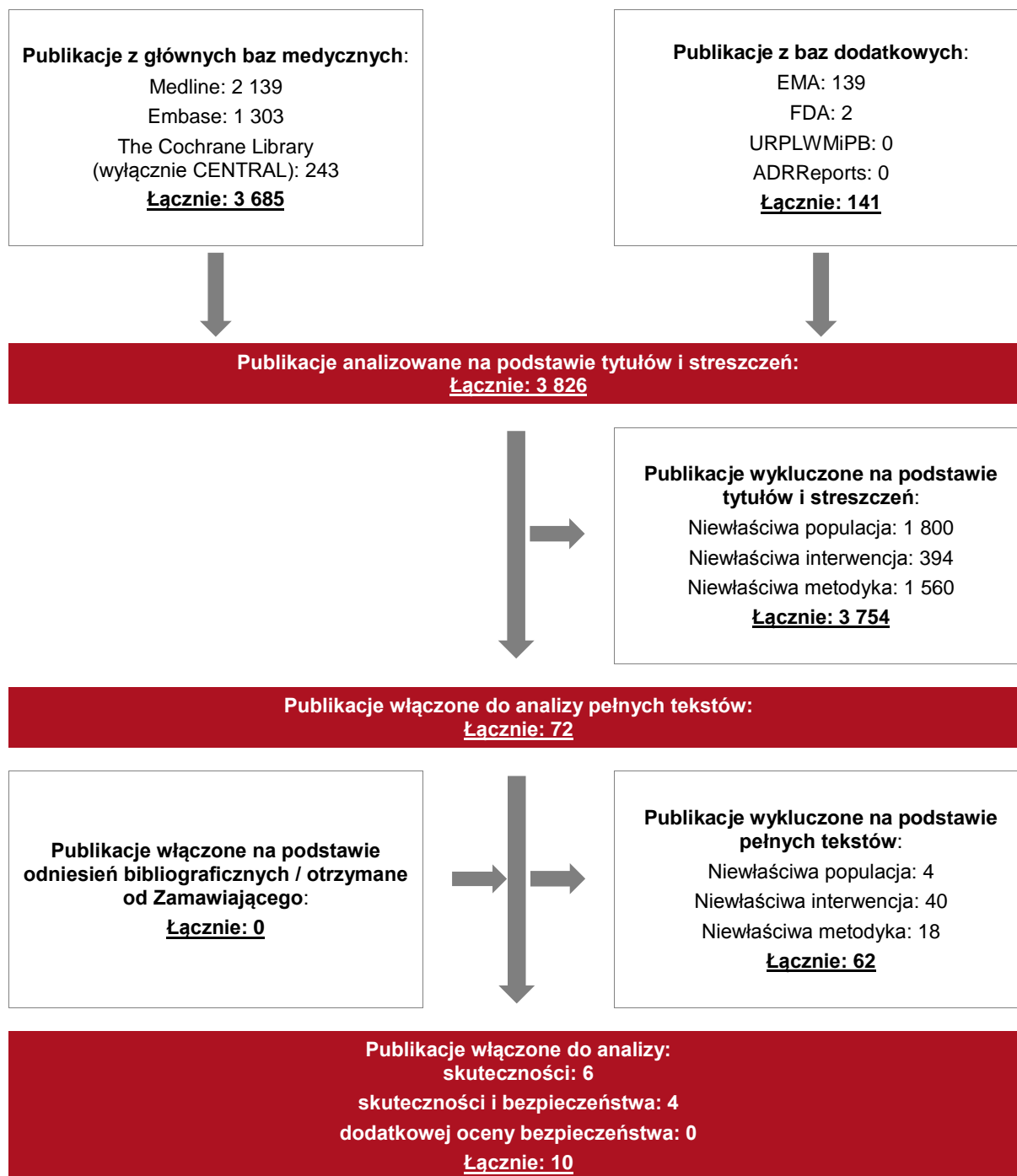
nosowo-żołądkowy (MOD NGT) – z uwagi na kryterium interwencji w ramach niniejszego opracowania do analizy włączono obie grupy z badania jako grupy niezależne.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA, ADRReports i URPLWMIPB nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące randomizowane badania kliniczne, oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu Modulen® IBD w populacji docelowej, w tym 1 w fazie rekrutacji chorych oraz 1 badanie dla którego z uwagi na brak aktualnej weryfikacji danych, status rekrutacji chorych jest nieznan. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 10.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [39]

6.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

W II etapie wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania eksperymentalnego, które posłużyłoby do wykonania porównania bezpośredniego, a jedynym odnalezionym badaniem oceniającym bezpośrednio badaną interwencję z wybranym komparatorem jest badanie retrospektywne, na podstawie którego możliwe będzie przeprowadzenie bardzo ograniczonej analizy (brak wyników dla kluczowego punktu końcowego jakim jest uzyskanie remisji u chorych). Dlatego też postanowiono wykonać kolejny etap przeglądu systematycznego w ramach którego możliwe będzie odnalezienie wszystkich badań dla komparatora umożliwiających wykonanie porównania pośredniego (wspólna referencja – grupa otrzymująca metyloprednizolon z badania *Borrelli 2006*) lub zestawienia wyników dotyczących punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi ocenianymi we włączonych do analizy badaniach dla preparatu Modulen® IBD.

Trzeci etap przeglądu systematycznego przeprowadzono zatem w celu odnalezienia badań randomizowanych dla diet zarejestrowanych w Polsce, stosowanych jako WŻD, porównanych z metyloprednizolonem (lub innym lekiem steroidowym w równoważnej dawce) w populacji docelowej, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania z preparatem Modulen® IBD, z wykorzystaniem randomizowanego badania *Borrelli 2006*. Wyszukiwanie przeprowadzono w taki sposób, aby możliwe było odnalezienie także wszystkich możliwych badań dla innych diet stosowanych w Polsce, w celu wykonania zestawienia badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań względem badań dla preparatu Modulen® IBD (w przypadku nie odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).

6.5.1. Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I i II (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale poniżej (Rozdział6.5.2). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym rozdziale (Rozdział6.3.2).

W bazie The Cochrane Library wykorzystano podział trafień pod względem metodyki (uwzględniono wyłącznie bazę CENTRAL, która zawiera tylko badania pierwotne).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4.

6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Komentarz: Do analizy nie włączano badań dla których nie podano informacji dotyczących występowania u chorych choroby aktywnej przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy w fazie remisji.
Interwencja	Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w Polsce, podawane drogą inną niż doustna. Komentarz: Do analizy włączano wyłącznie preparaty znajdujące się obecnie na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (http://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj) [43]. Do analizy nie włączano badań, w których >10% chorym w grupie podawano inny preparat niż ocenianą dietę.	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	Interwencja stanowiąca wspólną referencję z badaniem odnalezionym w II etapie przeglądu systematycznego (badanie <i>Borrelli 2006</i>), na podstawie którego będzie można wykonać porównanie pośrednie, tj.: metyloprednizolon w dawce 1,6 mg/kg/dobę (maksymalna dawka 60 mg/dobę) lub inne leki steroidowe w dawce równoważnej.	Niezgodne z założonymi.
	Dowolny, w przypadku badań z grupą kontrolną z których możliwe będzie przedstawienie pojedynczych ramion dla interwencji badanej.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Zbieżne z punktami końcowymi z badań odnalezionych w II etapie przeglądu systematycznego.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania randomizowane, w przypadku badań służących do wykonania porównania pośredniego.	Badanie nierandomizowane

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Do analizy włączano pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną (zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych), w których brało udział więcej niż 15 chorych w grupie.</p> <p>Komentarz: dla tych komparatorów, dla których nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	<p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), w których brało udział więcej niż 15 chorych.</p> <p>Komentarz: dla tych komparatorów, dla których nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego</p>	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

6.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 685 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 badania analizujące skuteczność diet przemysłowych stosowanych u dzieci w celu indukcji remisji aktywnej postaci ChLC:

- ⊕ 2 badania eksperymentalne, z grupą kontrolną:
 - ⊗ badanie *Whitten 2010* [78] – porównujące dietę polimeryczną (preparat Osmolite®) u chorych na ChLC i u osób bez rozpoznania nieswoistych zapaleń jelit ale z objawami ze strony żołądka i jelit (do analizy włączono tylko pojedyncze ramię oceniające preparat Osmolite® u chorych na ChLC);
 - ⊗ badanie *Wędrychowicz 2011* [77] – oceniające dietę półelementarną (preparat Peptisorb® (PEP)) u chorych na ChLC, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz u osób zdrowych (do analizy włączono tylko pojedyncze ramię oceniające preparat Peptisorb® u chorych na ChLC);
- ⊕ badanie obserwacyjne z grupą kontrolną: *Lambert 2012* [74] – porównujące preparat Osmolite® względem kortykosteroidów (do analizy włączono tylko pojedyncze ramię oceniające preparat Osmolite® (OSM)).

W ramach tego etapu przeglądu nie odnaleziono żadnego badania, umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego względem ocenianej interwencji. Dlatego też podjęto decyzję o zestawieniu wyników dla zbieżnych punktów końcowych z badań dla komparatora razem z wynikami z badań dla interwencji badanej, przyjmując że przedstawiono tym samym w ramach analizy najlepsze dostępne dane.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [39]

6.6. IV etap przeglądu – badania pierwotne dla diet naturalnych podawanych przez dostęp sztuczny

W odpowiedzi na pismo PLR.4600.145.6.2016.DD, na prośbę Ministra Zdrowia, podjęto próbę porównania preparatu Modulen IBD[®] względem diety naturalnej (nieprzemysłowej, kuchennej). Wykonany został zatem przegląd systematyczny dla badań pierwotnych, którego celem było odnalezienie wszelkich dowodów naukowych pozwalających na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania diet naturalnych jako jedynej formy leczenia, w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią ChLC.

6.6.1. Strategia wyszukiwania

W IV etapie wyszukiwania zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz interwencji badanej (dieta naturalna/kuchenna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab*, *ti*, *ot*, *kw* i *pt*. Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie The Cochrane Library wykorzystano podział trafień pod względem metodyki (uwzględniono wyłącznie bazę CENTRAL, która zawiera tylko badania pierwotne).

Zakładanym celem przeglądu było odnalezienie wszystkich badań pierwotnych pozwalającym na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa diet naturalnych w populacji docelowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w taki sposób aby odnaleźć zarówno badania pozwalające na wykonanie porównania bezpośredniego z preparatem Modulen IBD[®], porównania pośredniego przez wspólną referencję (metyloprednizolon), a także, w przypadku braku takich badań, zestawienia badań jedoramiennych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4.

6.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap IV

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy w fazie remisji.
Interwencja	Dieta naturalna (nieprzemysłowa, kuchenna) (dieta na bazie składników naturalnych) podawana w celu indukcji remisji jako jedyna forma leczenia.	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparator	Dowolny, w przypadku badań z grupą kontrolną z których możliwe będzie przedstawienie pojedynczych ramion dla interwencji badanej.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Zbieżne z punktami końcowymi z badań odnalezionych w II etapie przeglądu systematycznego.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania randomizowane, w przypadku badań służących do wykonania porównania pośredniego.	Badanie nierandomizowane
	Badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.
	Do analizy włączano pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną (zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych).	
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. Abstrakty konferencyjne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	

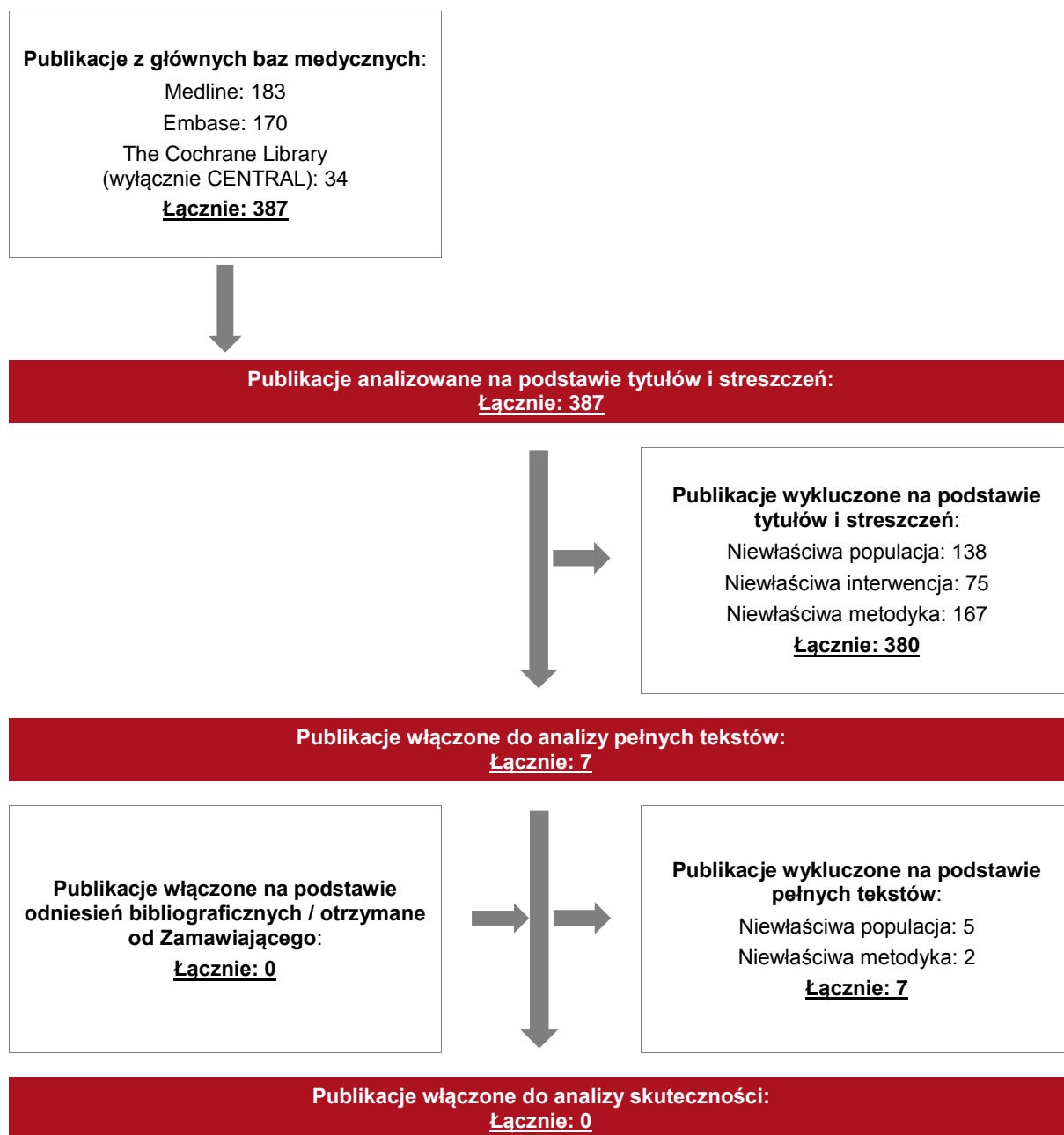
6.6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 387 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów nie włączono do analizy żadnego badania spełniającego kryteria włączenia opisane w powyższym podrozdziale, umożliwiające porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa diety naturalnej (nieprzemysłowej) względem preparatu Modulen IBD® w populacji chorych dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią ChLC.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap IV



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [39]

6.7. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [7]. W załączniku Tabela 58 przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [19]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [54], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [40]. W załączniku przedstawiono wzory skali (Tabela 59, Tabela 60, Tabela 61).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [13] (Tabela 62).

6.8. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali PCDAI) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.

Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

6.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia i wykluczenia badań podanych w rozdziale 6.3.2.

6.10. Włączone badania pierwotne

6.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 1 badanie retrospektywne, kohortowe bezpośrednio porównujące dietę polimeryczną (Modulen® IBD) i dietę elementarną (Neocate®) – badanie *Berni Canani 2006* [66]. Ponadto w ramach oceny dodatkowej skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD do analizy włączono badania retrospektywne: jednoramienne (*Navas-Lopez 2015* [75], *Cameron 2013* [69], *Buchanan 2009* [68]) i kohortowe (*Gerasimidis 2013* [72], *Rubio 2011* [76], *Gavin 2005* [71]), badania prospektywne, eksperymentalne: jednoramienne (*Gerasimidis 2012* [73]) i kohortowe (*Fell 2000* [70]) oraz 1 badanie RCT (*Borrelli 2006* [67]). W celu zestawienia wyników z badań oceniających skuteczność preparatu Modulen® IBD z wynikami z badań oceniających inne diety stosowane w Polsce, do analizy włączono 2 badania oceniające skuteczność preparatu Osmolite® (badanie retrospektywne, kohortowe *Lambert 2012* [74] i badanie eksperymentalne, prospektywne *Whitten 2010* [78]) oraz 1 badanie prospektywne, eksperymentalne oceniające preparat Peptisorb® – *Wędrychowicz 2011* [77].

Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach z grupą kontrolną miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania *Berni Canani 2006*, *Rubio 2011* i *Lambert 2012* zostały zaklasyfikowane do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zaś randomizowane badanie *Borrelli 2006* zaklasyfikowano do kategorii IIA. Jednoramienne badania obserwacyjne (*Navas-*

Lopez 2015, Cameron 2013, Gerasimidis 2013, Buchanan 2009 oraz *Gavin 2005*) zaklasyfikowano do kategorii IVC. W przypadku pozostałych badań niemożliwe było ich zakwalifikowanie wg klasyfikacji AOTMiT.

Wiarygodność badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (*Lambert 2012, Rubio 2011, oraz Berni Canani 2006*) oceniano w skali NOS. Badania otrzymały 3 punkty za dobór próby (2 punkty otrzymało badanie *Berni Canani 2006*), 3 punkty za punkt końcowy i 1 punkt za porównywalność (2 punkty otrzymało badanie *Rubio 2011*). Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono natomiast w skali NICE, przyznając 5 (badanie *Gerasimidis 2012* i *Buchanan 2009*), 6 (badanie *Navas-Lopez 2015, Cameron 2013, Gerasimidis 2013* i *Gavin 2005*) lub 8 (badanie *Fell 2000*) na 8 możliwych do uzyskania punktów. Badanie randomizowane *Borrelli 2006* oceniono w skali Jadad przyznając 3 na 5 punktów, natomiast eksperymentalnym badaniom z grupą kontrolną z uwagi na brak randomizacji i zaślepienia w tych badaniach (badania *Wędrychowicz 2011* oraz *Whitten 2010*) przyznano 1 punkt w skali.

Żywnienie enteralne w większości włączonych do analizy badań stosowano przez okres około 8 tygodni. W badaniach *Navas-Lopez 2015, Gerasimidis 2012* i *Lambert 2012* okres leczenia wynosił 6-8 tygodni. Najkrótszy okres leczenia (6 tyg.) odnotowano w badaniu *Wędrychowicz 2011*, zaś w badaniu *Borrelli 2006* okres ten wynosił 10 tygodni. Dodatkowo w większości badań po zakończeniu WŹD chorym wprowadzano powoli dietę naturalną. Ponieważ po zakończeniu terapii żywieniowej chorzy mogli stosować inny rodzaj terapii, nie uwzględniono w ramach analizy wyników z follow-up.

We wszystkich analizowanych badaniach uczestniczyli nowozdiagnozowani chorzy na ChLC (postać aktywna choroby). Dodatkowo w badaniach *Gerasimidis 2012, Rubio 2011* i *Fell 2000* mogli uczestniczyć także chorzy otrzymujący WŹD jako pierwszą opcję terapeutyczną w danym nawrocie choroby. We wszystkich włączonych do analizy badaniach uczestniczyli chorzy w wieku poniżej 18 r.ż. W badaniach *Berni Canani 2006, Lambert 2012, i Whitten 2010* uczestniczyli chorzy, których początkowy wynik w skali PCDAI wynosił około 30 punktów (choroba o umiarkowanej aktywności), zaś u chorych w badaniach *Navas-Lopez 2015* oraz *Rubio 2011* początkowy wynik w skali PCDAI wynosił odpowiednio około 40 i 50 punktów (choroba o ciężkiej aktywności). W badaniu *Fell 2000* uczestniczyli chorzy o łagodnej lub umiarkowanej aktywności, a w badaniu *Borelli 2006* chorzy o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności choroby.

Liczebność populacji w grupach stosujących preparaty do żywienia enteralnego była porównywalna w większości badań (23-61 chorych). Najmniejszą liczebność grup odnotowano w badaniach *Berni Canani 2006* (po 12 chorych w grupie), *Gerasimidis 2012* (N=17 chorych) i *Borrelli 2006* (N=19 chorych – populacja ITT¹⁸, N=17 chorych – populacja PP¹⁹), zaś największą w badaniach *Cameron 2013* (N=109 chorych), *Gerasimidis 2013* (N=84 chorych) i *Buchanan 2009* (N=110).

W większości badań oceniających preparat Modulen® IBD, chorzy otrzymywali dietę podawaną doustnie. W przypadku braku możliwości podania diety doustnie, część chorych stosowała sondę nosowo-żołądkową lub przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG, ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy*) – badania *Navas-Lopez 2015*, *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2012*, *Buchanan 2009*, *Borrelli 2006* i *Fell 2000*. W badaniu *Rubio 2011*, którego celem była ocena skuteczności stosowania preparatu Modulen® IBD doustnie lub przez zgłębnik, żywienie doustne zastosowano u 45 chorych zaś żywienie przez sondę u 61 chorych.

W badaniach *Navas-Lopez 2015*, *Berni Canani 2006*, *Gerasimidis 2012*, *Borrelli 2006* i *Gavin 2005* chorzy mogli dodatkowo otrzymywać w czasie leczenia np. wodę, niesłodzoną herbatę, syrop smakowy czy kawę, ale nie spożywali oni innego pokarmu niż oceniana dieta.

Dodatkowo w badaniach *Navas-Lopez 2015*, *Gerasimidis 2012*, *Rubio 2011* i *Buchanan 2009* część chorych mogła otrzymać leczenie wspomagające np. produkty zawierające kwas 5-aminosalicylowy, azatioprynę czy metronidazol. W badaniu *Navas-Lopez 2015* prawie wszyscy chorzy (97,5%) stosowali leczenie wspomagające w momencie rozpoczęcia WŻD, natomiast w trakcie trwania terapii 67,5% chorych rozpoczęło dodatkowe leczenie azatiopryną. W badaniu *Gerasimidis 2012* 35,3% chorych rozpoczęło lub kontynuowało poprzednio stosowane leczenie. W badaniach *Rubio 2011* oraz *Buchanan 2009* nie podano dokładnego odsetka chorych stosujących leczenie wspomagające. W badaniu *Borrelli 2006* dozwolone było dodatkowe stosowanie u chorych inhibitorów pompy protonowej.

W badaniu *Berni Canani 2006* w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali dietę elementarną (Neocate®) podawaną przez zgłębnik nosowo-żołądkowy połączony z pompą perystaltyczną. W badaniach *Lambert 2012* i *Whitten 2010* chorzy stosowali dietę polimeryczną (produkt

¹⁸ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

¹⁹ ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania (chorzy, którzy ukończyli badanie)

Osmolite®). Dodatkowo w badaniu *Whitten 2010* chorzy mogli pić wodę oraz żuć bezcukrowe gumy w czasie trwania leczenia. W badaniu *Wędrychowicz 2011* dietę półelementarną, bez zawartości błonnika (produkt Peptisorb®) podawano za pośrednictwem zgłębnika żołądkowo-jelitowego. Dodatkowo, w tym badaniu wszyscy chorzy otrzymywali leczenie wspomagające (kwas 5-aminosalicylowy, metronidazol).

Diety oceniane w odnalezionych badaniach stanowiły żywienie wyłączone, zapewniające zapotrzebowanie energetyczne chorych na poziomie 100-150% – obliczane na podstawie zalecanego średniego zapotrzebowania grupy (EAR, ang. *estimated average requirement*). EAR jest to norma która pokrywa zapotrzebowanie 50% zdrowych i prawidłowo odżywionych osób. Jest punktem referencyjnym przy ocenie spożycia żywności w żywieniu indywidualnym i grupowym oraz przy planowaniu spożycia [36]. W badaniu *Navas-Lopez 2015* zapotrzebowanie energetyczne szacowano na podstawie wielkości spoczynkowej przemiany materii (ang. *resting energy expenditure*) obliczonej przy użyciu wzoru Schofield'a.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 10.6).

Tabela 14.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
MOD vs. NEO							
<i>Berni Canani 2006*</i>	Badanie retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną; AOTMiT:IIID; <i>superiority</i>	NOS: Dobór próby:** Porównywalność:* Punkt końcowy:***	8 tygodni (okres leczenia)	Nowozdiagnozowani chorzy na ChLC o umiarkowanej aktywności (wynik w skali PCDAI>30 punktów). (mediana wieku w grupie badanej: 11,5 lat, w grupie kontrolnej: 12,1 lat)	Grupa badana: N= 12 Grupa kontrolna: N=12	Dieta polimeryczna (Modulen® IBD, Nestle, Włochy) podawana doustnie.	Dieta elementarna (Neocate®, Nutricia, Włochy) podawana przez zgłębnik nosowo-żołądkowy połączony z pompą perystaltyczną.
						Uwagi: W czasie leczenia chorzy mogli pić jedynie niesłodzoną herbatę lub wodę i nie mogli spożywać innego pokarmu niż dieta, którą podawano w ramach badania. Po 8 tygodniach leczenia, u chorych ponownie powoli wprowadzano dietę naturalną (nowy rodzaj pokarmu co 2 dni).	
MOD							
<i>Navas-Lopez 2015</i>	Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe AOTMiT: IVC	Skala NICE: 6/8	Czas trwania leczenia: 6-8 tygodni (mediana: 6,4 tyg.); <i>follow-up</i> – mediana: 2,9 lat	Nowozdiagnozowani chorzy na ChLC (średnia wieku: 11,6 lat)	N=40	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Resource® IBD) podawane przez 6-8 tygodni doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.	n/d
						Uwagi: W czasie leczenia chorzy mogli pić jedynie wodę. Po zakończeniu leczenia, u chorych ponownie powoli wprowadzano dietę	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						naturalną (3-5 dni). Leczenie wspomagające: u 39 (97,5%) chorych w momencie rozpoczęcia WŹD otrzymywało dodatkowe leczenie. W czasie trwania WŹD 27 (67,5%) chorych dodatkowo rozpoczęło stosowanie azatiopryny.	
Cameron 2013	Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe AOTMiT: IVC	Skala NICE: 6/8	Czas trwania leczenia: około 8 tygodni (średnia 59 dni); <i>follow-up</i> – do 24 miesięcy	Nowozdiagnozowani chorzy na aktywną postać ChLC (mediana wieku: 11,2 lat)	N=109	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Croydon, Wielka Brytania) podawane doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową (w przypadku braku możliwości podania diety doustnie) przez 8 tygodni. Uwagi: u 2 (1,8%) chorych z potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego stosowany był preparat E028®. Po 8 tygodniach żywienia wyłącznego, przez okres 5-7 dni, ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną.	n/d
Gerasimidis 2013**	Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe; AOTMiT: IVC	Skala NICE: 6/8	8 tygodni (okres leczenia)	Nowozdiagnozowani chorzy na ChLC (średnia wieku: 11,3 lat)	N=84	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD) podawane przez 8 tygodni.	n/d
Gerasimidis 2012	Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne; AOTMiT: n/o	Skala NICE: 5/8	6-8 tygodni (okres leczenia): 49 dni – ok. 7 tyg. (parametry biochemiczne); 53 dni – ok. 8 tyg. (parametry antropometryczne);	Chorzy na aktywną postać ChLC - nowozdiagnozowani oraz z długo utrzymującą się chorobą w fazie nawrotu klinicznego (mediana wieku: 12,7 lat)	N=17	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Wielka Brytania) podawane przez 6-8 tygodni doustnie, przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub przez PEG. Uwagi: w czasie leczenia chorzy nie mogli przyjmować innych pokarmów i płynów niż woda,	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			<i>follow-up</i> – do 4 miesięcy			herbata, kawa, lemoniada (napój 7-up) i miętówki. Pod koniec leczenia, u chorych wprowadzano ponownie dietę naturalną. Leczenie wspomagające: u 6 (35,3%) chorych rozpoczęto lub kontynuowano leczenie z zastosowaniem ustabilizowanych dawek leków immunosupresyjnych, produktów leczniczych zawierających kwas 5-aminosalicylowy, leków steroidowych lub antybiotyków.	
<i>Rubio 2011</i> ***	Badanie retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną; AOTMiT: IIID; <i>superiority</i> .	Skala NOS: Dobór próby:*** Porównywalność:* * Punkt końcowy:***	8 tygodni (okres leczenia)	Chorzy na ChLC o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności (średni wynik w skali PCDAI wynosił około 50 punktów). - nowozdiagnozowani lub w pierwszym nawrocie ustabilizowanej choroby (średnia wieku: 11,3 lat MOD p.o. oraz 10,9 lat MOD NGT)	MOD p.o.: N= 45 MOD NGT: N=61	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Szwajcaria) podawane doustnie w ramach 4 posiłków/dobę przez 8 tygodni. Uwagi: chorzy nie mogli przyjmować dodatkowych płynów i pokarmu w czasie leczenia. Leczenie skojarzone: chorzy nie otrzymywali leczenia biologicznego. W czasie trwania badania chorzy mogli otrzymywać jedynie azatioprynę lub produkty lecznicze zawierające kwas 5-aminosalicylowy (w publikacji nie podano dokładnego odsetka chorych).	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Szwajcaria) podawane przez zgłębnik nosowo-żołądkowy przez 8 tygodni.
<i>Buchanan 2009</i>	Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe;	Skala NICE: 5/8	Ogółem mediana czasu trwania leczenia wynosiła 55,5 dni – około 8 tygodni:	Chorzy na aktywną postać ChLC, nieleczeni uprzednio za pomocą diety wyłączonej	N=110	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Vevey, Szwajcaria) podawane doustnie przez około 8 tygodni.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	AOTMiT: IVC		MOD p.o.:56 dni; MOD NGT:55 dni; <u>follow-up</u> – do 6 miesięcy	(mediana wieku: 12,12 lat).		Dieta podawana była ona przez sondę nosowo-żołądkową u 50 (45,5%) chorych i przez PEG u 3 (2,7%) chorych. Uwagi: u 5 (4,5%) chorych z potwierdzoną nietolerancją białka mleka krowiego stosowany był preparat Elemental 028® extra SHS. Leczenie wspomagające: Podczas stosowania WZD, wielu chorych stosowało leki zawierające mesalazynę (w publikacji nie podano dokładnego odsetka chorych). Żaden z chorych nie przyjmował natomiast azatiopryny, metotreksatu oraz infliksymabu. U 3 (2,7%) chorych podawano dożylnie leki steroidowe przed rozpoczęciem terapii żywieniowej.	
<i>Borrelli 2006[^]</i>	RCT, otwarte, jednośrodkowe; AOTMiT: IIA; <i>superiority.</i>	Skala Jadad: 3/5	10 tygodni (okres leczenia)	Chorzy na ChLC o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności (mediana wieku: 11 lat).	N=19 (populacja ITT) N=17 (populacja PP)	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Vevey, Szwajcaria) podawane doustnie przez 10 tygodni. U 4 (23,5%) z 17 chorych wystąpiła konieczność wspomagania dziennego żywienia metodą nocnego, ciągłego wlewu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Uwagi: w czasie leczenia chorzy mogli pić jedynie czyste płyny. W czasie trwania badania dozwolone było stosowanie leków obniżających pH środowiska jelit (w tym: antagonistów receptora H ₂ oraz inhibitorów pompy protonowej).	n/d
<i>Gavin 2005</i>	Badanie retrospektywne,	Skala NICE: 6/8		Nowozdiagnozowani, chorzy na aktywną	N=40	Wyłączne żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Wielka	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	kohortowe, jednoramienne; AOTMiT: IVC		8 tygodni (okres leczenia)	postać ChLC (mediana wieku: 13 lat)		Brytania) podawane doustnie przez 8 tygodni. Uwagi: w celu poprawy smaku, dozwolone było dodanie syropu Crusha®. Po 8 tygodniach żywienia wyłącznego, przez okres 3 tygodni, ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną.	
<i>Fell 2000</i>	Badanie prospektywne, kohortowe, eksperymentalne, jednoramienne, dwuśrodkowe; AOTMiT: n/o	Skala NICE: 8/8	Czas trwania leczenia – 8 tygodni; <u>follow-up</u> – do 10 miesięcy	Chorzy na ChLC o łagodnej lub umiarkowanej aktywności - nowozdiagnozowani lub chorzy u których wystąpił nawrót choroby (mediana wieku: 13,6 lat)	N=29	Wyłączne żywienie dojelitowe (CT2311, Nestle, Szwajcaria), podawane doustnie. U 1 (3,4%) chorego konieczne było zastosowanie zgłębnika żołądkowo-jelitowego przez okres 2 tygodni. Uwagi: po zakończeniu okresu leczenia u chorych ponownie powoli wprowadzano dietę naturalną.	n/d
OSM							
<i>Lambert 2012^^</i>	Badanie retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, jednośrodkowe; AOTMiT: IIID	Skala NOS: Dobór próby:*** Porównywalność:* Punkt końcowy:***	Czas trwania leczenia – 6-8 tygodni; follow-up – do 24 miesięcy	Chorzy na ChLC o umiarkowanej aktywności – średni wynik w skali PCDAI >30 punktów (średnia wieku: 9,9 lat)	N=31	Wyłączne żywienie dojelitowe (dieta polimeryczna -Osmolite® Abbott, Australia) podawane przez 6-8 tygodni. Uwagi: po 6-8 tygodni żywienia wyłącznego, ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną.	n/d
<i>Whitten 2010^^^</i>	Badanie prospektywne, eksperymentalne, z grupą kontrolną; AOTMiT: n/o; <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 1/5	8 tygodni (okres leczenia)	Nowozdiagnozowani chorzy na ChLC o łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej aktywności – średni wynik w skali PCDAI wynosił ponad 28 punktów	N=23	Wyłączne żywienie dojelitowe (dieta polimeryczna - Osmolite®, Abbott, Australia) podawane przez 8 tygodni. Uwagi: chorzy mogli dodatkowo pić wodę oraz żuć beczukrowe gumy w czasie trwania leczenia.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				(średnia wieku: 10,72 lat)			
PEP							
<i>Wędrychowicz 2011^{^^^}</i>	Badanie prospektywne, eksperymentalne, z grupą kontrolną; AOTMiT:n/o; <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 1/5	6 tygodni (okres leczenia)	Nowozdiagnozowani chorzy na aktywną postać ChLC (średnia wieku: 13,8 lat)	N=24	Wyłączne żywienie dojelitowe (dieta półelementarna, bez zawartości błonnika - Peptisorb®, Nutricia, Holandia) podawano za pośrednictwem zgłębnika żołądkowo-jelitowego przez okres 6 tygodni Leczenie wspomagające: chorzy dodatkowo otrzymywali kwas 5-aminosalicylowy podawany doustnie w dawce 50 mg/kg m.c. Dodatkowo przez pierwsze 2-3 tygodnie chorzy otrzymywali doustnie metronidazol w dawce 15 mg/kg m.c. U żadnego z chorych nie podawano terapii lekami z grupy TNF-α oraz steroidów podawanych systemowo lub miejscowo.	n/d

*w badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo 3 rodzajów diet względem kortykosteroidów. Ze względu na kryterium komparatora w ramach niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych stosujących dietę polimeryczną (Modulen® IBD) i dietę elementarną (Neocate®)

**w badaniu analizowano 3 niezależne kohorty. Ze względu na kryterium interwencji niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych, którym podawano dietę polimeryczną Modulen® IBD – kohorta nr 3

*** w badaniu porównywano skuteczność dwóch dróg podania preparatu Modulen® IBD. Ze względu na kryterium interwencji w ramach analizy przedstawiono wyniki dla obu grup uczestniczących w badaniu – obie grupy potraktowano jako grupę badaną

^w badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo preparatu polimerycznego Modulen® IBD względem terapii doustnymi kortykosteroidami (metyloprednizolon). Ze względu na kryterium komparatora niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych, którym podawano dietę polimeryczną

^^w badaniu analizowano skuteczność diety polimerycznej względem kortykosteroidów. Ze względu na kryterium komparatora w ramach niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych stosujących dietę polimeryczną (Osmolite®)

^^^w badaniu uczestniczyli chorzy na ChLC oraz osoby stanowiące grupę kontrolną. Ze względu na kryterium populacji w ramach niniejszej analizy postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych na ChLC

6.10.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu do żywienia wyłącznego Modulen® IBD, względem innych diet przemysłowych stosowanych w Polsce w ramach leczenia żywieniowego w indukcji remisji u dzieci chorych na Chorobę Leśniowskiego-Crohna.

W przypadku badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z komparatorem, możliwe było jedynie przedstawienie wyników skuteczności praktycznej – badanie *Berni Canani 2006*, porównujące preparat Modulen® IBD vs. Neocate®, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊗ wynik w skali PCDAI;
- ⊗ zmiana wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowych;
- ⊗ ocena stanu zapalnego błony śluzowej (wynik w skali endoskopowej oraz skali histologicznej);
- ⊗ ocena parametrów biochemicznych (stężenie albumin oraz żelaza w surowicy);
- ⊗ ocena parametrów antropometrycznych (wzrost).

Dodatkowo, w celu uzupełnienia wyników dla badanej interwencji (preparat Modulen® IBD), postanowiono przedstawić wyniki z badań jednoramiennych oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną (zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych) – badania: *Navas-Lopez 2015*, *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2013*, *Gerasimidis 2012*, *Rubio 2011*, *Buchanan 2009*, *Borrelli 2006*, *Gavin 2005* oraz badanie *Fell 2000*, dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ uzyskanie remisji klinicznej;
- ⊗ uzyskanie remisji biochemicznej;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ zmiana wyniku w skali PCDAI;
- ⊗ zmiana wskaźnika HB;
- ⊗ ocena stanu zapalnego błony śluzowej (zmniejszenie stanu zapalnego błony śluzowej, zmiana parametrów oceny stanu zapalnego błony śluzowej);
- ⊗ ocena parametrów biochemicznych (stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP, stężenie TNF- α , poziom OB, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny, wskaźniki

laboratoryjne związane z erytrocytami, liczba płytek krwi, liczba leukocytów, suboptymalne wartości wskaźników laboratoryjnych);

- ⊗ ocena parametrów antropometrycznych (masa ciała, wzrost, wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), wskaźniki zawartości tkanki tłuszczowej i tkanki mięśniowej – zmian wyniku i/lub wskaźnik *Z-score*);
- ⊗ zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi (ang. *compliance*);
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Ponadto, w ramach przedstawienia wyników dla komparatora, zaprezentowane zostały wyniki z pojedynczych ramion z badań: *Lambert 2012* (preparat Osmolite®), *Whitten 2010* (preparat Osmolite®) oraz *Wędrychowicz 2011* (preparat Peptisorb®). W ramach niniejszej analizy uwzględniono wszystkie punkty końcowe wspólne z badaniami oceniającymi stosowanie preparatu Modulen® IBD (zestawiono we wspólnym rozdziale razem z wynikami dla interwencji badanej):

- ⊗ uzyskanie remisji klinicznej;
- ⊗ wynik w skali PCDAI;
- ⊗ ocena parametrów biochemicznych;
- ⊗ ocena parametrów antropometrycznych.

W analizowanych badaniach klinicznych odnaleziono szereg parametrów służących do oceny uzyskania poprawy stanu chorego, których różnorodność wynika z możliwości oceny aktywności choroby, zarówno na podstawie objawów raportowanych przez chorego, jak i oceny endoskopowej, histologicznej lub serologicznej przez lekarza. Kluczowym celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest osiągnięcie remisji przez chorego, w związku z powyższym można przypuszczać, iż odpowiedź na leczenie, określona jako uzyskanie remisji może stanowić najlepszy czynnik predykcyjny uzyskania kontroli aktywności choroby i zapobiegania nawrotom.

W przedstawionych badaniach, odpowiedź na leczenie analizowano w odniesieniu do uzyskania m.in. remisji (w tym remisji klinicznej oraz biochemicznej), odpowiedzi na leczenie (poprawy klinicznej bez uzyskania remisji) oraz gojenia błony śluzowej. Najczęściej używanym narzędziem diagnostycznym do oceny aktywności choroby była zwalidowana skala PCDAI. Wynik w skali PCDAI < 10 punktów, wskazują na uzyskanie remisji klinicznej u chorego [50]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniach *Lambert 2012* oraz *Whitten 2010* remisję u chorych określano, gdy wynik w skali PCDAI wynosił < 15 punktów. Oznacza to iż

w badaniach oceniających komparator, punkt końcowy uzyskanie remisji odnotowywano u większej grupy chorych niż w przypadku badań oceniających preparat Modulen® IBD.

Wyniki dotyczące porównania bezpośredniego (badanie *Berni Canani 2006*) oraz zestawienia pojedynczych ramion z badań (pozostałe badania włączone do analizy), zostaną przedstawione w osobnych rozdziałach, z uwagi na rozbieżny sposób interpretacji wyników.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie wyniki przedstawione dla grup spełniających kryterium populacji, interwencji i komparatora. Nie uwzględniono wyników dla grup kontrolnych z badań z których przedstawiano tylko pojedyncze ramiona (np. chorych stosujących kortykosteroidy, chorych stosujących diety nieuwzględnione w rejestrze GIS lub osób zdrowych) oraz wyników przedstawionych łącznie dla grupy badanej i kontrolnej. Nie uwzględniano także wyników cząstkowych np. po 2 lub 4 tygodniach, wyników dla follow-up (np. 3, 6 miesięcy, ponieważ w tym czasie chorzy mogli otrzymywać inne terapie). Dodatkowo w przypadku badania *Fell 2000* w ramach analizy nie przedstawiono wyników dotyczących obecności cytokin mRNA (ang. *messenger RNA* – matrycowy RNA) w błonie śluzowej, zaś w badaniu *Gerasimidis 2012* wyników dotyczących stężenia witamin, składników mineralnych oraz cholesterolu we krwi (uwzględniono jedynie punkty końcowe spełniające kryteria włączenia do analizy). Wyniki dotyczące podaży energii z dietą w czasie trwania leczenia przedstawiono jedynie w opisie interwencji. Dodatkowo, w przypadku badań oceniających komparator nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych, które nie stanowiły przedmiotu analizy w badaniach oceniających Modulen® IBD.

W rozdziale zawierającym zestawienie wyników z badań jednoramiennych i pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną, przedstawiono zarówno wyniki z badań eksperymentalnych jak i badań obserwacyjnych (prospektywnych lub retrospektywnych). Badania zestawiono bez względu na metodykę ponieważ w niektórych przypadkach precyzyjne jej określenie było niemożliwe. Ponadto, wyniki z tych badań uwzględniono w ramach oceny dodatkowej, uzupełniającej analizę na podstawie badania bezpośrednio porównującego preparat Modulen® IBD względem preparatu Neocate®.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

Tabela 15.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Berni Canani 2006, Navas-Lopez 2015, Cameron 2013, Gerasimidis 2013, Gerasimidis 2012, Rubio 2011, Buchanan 2009, Borrelli 2006, Gavin 2005, Fell 2000, Lambert 2012, Wędrychowicz 2011* oraz *Whitten 2010*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	MOD vs. NEO		Uzyskanie remisji klinicznej lub remisji biochemicznej jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Można przypuszczać iż remisja kliniczna oraz biochemiczna może stanowić istotny czynnik predykcyjny uzyskania kontroli aktywności choroby i zapobiegania nawrotom choroby. Minimalna zmiana wyniku w skali PCDAI związana ze zmianą istotną klinicznie wynosi 12,5 pkt [26].
	<i>Berni Canani 2006</i>	Remisja kliniczna definiowano jako uzyskanie wyniku <10 punktów w skali PCDAI. Szczegółową definicję skali PCDAI przedstawiono w rozdziale 3.7.1.		
	MOD			
	<i>Navas-Lopez 2015</i>	Definiowano jako uzyskanie wyniku w skali PCDAI <10 punktów.		
	<i>Cameron 2013</i>	Remisję kliniczną oceniano na podstawie ogólnej oceny chorego pod względem analizy historii choroby, oceny klinicznej, wartości parametrów laboratoryjnych oraz antropometrycznych.		
	<i>Gerasimidis 2013</i>	Remisję kliniczną oceniano na podstawie ogólnej oceny chorego przez klinicystów.		
	<i>Gerasimidis 2012</i>			
	<i>Rubio 2011</i>	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali PCDAI <10 punktów.		
	<i>Buchanan 2009</i>	Definiowana jako wynik ogólnej oceny chorego pod względem analizy markerów zapalnych, częstotliwości wypróżnień, ogólnego samopoczucia oraz przyrostu masy ciała (poprawa kliniczna we wszystkich ocenianych domenach).		
	<i>Borrelli 2006</i>	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali PCDAI ≤10 oraz ustąpienie objawów związanych z ChLC.		
<i>Fell 2000</i>	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali PCDAI ≤10 punktów.			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	OSM			
	<i>Lambert 2012</i>	Definiowana jako uzyskanie wyniku w skali PCDAI <15 punktów.		
	<i>Whitten 2010</i>			
Remisja biochemiczna	MOD			
	<i>Gavin 2005</i>	Remisja biochemiczna definiowana jako obniżenie stężenia CRP<2,0 mg/l.		
Odpowiedź na leczenie	MOD		Odpowiedź na leczenie jest zdarzeniem korzystnym (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Punkty końcowe świadczące o skuteczności, jednak o mniejszym znaczeniu niż uzyskanie remisji. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	<i>Navas-Lopez 2015</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano po 6-8 tygodniach leczenia i definiowano jako redukcja wyniku o więcej niż 12,5 punktów w skali PCDAI względem wartości początkowej.		
	<i>Cameron 2013</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie ogólnej oceny chorego pod względem analizy historii choroby, oceny klinicznej, wartości parametrów laboratoryjnych oraz antropometrycznych. Chorych podzielono na 3 grupy: chorzy z remisją, chorzy odpowiadający na leczenie (poprawa w ocenie ww. kryteriów), oraz chorzy z aktywną chorobą (nieodpowiadający na leczenie).		
	<i>Gerasimidis 2013</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie ogólnej oceny chorego przez klinicystów. Chorych podzielono na 3 grupy: chorzy z remisją kliniczną, chorzy odpowiadający na leczenie oraz chorzy z aktywną chorobą (nieodpowiadający na leczenie).		
	<i>Gerasimidis 2012</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie konsensusu klinicystów w odniesieniu do oceny stanu chorego. Chorych podzielono na 3 grupy: chorzy z remisją kliniczną, chorzy odpowiadający na leczenie (obecność niektórych objawów aktywnej choroby) oraz chorzy z aktywną chorobą (nieodpowiadający na leczenie).		
	<i>Fell 2000</i>	Odpowiedź po 8 tygodniach leczenia oceniano za pomocą skali PCDAI.		
Aktywność choroby (PCDAI)	MOD vs. NEO		Obniżenie wyniku w skali PCDAI jest zdarzeniem	Minimalna zmiana wyniku w skali PCDAI związana ze
	<i>Berni Canani 2006</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą skali PCDAI przed rozpoczęciem leczenia i po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	MOD		korzystnym (zmniejszenie wyniku jest proporcjonalne do skuteczności leczenia).	zmianą istotną klinicznie wynosi 12,5 pkt [26].
	<i>Navas-Lopez 2015</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą skali PCDAI przed rozpoczęciem leczenia i po 6-8 tygodniach leczenia.		
	<i>Rubio 2011</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą skali PCDAI przed rozpoczęciem leczenia i po 8 tygodniach leczenia.		
	<i>Borrelli 2006</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą skali PCDAI przed rozpoczęciem leczenia i po 10 tygodniach leczenia.		
	<i>Fell 2000</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą skali PCDAI przed rozpoczęciem leczenia i po 8 tygodniach leczenia.		
	OSM			
	<i>Whitten 2010</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą skali PCDAI przed rozpoczęciem leczenia i po 8 tygodniach leczenia.		
	PEP			
	<i>Wędrychowicz 2011</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą skali PCDAI przed rozpoczęciem leczenia i po 6 tygodniach leczenia.		
Aktywność choroby (wskaźnik HB)	MOD		Obniżenie wskaźnika HB jest zdarzeniem korzystnym (zmniejszenie wyniku jest proporcjonalne do skuteczności leczenia).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	<i>Rubio 2011</i>	Aktywność choroby oceniano za pomocą wskaźnika HB po 8 tygodniach leczenia. Szczegółową definicję wskaźnika HB przedstawiono w rozdziale 3.7.1.		
Stan zapalny błony śluzowej	MOD vs. NEO		Niższy wynik w skali endoskopowej lub skali histologicznej świadczy o gojeniu się błony	Gojenie błony śluzowej wiąże się z wyższym odsetkiem remisji klinicznej, mniejszym ryzykiem hospitalizacji oraz konieczności
	<i>Berni Canani 2006</i>	Poprawa stanu zapalnego błony śluzowej definiowana jako redukcja o co najmniej 1 punkt w skali endoskopowej lub histologicznej. Skala endoskopowa: wynik 0 – prawidłowy wygląd błony śluzowej; 1 – utrata ciągłości naczyń lub obrzęk; 2 – krwotoki wywołane przez dotyk; 3 – owrzodzenia oraz obecność wydzieliny śluzowo-ropnej.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Skala histologiczna definiowana jako sumaryczny wynik (od 0 do 3) podskali oceniających enterocyty, krypty jelitowe, blaszkę właściwą błony śluzowej oraz neutrofile (od 0 do 3 punktów w każdej podskali).	śluzowej i jest zdarzeniem korzystnym (wzrost jej częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego [21].
		MOD		
	Rubio 2011	Ocenę stanu zapalnego błony śluzowej (całkowite wygojenie wrzodziejących zmian i nadżerek) dokonano na podstawie wyniku kolonoskopii.		
	Borrelli 2006	<p>Redukcja stanu zapalnego jelit definiowana jako redukcja o co najmniej 50% wyniku zarówno w skali endoskopowej jak i histologicznej względem wartości początkowych.</p> <p>Gojenie błony śluzowej jelit (redukcja wyniku w skali endoskopowej o co najmniej 50% względem wartości początkowej).</p> <p>Endoskopowa skala oceny nasilenia aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDEIS, ang. <i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i>) opiera się na ocenie obecności głębokich i powierzchniowych owrzodzeń i powierzchni zajętych chorobowo w jelicie krętym i okrężnicy oraz obecności zwężeń i stanowi złoty standard oceny gojenia błony śluzowej jelit.</p> <p>Poprawa obrazu histologicznego (redukcja wyniku w skali histologicznej o co najmniej 50% względem wartości początkowej – ocena obrazu jelita krętego i okrężnicy).</p> <p>Wszystkich chorych poddano ileokolonoskopii przed rozpoczęciem badania oraz po 10 tygodniach leczenia. Badanie przeprowadzono za pomocą pediatrycznego wideokolonoskopu po sedacji chorych (podanie dożylnie petydyny (w dawce 1-2 mg/kg m.c.) oraz midazolamu (w dawce 0,1 mg/kg m.c.).</p>		
Fell 2000	<p>Ocenę stanu zapalnego błony śluzowej w skali endoskopowej oraz histologicznej wykonano w oparciu o wyniki kolonoskopii. Oceny zmian dokonywano oddzielnie dla zmian w jelicie cienkim/krętym oraz w okrężnicy (na podstawie odcinków najbardziej zmienionych chorobowo).</p> <p>Skala endoskopowa: wynik od 0 (brak objawów zapalenia błony śluzowej) do 3 (zapalenie błony śluzowej o ciężkim nasileniu z obecnymi głębokimi owrzodzeniami).</p> <p>Zmiany w ocenie histologicznej dokonano w oparciu o analizę pobranych biopsji błony śluzowej.</p>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Skala histologiczna: wynik 0 – brak objawów zapalenia; 1 – przewlekłe zapalenie z/bez łagodnym aktywnym zapaleniem; 2 – aktywne zapalenie o cięższym nasileniu z występującymi zniekształceniami krypt lub tworzeniem się w nich ropni; 3 – aktywne zapalenie o ciężkim nasileniu z owrzodzeniami. Na wynik nie wpływała obecność ziarniaków w błonie śluzowej.		
Parametry biochemiczne	MOD vs. NEO		Niższy wynik parametrów tj. stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP, poziom OB, stężenie fibryny oraz liczba płytek krwi lub leukocytów świadczy o redukcji stanu zapalnego w organizmie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Oceniane parametry biochemiczne tj. stężenie CPR lub poziom OB stanowią ważne markery stanu zapalnego błony śluzowej jelit, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu choroby [21].
	<i>Berni Canani 2006</i>	Oceniano stężenie żelaza oraz albumin w surowicy przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia.		
	MOD			
	<i>Navas-Lopez 2015</i>	Oceniano markery stanu zapalnego świadczące o aktywności choroby: stężenie kalprotektyny w stolcu, poziom OB, stężenie CRP, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny, stężenie hematokrytu oraz liczbę płytek krwi i liczbę leukocytów przed rozpoczęciem badania oraz po 6-8 tyg. leczenia na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej. Prawidłowe stężenie kalprotektyny w stolcu określono w badaniu jako wartość <50 µg/g próbki.		
	<i>Cameron 2013</i>	Oceniano markery stanu zapalnego świadczące o aktywności choroby: poziom OB, stężenie CRP, stężenie albumin oraz liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej.		
	<i>Gerasimidis 2013</i>	Oceniano stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, hemoglobiny, liczbę erytrocytów, średnią masę hemoglobiny w erytrocycie oraz średnią objętość erytrocytów przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia na podstawie zebranej dokumentacji medycznej.		
<i>Gerasimidis 2012</i>	Oceniano stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin oraz hemoglobiny przed rozpoczęciem badania oraz po 7 tyg. leczenia. Stężenie CRP oznaczano za pomocą turbidymetrii po związaniu specyficznych przeciwciał w analizatorze Architect o czułości pomiarów na poziomie 7 mg/l. Między oznaczeniami współczynnik zmienności wynosił 5% stężenia CRP. Oceniano także częstość występowania suboptymalnych wartości wskaźników laboratoryjnych (CRP, OB, hemoglobina, albuminy) względem wartości			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna		
		referencyjnych. W publikacji nie podano wartości referencyjnych dla badanych chorych, do których odnosili się autorzy badania.				
	<i>Rubio 2011</i>	Oceniano markery stanu zapalnego: stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, hemoglobiny, hematokrytu, liczbę płytek krwi oraz stężenie fibryny przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia.				
	<i>Buchanan 2009</i>	Oceniano stężenie CRP oraz poziom OB przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia u chorych z remisją.				
	<i>Borrelli 2006</i>	Próbki krwi pobierano od chorych przed rozpoczęciem badania oraz w 2., 4., 6., 8. oraz 10. tyg. Oceniano stężenie CRP, poziom OB oraz stężenie albumin w surowicy.	Wyższe stężenie albumin, parametrów związanych z erytrocytami świadczy o zmniejszeniu stanu zapalnego oraz lepszym stanie odżywienia chorego.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Oceniane parametry biochemiczne tj. stężenie albumin, parametrów związanych z erytrocytami stanowią ważne markery służące do oceny stanu odżywienia chorego.		
	<i>Gavin 2005</i>	Oceniano stężenie CRP przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia.				
	<i>Fell 2000</i>	Oceniano markery stanu zapalnego: stężenie CRP oraz TNF-alfa w surowicy przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia. Czułość pomiaru stężenia TNF-alfa na podstawie testu ELISA wynosiła 1 pg/ml.				
	OSM					
	<i>Whitten 2010</i>	Oceniano stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin oraz liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia.				
	PEP					
	<i>Wędrychowicz 2011</i>	Oceniano stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin oraz stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem badania oraz po 6 tyg. leczenia.				
MOD vs. NEO		Zwiększenie masy ciała, wzrostu oraz wskaźnika BMI u chorych z niedoborową masą ciała oraz chorych w młodym wieku z			Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.	
Parametry antropometryczne	<i>Berni Canani 2006</i>					Oceniano wzrost chorych przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tygodniach leczenia.
	MOD					
	<i>Navas-Lopez 2015</i>	Oceniano masę ciała, wzrost oraz wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>). Wyniki pomiarów przedstawiono za pomocą wskaźników Z-score.				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Pomiarów dokonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6-8 tyg. Masa ciała oraz wzrost mierzono u chorych w białźnie, na boso. Wskaźnik Z-score oszacowano w oparciu o siatki centylowe dla populacji hiszpańskiej.	<p>problemami z przyswajaniem składników odżywczych świadczy o lepszej przyswajalności pokarmów i lepszym odżywieniu organizmu.</p> <p>Według WHO, wskaźnika Z-score dla BMI u dzieci (5-19 lat): <-2 świadczy o niedowadze; między +1, a <+2 o nadwadze, natomiast >+2 o otyłości [8].</p>	<p>Oceniane parametry antropometryczne stanowią ważne markery służące do oceny stanu odżywienia chorego.</p>
	<i>Cameron 2013</i>	<p>Oceniano masę ciała, wzrost oraz wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>): ogółem oraz w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie. Wyniki pomiarów przedstawiono także za pomocą wskaźników Z-score.</p> <p>Pomiarów dokonywano przed rozpoczęciem leczenia, po 4 oraz po 8 tyg. Masa ciała mierzona była u chorych bez zbędnej odzieży za pomocą skalibrowanej wagi z dokładnością do 100 g. Wzrost mierzono za pomocą stadiometru umieszczonego przyściennie, z ustawieniem chorych w pozycji frankfurckiej. Wskaźnik BMI obliczany jest jako iloraz masy ciała (kg) oraz wzrostu (cm) podniesionego do potęgi drugiej.</p>		
	<i>Gerasimidis 2013</i>	<p>Oceniano masę ciała oraz wskaźnik BMI przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia. Wyniki pomiarów przedstawiono także za pomocą wskaźników z-score w oparciu o dane referencyjne dla populacji brytyjskiej.</p> <p>Wskaźnik Z-score poniżej -2,0 dla BMI oznaczał chorego z niedoborem masy ciała (niedożywienie), natomiast wskaźnik Z-score powyżej 2,0 dla BMI oznaczał otyłość.</p>		
	<i>Gerasimidis 2012</i>	<p>Oceniano masę ciała, wzrost, wskaźnik BMI oraz skład ciała (zawartość tkanki tłuszczowej oraz masy mięśniowej) przed rozpoczęciem badania oraz po 6-8 tyg. leczenia.</p> <p>Pomiarów dokonywano za pomocą aparatu mierzącego bioimpedancję elektryczną z połączeniem elektrod stopa-stopa (TANITA 300M, Japonia).</p>		
	<i>Rubio 2011</i>	Oceniano masę oraz wzrost przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia.		
	<i>Buchanan 2009</i>	Oceniano masę ciała, wzrost oraz wskaźnik BMI przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia u chorych z remisją. Wyniki pomiarów przedstawiono za pomocą wskaźników Z-score w oparciu o metodę Tannera-Whitehouse'a przy użyciu pakietu Growth Analyser, wersja 2.0.		
	<i>Borrelli 2006</i>	Masę ciała, wzrost i BMI oceniano na początku badania oraz po 10 tyg. leczenia.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Gavin 2005</i>	Oceniano masę ciała przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia. Masa ciała mierzona była u chorych bez zbędnej odzieży za pomocą wagi elektrycznej (Weylux 824/890, G.A. Wedderburnt Co. Ltd., Southampton, UK).		
	<i>Fell 2000</i>	Oceniano masę ciała oraz wskaźnik BMI przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia. Wyniki pomiarów przedstawiono także za pomocą wskaźników <i>Z-score</i> .		
	OSM			
	<i>Whitten 2010</i>	Oceniano masę ciała, wzrost oraz wskaźnik BMI przed rozpoczęciem badania oraz po 8 tyg. leczenia. Wyniki pomiarów przedstawiono jako zmianę względem wartości początkowych oraz za pomocą wskaźników <i>Z-score</i> . Masa ciała mierzona była u chorych ubranych w lekką odzież, za pomocą identycznej, skalibrowanej wagi cyfrowej (pomiar z dokładnością do 0,1 kg). Wzrost mierzono za pomocą skalibrowanego stadiometru z dokładnością do 0,1 cm. Wartość BMI określano na podstawie dostępnych pomiarów masy ciała i wzrostu chorych. Wskaźniki <i>Z-score</i> obliczano zgodnie z założeniami statystycznymi National Centre for Health Statistics 2000.		
	PEP			
	<i>Wędrychowicz 2011</i>	Oceniano masę ciała oraz wskaźnik BMI przed rozpoczęciem badania oraz po 6 tyg. leczenia. Wyniki pomiarów przedstawiono za pomocą wskaźników <i>Z-score</i> .		
Zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi (ang. <i>compliance</i>)	<i>Navas-Lopez 2015</i>	Stopień zgodności postępowania z zaleceniami lekarskimi, wyrażona jako odsetek dawek.	Wyższy <i>compliance</i> świadczy o większej akceptowalności i lepszym profilu bezpieczeństwa.	Stopień <i>compliance</i> przekłada się na skuteczność leczenia.
Profil bezpieczeństwa	Według Cochrane Handbook [17] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. 	MOD		<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [17]</p>
	<i>Navas-Lopez 2015</i>	W badaniu podano informację o częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.		
	<i>Gerasimidis 2013</i>	<p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa oceniano częstość występowania niedokrwistości u chorych ogółem oraz w zależności od odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Niedokrwistość o ciężkim nasileniu definiowano jako stężenie hemoglobiny <10 g/dl.</p> <p>Niedokrwistość o łagodnym nasileniu definiowano jako stężenie hemoglobiny poniżej wartości referencyjnych dla danej grupy wiekowej / płci, jednakże >10 g/dl.</p>		
	<i>Fell 2000</i>	W badaniu podano informację o częstości występowania działań niepożądanych tj. nudności i zaparcia.		
	<i>Borrelli 2006</i>	Profil bezpieczeństwa oceniano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zmian parametrów laboratoryjnych oraz czynności życiowych.		

6.10.3. Ocena według zaleceń GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Modulen® IBD względem ocenianych komparatorów oceniono według zaleceń GRADE [13].

Jakość danych uwzględnionych w analizie oceniono:

- ⊗ w przypadku badania *Berni Canani 2006* jako niską, z powodu metodyki badania (badanie obserwacyjne wieloramienne);
 - ⊗ jako bardzo niską dla punktów końcowych: wynik w skali PCDAI i zmiana wyniku w skali PCDAI, z uwagi na przedstawienie części danych na wykresach, opracowanych w taki sposób iż odczytanie wyników jest obciążone dużym ryzykiem błędu;
- ⊗ w przypadku badania *Lambert 2012* jako bardzo niską z powodu metodyki badania (badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, z którego wykorzystano dane dla jednej grupy);
- ⊗ w przypadku badań *Wędrychowicz 2011* oraz *Whitten 2010* jako bardzo niską z powodu metodyki badań (badania eksperymentalne z grupą kontrolną, nierandomizowane, niezaślepienie, z których wykorzystano dane dla pojedynczych grup);
- ⊗ w przypadku badania *Rubio 2011* jako niską z powodu metodyki badania (badanie obserwacyjne dwuramienne);
 - ⊗ jako bardzo niską dla punktów końcowych: zmiana stężenia CRP, poziomu OB, stężenia albumin, stężenia hemoglobiny, stężenia hematokrytu, liczby płytek krwi, z uwagi na wystąpienie niezgodności wyników podanych w publikacji w stosunku do wyników obliczonych samodzielnie (niemożliwe było zidentyfikowanie powodów niezgodności);
- ⊗ w przypadku badania *Borrelli 2006* jako bardzo niską z powodu metodyki badania (badanie randomizowane, bez zaślepienia, z którego wykorzystano dane dla jednej grupy);
- ⊗ w przypadku badania *Gerasimidis 2013* jako bardzo niską z powodu metodyki badania (badanie obserwacyjne kohortowe, z którego wykorzystano dane dla jednej grupy);

- ⊕ w przypadku pozostałych badań (badania: *Navas-Lopez 2015, Cameron 2013, Gerasimidis 2012, Buchanan 2009, Gavin 2005* oraz *Fell 2000*), jako bardzo niską z powodu metodyki badań (badania jednoramienne).

Powyższa ocena bierze pod uwagę jedynie dane wykorzystane w analizie. Zatem we wszystkich przypadkach, w których wykorzystywane były wyniki dla jednej z grup z badań z grupą kontrolną, jakość danych oceniano jako bardzo niską. **Jednakże gdyby brać pod uwagę jakość samego badania, z którego pochodzą dane, można byłoby przypisać jakość średnią lub niską.**

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla remisji klinicznej, remisji biochemicznej, odpowiedzi na leczenie, zmian aktywności choroby mierzonej w skali PCDAI/HB oraz zmian stanu zapalnego błony śluzowej (gojenie się błony śluzowej) we wszystkich tych badaniach, gdzie definicja tych punktów obejmowała spadek/wzrost nasilenia objawów, gdyż wiąże się to z poprawą/pogorszeniem samopoczucia chorego i wpływa na jakość życia [6, 18]. Dla pozostałych punktów końcowych, wagę oceniono na wysoką, ponieważ świadczą one w wysokim stopniu o skuteczności leczenia – odnoszą się do skuteczności redukcji stanu zapalnego oraz poprawy stanu odżywienia chorych.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych) została określona jako krytyczna.

6.11. Ocena skuteczności preparatu Modulen[®] IBD w porównaniu z preparatem Neocate[®]

Skuteczność preparatu Modulen[®] IBD w porównaniu z preparatem Neocate[®] została oceniona na podstawie badania *Berni Canani 2006*, po 2, 4 i/lub 8 tygodniach leczenia dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ wynik w skali PCDAI po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia oraz jego zmiana względem wartości początkowych;
- ⊕ wynik w skali endoskopowej i wynik w skali histologicznej po 8 tyg. leczenia oraz ich zmiana względem wartości początkowych;
- ⊕ stężenie parametrów biochemicznych (stężenie żelaza i albumin w surowicy) po 8 tyg. oraz ich zmiana względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana wzrostu względem wartości początkowych.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny statystycznie (IS) na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Przykładowo dla wyniku w skali PCDAI po 8 tygodniach leczenia, odnotowana wartość była niższa w przypadku grupy badanej niż w przypadku grupy kontrolnej (odpowiednio 3,7 i 3,9 punktów MD=-0,20; 95%CI:-3,65; 3,25). Ponieważ przedział ufności zawierał zero różnica między grupami nie była istotna statystycznie dla tego punktu końcowego.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametru MD zamieszczono w rozdziale 6.8.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.11.1. Aktywność choroby

6.11.1.1. Wynik w skali PCDAI

Na podstawie badania *Berni Canani 2006*, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen® IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate® w odniesieniu do średnich wyników w skali PCDAI, zarówno po 2, 4 oraz po 8 tygodniach terapii. W obu przedstawionych grupach średni wynik w skali PCDAI na zakończenie badania wynosił <4 punktów, co świadczy o uzyskaniu remisji w analizowanych grupach chorych (wynik w skali PCDAI<10 punktów).

Należy jednak zwrócić uwagę, iż wyniki w skali PCDAI zostały przedstawione wyłącznie na wykresie. W związku z niską jakością wykresu, nie było możliwe precyzyjne odczytanie średniej i SD dla analizowanych wyników, przez co przedstawione w raporcie wyniki są obarczone dużym ryzykiem ich niedoszacowania lub przeszacowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 16.
Wynik w skali PCDAI

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD		NEO		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
<i>Berni Canani 2006</i>	2 tyg.	Wynik w skali PCDAI	15,7 (6,77)	12	15,7 (6,76)	12	0,00 (-5,41; 5,41)	NIE
	4 tyg.		7,7 (5,06)		9,8 (3,02)		-2,10 (-5,43; 1,23)	NIE
	8 tyg.		3,7 (3,43)		3,9 (5,05)		-0,20 (-3,65; 3,25)	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

* dane odczytane z wykresu

6.11.1.2. Zmiana wyniku PCDAI względem wartości początkowych

Analizując zmianę wyników w skali PCDAI, stwierdzono iż zarówno w grupie MOD jak i w grupie NEO zmiana wyniku względem wartości początkowych była istotna statystycznie – średni wynik po 8 tygodniach leczenia był niższy o 26,7 punktów w grupie MOD oraz o 28,1 punktów w grupie NEO. Średni wynik początkowy w skali PCDAI wynosił odpowiednio 30,4 oraz 32,0 punktów, co oznaczało, iż na początku badania ChLC była aktywna w umiarkowanym stopniu (wynik w skali PCDAI > 30 punktów).

Ponadto, biorąc pod uwagę odnaniezoną informację z dostępnych danych literaturowych, iż obniżenie wyniku w skali PCDAI o 12,5 punktów oznacza istotną klinicznie zmianę [26], można stwierdzić, że zmiana tego punktu końcowego w badaniu *Berni Canani 2006* była istotna klinicznie w obu grupach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 17.
Zmiana wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
MOD								
<i>Berni Canani 2006</i>	2 tyg.	Wynik w skali PCDAI	30,4 (7,8)	12	15,7 (6,77)*	12	-14,7 (b/d)	TAK p<0,001
	4 tyg.				7,7 (5,06)*		-22,7 (b/d)	TAK p<0,001
	8 tyg.				3,7 (3,43)*		-26,7 (b/d)	TAK p<0,001

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
NEO								
<i>Berni Canani 2006</i>	2 tyg.	Wynik w skali PCDAI	32,0 (10,7)	12	15,7 (6,76)*	12	-16,3 (b/d)	TAK p<0,001
	4 tyg.				9,8 (3,02)*		-22,2 (b/d)	TAK p<0,001
	8 tyg.				3,9 (5,05)*		-28,1 (b/d)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

* dane odczytane z wykresu

6.11.2. Stan zapalny błony śluzowej jelit

6.11.2.1. Wynik w skali endoskopowej i wynik w skali histologicznej

W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie stanu zapalnego błony śluzowej jelit między grupami, dla średnich wyników w skali endoskopowej lub skali histologicznej po 8 tygodniach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 18.
Ocena stanu zapalnego błony śluzowej jelit

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD		NEO		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Berni Canani 2006</i>	8 tyg.	Wynik w skali endoskopowej	0,83 (0,72)	12	0,75 (0,62)	12	0,08 (-0,46; 0,62)	NIE
		Wynik w skali histologicznej	1,42 (1,16)	12	1,08 (0,67)	12	0,34 (-0,42; 1,10)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.11.2.2. Zmiana wyniku w skali endoskopowej i wyniku w skali histologicznej względem wartości początkowych

W badaniu wykazano, iż zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej zmiana wyniku w skali endoskopowej oraz w skali histologicznej była istotna statystycznie po 8 tygodniach leczenia. Co więcej, według informacji odnalezionej w publikacji, można wnioskować, iż zmiana wyniku o co najmniej 1 punkt względem wartości początkowych świadczy o istotnej poprawie w obrazie błony śluzowej jelit (gojenie się błony śluzowej). Co więcej, należy podkreślić iż gojenie śluzówki jelit jest ważnym czynnikiem predykcyjnym utrzymania

długotrwałej remisji, a odpowiednie wsparcie żywieniowe może istotnie wpływać na kontrolę stanu zapalnego błony śluzowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 19.
Zmiana wyniku w skali endoskopowej i skali histologicznej względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy		Wynik końcowy		Zmiana wyniku MD (SD)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
MOD								
<i>Berni Canani 2006</i>	8 tyg.	Wynik w skali endoskopowej	2,58 (0,51)	12	0,83 (0,72)	12	-1,75 (b/d)	TAK p<0,001
	8 tyg.	Wynik w skali histologicznej	3,33 (0,78)	12	1,42 (1,16)	12	-1,91 (b/d)	TAK p<0,001
NEO								
<i>Berni Canani 2006</i>	8 tyg.	Wynik w skali endoskopowej	2,67 (0,49)	12	0,75 (0,62)	12	-1,92 (b/d)	TAK p<0,001
	8 tyg.	Wynik w skali histologicznej	3,25 (0,75)	12	1,08 (0,67)	12	-2,17 (b/d)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych –niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.11.3. Parametry biochemiczne

6.11.3.1. Stężenie parametrów biochemicznych

Na podstawie analizy parametrów biochemicznych w badaniu *Berni Canani 2006*, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ocenie stężenia żelaza w surowicy oraz stężenia albumin w surowicy po 8 tygodniach leczenia żywieniowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 20.
Stężenie parametrów biochemicznych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD		NEO		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Berni Canani 2006</i>	8 tyg.	Stężenie żelaza w surowicy	69,25 (29,6)	12	72,17 (20,4)	12	-2,92 (-23,26; 17,42)	NIE
		Stężenie albumin w surowicy	3,86 (0,38)	12	3,98 (0,36)	12	-0,12 (-0,42; 0,18)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.11.3.2. Zmiana stężenia parametrów biochemicznych względem wartości początkowych

W obydwu grupach zmiany stężenia żelaza w surowicy i stężenia albumin w surowicy po 8 tygodniach leczenia, względem wartości początkowych, były istotne statystycznie. Parametry te stanowią markery stanu zapalnego oraz stanu odżywienia chorych na ChLC, a ich wzrost może świadczyć o poprawie obrazu klinicznego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 21.
Zmiana stężeń parametrów biochemicznych względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy		Wynik końcowy		Zmiana wyniku MD (SD)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
MOD								
<i>Berni Canani 2006</i>	8 tyg.	Stężenie żelaza w surowicy[μg/dl]	32,58 (24,0)	12	69,25 (29,6)	12	36,67 (35,05)	TAK p=0,004
		Stężenie albumin w surowicy[g/l]	3,09 (0,39)	12	3,86 (0,38)	12	0,77 (b/d)	TAK p<0,001
NEO								
<i>Berni Canani 2006</i>	8 tyg.	Stężenie żelaza w surowicy[μg/dl]	31,25 (20,4)	12	72,17 (20,4)	12	40,92 (31,95)	TAK p=0,001
		Stężenie albumin w surowicy[g/l]	3,14 (0,47)	12	3,98 (0,36)	12	0,84 (b/d)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.11.4. Parametry antropometryczne

W badaniu nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w ocenie zmiany wzrostu względem wartości początkowych między grupą badaną a grupą kontrolną, po 8 tygodniach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 22.
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD		NEO		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Berni Canani 2006</i>	8 tyg.	Zmiana wzrostu względem wartości początkowych [%]	1,2 (0,55)	12	1,0 (0,62)	12	0,20 (-0,27; 0,67)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.12. Ocena skuteczności preparatu Modulen[®]IBD w porównaniu z preparatem Osmolite[®] i Peptisorb[®]

Skuteczność preparatu Modulen[®] IBD w porównaniu z preparatem Osmolite[®] i Peptisorb[®] została oceniona na podstawie zestawienia wyników z badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) oceniających badaną interwencję (badania: *Navas-Lopez 2015, Cameron 2013, Gerasimidis 2013, Gerasimidis 2012, Rubio 2011, Buchanan 2009, Borelli 2006, Gavin 2005, Fell 2000*) oraz komparatory (*Lambert 2012, Wędrychowicz 2011 i Whitten 2010*) dla następujących, zbieżnych punktów końcowych:

- ⊗ częstość uzyskania remisji;
- ⊗ wynik w skali PCDAI;
- ⊗ zmiana parametrów biochemicznych (stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, liczba leukocytów);
- ⊗ zmiana parametrów antropometrycznych (masa ciała, wzrost oraz wskaźnik Z-scoremasy ciała, wzrostu oraz BMI).

Dodatkowo w niniejszym rozdziale w ramach analizy uzupełniającej, przedstawiono pozostałe wyniki z badań dla interwencji badanej dotyczące skuteczności preparatu Modulen[®] IBD, dla punktów końcowych nieuwzględnionych w badaniach dla preparatu Osmolite[®] i Peptisorb[®] tj.:

- ⊗ częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ wskaźnik HB;
- ⊗ częstość występowania zmian stanu zapalnego błony śluzowej oraz zmiana parametrów z nią związanych względem wartości początkowych;

- ⊗ zmiana parametrów biochemicznych (stężenie TNF-alfa, wskaźniki laboratoryjne związane z erytrocytami, stężenie fibryny, suboptymalne wartości wskaźników laboratoryjnych) względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów antropometrycznych (BMI oraz wskaźnik Z-score zawartości tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej).

Ponieważ w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie zestawienie danych dla preparatu Modulen® IBD i/lub preparatu Osmolite® i Peptisorb®, nie określano istotności statystycznej dla różnic wyników między grupami. Istotność statystyczną dla zmiany w obrębie danej grupy wyniku końcowego względem wartości początkowych określano na podstawie *p*-wartości przedstawionych w publikacjach.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.12.1. Remisja

Na podstawie otrzymanych wyników z badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) stwierdzono, iż odsetek remisji klinicznej u chorych stosujących preparat Modulen® IBD przez około 8 tygodni, w zależności od analizowanej populacji wynosił ogółem od około 50% nawet do około 94%. Najniższy odsetek uzyskali chorzy z badania *Gerasimidis 2012*, w którym dieta stosowana była od 6 do 8 tygodni. Natomiast w badaniu *Borrelli 2006* dietę stosowano przez 10 tygodni, a remisję kliniczną uzyskało 79% (populacja ITT) oraz 88% (populacja PP) chorych.

W badaniach, w których oceniano wyniki dla komparatora, wykazano iż remisję kliniczną uzyskało około 70% (badanie *Whitten 2010*) oraz 84% chorych (badanie *Lambert 2012*), odpowiednio po 8 tygodniach oraz po 6-8 tygodni stosowania preparatu Osmolite®.

Należy zauważyć, że w badaniach dla preparatu Modulen® IBD, w których przedstawiono w jednoznaczny sposób definiowania remisji klinicznej (badania *Navas-Lopez 2015*, *Rubio 2011*, *Borelli 2006* i *Fell 2000*) oznaczała ona uzyskanie przez chorego poniżej (badania *Navas-Lopez 2015*, *Rubio 2011*) lub co nie więcej niż 10 punktów w skali PCDAI (badania *Borelli 2006* i *Fell 2000*). W badaniach dla preparatów Osmolite® i Peptisorb® (*Lambert 2012* i *Whitten 2010*) remisję kliniczną definiowano jako uzyskanie poniżej 15 punktów w skali PCDAI. W związku z powyższym w badaniach tych remisja kliniczna mogła zostać odnotowana u większej liczby chorych niż w przypadku badań *Navas-Lopez 2015*, *Rubio 2011*, *Borelli 2006* i *Fell 2000*.

Ponadto, w badaniu *Rubio 2011* podano informację iż u wszystkich chorych, u których odnotowano wyleczenie zmian w obrębie błony śluzowej wykazano remisję kliniczną. U 4 chorych, u których nadal występowała aktywna choroba odnotowano kliniczną poprawę ale bez uzyskania remisji. W przypadku 2 z tych chorych udokumentowano niewystarczające stosowanie się do zaleceń (ang. *compliance*), natomiast u pozostałych 2 chorych wykazano zwłóknienie zastawki krętniczo-kątniczej wymagające przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Wyniki badania *Rubio 2011* wskazują, że chorzy nie stosujący się do zaleceń wykazują niższy wskaźnik remisji oraz mniejszą częstość wygojenia zmian w obrębie błon śluzowych jelit.

Dodatkowo, w badaniu *Buchanan 2009* wyniki podano również w podziale na lokalizację zmian chorobowych oraz manifestację choroby. Najniższy wskaźnik remisji zaobserwowano u chorych z lokalizacją choroby wg klasyfikacji wiedeńskiej w jelicie krętym (25%), jednakże w podgrupie tej analizowano jedynie 4 chorych, co stanowiło istotne ograniczenie dla jakości tego wyniku. W pozostałych podgrupach chorych odsetki uzyskania remisji klinicznej nie różniły się znacząco od wartości dla chorych analizowanych łącznie.

W badaniu *Buchanan 2009*, przeprowadzono również analizę wpływu danych demograficznych na uzyskanie remisji u chorych. Stwierdzono, że mediana wieku w momencie rozpoznania była istotnie mniejsza w grupie chorych, którzy uzyskali remisję w porównaniu z grupą chorych, którzy jej nie uzyskali (p -wartość=0,04). Natomiast mediana wieku w momencie rozpoczęcia terapii żywieniowej była porównywalna w obu grupach (p -wartość=0,16). Nie zaobserwowano również różnic między tymi grupami, w zależności od płci chorych (p -wartość=0,46) oraz sposobu podawania preparatu – doustnie vs. zgębnik nosowo-żołądkowy (p -wartość=0,66).

Dodatkowo, w badaniu *Gavin 2005* u ponad 77% chorych stwierdzono remisję biochemiczną (stężenie CRP <2,0 mg/l) po 8-tygodniowym okresie stosowania preparatu Modulen® IBD. Co ważne remisji biochemicznej towarzyszyła poprawa kliniczna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość uzyskania remisji

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N	
MOD						
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Remisja kliniczna	Ogółem (ITT)	32 (80,0)	40	
			Ogółem (PP)	32 (94,1)	34	
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.		Ogółem	65 (59,6)	109*	
			Chorzy z kolejnym nawrotem, u których uprzednio stwierdzono odpowiedź na leczenie preparatem Modulen® IBD	25 (56,8)	44	
<i>Gerasimidis 2013</i>			Ogółem	47 (56,7)	83**	
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8 tyg.			8 (47,1)	17***	
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.			34 (75,6)^	45	
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>			52 (85,2)^^	61		
<i>Buchanan 2009</i>			88 (80,0)	110		
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.		Ogółem (ITT)	15 (78,9)	19	
			Ogółem (PP)	15 (88,2)	17	
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.		Ogółem	23 (79,3)	29	
<i>Buchanan 2009</i>	8 tyg.		Klasyfikacja wiedeńska – lokalizacja zmian	Jelito kręte	1 (25,0)	4
				Okreźnica	15 (78,9)	19
				Jelito kręte i okreźnica	25 (86,2)	29
		Górny odcinek przewodu pokarmowego		43 (87,8)	49	
		Klasyfikacja wiedeńska – manifestacja choroby	Postać zapalna	67 (83,8)	80	
			Postać penetrująca	14 (77,8)	18	
			Postać zwężająca	4 (80,0)	5	
		Lokalizacja zmian – klasyfikacja pediatryczna	Jama ustna	15 (93,8)	16	
			Przelyk	4 (100,0)	4	
			Żołądek	33 (86,8)	38	
			Dwunastnica	10 (76,9)	13	
			Jelito czcze	15 (93,8)	16	
			Jelito kręte	18 (94,7)	19	
Końcowy odcinek jelita krętego	44 (80,0)		55			
Okreźnica	77 (83,7)		92			
Odbytnica	38 (84,4)	45				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
<i>Gavin 2005</i>	8 tyg.	Remisja biochemiczna (stężenie CRP <2,0 mg/l) [#]	Ogółem	31 (77,5)	40
OSM					
<i>Lambert 2012</i>	6-8 tyg.	Remisja kliniczna	Ogółem	26 (83,9)	31
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Remisja kliniczna	Ogółem	16 (69,6) ^{##}	23
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*utracono dane dla 1 chorego

**w publikacji podano wynik w przeliczeniu na 83 chorych

***u 1 chorego przerwano stosowanie leczenia

^wskaźnik remisji u 4 chorych niestosujących się do zaleceń w czasie leczenia (dodatkowe spożywanie pokarmu) wynosił 50%, natomiast u pozostałych chorych 75%

^wskaźnik remisji u 6 chorych niestosujących się do zaleceń w czasie leczenia (dodatkowe spożywanie pokarmu) wynosił 66%, natomiast u pozostałych chorych 93%

#remisji biochemicznej towarzyszyła poprawa kliniczna

##u pozostałych 7 chorych wynik w skali PCDAI mieścił się w zakresie od 15 do 20 punktów

6.12.2. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Navas-Lopez 2015* przedstawiono odsetki uzyskania odpowiedzi klinicznej u chorych (redukcja o więcej niż 12,5 punktów w skali PCDAI względem wartości początkowej) ze względu na nasilenie objawów chorobowych w momencie rozpoczęcia leczenia żywieniowego. Wyższy odsetek uzyskania odpowiedzi klinicznej obserwowano u chorych z łagodną lub umiarkowaną aktywnością choroby (90-100%), niemniej jednak u chorych z ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego nasileniem objawów odsetek ten również był wysoki (około 70%). Co więcej, taka sama liczba chorych odpowiedziała na leczenie oraz uzyskała remisję kliniczną, co oznacza, że jeżeli chorzy odpowiadali na leczenie to odpowiedź ta prowadziła do uzyskania u nich pełnej remisji klinicznej.

Dodatkowo, wyniki podano również w podziale na lokalizację zmian chorobowych – zmiany ograniczone do 1/3 dystalnego odcinka jelita krętego i okrężnicy (88%) oraz zmiany obejmujące jedynie okrężnicę (50%). Niski odsetek mógł wynikać z niewielkiej liczebności grupy chorych ze zmianami ograniczonymi jedynie do okrężnicy (5 chorych).

W badaniach *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2013* oraz *Gerasimidis 2012* przedstawiono odsetek chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie, jednakże bez uzyskania remisji klinicznej (chorzy z poprawą kliniczną), który wynosił odpowiednio 29%, 31% oraz 24%. Natomiast chorzy, nieodpowiadający na leczenie, u których choroba otrzymywała się na aktywnie podobnym poziomie stanowili w tych badaniach 11%, 12% oraz 24%. Ponadto, w badaniu *Fell 2000* brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono jedynie u 2 (7%) chorych.

Niższe odsetki związane z brakiem odpowiedzi na leczenie raportowano u chorych, którzy stosowali preparat Modulen® IBD w ramach leczenia aktywnej choroby we wcześniejszym rzucie i u których zaobserwowano odpowiedź na to leczenie lub remisję kliniczną (ok. 4%).

Dodatkowo, w badaniu *Rubio 2011* odnaleziono informację, że jedynymi czynnikami wpływającym istotnie na odpowiedź na leczenie była wyłączość i objętość stosowanego żywienia dojelitowego. P-wartość dla korelacji tych czynników ze wskaźnikiem remisji wynosiła 0,0073, zaś korelacja z PCDAI w 8. tygodniu trwania badania p-wartość wynosiła <0,001. Korelacji nie wykazano dla zależności objętości diety względem wpływu na masę ciała chorego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 24.
Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Odpowiedź na leczenie (redukcja o więcej niż 12,5 punktów w skali PCDAI)	Chorzy z początkowym wynikiem w skali PCDAI: 11-30	10 (90,1)	11
			Chorzy z początkowym wynikiem w skali PCDAI >30	22 (75,9)	29
			Chorzy z początkowym wynikiem w skali PCDAI: 10-27,5	9 (90,0)	10
			Chorzy z początkowym wynikiem w skali PCDAI: 30-37,5	8 (100,0)	8
			Chorzy z początkowym wynikiem w skali PCDAI >37,5	15 (68,2)	22
			Lokalizacja zmian	1/3 dystalnego odcinka jelita krętego i okrężnica	b/d (88)^
	Okrężnica	b/d (50)^	5		
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.	Odpowiedź na leczenie^^	Ogółem	32 (29,4)	109*
			Chorzy z kolejnym nawrotem, u których stwierdzono remisję po zastosowaniu preparatu Modulen® IBD w poprzednim rzucie choroby	2 (6,9)	29
<i>Gerasimidis 2013</i>			Ogółem	26 (31,3)	83**
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8 tyg.		Ogółem	4 (23,5)	17
	8 tyg.		Ogółem	12 (11,0)	109*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	n (%)	N
Cameron 2013		Choroba aktywna (niepowodzenie leczenia)	Chorzy z kolejnym nawrotem, u których uprzednio stwierdzono odpowiedź na leczenie preparatem Modulen® IBD	2 (4,5)	44
			Chorzy z kolejnym nawrotem, u których stwierdzono remisję po zastosowaniu preparatu Modulen® IBD w poprzednim rzucie choroby	1 (3,4)*	29
Gerasimidis 2013		Choroba aktywna (niepowodzenie leczenia)	Ogółem	10 (12,0)	83**
Gerasimidis 2012	6-8 tyg.			4 (23,5)	17
Fell 2000	8 tyg.			2 (6,9)***	29
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

^w publikacji nie podano informacji jakiej liczby chorych dotyczyły podane odsetki (do badania włączono 22 chorych z lokalizacją zmian chorobowych obejmującą jelito kręte i okrężnicę oraz 5 chorych z lokalizacją zmian chorobowych jedynie w okrężnicy

^chorzy odpowiadający na leczenie (tj. chorzy z poprawą kliniczną) bez uwzględnienia chorych, którzy uzyskali remisję

*utracono dane dla 1 chorego

**w publikacji podano wynik w przeliczeniu na 83 chorych

*** w tym u 1 chorego odpowiedź na leczenie wykazano po zastosowaniu kortykosteroidów w kolejnej linii leczenia, natomiast u drugiego chorego wymagane było wykonanie drenażu chirurgicznego z powodu rozwoju ropnia okołowyrostkowego

6.12.3. Aktywność choroby

Analizując zmianę wyników w skali PCDAI, we wszystkich ocenianych badaniach wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości tego parametru względem wartości początkowych. Zaobserwowano również, iż we wszystkich badaniach dla preparatu Modulen® IBD średnie wyniki końcowe wynosiły <10 punktów w skali PCDAI i świadczyły o uzyskaniu remisji klinicznej u chorych.

W badaniu *Wędrychowicz 2011* oceniającym chorych, którym podawano preparat Peptisorb® oraz w badaniu *Whitten 2010* oceniającym stosowanie preparatu Osmolite®, również zaobserwowano istotną zmianę wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowych, odpowiednio po 6 oraz po 8 tygodniach leczenia żywieniowego. Niemniej jednak, średnia wartość końcowa w badaniu *Wędrychowicz 2011* wynosiła 13 punktów, co według dostępnych danych literaturowych, a także informacji zawartej w tej publikacji może oznaczać że u większości chorych w tym badaniu nie zaobserwowano uzyskania remisji klinicznej. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż czas trwania leczenia w tym badaniu wynosił jedynie 6 tygodni.

Ponadto, biorąc pod uwagę odnalezioną informację z dostępnych danych literaturowych, iż obniżenie wyniku w skali PCDAI o 12,5 punktów oznacza istotną klinicznie zmianę [26], można stwierdzić że we wszystkich przedstawionych badaniach, zmiana tego punktu końcowego była istotna klinicznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 25.
Zmiana wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
MOD								
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Wynik w skali PCDAI	40 (28; 47,5)**	40	5 (0; 5)**	34	-35 (b/d)***	TAK p<0,0001
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.		51,6 (16,3)	45	9,6 (11,6)	45	-41,6 (20)*	TAK p<0,0001
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>			49,6 (15,4)	61	5,0 (6,5)	61	-44,5 (16)*	TAK p<0,0001
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.		38,1 (9,90)	17	6,53 (5,77)	17	-31,57 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.		30 (12,5; 72,5)**	29	5 (b/d)^	29	-25 (b/d)***	TAK p<0,00001
PEP								
<i>Wedrychowicz 2011</i>	6 tyg.	Wynik w skali PCDAI	32 (15)	24	13 (10)	24	-19 (b/d)	TAK p<0,05
OSM								
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Wynik w skali PCDAI	28,1 (13,2)	23	10,0 (6,1)	23	-18,1 (b/d)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

*dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń

** mediana (IQR, ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy)

*** różnica median (IQR)

^ obliczenia własne na podstawie wyniku początkowego i zmiany wyniku

W badaniu *Rubio 2011*, aktywność choroby po zakończeniu 8 tygodni leczenia preparatem Modulen® IBD analizowano przy użyciu wskaźnika aktywności Harvey'a Bradshaw'a (HB). Średnia wartość wyniku końcowego wynosiła 1,0 punkt dla chorych, którym podawano preparat doustnie oraz 0,7 punktu dla chorych, którym podawano preparat przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy. Według danych literaturowych, wynik wskaźnika HB poniżej 4 punktów świadczy o remisji klinicznej choroby [15].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Wskaźnik HB

Tabela 26.
Zmiana wskaźnika HB względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
<i>Rubio 2011</i> (p.o.)	8 tyg.	Wskaźnik HB	b/d	45	1,0 (1,3)	45	b/d	b/d
<i>Rubio 2011</i> (NGT)				61	0,7 (1,5)	61	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

6.12.4. Stan zapalny błony śluzowej jelit

6.12.4.1. Zmniejszenie stanu zapalnego błony śluzowej

Ocena stanu zapalnego błony śluzowej możliwa była jedynie na podstawie badań oceniających stosowanie preparatu Modulen® IBD przez 8 tygodni – badania *Rubio 2011* i *Fell 2000* oraz przez 10 tygodni – badanie *Borrelli 2006*.

W badaniu *Borrelli 2006* ogólną redukcję stanu zapalnego błony śluzowej wykazano u 74% chorych (populacja ITT) oraz u 82% chorych (populacja PP) i były to odsetki zbliżone do odsetków częstości uzyskania remisji klinicznej u chorych. Gojenie błony śluzowej definiowane jako redukcja wyniku w skali endoskopowej o co najmniej 50%, raportowano odpowiednio u 79% oraz u 88% chorych (odpowiednio populacja ITT i PP). Podobne odsetki notowano w odniesieniu do zaniku zmian wrzodziejących w jelicie krętym oraz w okrężnicy. W badaniu *Rubio 2011* całkowite wygojenie wrzodziejących zmian i nadżerek w obrębie błony śluzowej stwierdzono u 88% chorych przyjmujących dietę doustnie oraz u 63% chorych przyjmujących dietę przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Natomiast w badaniu *Fell 2000* zmiany stanu zapalnego błony śluzowej analizowano w zależności od ich lokalizacji – jelito kręte oraz okrężnica. Wygojenie zmian w błonie śluzowej w ocenie makroskopowej raportowano odpowiednio u 36% oraz u 31% chorych. Zwiększenie liczby odcinków o prawidłowym obrazie błony śluzowej dotyczyło zaś 68% oraz 50% chorych.

Ponadto, w badaniu *Borrelli 2006* oraz *Fell 2000* analizowano stan błony śluzowej w ocenie obrazu histologicznego. W badaniu *Borrelli 2006* poprawę obrazu histologicznego błony

śluzowej definiowaną jako redukcję wyniku w skali histologicznej o co najmniej 50% względem wartości początkowych, wykazano u 74% chorych (populacja ITT) oraz u 82% chorych (populacja PP). W badaniu *Fell 2000* wygojenie zmian w błonie śluzowej w ocenie obrazu histologicznego raportowano u 40% chorych (jelito kręte) oraz u 8% chorych (okrężnica). Zwiększenie liczby odcinków o prawidłowym obrazie histologicznym dotyczyło odpowiednio 65% oraz 48% chorych.

W badaniu *Fell 2000* wskazano również, że wygojenie zmian w obrębie błon śluzowych jelita krętego i okrężnicy w ocenie makroskopowej i histologicznej jest związane ze zmianą stężeń błonowych cytokin prozapalnych. Po zakończeniu leczenia odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika występowania interleukiny 1 β -mRNA w jelicie krętym i okrężnicy. U chorych, u których wykazano wygojenie zmian, odnotowano także istotne zmniejszenie wskaźnika występowania interferonu gamma mRNA i zwiększenie stężenia czynnika wzrostu β 1-mRNA w jelicie krętym oraz zmniejszenie stężenia interleukiny 8 mRNA w okrężnicy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 27.
Częstość występowania zmian stanu zapalnego błony śluzowej

Badanie	OBS	Punkt końcowy		Podgrupa	n (%)	N	
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.	Redukcja stanu zapalnego jelit		Ogółem (ITT)	14 (73,7)	19	
				Ogółem (PP)	14 (82,4)	17	
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.	Całkowite wygojenie wrzodziejących zmian i nadżerek w obrębie błony śluzowej		Ogółem	7 (87,5)*	8***	
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>					5 (62,5)**	8***	
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.	Zanik zmian wrzodziejących – jelito kręte		Ogółem (PP)	13 (86,7)	15	
		Zanik zmian wrzodziejących – okrężnica			9 (75,0)	12	
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.	Ocena endoskopowa		Ogółem	Zwiększenie liczby prawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie makroskopowej – jelito kręte	15 (68,2)	22
					Brak zmiany liczby nieprawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie makroskopowej – jelito kręte	7 (31,8)	22
					Zwiększenie liczby prawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie makroskopowej – okrężnica	13 (50,0)	26
					Brak zmiany liczby nieprawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie makroskopowej – okrężnica	12 (46,2)	26
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.	Gojenie błony śluzowej jelit (redukcja wyniku w skali endoskopowej o co najmniej 50% względem wartości początkowej)		Ogółem (ITT)	15 (78,9)	19	
				Ogółem (PP)	15 (88,2)	17	
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.	Wygojenie zmian w ocenie makroskopowej – jelito kręte		Ogółem	8 (36,4)	22	
					Wygojenie zmian w ocenie makroskopowej – okrężnica	8 (30,8)	26
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.	Poprawa obrazu histologicznego (redukcja wyniku w skali histologicznej o co najmniej 50% względem wartości początkowej – ocena obrazu jelita krętego i okrężnicy)		Ogółem (ITT)	14 (73,7)	19	
				Ogółem (PP)	14 (82,4)	17	
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.	Ocena histologiczna		Ogółem	Zwiększenie liczby prawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie histologicznej – jelito kręte	13 (65,0)	20
					Brak zmiany liczby nieprawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie histologicznej – jelito kręte	5 (25,0)	20
					Zmniejszenie liczby prawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie histologicznej – jelito kręte	2 (10,0)	20

Badanie	OBS	Punkt końcowy		Podgrupa	n (%)	N
			Zwiększenie liczby prawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie histologicznej – okrężnica		12 (48,0)	25
			Brak zmiany liczby nieprawidłowych odcinków błony śluzowej w ocenie histologicznej – okrężnica		13 (52,0)	25
			Wygojenie w ocenie histologicznej – jelito kręte		8 (40,0)	20
			Wygojenie w ocenie histologicznej – okrężnica		2 (8,0)	25
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

* w tym u 3 chorych nie wykazano poprawy w odniesieniu do zwłóknienia zastawki krętniczo-kątniczej;
 ** u 1 chorego wykazano bardzo łagodną poprawę, ale owrzodzenia aftowe odbytnicy utrzymały się, natomiast u 2 pozostałych chorych zmiany były nadal aktywne w czasie obserwacji endoskopowej, u wszystkich 3 chorych nie wykazano remisji klinicznej, odnotowano u nich jednak istotną klinicznie poprawę
 ***chorzy którzy zgodzili się na wykonie powtórnej endoskopii po zakończeniu leczenia

6.12.4.2. Parametry oceny stanu zapalnego błony śluzowej

W badaniu *Borrelli 2006* oraz w badaniu *Fell 2000*, przedstawiono wyniki dotyczące zmiany parametrów oceny stanu zapalnego błony śluzowej względem wartości początkowych.

W przedstawionych badaniach, stwierdzono istotne statystycznie zmiany wyników oceny endoskopowej oraz histologicznej po 8 lub 10 tygodniach stosowania badanej interwencji względem wartości początkowych. Zmiany te dotyczyły redukcji wyników ogółem (skala CDEIS) oraz w poszczególnych lokalizacjach w przewodzie pokarmowym – jelito kręte oraz okrężnica.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Zmiana parametrów oceny stanu zapalnego błony śluzowej względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku, MD (95% CI)	IS
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.		Wynik w skali CDEIS	12,9 (3,30)	17	5,9 (2,06)	17	-7 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.	Ocena endoskopowa	Wynik kolonoskopii – jelito kręte	b/d	26	b/d	26	-1 (b/d)*	TAK p <0,0001
			Wynik kolonoskopii – okrężnica	b/d	22	b/d	22	-1 (b/d)*	TAK p <0,001

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku, MD (95% CI)	IS
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.	Ocena histologiczna	Wynik w skali histologicznej – jelito kręte	10,4 (1,65)	17	3,8 (2,06)	17	-6,6 (b/d)	TAK p<0,001
			Wynik w skali histologicznej – okrężnica	10,7 (2,06)	17	4,6 (1,65)	17	-6,1 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.		Wynik w skali histologicznej – jelito kręte	b/d	20	b/d	20	-1 (b/d)*	TAK p <0,05
			Wynik w skali histologicznej – okrężnica	b/d	25	b/d	25	-1 (b/d)*	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

* różnica median (IQR)

6.12.5. Parametry biochemiczne

Oceny zmian parametrów biochemicznych w wyniku leczenia żywieniowego dokonano na podstawie wyników badań dla preparatu Modulen® IBD: badania *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2013*, *Gerasimidis 2012*, *Rubio 2011*, *Buchanan 2009*, *Borrelli 2006*, *Gavin 2005* oraz *Fell 2000* oraz dla preparatu Peptisorb® – badanie *Wędrychowicz 2011* i dla preparatu Osmolite® – badanie *Whitten 2010*.

Stężenie CPR, poziom OB oraz stężenie albumin stanowią ważne markery stanu zapalnego błony śluzowej jelit, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu choroby. Zaś parametry takie jak stężenie albumin i wartości parametrów związanych z erytrocytami stanowią ważne markery służące do oceny stanu odżywienia chorego.

Wyniki dotyczące poszczególnych parametrów przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.12.5.1. Stężenie kalprotektyny w stolcu

W badaniu *Navas-Lopez 2015* raportowano istotną statystycznie redukcję stężenia kalprotektyny w stolcu u chorych stosujących preparat Modulen® IBD przez 6-8 tygodni.

Ponadto, w publikacji podano informację o istotnej odwrotnej korelacji zmiany stężenia kalprotektyny w stolcu względem zmian wyniku w skali PCDAI u chorych w czasie trwania badania (p-wartość<0,0001). Zaobserwowano również, iż początkowe stężenie kalprotektyny

w stolcu było istotnie wyższe w grupie chorych o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu objawów w porównaniu do grupy chorych z objawami o łagodnym nasileniu (p-wartość=0,04).

Tabela 29.
Zmiana stężenia kalprotektyny w stolcu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Mediana (IQR)	N	Wynik końcowy Mediana (IQR)	N	Zmiana wyniku Różnica median (IQR)	IS
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Stężenie kalprotektyny w stolcu [µg/g]	680 (524; 796)	40	218 (149; 402)	34	-462 (b/d)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.12.5.2. Stężenie CRP

Na podstawie wyników przedstawionych w większości z badań, w których analizowano zmiany stężenia CRP w surowicy, stwierdzono, iż podczas stosowania preparatu do żywienia enteralnego Modulen® IBD, stężenie tego parametru ulega istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych. Jedynie w badaniu *Gerasimidis 2012*, nie wykazano, iż zmiana była istotna statystycznie, niemniej jednak stężenie CRP uległo redukcji o ponad połowę. Ponadto, w badaniu tym dane dotyczące stężenia wskaźników laboratoryjnych względem wartości początkowych przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 49 dni – 7 tygodni oraz dla niewielkiej liczby chorych (N=12). Dodatkowo w badaniu *Gavin 2005*, przedstawiono wyniki w zależności od lokalizacji zmian chorobowych, jednakże nie podano informacji czy zmiany wyników były statystycznie istotne.

W badaniu *Wędrychowicz 2011*, w którym chorym podawano preparat Peptisorb® przez 6 tygodni, również wykazano istotną statystycznie redukcję stężenia CRP w surowicy względem wartości początkowych. Natomiast w badaniu *Whitten 2010* oceniającym stosowanie preparatu Osmolite® przez 8 tygodni, zmiany ocenianego parametru nie były istotne, jednakże redukcja wyniku była wyraźna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 30.
Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Mediana (IQR)	N	Wynik końcowy Mediana (IQR)	N	Zmiana wyniku Różnica median (IQR)	IS
MOD									
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Stężenie CRP [mg/l]	Ogółem	33,9 (16,5; 67,2)	40	3,1 (2,4; 9,0)	34	-30,8 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.			29 (35)	70	7 (0,25)	70	-22 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Gerasimidis 2013</i>				30 (29,5)	84	7 (4)	70	-23 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2012</i>	7 tyg.			14,5 (23)	12	7 (3)	12	-7,5 (b/d)	NIE p=0,195
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.			59,9 (38,8)*	45	12,1 (18,3)*	45	-49,0 (74,0)**^	TAK p=0,001
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>				53,3 (37,9)*	61	7,7 (8,2)*	61	-42,3 (35,9)**^	TAK p<0,0001
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.			10,4 (5,77)*	17	2,0 (1,65)*	17	-8,4 (b/d)^	TAK p<0,001
<i>Gavin 2005</i>	8 tyg.			32,4 (<2,0; 277)	40	<2,0 (<2,0; 6,8)	40	n/o	TAK p<0,0001
<i>Fell 2000</i>				19 (1; 93)***	29	b/d	29	-13,5 (b/d)^^^	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2012</i>	7 tyg.			Chorzy z remisją	b/d	8	b/d	8	b/d
<i>Buchanan 2009</i>	8 tyg.	Chorzy z remisją	22,5 (8,25; 40,75)	88	6,0 (6,00; 9,50)	88	-16,5 (b/d)	TAK p<0,001	
<i>Gavin 2005</i>	8 tyg.	Zmiany w jelicie cienkim	33,1 (<2,0; 184)	15	<2,0 (<2,0; 5,61)	15	n/o	b/d	
		Zmiany w jelicie krętym i okrężnicy	22,8 (<2,0; 127)	14	<2,0 (<2,0; 6,8)	14	n/o	b/d	
		Zmiany w okrężnicy	26,4 (2,8; 277)	11	<2,0 (<2,0; 4,8)	11	n/o	b/d	
PEP									
<i>Wedrychowicz z 2011</i>	6 tyg.	Stężenie CRP [mg/l]	Ogółem	40,0 (15,5)*	24	24,3 (5,4)*	24	-15,7 (b/d)^	TAK p<0,05
OSM									
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Stężenie CRP [mg/l]	Ogółem	25,9 (55,8)*	23	5,8 (7,0)*	23	-20,1 (52,5)^	NIE p=0,08
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

*średnia (SD)

** dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń

*** wyniki jako mediana (zakres)

^ różnica średnich (SD)

^^ różnica median (zakres)

6.12.5.3. Stężenie czynnika TNF-alfa w surowicy

W badaniu *Fell 2000* wykazano, iż stosowanie preparatu Modulen® IBD przez 8 tygodni wiązało się z istotną redukcją stężenia markera stanu zapalnego jakim jest czynnik TNF-alfa.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 31.

Zmiana stężenia czynnika TNF-alfa względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.	Stężenie czynnika TNF-alfa [pg/ml]*	15,3 (8,48)	26	b/d	20	-4,7 (b/d)	TAK p<0,05
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

*wynik estymowany

6.12.5.4. Poziom OB

W większości z włączonych do analizy badań, oceniano kolejny marker stanu zapalnego jakim jest poziom OB.

Zarówno w badaniu *Navas-Lopez 2015*, *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2013*, *Rubio 2011* oraz *Borrelli 2006* wykazano, iż podczas stosowania preparatu do żywienia enteralnego Modulen® IBD, poziom OB ulega istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych. Jedynie w badaniu *Gerasimidis 2012*, tak jak w przypadku wyniku dotyczącego zmian stężenia CRP, nie wykazano, iż zmiana poziomu OB była istotna statystycznie, niemniej jednak parametr ten uległ redukcji o ponad połowę. Podobnie jak w przypadku wyników dotyczących stężenia CRP, na brak istotności statystycznej wyniku mógł wpłynąć krótszy okres obserwacji chorych (7 tygodni) oraz niewielka liczebność grupy (N=9).

W badaniu *Whitten 2010* oceniającym stosowanie preparatu Osmolite® przez 8 tygodni, również wykazano istotną statystycznie redukcję poziomu OB względem wartości początkowych. Natomiast w badaniu *Wędrychowicz 2011*, w którym chorym podawano preparat Peptisorb® przez 6 tygodni, redukcja poziomu OB wynosiła 16 mm/h, jednakże nie podano czy zmiana ta była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 32.
Zmiana poziomu OB względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Mediana (IQR)	N	Wynik końcowy Mediana (IQR)	N	Zmiana wyniku Różnica median (IQR)	IS
MOD									
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Poziom OB [mm/h]	Ogółem	29 (21,5; 49)	40	11 (7; 16)	34	-18 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.			40,0 (33,2)	86	11 (17,5)	86	-29 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Gerasimidis 2013</i>				42,5 (36,2)	84	12,5 (19,8)	70	-30 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2012</i>	7 tyg.			25 (31,2)	9	10 (26)	9	-15 (b/d)	NIE p=0,098
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.			40,2 (22,7)*	45	17,1 (19,6)*	45	-21,1 (23,0)**^	TAK p<0,0001
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>				37,2 (20,6)*	61	10,5 (8,8)*	61	-27,6 (22,6)**^	TAK p<0,0001
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.			43,8 (16,49)*	17	18,3 (16,90)*	17	-25,5 (b/d)^	TAK p<0,001
<i>Buchanan 2009</i>	8 tyg.		Chorzy z remisją	38,0 (26,00; 57,00)	88	13,0 (8,75; 13,00)	88	-25 (b/d)	TAK p<0,001
PEP									
<i>Wędrychowicz 2011</i>	6 tyg.	Poziom OB [mm/h]	Ogółem	60 (25)*	24	44 (20)*	24	-16 (b/d)^	b/d
OSM									
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Poziom OB [mm/h]	Ogółem	28,5 (20,7)*	23	19,8 (13,4)*	23	-8,7 (18,2)^	TAK p=0,032
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

* średnia (SD)

** dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń

^ różnica średnich (SD)

6.12.5.5. Stężenie albumin

Oceny zmian stężenia albumin w surowicy w wyniku leczenia żywieniowego preparatem Modulen® IBD dokonano na podstawie wyników badań: *Navas-Lopez 2015*, *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2013*, *Gerasimidis 2012*, *Rubio 2011* oraz *Borrelli 2006*.

Wyniki wszystkich ww. badań wykazują istotny statystycznie wzrost stężenia albumin w surowicy względem wartości początkowych po 7-10 tygodniach podawania diety wyłącznej.

W badaniu *Whitten 2010* oceniającym stosowanie preparatu Osmolite® przez 8 tygodni, również wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia albumin względem wartości początkowych. Natomiast w badaniu *Wędrychowicz 2011*, w którym chorym podawano preparat Peptisorb® przez 6 tygodni, wzrost ocenianego parametru był podobny do wyniku otrzymanego w badaniu *Whitten 2010*, jednakże nie podano czy zmiana wyniku była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 33.
Zmiana stężenia albumin względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Mediana (IQR)	N	Wynik końcowy Mediana (IQR)	N	Zmiana wyniku Różnica median (IQR)	IS
MOD									
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Stężenie albumin [g/l]	Ogółem	32 (27; 36)	40	41 (37; 43)	34	9 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Cameron 2013*</i>	8 tyg.			31,0 (9,0)	96	38,0 (5,0)	96	7 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Gerasimidis 2013</i>	8 tyg.			31 (9,0)	84	38 (5,0)	70	7 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2012*</i>	7 tyg.			29 (9)	11	36 (3,7)	11	7 (b/d)	TAK p=0,032
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.			27,9 (6,6)*	45	38,2 (6,8) *	45	13,4 (13,6)**^	TAK p=0,0001
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>	8 tyg.			27,7 (4,6) *	61	39,6 (4,7) *	61	12,7 (6,6)**^	TAK p<0,0001
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.		30,4 (4,1) *	17	41,0 (4,1) *	17	10,6 (b/d)^	TAK p<0,001	
<i>Gerasimidis 2012</i>	7 tyg.		Chorzy z remisją	b/d	8	b/d	8	b/d	TAK p<0,036
PEP									
<i>Wędrychowicz 2011*</i>	6 tyg.	Stężenie albumin [g/l]	Ogółem	38 (5,5)*	24	42,8 (5,7)*	24	4,8 (b/d)^	b/d
OSM									
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Stężenie albumin [g/l]	Ogółem	31,0 (7,3)*	23	35,8 (3,4)*	23	4,8 (6,57)^	TAK p=0,002
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

* średnia (SD)

** dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń

^ różnica średnich (SD)

w publikacji podano jednostkę g/dl, jednakże w opinii analityków opartej o odnalezione dane literaturowe, rząd tej wielkości dotyczący ocenianego parametru powinien być podany w g/l (<http://www.pca.gov.pl/zakresy/zakresy.php?d=AB&z=AB%20946>) i jest to zapewne błąd w publikacji

6.12.5.6. Stężenie hemoglobiny

Oceny zmian stężenia hemoglobiny w surowicy w wyniku leczenia żywieniowego preparatem Modulen® IBD dokonano na podstawie wyników badań: *Navas-Lopez 2015*, *Gerasimidis 2013*, *Gerasimidis 2012*, oraz *Rubio 2011*. Wyniki badania *Navas-Lopez 2015*, *Gerasimidis 2013* oraz *Rubio 2011*, wykazują istotny statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny w surowicy po 6-8 tygodniach podawania diety wyłącznej względem wartości początkowych. Ponadto, w badaniu *Gerasimidis 2013* przedstawiono wyniki w podziale na odpowiedź na leczenie – istotne zmiany stwierdzono u chorych odpowiadających na leczenie oraz u chorych z remisją. Natomiast w badaniu *Gerasimidis 2012* nie stwierdzono, iż zmiana stężenia hemoglobiny była istotna statystycznie – podobnie jak w przypadku oceny stężenia CRP oraz poziomu OB, na istotność wyników mógł wpłynąć krótszy okres obserwacji oraz niewielka liczebność grupy (N=11).

W badaniu *Gerasimidis 2013*, na podstawie analizy jednoczynnikowej regresji liniowej, wykazano iż stężenie hemoglobiny w momencie rozpoczęcia przyjmowania preparatu Modulen® IBD stanowiło istotny czynnik predykcyjny zmiany tego parametru na koniec leczenia (p -wartość<0,0001), redukcji poziomu OB (p -wartość<0,001), wzrostu stężenia albumin w surowicy (p -wartość<0,001) oraz wzrostu wskaźnika *Z-score* masy ciała (p -wartość=0,004). Niski poziom OB oraz niskie stężenie hemoglobiny w momencie rozpoczęcia terapii żywieniowej były niezależnie powiązane z poprawą stężenia hemoglobiny po 8 tygodniach leczenia (zmienność na poziomie 46% na podstawie analizy wieloczynnikowej).

W badaniu *Wędrychowicz 2011*, w którym chorym podawano preparat Peptisorb® przez 6 tygodni, wzrost ocenianego parametru był podobny do wyniku otrzymanego w badaniach dla preparatu Modulen® IBD, jednakże nie podano czy wynik ten był istotny statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 34.
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Mediana (IQR)	N	Wynik końcowy Mediana (IQR)	N	Zmiana wyniku Różnica median (IQR)	IS
MOD									
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	Ogółem	11,4 (9,9; 12,3)	40	12,8 (11,5; 13,3)	34	1,4 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Gerasimidis 2013</i>	8 tyg.			10,9 (2,4)	84	11,6 (1,6)	70	0,75** (b/d)	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2012</i>	7 tyg.			10,8 (1,8)	11	11,6 (1,4)	11	0,8 (b/d)	NIE p=0,147
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.			10,5 (1,5)*	45	11,8 (1,2)*	45	1,2 (1,3)**^	TAK p=0,0001
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>				10,6 (1,3)*	61	11,6 (1,0)*	61	0,6 (1,1)**^	TAK p=0,0007
<i>Gerasimidis 2013</i>	8 tyg.		Chorzy z remisją	11,1 (2,5)	47	11,8 (1,3)	40	0,7 (b/d)	TAK p<0,001
		Chorzy z odpowiedzią na leczenie	10,2 (2,0)	26	11,1 (1,9)	22	0,9 (b/d)	TAK p=0,011	
		Chorzy z aktywną chorobą	11,3 (2,2)	10	11,5 (5,1)	8	0,2 (b/d)	NIE p=0,327	
PEP									
<i>Wędrychowicz 2011</i>	6 tyg.	Stężenie hemoglobiny [g/dl]	Ogółem	12,5 (1,8)*	24	13,6 (1,3)*	24	1,1 (b/d)^	b/d
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

* średnia (SD)

** dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń – prawdopodobnie autorzy badania dysponowali bardziej dokładnymi wynikami

^ różnica średnich (SD)

6.12.5.7. Wartości wskaźników laboratoryjnych związanych z erytrocytami

W badaniach *Navas-Lopez 2015*, *Gerasimidis 2013* oraz *Rubio 2011* oceniano zmiany wartości wskaźników laboratoryjnych związanych z erytrocytami w czasie 8 tygodni leczenia preparatem Modulen® IBD.

Na podstawie badania *Gerasimidis 2013* stwierdzono że badana interwencja wpływa istotnie na wzrost średniej masy hemoglobiny w erytrocycie oraz średniej objętości erytrocytów, natomiast nie ma istotnego wpływu na liczbę erytrocytów w surowicy.

W badaniach *Navas-Lopez 2015* oraz *Rubio 2011* wykazano, iż stosowanie preparatu Modulen® IBD zwiększa wartość hematokrytu w surowicy u chorych. W badaniu *Rubio 2011* zmiana ta była istotna statystycznie jedynie w grupie chorych, którym podawano preparat doustnie (wyniki w grupie chorych żywionych przez zgłębnik nosowo-żołądkowy nie były istotne statystycznie).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 35.
Zmiana zawartości wskaźników laboratoryjnych związanych z erytrocytami względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Mediana (IQR)	N	Wynik końcowy Mediana (IQR)	N	Zmiana wyniku Różnica median (IQR)	IS
<i>Gerasimidis 2013</i>	8 tyg.	Liczba erytrocytów [10 ¹²]	4,6 (0,6)	84	4,6 (0,5)	70	0,0 (b/d)	NIE p=0,552
		Średnia masa hemoglobiny w erytrocycie [pg]	23,7 (4,2)	84	25,4 (3,6)	70	1,7 (b/d)	TAK p<0,001
		Średnia objętość erytrocytów [fl]	74,4 (9,1)	84	78,1 (8,8)	70	3,7 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Hematokryt [%]	35,2 (31,7; 37,7)	40	38 (35; 39,7)	34	2,8 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Rubio 2011</i> (p.o.)	8 tyg.		33,2 (3,9)*	45	36,4 (3,1)*	45	2,7 (3,4)**^	TAK p=0,001
<i>Rubio 2011</i> (NGT)			34,2 (3,9) *	61	35,2 (2,7) *	61	1,0 (3,3)**^	NIE p=0,137
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

* średnia (SD)

** dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń – prawdopodobnie autorzy badania dysponowali bardziej dokładnymi wynikami

^ różnica średnich (SD)

6.12.5.8. Liczba płytek krwi

W badaniach *Navas-Lopez 2015*, *Cameron 2013* oraz *Rubio 2011* stwierdzono, że stosowanie preparatu Modulen® IBD przez 6-8 tygodni wpływa na istotną statystycznie redukcję liczby płytek krwi.

W badaniu *Whitten 2010* oceniającym stosowanie preparatu Osmolite® przez 8 tygodni, również wykazano istotną statystycznie redukcję liczby płytek krwi względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 36.
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
MOD								
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Liczba płytek krwi [x10 ⁹ /l]	533 (140)	40	443 (150)	34	-90 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.		515 (232)*	103	387 (153,3)*	103	-128 [^] (b/d)	TAK p<0,0001
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>			503 (140)	45	407 (99)	45	-83 (130)**	TAK p=0,004
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>			514 (130)	61	401 (96)	61	-120 (107)**	TAK p<0,0001
OSM								
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Liczba płytek krwi [x10 ⁹ /l]	443 (116)	22	356 (95)	22	-87 (b/d)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

* mediana (IQR)

** dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń – prawdopodobnie autorzy badania dysponowali bardziej dokładnymi wynikami

[^] różnica median (IQR)

6.12.5.9. Liczba leukocytów

W badaniu *Navas-Lopez 2015* po zastosowaniu terapii z wykorzystaniem preparatu Modulen® IBD u chorych stwierdzono istotną statystycznie redukcję liczby leukocytów we krwi.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 37.
Zmiana liczby leukocytów względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Liczba leukocytów [x10 ⁹ /l]	10,6 (3,6)	40	7,7 (2,6)	34	-2,9 (b/d)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
GRADE: jakość danych –bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.12.5.10. Stężenie fibryny

W badaniu *Rubio 2011* raportowano zmiany stężenia fibryny w surowicy po 8 tygodniach stosowania preparatu Modulen® IBD, względem wartości początkowych. W grupie chorych otrzymujących dietę doustnie odnotowano obniżenie stężenia fibryny o 1,5 g/l, natomiast w grupie chorych otrzymujących dietę przez zgłębnik nosowo-żołądkowy –stężenie fibryny uległo redukcji o 2,4 g/l – nie odnaleziono informacji o istotności statystycznej wyników.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 38.
Zmiana stężenia fibryny względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku średnia (SD)	IS
<i>Rubio 2011</i> (p.o.)	8 tyg.	Stężenie fibryny [g/l]	6,1 (0,8)	45	4,6 (1,7)	45	-1,5 (b/d)	b/d
<i>Rubio 2011</i> (NGT)			5,9 (0,8)	61	3,5 (0,9)	61	-2,4 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka								

6.12.5.11. Suboptymalne wartości wskaźników laboratoryjnych

W badaniu *Gerasimidis 2012* analizowano parametry biochemiczne w odniesieniu do częstości występowania suboptymalnych ich wartości (poniżej normy) względem wartości referencyjnych. Wykazano, iż w odniesieniu do wszystkich analizowanych parametrów częstość występowania suboptymalnych wartości wskaźników laboratoryjnych uległa redukcji. Niemniej jednak, jedynie w przypadku stężenia CRP w surowicy zmiany względem wartości początkowych były istotne statystycznie. Dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 49 dni – 7 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 39.

Częstość występowania suboptymalnych wartości wskaźników laboratoryjnych względem wartości referencyjnych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy n (%)	N	Wynik końcowy n (%)	N	IS
Gerasimidis 2012	7 tyg.	Suboptymalne stężenie CRP [mg/l]	9 (75,0)	12	3 (25,0)	12	TAK p=0,039
		Suboptymalne stężenie hemoglobiny [g/dl]	9 (81,8)	11	8 (72,7)	11	NIE p=0,609
		Suboptymalny poziom OB [mm/h]	6 (66,7)	9	3 (33,3)	9	NIE p=0,347
		Suboptymalne stężenie albumin [g/dl]	8 (72,7)	11	5 (45,5)	11	NIE p=0,387
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka							

6.12.6. Parametry antropometryczne

Oceny zmian parametrów antropometrycznych w wyniku leczenia żywieniowego dokonano na podstawie wyników badań dla preparatu Modulen® IBD: badania *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2013*, *Gerasimidis 2012*, *Rubio 2011*, *Buchanan 2009*, *Borrelli 2006*, *Gavin 2005* oraz *Fell 2000* oraz dla preparatu Peptisorb® – badanie *Wędrychowicz 2011* oraz dla preparatu Osmolite® – badanie *Whitten 2010*.

Zmiany masy ciała, wzrostu oraz wskaźnika BMI u chorych, analizowano również za pomocą zmiany wskaźnika Z-score obliczonego w oparciu o dane referencyjne dla danego wieku i płci.

Wyniki dotyczące poszczególnych parametrów antropometrycznych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.12.6.1. Masa ciała

We wszystkich badaniach oceniających zmianę masy ciała podczas stosowania preparatu Modulen® IBD przez 8 lub 10 tygodni, wykazano istotne jej zwiększenie względem wartości początkowych. Jedynie w badaniu *Gavin 2005* nie podano informacji czy zmiana ta była istotna statystycznie. W badaniu *Gerasimidis 2012* dane dotyczące zmiany masy ciała względem wartości początkowych przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 53 dni – 7,6 tygodnia.

Ponadto, w badaniu *Gavin 2005*, zaobserwowano, iż u chorych z niższym wskaźnikiem Z-score BMI przed rozpoczęciem terapii żywieniowej, zwiększenie masy ciała w jej trakcie, było istotnie statystycznie wyższe względem chorych z wyższym wskaźnikiem Z-score BMI.

Nie stwierdzono natomiast, zależności między podażą energii z dietą i początkowym stężeniem CRP, a procentowym zwiększeniem masy ciała u chorych.

W badaniu *Rubio 2011* różnice istotne statystycznie między grupą stosującą żywienie dojelitowe doustnie a grupą otrzymującą żywienie przez sondę odnotowano jedynie w przypadku zwiększenia masy ciała, które to było większe w przypadku grupy stosującej sondę (p-wartość=0,041).

Również analizując wyniki dotyczące komparatora, stwierdzono w badaniu *Whitten 2010* oceniającym stosowanie preparatu Osmolite® przez 8 tygodni, istotne statystycznie zwiększenie masy ciała względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 40.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS	
MOD										
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.	Masa ciała [kg]	Ogółem	31,8 (10,4)	109	27,5* (b/d)	97	4,3 (3,0)	TAK p<0,001	
<i>Gerasimidis 2013</i>				30,8 (11,6)**	84	35,1 (11,9)**	70	4,3 (4,2)***	TAK p<0,001	
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8 tyg.			28,1 (14,3)**^	15	35,0 (10,9)**^	12-15	6,9 (b/d)***	TAK p<0,02	
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>	8 tyg.			b/d	45	b/d	45	4,6 (3,2)	TAK p<0,0001	
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>				b/d	61	b/d	61	5,9 (2,9)	TAK p<0,0001	
<i>Gavin 2005</i>				b/d	40	b/d	40	3,8 (0,4; 9,0)**^^	b/d	
<i>Fell 2000</i>				b/d	29	b/d	29	3,2 (b/d)	TAK p<0,001	
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.			30,0 (11,96)	17	34,7 (12,78)	17	4,8 (0,5)	TAK p<0,01	
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.			Chorzy z remisją	32,0 (9,7)	65	36,9 (10,1)	65	5,0 (3,0)	TAK p<0,05
				Chorzy z poprawą kliniczną lub remisją, u których stwierdzono nawrót w czasie 2-letniego <i>follow-up</i>	b/d	44	b/d	44	5,1 (3,1)	TAK p<0,05
		Chorzy z poprawą kliniczną bez remisji	29,8 (9,9)	32	32,3 (9,5)	32	3,3 (2,8)^^^	TAK p<0,05		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
Gavin 2005			Chorzy z kolejnym nawrotem, u których uprzednio stwierdzono odpowiedź na leczenie preparatem Modulen® IBD	b/d	44	b/d	44	3,3 (2,3)	TAK p<0,05
			Chorzy z aktywną chorobą	35,1 (15,3)	12	35,5 (11,1)	12	2,2 (2,1) ^{^^}	NIE
			Zmiany w jelicie cienkim	b/d	15	b/d	15	5,1 (1,0; 7,1) ^{***}	b/d
			Zmiany w jelicie krętym i okrężnicy	b/d	14	b/d	14	3,6 (1,1; 7,4) ^{####}	b/d
			Zmiany w okrężnicy	b/d	11	b/d	11	1,9 (0,4; 9,0) ^{#####}	b/d
OSM									
Whitten 2010	8 tyg.	Masa ciała	Ogółem	35,04 (13,92)	23	37,42 (14,04)	23	2,38 (b/d)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

* obliczenia własne na podstawie wyniku początkowego i zmiany wyniku

** mediana (IQR)

*** różnica median (IQR)

^ wartość podana prawdopodobnie jako różnica pomiędzy trzecim a pierwszym kwartylem

^^ zmiana ta była równoznaczna ze zwiększeniem masy ciała o medianę 11% (zakres: 1; 35)

^^^ istotna statystycznie zmiana (p<0,05) w odniesieniu do zmiany w podgrupie chorych z remisją

#zmiana ta była równoznaczna ze zwiększeniem masy ciała o medianę 13% (zakres: 3; 23)

##zmiana ta była równoznaczna ze zwiększeniem masy ciała o medianę 11% (zakres: 3; 35)

###zmiana ta była równoznaczna ze zwiększeniem masy ciała o medianę 9% (zakres: 1; 35)

6.12.6.2. Wskaźnik masy ciała (Z-score)

Analiza wskaźnika *Z-score* zmiany masy ciała, wykazała istotną zmianę tego parametru w większości z analizowanych badań względem wartości początkowych wskazując na zmianę w kierunku wartości referencyjnych. Istotnej statystycznie różnicy nie stwierdzono jedynie w badaniu *Cameron 2013* w podgrupie chorych nieodpowiadających na leczenie.

Wartości początkowe wskaźnika *Z-score* wykazywały u większości badanych dzieci niedoborową masę ciała. Zaś wartości końcowe zbliżone były do wartości referencyjnych (prawidłowa masa ciała dla danego wieku/płci).

W badaniach oceniających skuteczność preparatów uznanych jako komparator (badanie *Wędrychowicz 2011* oraz *Whitten 2010*) również wykazano istotne statystycznie zmiany wskaźnika *Z-score* masy ciała w odniesieniu do wartości początkowych.

Problemem dzieci z ChLC jest istotne ryzyko niedożywienia (niedoborowej masy ciała), dlatego też jednym z głównych celów leczenia żywieniowego jest jego zmniejszenie poprzez dostarczanie łatwo przyswajalnej diety, które skutkuje zwiększeniem masy ciała u chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 41.
Zmiana wskaźnika masy ciała (Z-score) względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
MOD									
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Masa ciała	Ogółem	-0,68 (b/d)	40	-0,56 (b/d)	34	0,12 (b/d)	TAK p=0,042
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.		Ogółem	-1,1 (1,3)	109	-0,4 (0,9)	97	0,8 (0,6)^	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2013</i>			Ogółem	-1,1 (1,6)*	84	-0,4 (1,4)*	70	0,7 (b/d)**	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8 tyg.		Ogółem	-1,3 (2,0)*	15	-1,0 (1,9)*	12- 15	0,3 (b/d)**	TAK p<0,02
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.		Ogółem	-1,49 (b/d)	29	b/d	29	0,42 (1,36)	TAK p<0,001
<i>Cameron 2013</i>			Chorzy z remisją	-1,2 (1,1)	65	-0,3 (0,9)	65	0,9 (0,6)	TAK p<0,05
<i>Buchanan 2009</i>				-1,04 (-1,38; -0,47)*	88	-0,40 (-0,87; - 0,04)*	88	0,64 (b/d)**	TAK p<0,01
<i>Cameron 2013</i>			Chorzy z poprawą kliniczną lub remisją, u których stwierdzono nawrót w czasie 2-letniego <i>follow-up</i>	b/d	44	b/d	44	1,0 (0,6)	TAK p<0,05
			Chorzy z poprawą kliniczną bez remisji	-1,1 (1,4)	32	-0,4 (0,9)	32	0,7 (0,6)	TAK p<0,05
			Chorzy z kolejnym nawrotem, u których uprzednio stwierdzono odpowiedź na leczenie preparatem Modulen® IBD	b/d	44	b/d	44	0,5 (0,4)	TAK p<0,05

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
			Chorzy z aktywną chorobą	-0,96 (1,6)	12	-0,8 (1,0)	12	0,4 (0,4)	NIE
PEP									
<i>Wędrychowicz 2011</i>	6 tyg.	Masa ciała	Ogółem	-1,74 (1,40)	24	-1,25 (1,08)	24	0,49 (b/d)	TAK p<0,05
OSM									
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Masa ciała	Ogółem	-0,672 (1,275)	23	-0,311 (1,107)	23	0,361 (b/d)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

^dane odczytane z badania, nie można ustalić przyczyny rozbieżności względem wartości wynikającej z obliczeń – prawdopodobnie autorzy badania dysponowali bardziej dokładnymi wynikami

* mediana (IQR)

** różnica median (IQR)

6.12.6.3. Wzrost

Zmianę wzrostu względem wartości początkowych po 8 lub 10 tygodniach stosowania preparatu Modulen® IBD oceniano na podstawie wyników badania *Cameron 2013*, *Rubio 2011* oraz *Borrelli 2006*.

Zarówno w badaniu *Rubio 2011* jak i *Borrelli 2006* wykazano istotne statystycznie zwiększenie wzrostu u chorych względem wartości początkowych. Jedynie w badaniu *Cameron 2013* różnica ta nie była istotna statystycznie.

Również analizując wyniki dotyczące komparatora, stwierdzono w badaniu *Whitten 2010* oceniającym stosowanie preparatu Osmolite® przez 8 tygodni, istotne statystycznie zwiększenie wzrostu względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 42.
Zmiana wzrostu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
MOD								
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.	Wzrost [cm]	140,9 (15,9)	106	140,82 (b/d)^	93	0,08 (2,3)	b/d
<i>Rubio 2011 (p.o.)</i>			b/d	45	b/d	45	0,7 (1,0)	TAK p=0,036
<i>Rubio 2011 (NGT)</i>			b/d	61	b/d	61	1,2 (1,2)	TAK p<0,0001
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.		133,4 (18,97)	17	135,7 (18,97)	17	2,3 (0,3)	TAK p<0,01
OSM								
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Wzrost [cm]	139,5 (24,0)	23	140,4 (23,4)	23	0,9 (1,4)	TAK p=0,005
GRADE: jakość danych – niska / bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

^ obliczenia własne na podstawie wyniku początkowego i zmiany wyniku

6.12.6.4. Wskaźnik wzrostu (Z-score)

Analiza wskaźnika Z-score zmiany wzrostu w badaniach *Navas-Lopez 2015*, *Cameron 2013*, *Gerasimidis 2012* oraz *Buchanan 2009* nie wykazała istotnej zmiany tego parametru względem wartości początkowych.

W badaniach oceniających skuteczność preparatu Osmolite® (badanie *Whitten 2010*) również nie wykazano statystycznie istotnej zmiany wskaźnika Z-score wzrostu w odniesieniu do wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 43.
Zmiana wskaźnika wzrostu (Z-score) względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
MOD									
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Wzrost	Ogółem	-0,55 (b/d)	40	-0,47 (b/d)	34	0,08 (b/d)	NIE p=0,275
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.			-0,6 (1,1)	10 6	-0,65 (b/d)^	93	-0,05 (0,2)	b/d
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8 tyg.			-0,4 (1,7)*	15	-0,6 (1,6)*	12- 15	-0,2 (b/d)**	NIE
<i>Buchanan 2009</i>	8 tyg.		Chorzy z remisją	-0,51 (-1,24; 0,02)*	88	-0,45 (-1,20; 0,06)*	88	0,06 (b/d)	NIE p=0,46
OSM									
<i>Whitten 2010</i>	8 tyg.	Wzrost	Ogółem	-0,485 (1,054)	23	-0,448 (1,027)	23	0,037 (0,182)	NIE p=0,34
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

^ obliczenia własne na podstawie wyniku początkowego i zmiany wyniku

* mediana (IQR)

** różnica median (IQR)

6.12.6.5. BMI

Zmianę wskaźnika BMI względem wartości początkowych po 8 lub 10 tygodniach stosowania preparatu Modulen® IBD oceniano na podstawie wyników badania *Cameron 2013* oraz *Borrelli 2006*. W obydwu badaniach wykazano istotne statystycznie zwiększenie tego wskaźnika u chorych względem wartości początkowych, niemniej jednak w publikacji do badania *Cameron 2013* nie podano informacji czy zmiana ta dla chorych ogółem była istotna statystycznie. Jedynie w podgrupie chorych nieodpowiadających na leczenie analizowanych w badaniu *Cameron 2013* zmiana wskaźnika BMI ta nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 44.
Zmiana BMI względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.	BMI [kg/m ²]	Ogółem	15,6 (2,5)	106	14,7 (b/d) [^]	93	0,9 (1,2)	b/d
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.			16,3 (2,06)	17	18,5 (2,47)	17	2,2 (b/d)	TAK p<0,01
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.		Chorzy z remisją	15,2 (2,0)	65	17,6 (1,8)	65	2,3 (1,4)	TAK p<0,05
			Chorzy z poprawą kliniczną bez remisji	15,7 (2,7)	32	17,3 (2,0)	32	1,8 (1,3)	TAK p<0,05
		Chorzy z aktywną chorobą	16,3 (4,0)	12	17,1 (3,1)	12	1,1 (1,0)	NIE	
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

[^] obliczenia własne na podstawie wyniku początkowego i zmiany wyniku

6.12.6.6. Wskaźnik BMI (Z-score)

Analiza wskaźnika Z-score zmiany wskaźnika BMI, wykazała istotną zmianę tego parametru względem wartości początkowych wskazując na zmianę w kierunku wartości referencyjnych we wszystkich badaniach oceniających ten parametr (w badaniu *Cameron 2013* informację na temat istotności statystycznej zmiany podano jedynie w odniesieniu do podgrupy chorych z poprawą kliniczną lub remisją uzyskaną w czasie leczenia, u których stwierdzono nawrót w 2-letnim okresie *follow-up*).

Wartości początkowe wskaźnika Z-score wykazywały u większości badanych dzieci niedoborową masę ciała względem ich wzrostu. Zaś wartości końcowe zbliżone były do wartości referencyjnych (prawidłowy wskaźnik BMI dla danego wieku/płci).

W badaniach oceniających skuteczność preparatów uznanych jako komparator (badanie *Wędrychowicz 2011* oraz *Whitten 2010*) również wykazano istotne statystycznie zmiany wskaźnika Z-score wskaźnika BMI w odniesieniu do wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 45.
Zmiana wskaźnika BMI (Z-score) względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
MOD									
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	BMI	Ogółem	-0,09 (b/d)	40	0,001 (b/d)	34	0,091 (b/d)	TAK p=0,024
<i>Cameron 2013</i>	8 tyg.			-1,3(1,5)	106	0,0 (b/d)^	93	1,3 (0,9)	b/d
<i>Gerasimidis 2013</i>				-1,4 (2,0)	84	-0,1 (1,3)	70	1,3 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8 tyg.			-2,2 (2,3)*	15	-1,1 (2,0)*	12-15	1,1 (b/d)**	TAK p<0,02
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.			-1,48 (b/d)	29	b/d	29	0,73 (1,60)	TAK p<0,001
<i>Cameron 2013</i>			Chorzy z remisją	-1,5 (1,4)	65	0,0 (0,9)	65	1,4 (1,0)	TAK p<0,05
<i>Buchanan 2009</i>				-0,98 (-1,40; 0,24)*	88	-0,03 (-0,58; 0,41)*	88	-0,95 (b/d)**	TAK p<0,01
<i>Cameron 2013</i>			Chorzy z poprawą kliniczną lub remisją, u których stwierdzono nawrót w czasie 2-letniego <i>follow-up</i>	b/d	44	b/d	44	1,6 (0,9)	TAK p<0,05
			Chorzy z poprawą kliniczną bez remisji	-1,0 (1,6)	32	0,1 (0,9)	32	1,2 (0,8)	TAK p<0,05
	Chorzy z kolejnym nawrotem, u których uprzednio stwierdzono odpowiedź na leczenie preparatem Modulen® IBD		b/d	44	b/d	44	1,3 (1,1)	b/d	
		Chorzy z aktywną chorobą	-1,1 (1,8)	12	-0,6 (1,2)	12	0,7 (0,6)	TAK p<0,05	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
PEP									
Wędrychowicz 2011	6 tyg.	BMI	Ogółem	-1,31 (1,10)	24	-0,72 (0,54)	24	0,59 (b/d)	TAK p<0,05
OSM									
Whitten 2010	8 tyg.	BMI	Ogółem	-0,687 (1,334)	22	-0,110 (1,037)	22	0,577 (b/d)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

^ obliczenia własne na podstawie wyniku początkowego i zmiany wyniku

* mediana (IQR)

** różnica median (IQR)

6.12.6.7. Wskaźniki zawartości tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej (Z-score)

Wskaźnik Z-score zmiany składu ciała (zawartość tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej) po 6-8 tygodniach stosowania preparatu Modulen® IBD, oceniano w badaniu *Gerasimidis 2012*.

Otrzymane wyniki wskazują na istotne statystycznie zwiększenie zawartości masy mięśniowej u chorych. Natomiast zmiany zawartości tkanki tłuszczowej nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 46.
Zmiana wskaźników zawartości tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej (Z-score) względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Wynik początkowy Średnia (SD)	N	Wynik końcowy Średnia (SD)	N	Zmiana wyniku MD (SD)	IS
<i>Gerasimidis 2012</i>	6-8 tyg.	Zawartość tkanki tłuszczowej	Ogółem	-0,5 (0,28)*	15	-0,3 (0,29)*	12-15	0,2 (b/d)	NIE p=0,141
		Zawartość masy mięśniowej	Ogółem	-2,1 (0,34)*	15	-0,8 (0,43)*	12-15	1,3 (b/d)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka									

* dane przedstawiono jako średnia (SE, ang. *standard error* – błąd standardowy); wartość błędów standardowych obliczona na podstawie danych odczytanych z wykresu

6.12.7. Zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi

W badaniu *Navas-Lopez 2015* oceniano stopień zgodności postępowania chorych (lub ich opiekunów) z zaleceniami lekarskimi (ang. *compliance*). Wyniósł on 95% (najprawdopodobniej jest to odsetek przyjętych dawek). Jest to bardzo wysoka wartość i świadczy ona o dobrej tolerancji preparatu Modulen® IBD.

Tabela 47.
Stopień zgodności postępowania z zaleceniami lekarskimi

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Wynik	N
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi	95%	15
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka				

6.13. Ocena bezpieczeństwa

6.13.1. Ocena bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących profil bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD względem wybranych komparatorów (diety kompletne zarejestrowane w Polsce). Nie odnaleziono również badań dla komparatorów, które mogłyby posłużyć do wykonania zestawienia wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa z wynikami badań dla preparatu Modulen® IBD.

W związku z powyższym możliwe było jedynie przedstawienie wyników dla preparatu Modulen® IBD z badań *Navas-Lopez 2015*, *Fell 2000*, *Gerasimidis 2013* i *Borelli 2006* dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ działania niepożądane – badanie *Fell 2000*;
- ⊗ zdarzenia niepożądane – badania: *Navas-Lopez 2015*, *Gerasimidis 2013* i *Borelli 2006*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.13.1.1. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oceniano na podstawie badania *Fell 2000*.

W badaniu *Fell 2000* raportowano występowanie nudności u 2 (6,9%) chorych oraz zaparcie u 3 (10,3%) chorych. Działania te ustąpiły w szybkim czasie po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia metoklopramidem oraz laktulozą, dlatego też uznano je za działania o niewielkim znaczeniu klinicznym.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 48.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MOD	
				n (%)	N
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.	Działania niepożądane ogółem	Ogółem	5 (17,2)	29
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Fell 2000</i>	8 tyg.	Nudności	Ogółem	2 (6,9)	29

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MOD	
				n (%)	N
		Zaparcia	Ogółem	3 (10,3)	29
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

6.13.1.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Borrelli 2006* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zaburzeń psychicznych oraz zaburzeń żołądka i jelit. Natomiast w badaniu *Gerasimidis 2013* oceniano jedynie częstość występowania niedokrwistości u chorych.

W badaniu *Borrelli 2006*, zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 23,5% chorych w czasie 8 tygodni podawania preparatu Modulen® IBD. Nasilenie tych zdarzeń było łagodne. Większość z nich wystąpiła w pierwszych 3 tygodniach trwania badania. Wzdęcia związane były z wystąpieniem u chorych odruchu wymiotnego. U 2 chorych, którym podawano preparat przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, zwiększenie częstości wypróżnień nastąpiło po początkowym ich zmniejszeniu (u chorych nie zaobserwowano innych objawów mogących świadczyć o nawrocie choroby). U żadnego chorego w badaniu nie zaobserwowano wzrostu poziomu glukozy w surowicy oraz zmian w prawidłowym funkcjonowaniu wątroby lub trzustki.

W badaniu *Gerasimidis 2013* niedokrwistość o łagodnym nasileniu raportowano u 57,1% chorych ogółem, natomiast niedokrwistość o ciężkim nasileniu u 8,6% chorych ogółem. Najwyższy odsetek niedokrwistości o ciężkim nasileniu występował u chorych nieodpowiadających na leczenie (37,5%), a niedokrwistości o łagodnym nasileniu u chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną (62,5%). Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, iż częstość występowania niedokrwistości o ciężkim nasileniu na początku badania wynosiła 32,1%, zaś niedokrwistości o łagodnym nasileniu 27,3%. Powyższe wyniki mogą świadczyć o stopniowej redukcji ciężkości niedokrwistości u chorych poddanych leczeniu.

Dodatkowo w badaniu *Navas-Lopez 2015* podano informację, iż chorzy dobrze tolerowali podawaną im dietę, a w czasie jej stosowania przez 6-8 tygodni nie stwierdzono występowania żadnych zdarzeń niepożądanych.

Ponadto, w badaniu *Rubio 2011* podano informację, że całkowita tolerancja żywienia dojelitowego u chorych była bardzo dobra. Czasowe nasilenie bólu brzucha i nudności wystąpiły łącznie u 8 chorych, przy czym ustąpiły one szybko w czasie pierwszego tygodnia leczenia u 6 chorych. Chorzy otrzymujący żywienie dojelitowe za pośrednictwem sondy byli

jednak hospitalizowani znacznie dłużej niż chorzy otrzymujący leczenie doustne (odpowiednio 4,4 i 2,2 dnia).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MOD	
				n (%)	N
<i>Navas-Lopez 2015</i>	6-8 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	0 (0,0)	34
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.			4 (23,5)	17
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Gerasimidis 2013</i>	8 tyg.	Niedokrwistość o łagodnym nasileniu	Ogółem	40 (57,1)*	70
			Chorzy z remisją	25 (62,5)	40
			Chorzy z odpowiedzią na leczenie	13 (59,1)	22
			Chorzy z aktywną chorobą	2 (25,0)	8
<i>Gerasimidis 2013</i>	8 tyg.	Niedokrwistość o ciężkim nasileniu	Ogółem	6 (8,6)**^	70
			Chorzy z remisją	1 (2,5)	40
			Chorzy z odpowiedzią na leczenie	2 (9,1)	22
			Chorzy z aktywną chorobą	3 (37,5)	8
Zaburzenia psychiczne					
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.	Bezsensowność	Ogółem	1 (5,9)	17
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Borrelli 2006</i>	10 tyg.	Biegunka	Ogółem	2 (11,8)	17
		Ból brzucha		1 (5,9)	17
		Wzdęcia		4 (23,5)	17
		Nudności i/lub wymioty		3 (17,6)	17
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*w momencie rozpoczęcia badania niedokrwistość o łagodnym nasileniu występowała ogółem u 23 (27,4%) chorych – nie można wyznaczyć liczby chorych, która stanowiłaby liczebność grupy, dlatego też postanowiono podać odsetek w przeliczeniu na wszystkich chorych ogółem

** w momencie rozpoczęcia badania niedokrwistość o ciężkim nasileniu występowała ogółem u 27 (32,1%) chorych

^p-wartość<0,001 dla porównania względem częstości występowania zdarzenia w chwili rozpoczęcia badania

6.13.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD

Na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB) nie odnaleziono żadnych doniesień na temat działań lub zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu preparatu Modulen® IBD.

Jedyne dodatkowe informacje związane z bezpieczeństwem odnaleziono w ulotce informacyjnej dla preparatu Modulen® IBD i dotyczą one przeciwwskazań do stosowania preparatu, jakim są:

- ⊗ objawy niedrożności przewodu pokarmowego;
- ⊗ postać penetrująca choroby;
- ⊗ galaktozemia;
- ⊗ niechęć do mlecznych składników diety;
- ⊗ alergia na białka mleka krowiego [28].

7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ w ramach niniejszego raportu odnaleziono tylko jedno badanie retrospektywne bezpośrednio porównujące preparat Modulen® IBD i wybrany komparator (inne diety dostępne w Polsce i stosowane w ramach żywienia wyłącznego). Ponadto, nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla interwencji badanej i komparatorów, częściowo retrospektywne, o zróżnicowanych liczebnościach populacji, co obniża ich wiarygodność, jednak w analizowanej populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, dlatego należy przyjąć, że wykorzystano najlepsze dostępne dane;
- ⊗ z uwagi na ograniczoną ilość dowodów naukowych wyniki dla ocenianej interwencji analizowano niezależnie od drogi podania (doustnie, przez zgłębnik nosowo-

żołądkowy lub gastrostomię), jednakże jak wynika z badania *Rubio 2011* sposób podania diety nie powinien mieć istotnego znaczenia w odniesieniu do jej skuteczności;

- ⊗ badania włączone w ramach analizy skuteczności zestawiono bez względu na metodykę ponieważ w niektórych przypadkach precyzyjne jej określenie było utrudnione;
- ⊗ w ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań oceniających profil bezpieczeństwa komparatora. W związku z czym niemożliwe było wykonanie porównania profilu bezpieczeństwa badanej interwencji z wybranym komparatorem;
- ⊗ w badaniach *Lambert 2012* oraz *Whitten 2010* remisja kliniczna definiowana była jako uzyskanie <15 punktów w skali PCDAI, przy czym w pozostałych badaniach posługujących się tą skalą remisję określano jako wynik poniżej lub ≤ 10 punktów. Oznacza to iż w tych dwóch badaniach oceniających komparator, punkt końcowy jakim jest uzyskanie remisji mógł zostać odnotowany u większej grupy chorych niż w przypadku pozostałych badań dla interwencji badanej;
- ⊗ w badaniu *Berni Canani 2006* wynik dla porównywanych interwencji dotyczący aktywności choroby (wynik w skali PCDAI) został przedstawiony wyłącznie na wykresie. W związku z niską jakością wykresu, nie było możliwe precyzyjne odczytanie średniej i SD dla analizowanych wyników, przez co przedstawione w raporcie wyniki są obarczone ryzykiem ich niedoszacowania lub przeszacowania;
- ⊗ w badaniach *Cameron 2013* oraz *Buchanan 2009* u chorych z potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego zamiast preparatu Modulen® IBD podawany był preparat E028® (u 2 (1,8%) chorych w badaniu *Cameron 2013*) oraz preparat Elemental 028® extra SHS (u 5 (4,5%) chorych w badaniu *Buchanan 2009*);
- ⊗ w większości analizowanych badań czas trwania leczenia żywieniowego wynosił 8 tygodni, niemniej jednak w badaniu *Gerasimidis 2012* podano informację, iż chorzy stosowali dietę przez 6 do 8 tygodni – wyniki parametrów biochemicznych podane były dla okresu leczenia trwającego 49 dni (ok. 7 tygodni), zaś wyniki parametrów antropometrycznych dla okresu wynoszącego 53 dni (ok. 8 tygodni). Czas trwania leczenia różnił się również w badaniach *Navas-Lopez 2015* (6-8 tyg. – mediana

wynosiła 6,4 tyg.), *Lambert 2012* (6-8 tyg.) oraz *Wędrychowicz 2011* (6 tyg.). Natomiast w badaniu *Borrelli 2006* okres leczenia był najdłuższy i wynosił 10 tygodni;

- ⊗ w przypadku niektórych badań, w czasie leczenia żywieniowego, dopuszczone było stosowanie leczenia wspomagającego. W badaniu *Gerasimidis 2012* u 6 (35,3%) chorych rozpoczęto lub kontynuowano leczenie z zastosowaniem ustabilizowanych dawek leków immunosupresyjnych, produktów leczniczych zawierających kwas 5-aminosalicylowy, leków steroidowych lub antybiotyków. W badaniu *Rubio 2011*, chorzy mogli otrzymywać w czasie trwania badania azatioprynę lub produkty lecznicze zawierające kwas 5-aminosalicylowy, natomiast w badaniu *Buchanan 2009* podczas stosowania WŻD, wielu chorych stosowało leki zawierające mesalazynę (w publikacjach nie podano dokładnego odsetka chorych). W badaniu *Borrelli 2006* dozwolone było stosowanie leków obniżających pH środowiska jelit (w tym: antagonistów receptora H₂ oraz inhibitorów pompy protonowej). Natomiast w badaniu *Navas-Lopez 2015* prawie wszyscy chorzy (97,5%) stosowali leczenie wspomagające w momencie rozpoczęcia WŻD, natomiast w trakcie trwania terapii 67,5% chorych rozpoczęło dodatkowe leczenie azatiopryną. W badaniu *Wędrychowicz 2011* wszyscy chorzy otrzymywali leczenie wspomagające (kwas 5-aminosalicylowy, metronidazol). Należy podkreślić, że leczenie wspomagające w tych badaniach dotyczyło głównie leków stosowanych u chorych w fazie podtrzymania remisji lub w przypadku choroby o łagodnym nasileniu objawów (mających niewielkie znaczenie w indukcji remisji u chorych z cięższym nasileniem objawów), dlatego też zdecydowano o włączeniu wymienionych powyżej badań do analizy;
- ⊗ w badaniu *Gerasimidis 2012* dodatkowo chorzy mogli spożywać napoje takie jak herbata, kawa oraz lemoniada (napój 7-up), zaś w badaniu *Gavin 2005* chorzy mogli dodatkowo dodawać do formuły syrop *Crusha*®, które mogły w pewien nieznacznym sposób wpływać na funkcjonowanie przewodu pokarmowego (kawa) oraz stanowić dodatkowe źródło energii (lemoniada);
- ⊗ w badaniu *Rubio 2011* stwierdzono niezgodność wyników podanych w publikacji w odniesieniu do niektórych wyników (MD) obliczonych samodzielnie (niemożliwe było zidentyfikowania powodu niezgodności).

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Modulen® IBD względem innych preparatów stosowanych jako wyłączone żywienie dojelitowe, podawanych drogą inną niż doustna (dostępnych w Polsce) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia, chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna.

Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia PLR.4600.145.6.2016.DD z dnia 16 maja 2016 roku, podjęto próbę porównania preparatu Modulen IBD® względem diety nieprzemysłowej (naturalnej, kuchennej) stosowanej jako jedynej formy leczenia w indukcji remisji, w populacji docelowej. Ponieważ nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych (badań klinicznych) oceniających diety naturalne, niemożliwe było wykonanie odpowiedniej analizy oceniającej jej skuteczność oraz bezpieczeństwo względem analizowanej interwencji.

Porównanie bezpośrednie – ocena skuteczności klinicznej

Na podstawie obserwacyjnego badania *Berni Canani 2006* wykazano, brak różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen® IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate® w odniesieniu do średnich wyników w skali PCDAI. W obu przedstawionych grupach średni wynik w skali PCDAI na zakończenie badania wynosił <4 punktów, co świadczy o uzyskaniu remisji w analizowanych grupach chorych (wynik w skali PCDAI < 10 punktów). W grupie MOD średni wynik po 8 tygodniach leczenia był niższy względem wartości początkowych o 26,7 punktów, natomiast w grupie NEO o 28,1 punktów. Biorąc pod uwagę odnaniezoną informację z dostępnych danych literaturowych, iż obniżenie wyniku w skali PCDAI o 12,5 punktów oznacza istotną klinicznie zmianę [26], można stwierdzić, że zmiana tego parametru w badaniu *Berni Canani 2006* była istotna klinicznie w obu grupach.

Dodatkowo, w badaniu nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ocenie stanu zapalnego błony śluzowej jelit (na podstawie średnich wyników w skali endoskopowej lub skali histologicznej), a także w stężeniu żelaza, stężeniu albumin w surowicy oraz w zmianie wzrostu względem wartości początkowych. Co istotne, zmiany wyników w ww. skalach oraz analizowanych parametrów biochemicznych względem wartości początkowych były istotne statystycznie w obu grupach (p-wartość ≤ 0,004).

Zestawienie wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) – ocena skuteczności

Remisja kliniczna, odpowiedź na leczenie i aktywność choroby

Remisję kliniczną u badanych dzieci i młodzieży stosujących preparat Modulen® IBD przez około 6-8 tygodni, w zależności od analizowanej populacji uzyskało ogółem od około 50% nawet do około 94% chorych. Remisję biochemiczną (której towarzyszyła poprawa kliniczna) ocenianą w badaniu *Gavin 2005* wykazano u ponad 77% chorych (stężenie CRP <2,0 mg/l). Ponadto, na podstawie wyników z 3 badań włączonych do analizy, odpowiedź kliniczną (chorzy odpowiadający na leczenie bez uzyskania remisji) stwierdzono u około 25-30% chorych. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, chorzy nieodpowiadający na leczenie stanowili jedynie około 11-25%.

W badaniach, w których oceniano wyniki dla komparatora, wykazano iż remisję kliniczną uzyskało około 70% (badanie *Whitten 2010*) oraz 84% chorych (badanie *Lambert 2012*), odpowiednio po 8 tygodniach oraz po 6-8 tygodni stosowania preparatu Osmolite®.

We wszystkich ocenianych badaniach wykazano istotną statystycznie redukcję wyników w skali PCDAI względem wartości początkowych. Zaobserwowano również, iż we wszystkich badaniach dla preparatu Modulen® IBD średnie wyniki końcowe wynosiły <10 punktów w skali PCDAI i świadczyły o uzyskaniu remisji klinicznej u większości chorych. W badaniu *Rubio 2011* średnia wartość wskaźnika HB po 8 tygodniach stosowania diety wynosiła (zależnie od drogi podania) 0,7-1,0 punktu (wynik wskaźnika HB poniżej 4 punktów świadczy o remisji klinicznej choroby [15]).

W badaniu *Wędrychowicz 2011* (preparat Peptisorb®) oraz w badaniu *Whitten 2010* (preparat Osmolite®), również zaobserwowano istotną zmianę wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowych. Niemniej jednak, średnia wartość końcowa w badaniu *Wędrychowicz 2011* wynosiła 13 punktów, co według dostępnych danych literaturowych, a także informacji zawartej w tej publikacji może oznaczać że u większości chorych w tym badaniu nie zaobserwowano uzyskania remisji klinicznej.

Ocena stanu zapalnego błony śluzowej

Oceny stanu zapalnego błony śluzowej dokonano na podstawie wyników z badań oceniających stosowanie preparatu Modulen® IBD – badania *Rubio 2011* i *Fell 2000* oraz *Borrelli 2006* (nie odnaleziono wyników dotyczących oceny stanu zapalnego błony śluzowej w badaniach dla komparatora). W badaniu *Borrelli 2006* ogólną redukcję stanu zapalnego

blony śluzowej jak i poprawę obrazu histologicznego błony śluzowej wykazano u około 80% chorych. Gojenie błony śluzowej definiowane jako redukcja wyniku w skali endoskopowej o co najmniej 50%, raportowano u około 79 i 88% chorych (odpowiednio populacja ITT i PP). Podobne odsetki odnotowano w odniesieniu do zaniku zmian wrzodziejących w jelicie krętym oraz w okrężnicy. W badaniu *Rubio 2011* całkowite wygojenie wrzodziejących zmian i nadżerek w obrębie błony śluzowej stwierdzono u 88% chorych przyjmujących dietę doustnie oraz u 63% chorych przyjmujących dietę przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Natomiast w badaniu *Fell 2000* wygojenie zmian w błonie śluzowej w ocenie makroskopowej lub ocenie obrazu histologicznego raportowano u około 30% chorych. Zwiększenie liczby odcinków o prawidłowym obrazie błony śluzowej dotyczyło zaś około 55% chorych. Ponadto, w badaniu *Borrelli 2006* oraz w badaniu *Fell 2000* stwierdzono istotne statystycznie zmiany wyników oceny endoskopowej oraz histologicznej po 8 lub 10 tygodniach stosowania badanej interwencji względem wartości początkowych.

Ocena parametrów biochemicznych

W niniejszym raporcie oceniano zmiany parametrów biochemicznych względem wartości początkowych zarówno dla badanej interwencji jak i dla komparatora. Na podstawie wyników większości włączonych badań, stwierdzono iż zastosowanie preparatu do żywienia enteralnego Modulen® IBD skutkuje istotnymi statystycznie zmianami w odniesieniu do redukcji stężenia kalprotektyny w stolcu, stężenia CRP, redukcji stężenia czynnika TNF-alfa, redukcji poziomu OB, wzrostu stężenia albumin, wzrostu stężenia hemoglobiny, redukcji liczby płytek krwi i leukocytów w surowicy, a także wzrostu średniej masy hemoglobiny w erytrocycie oraz średniej objętości erytrocytów względem wartości początkowych. Jedynie w badaniu *Gerasimidis 2012*, nie wykazano, istotnych statystycznie zmian stężenia CRP, poziomu OB oraz stężenia hemoglobiny, niemniej jednak zmiany wartości tych parametrów wykazywały podobną tendencję do wyników z reszty badań. Ponadto, w badaniu tym dane dotyczące stężenia wskaźników laboratoryjnych względem wartości początkowych przedstawiono dla niewielkiej liczby chorych.

Stosowanie preparatu Peptisorb® przez 6 tygodni spowodowało istotną statystycznie redukcję stężenia CRP względem wartości początkowych. Natomiast u chorych stosujących preparat Osmolite® przez 8 tygodni (badanie *Whitten 2010*), istotną statystycznie zmianę wykazano w przypadku redukcji poziomu OB, wzrostu stężenia albumin oraz redukcji liczby płytek krwi.

Ocena parametrów antropometrycznych

W ramach analizy zmiany parametrów antropometrycznych oceniano wyniki zarówno dla badanej interwencji jak i dla komparatora. Na podstawie wyników większości włączonych badań, stwierdzono iż stosowanie wyłącznego żywienia dojelitowego (preparat Modulen® IBD) wiąże się z istotną statystycznie poprawą wskaźników antropometrycznych, tj. zwiększenie masy ciała, wzrostu oraz wskaźnika BMI (analiza zmian wartości parametrów oraz wskaźnika Z-score względem wartości początkowych). Istotnych statystycznie zmian nie odnotowano jedynie w ocenie zmiany wskaźnika Z-score wzrostu, co mogło być związane z krótkim okresem obserwacji w badaniach, przy wolnym tempie zmian tego parametru w czasie.

Podobne wyniki w odniesieniu do wszystkich przedstawionych w raporcie punktów końcowych dotyczących zmiany parametrów antropometrycznych otrzymano na podstawie badań oceniających stosowanie preparatu Osmolite® i/lub Peptisorb®.

Dodatkowo, na podstawie badania *Gerasimidis 2012*, w którym oceniano również skład ciała chorych, stwierdzono, iż w czasie stosowania badanego preparatu istotnemu statystycznie zwiększeniu uległa zawartość masy mięśniowej.

Zgodność postępowania z zaleceniami lekarskimi

Stopień zgodności postępowania chorych (lub opiekunów) z zaleceniami lekarskimi dla preparatu Modulen® IBD wyniósł 95%, co świadczy o dobrym tolerowaniu tej terapii.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki przedstawione w badaniach włączonych do analizy, można z pewnym ograniczeniem wnioskować o porównywalnej skuteczności stosowania preparatu Modulen® IBD względem pozostałych analizowanych diet przemysłowych (Neocate®, Peptisorb® oraz Osmolite®) w populacji dzieci chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna.

Zestawienie wyników badań jednoramiennych – ocena bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa możliwa była jedynie dla preparatu Modulen® IBD, na podstawie wyników zaprezentowanych w badaniach *Navas-Lopez 2015*, *Borrelli 2006*, *Fell 2000* oraz *Gerasimidis 2013*.

Informację dotyczącą występowania działań niepożądanych odnaleziono w badaniu *Fell 2000*, w którym odnotowano występowanie takich działań jak nudności (6,9%) i zaparcia (10,3%).

Ponieważ działania te ustąpiły w krótkim czasie po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia, uznane zostały jako działania o niewielkim znaczeniu klinicznym.

W badaniu *Navas-Lopez 2015* podano informację, iż chorzy dobrze tolerowali podawaną im dietę, a w czasie jej stosowania przez 6-8 tygodni nie stwierdzono występowania żadnych zdarzeń niepożądanych, natomiast w badaniu *Borrelli 2006*, zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 23,5% chorych w czasie 8 tygodni podawania preparatu Modulen® IBD, przy czym zdarzenia te miały łagodne nasilenie. Większość z nich wystąpiła w pierwszych 3 tygodniach trwania badania.

Dodatkowo, w badaniu *Gerasimidis 2013* niedokrwistość o łagodnym nasileniu raportowano u 57,1% chorych ogółem, natomiast niedokrwistość o ciężkim nasileniu u 8,6% chorych ogółem. Częstość występowania niedokrwistości o ciężkim nasileniu przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 32,1%, zaś o łagodnym nasileniu 27,3%. Powyższe wyniki mogą świadczyć o stopniowej redukcji stopnia ciężkości niedokrwistości u chorych poddanych leczeniu.

Ponadto, w badaniu *Rubio 2011* odnaleziono informację, że całkowita tolerancja żywienia dojelitowego u chorych była bardzo dobra, a czasowe nasilenie bólu brzucha i nudności ustępowały przeważnie w czasie pierwszego tygodnia leczenia.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa nie odnaleziono żadnego ostrzeżenia ani komunikatu o bezpieczeństwie stosowania preparatu Modulen® IBD wydanego przez FDA, ADRReports, EMA lub URPLW MiPB. W związku z powyższym można wnioskować, iż preparat ten jest bezpieczny i jego stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych u chorych.

Według informacji zawartych w ulotce dla preparatu Modulen® IBD przeciwwskazaniami do stosowania tego preparatu są m.in. objawy niedrożności przewodu pokarmowego, postać penetrująca choroby czy galaktozemia oraz alergia na białka mleka krowiego.

Wnioski

Biorąc pod uwagę wyniki z odnalezionych badań, zastosowanie preparatu Modulen® IBD pozwala na istotne statystycznie i klinicznie obniżenie wyniku w skali PCDAI (nawet do poniżej 4 punktów). Jest to tożsame z osiągnięciem u znacznego odsetka chorych remisji klinicznej (nawet do 94% chorych) lub odpowiedzi klinicznej (tj. poprawy klinicznej bez remisji). W ramach niniejszej analizy stwierdzono, że na uzyskanie remisji u chorych nie wpływa płeć chorych ani sposób podawania preparatu – doustnie vs. zgłębnik nosowo-żołądkowy (badania

Buchanan 2009 i *Rubio 2011*). Zastosowanie MOD wiąże się ponadto z istotną zmianą wyniku w skali endoskopowej i wyniku w skali histologicznej oraz redukcją stanu zapalnego błony śluzowej u znacznego odsetka chorych (do ponad 80%). Świadczy to o procesie gojenia się błony śluzowej. Należy podkreślić, że gojenie śluzówki jelit jest ważnym czynnikiem predykcyjnym utrzymania długotrwałej remisji, a odpowiednie wsparcie żywieniowe może istotnie wpływać na kontrolę stanu zapalnego błony śluzowej. Stosowanie MOD pozwala także na istotne obniżenie stężenia kalprotektyny w stolcu, stężenia CRP, poziomu OB czy stężenia interleukiny 1 β -mRNA czyli ważnych markerów stanu zapalnego błony śluzowej, na podstawie których oceniane jest ryzyko wystąpienia krótkoterminowego nawrotu choroby. Wykazane w ramach analizy istotne zmiany stężenia albumin, parametrów związanych z erytrocytami, oraz zmiany masy ciała, wzrostu, wskaźników BMI i zawartości tkanki mięśniowej stanowią zaś ważne markery służące do oceny stanu odżywienia chorego.

Profil bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD można uznać za korzystny. Na podstawie wyników przedstawionych we włączonych badaniach stwierdzono, iż zastosowanie MOD może wiązać się z redukcją stopnia ciężkości niedokrwistości u chorych, u których występuje ona przed rozpoczęciem leczenia (niskie stężenie żelaza w surowicy często dotyczy chorych niedożywionych), a ewentualne działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania analizowanych badań, w dużej mierze były łagodne i ustąpiły w czasie pierwszych 3 tygodni leczenia. Nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, z którymi wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia przed oraz podczas trwania leczenia z zastosowaniem preparatu Modulen® IBD.

Odnotowane w ramach analizy wyniki skuteczności dla preparatu Modulen® IBD były zbliżone do wyników dla pozostałych ocenianych w ramach analizy preparatów do żywienia dojelitowego dostępnych w Polsce (Neocate®, Osmolite® i Peptisorb®). Aktualnie w Polsce wyłączone żywienie dojelitowe jest finansowane w ramach hospitalizacji lub leczenia domowego (kontraktowanie odrębne) jedynie pod warunkiem stosowania preparatów do żywienia drogą inną niż doustna (sonda nosowo-żołądkowa, gastrostomia). Na podstawie niniejszej analizy można uznać za zasadne stosowanie preparatu Modulen® IBD w indukcji remisji u dzieci powyżej 5. roku życia, chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna. Co ważne preparat ten jest równie skuteczny przy podaniu doustnym jak w przypadku podania przez sondę nosowo-żołądkową.

9. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na zbliżoną skuteczność preparatu Modulen® IBD i pozostałych ocenianych diet dostępnych w Polsce (Neocate®, Osmolite® i Peptisorb®) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia, z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Główne wnioski oparto o istotny klinicznie punkt końcowy jakim jest uzyskanie remisji klinicznej oraz ocenę parametrów z nim związanych (wynik w skali PCDAI, parametry stanu zapalnego błony śluzowej). Należy jednak mieć na uwadze rozbieżności w definiowaniu kluczowego punktu końcowego dla analizowanego problemu zdrowotnego, tj. uzyskanie remisji klinicznej – w szczególności interpretacji wyniku w skali PCDAI u chorych. W badaniach dla preparatu Modulen® IBD (badania *Navas-Lopez 2015*, *Rubio 2011*, *Borelli 2006* i *Fell 2000*), remisja kliniczna definiowana była jako uzyskanie przez chorego poniżej lub nie więcej niż 10 punktów w skali PCDAI, zaś w badaniach dla preparatów Osmolite® i Peptisorb® (badania: *Lambert 2012* i *Whitten 2010*), remisję kliniczną definiowano jako uzyskanie poniżej 15 punktów w tej skali. W związku z powyższym, w badaniach dla komparatora remisja kliniczna mogła zostać odnotowana u większej liczby chorych niż w przypadku badań *Navas-Lopez 2015*, *Rubio 2011*, *Borelli 2006* i *Fell 2000*. Biorąc pod uwagę powyższe (niezawyżone wyniki dla badanego preparatu względem wyników dla komparatora) można uznać podejście do niniejszej analizy jako konserwatywne.

Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto uznać profil bezpieczeństwa MOD za korzystny. Co ważne zastosowanie leczenia żywieniowego pozwala na obniżenie stopnia ciężkości niedokrwistości, która często występuje u osób z niedożywieniem, diagnozowanym u znacznego odsetka chorych z aktywną ChLC.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe dotyczące remisji klinicznej, remisji biochemicznej, odpowiedzi na leczenie, zmian aktywności choroby mierzonej w skali PCDAI/HB, zmian stanu zapalnego błony śluzowej oraz profilu bezpieczeństwa, mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Dla pozostałych punktów końcowych, wagę oceniono na wysoką. Jakość danych analizowanych uznano za niską lub bardzo niską, głównie ze względu na fakt, że wykorzystywane były dane dla pojedynczych grup z badań z grupą kontrolną. Jednakże

gdyby brać pod uwagę jakość samych badań, z których pochodzą dane, można byłoby przypisać jakość średnią lub niską. Należy także podkreślić, że ponieważ w analizowanej populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, w ramach analizy przedstawiono najlepsze dostępne dane. Szczegółowy opis oceny w rozdziale 6.10.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach obserwacyjnych i eksperymentalnych ze zróżnicowaną grupą chorych. Ponadto, ze względu, na fakt, iż w ramach analizy wyników dla komparatora, nie odnaleziono danych dotyczących oceny bezpieczeństwa, a także w wyniku występowania rozbieżności w odniesieniu do definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach, uznano za możliwe przeprowadzenie wyłącznie ograniczonego wnioskowania dotyczącego porównania przedstawionych punktów końcowych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne jak też badania obserwacyjne i eksperymentalne na zróżnicowanej pod względem liczebności populacji chorych. Jako ograniczenie analizy uznano fakt, iż w przypadku części badań w czasie leczenia żywieniowego, dopuszczone było stosowanie leczenia wspomagającego (m.in. mesalazyna, azatiopryna). Stwierdzono jednak, iż dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Modulen® IBD w populacji docelowej. W związku z tym nie było możliwe porównanie uzyskanych wyników z innymi opracowaniami.

W rejestrze badań klinicznych odnaleziono 2 randomizowane, otwarte badania dla preparatu Modulen® IBD w populacji docelowej. Jedno z badań znajduje się w fazie rekrutacji chorych, a data jego zakończenia przewidziana została na lipiec 2015 roku. W badaniu tym oceniano Modulen® IBD podawany w ramach WŻD oraz w ramach żywienia częściowego. W drugim z odnalezionych badań, porównywano skuteczność preparatu Modulen® IBD stosowanego w ramach WŻD i leków steroidowych (prednizolon) w zakresie indukcji remisji u dzieci chorych

skutecznego, wygodnego w stosowaniu, oraz łatwo dostępnego sposobu leczenia (np. w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – część A2 – Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*). Łatwy dostęp do preparatów do żywienia dojelitowego jest szczególnie istotny np. w przypadku dzieci mieszkających w znacznej odległości od szpitala oraz dzieci w wieku szkolnym. Należy również zauważyć, że preparat Modulen® IBD należy do mieszanek polimerycznych, w związku z czym odznacza się on korzystniejszym smakiem niż diety elementarne. Sprzyja to łatwiejszemu dostosowaniu się do zaleceń dotyczących objętości spożywanej diety przez dzieci.

Podsumowując, preparat Modulen® IBD stanowi skutecznie działającą w indukcji remisji, alternatywę dla innych preparatów do żywienia dojelitowego dostępnych w Polsce (Neocate®, Osmolite® i Peptisorb®). W ramach analizy wykazano ponadto, iż wpływa on korzystnie na proces gojenia śluzówki jelit, będący istotnym czynnikiem predykcyjnym utrzymania długotrwałej remisji, a także poprawia stan odżywienia chorych (zwiększenie masy ciała i wskaźnika BMI). Co ważne, preparat ten jest równie skuteczny przy podaniu doustnym jak i w przypadku podania przez sondę nosowo-żołądkową.

10. Załączniki

10.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted content]

Ekspert nr 1

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

^{20R} [Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+
[REDACTED]		■	■	
[REDACTED]		■	■	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ekspert nr 2

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

1. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Eksperci nr 3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

2. [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

--	--	--	--	--

Ekspert nr 4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 50

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla preparatu Modulen® IBD w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Comparison of Partial Enteral Nutrition (Modulen) With a Unique Diet to Exclusive Enteral Nutrition (Modulen) for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease. A Prospective Randomized Controlled Trial.	NCT01728870	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Prof. Arie Levine	RCT, otwarte	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Modulen®IBD stosowanego w ramach WŹD i w ramach żywienia częściowego u dzieci chorych na aktywną postać ChLC.	Styczeń 2013	Lipiec 2015
Phase IV Study Comparing a Nutritional Anti-Inflammatory Treatment to Steroids for Pediatric Crohn's Disease - the Molecular Basis.	NCT00265772	Nieznana faza rekrutacji chorych (brak weryfikacji danych)	Hôpital Necker-Enfants Malades	RCT, otwarte	Analiza skuteczności preparatu Modulen®IBD stosowanego w ramach WŹD i leków steroidowych (prednizolon) w zakresie indukcji remisji u dzieci chorych na aktywną postać ChLC.	Listopad 2005	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2015r.

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdz. 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdz.3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdz.5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdz.5.1.3
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdz.0 i 6.9
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdz.6.4.3, 6.5.3, 6.11 i 6.12
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdz.6.4.3, 6.5.3, 6.10

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdz.6.3.1, 6.4.1 i 6.5.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdz.0, 6.4, 6.5 i 10.7
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdz.6.10 i 10.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdz.6.10 i 10.6
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdz.6.10 i 10.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdz.6.10 i 10.6
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdz.6.10 i 10.6
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdz.6.10 i 10.6
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdz.10.6
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdz.6.10 i 10.6
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdz.6.11, 6.12 i 6.13
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdz.6.13.2

Źródło: opracowanie własne

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 52.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I, II i III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Modulen OR "enteral nutrition" OR "enteral feed" OR "enteral feeding" OR "enteral formula" OR "enteral therapy" OR "enteral diet" OR "polymeric feed" OR "polymeric feeding" OR "polymeric formula" OR "polymeric diet" OR "polymeric nutrition" OR "polymeric therapy" OR "nutritional therapy" OR CT3211	215 805	4 301	17 587 [^]
#2	"Inflammatory Bowel Disease" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's" OR Crohns or crohn OR Ileocolitis OR Ileitis OR Ileitides OR Colitis OR Enteritis OR "cleron disease" OR enterocolitis	120 530	5 918	142 778
#3	#1 AND #2	2 744	381	1 633
#4	random OR random* OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR systematic* OR review OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 537 519	n/d	12 868 712 ^{^^}
#5	#3 AND #4	2 139	n/d	1 303

*publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 243, innych niż baza CENTRAL – 138

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 31.08.2015 r.

Tabela 53.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	diet OR food OR nutrition OR feeding	1 423 645	73 142	884 244
#2	liquid OR liquidised OR blended OR blenderized OR "home-made" OR homemade OR "pureed-by-gastrostomy-tube" OR "pureed by gastrostomy tube" OR PBGT	412 383	13 950	357 621
#3	"Inflammatory Bowel Disease" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's" OR Crohns or crohn OR Ileocolitis OR Ileitis OR Ileitides OR Colitis OR Enteritis OR "cleron disease" OR enterocolitis	126 212	6 465	151 803
#4	#1 AND #2 AND #3	228	163	234
#5	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*	12 043 028	n/d	13 335 546 [^]
#6	#4 AND #5	183	n/d	170

*publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza CENTRAL – 34

[^]zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 31.05.2016 r.

10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 54.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Modulen OR CT3211	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Modulen OR CT3211	139
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/	Modulen OR CT3211	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Modulen OR CT3211	2
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Modulen OR CT3211	3
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Modulen	0
	CT3211	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 31.08.2015 r.

10.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

10.6.1. Modulen® IBD vs Neocate®

Berni Canani 2006 [66]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną (W badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo 3 rodzajów diet względem kortykosteroidów. Ze względu na kryterium komparatora w ramach niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych stosujących dietę polimeryczną (Modulen® IBD) i dietę elementarną (Neocate®)).</p> <p>Przydział chorych do grup: w badaniu uczestniczyli chorzy na aktywną postać ChLC, zdiagnozowani między grudniem 1999 r. a grudniem 2001 r. Chorych przydzielono do grup zależnie od rodzaju stosowanego leczenia;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby:** Porównywalność:* Punkt końcowy:***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie²¹ z badania utracono 5 (9,6%) z 52 chorych, w tym 3 (5,8%) z powodu braku pełnych danych dotyczących oceny endoskopowej i histologicznej oraz 2 (3,8%) chorych z powodu niskiej wartości klinicznej danych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni (okres leczenia);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej <0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ wiek <18 r.ż.; ⊕ nowozdiagnozowani chorzy na aktywną postać ChLC. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zabieg chirurgiczny w obrębie jelit w wywiadzie; ⊕ stosowanie kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych w czasie 3 miesięcy przed rozpoznaniem ChLC; ⊕ niekompletne dane kliniczne, dane dotyczące oceny endoskopowej lub histologicznej i/lub dane laboratoryjne; ⊕ niewielkie stosowanie się do zaleceń (definiowane jako przyjmowanie poniżej 80% zalecanej dziennej objętości diety podawanej w ramach żywienia dojelitowego przez co najmniej 3 kolejne dni lub całkowity czas trwania leczenia wynoszący poniżej 8 tygodni). 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MOD)	Grupa kontrolna (NEO)

²¹z uwagi na brak możliwości określenia z których grup utracono chorych, przedstawiono dane łącznie dla wszystkich 4 grup uczestniczących w badaniu

Berni Canani 2006 [66]			
Liczba chorych		12	12
Wiek, mediana (zakres)[lata]		11,5 (9; 17)	12,1 (7; 16)
Liczba mężczyzn, n (%)		9 (75,0)	6 (50,0)
Lokalizacja zmian, n (%)	Jelito cienkie	7 (58,3)	7 (58,3)
	Okreźnica	1 (8,3)	2 (16,7)
	Jelito kręte i okreźnica	4 (33,3)	3 (25,0)
Wynik w skali PCDAI, średnia (SD)		30,4 (7,8)	32,0 (10,7)
Wynik w skali endoskopowej – ocena stanu zapalnego błony śluzowej, średnia (SD)		2,58 (0,51)	2,67 (0,49)
Wynik w skali histologicznej – ocena stanu zapalnego błony śluzowej, średnia (SD)		3,33 (0,78)	3,25 (0,75)
Stężenie żelaza w surowicy, średnia (SD)		32,58 (24,0)	31,25 (20,4)
Stężenie albumin w surowicy, średnia (SD)		3,09 (0,39)	3,14 (0,47)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: dieta polimeryczna (Modulen® IBD, Nestle, Włochy) podawana doustnie.</p> <p>Interwencja kontrolna: dieta elementarna (Neocate®, Nutricia, Włochy) podawana przez zgłębnik nosowo-żołądkowy połączony z pompą perystaltyczną.</p> <p>Chorzy otrzymywali żywienie dojelitowe w dawce dziennej wynoszącej 50-70 kcal/kg należnej masy ciała.</p> <p>W czasie leczenia chorzy mogli pić jedynie niesłodzoną herbatę lub wodę i nie mogli spożywać innego pokarmu niż dieta, którą podawano w ramach badania. Po 8 tygodniach leczenia, u chorych ponownie powoli wprowadzano dietę naturalną (nowy rodzaj pokarmu co 2 dni).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>Wyniki dla chorych stosujących Modulen® IBD oraz Neocate®.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik w skali PCDAI; ⊗ zmiana wyniku w skali PCDAI; ⊗ ocena stanu zapalnego błony śluzowej (wynik w skali endoskopowej, wynik w skali histologicznej); ⊗ parametry biochemiczne (stężenie żelaza w surowicy, stężenie albumin w surowicy); ⊗ zmiana wzrostu względem wartości początkowych. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla podtrzymania remisji (w tym czasie chorzy mogli otrzymywać inne terapie); ⊗ wyniki dla chorych stosujących Pregomin®; ⊗ wyniki dla chorych stosujących terapię żywieniową bez podziału na rodzaj diety; ⊗ wyniki dla chorych, którym podawano kortykosteroidy. 			

10.6.2. Modulen® IBD– badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona

Navas-Lopez 2015 [75]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: do badania włączono chore dzieci leczone w szpitalu w Hiszpanii od stycznia 2002 roku do grudnia 2012 roku;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak informacji że chorych włączano kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Malaga, Hiszpania);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ tak, wyniki dla częstości uzyskania remisji klinicznej; ⊗ nie, wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (6 chorych nie ukończyło pełnej terapii żywieniowej – 2 (5,0%) chorych w wyniku odmowy dalszego leczenia oraz 4 (10,0%) chorych z powodu braku odpowiedzi na leczenie żywieniowe stwierdzone po 3 tygodniach trwania WŹD rozpoczęło terapię lekami steroidowymi; <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas trwania leczenia – 6-8 tygodni (mediana czasu leczenia wynosiła 6,4 tyg. (IQR: 6; 8,1); ⊗ follow-up – mediana wynosiła 2,9 lat (IQR: 1,8; 4,8) (ponieważ w okresie po zakończeniu terapii żywieniowej chorzy mogli stosować inny rodzaj terapii np. azatioprynę, wyniki dla tego okresu nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie); <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek <14 r.ż.; ⊗ chorzy na ChLC (nowozdiagnozowani) – rozpoznane na podstawie kryteriów klinicznych, endoskopowych, radiologicznych oraz histologicznych. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nieokreślone zapalenie jelit, eozynofilowe zapalenie jelit, zakaźne stany zapalne jelit. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MOD)	
Liczba chorych	40	
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD) [lata]	11,6 (3,6)	
Liczba mężczyzn, n (%)	24 (60,0)	
Czas od wystąpienia objawów do rozpoznania choroby, mediana (IQR) [mies.]	4,2 (2,3; 12,1)	
Choroby nieswoiste jelit w rodzinie, n (%)	6 (15,0)	
Klasyfikacja montrealaska – lokalizacja zmian, n (%)	1/3 dystalnego odcinka jelita krętego	6 (15,0)
	Okreźnica	5 (12,5)
	Jelito kręte i okreźnica	16 (40,0)

Navas-Lopez 2015 [75]		
	Jelito kręte, okrężnica i górny odcinek przewodu pokarmowego	13 (32,5)
Klasyfikacja montrealaska – manifestacja choroby, n (%)	Postać niezwiązująca, niepenetrująca	39 (97,5)
	Postać związująca	1 (2,5)
	Modyfikator postaci okołoodbytniczej choroby	13 (32,5)
Klasyfikacja montrealaska – zaburzenia wzrostu, n (%)	Opóźniony wzrost	11 (27,5)
Wynik w skali PCDAI, mediana (IQR)		40 (28; 47,5)
Wynik w skali PCDAI (klasyfikacja z 1991 roku), n (%)	Łagodna postać choroby (PCDAI: 11-30)	11 (27,5)
	Umiarkowana do ciężka postać choroby (PCDAI>30)	29 (72,5)
Wynik w skali PCDAI (klasyfikacja z 2010 roku), n (%)	Łagodna postać choroby (PCDAI: 10-27,5)	10 (25,0)
	Umiarkowana postać choroby (PCDAI: 30-37,5)	8 (20,0)
	Ciężka postać choroby (PCDAI>37,5)	22 (55,0)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia		-0,68
Wskaźnik wzrostu (Z-score), średnia		-0,55
Wskaźnik BMI (Z-score), średnia		-0,09
Stężenie kalprotektyny w stolcu, mediana (IQR) [µg/g]		680 (524; 796)
Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/l]		33,9 (16,5; 67,2)
Poziom OB, mediana (IQR) [mm/h]		29 (21,5; 49)
Stężenie albumin, mediana (IQR) [g/dl]		3,2 (2,7; 3,6)
Stężenie hemoglobiny, mediana (IQR) [g/dl]		11,4 (9,9; 12,3)
Stężenie hematokrytu, mediana (IQR) [%]		35,2 (31,7; 37,7)
Liczba leukocytów, średnia (SD) [x10 ⁹ /l]		10,6 (3,6)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [x10 ⁹ /l]		533 (140)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Resource® IBD^Δ) podawane doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową (w przypadku 1 chorego w wyniku braku możliwości podania diety doustnie) przez 6-8 tygodni.</p> <p>Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie do chorego, na podstawie spoczynkowej przemiany materii (ang. <i>resting energy expenditure</i>) oszacowanej przy użyciu wzoru Schofield'a. Dietę przygotowywano przez wymieszanie 1700 ml wody z 400 g preparatu w proszku w celu otrzymania 2 000 ml gotowej formuły (1 kcal/ml). Dietę wprowadzano stopniowo przez 3-5 dni. Po zakończeniu terapii żywieniowej ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną.</p> <p>W czasie trwania leczenia żywieniowego chorzy nie mogli przyjmować innych płynów lub pokarmów z wyjątkiem wody.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy w momencie rozpoczęcia leczenia żywieniowego otrzymywali mesalazynę (32,5%), metronidazol (17,5%), oba te leki jednocześnie (45,0%) lub metronidazol+azytromycynę (2,5%) uznane jako leczenie adjuwantowe. W czasie trwania WŹD chorzy rozpoczęli stosowanie azatiopryny (67,5%) w dawce 2,5-3,0 mg/kg m.c./dobę. Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia wynosiła 9 dni (IQR: 0; 19). W przypadku dwóch chorych terapia azatiopryną musiała zostać przerwana – u 1 chorego w przypadku wystąpienia objawów</p>		

Navas-Lopez 2015 [75]

nietolerancji (ból brzucha oraz nudności), u drugiego chorego w związku z wystąpieniem zapalenia trzustki. Chorzy Ci w miejsce azatiopryny rozpoczęli leczenie wspomagające za pomocą 6-merkaptopuryny.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ wynik w skali PCDAI;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ parametry biochemiczne (stężenie kalprotektyny w stolcu, stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny, stężenie hematokrytu, liczba płytek krwi, liczba leukocytów);
- ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost, BMI) – wskaźnik Z-score.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe mierzone w czasie follow-up w podgrupach chorych wcześniej lub późno rozpoczynających leczenie azatiopryną od rozpoczęcia WŹD (≤ 8 tyg. vs > 8 tyg.);
- ⊗ stosowanie innych leków po 8 tygodniach WŹD.

[^]w publikacji podano informacje, iż preparat Resource® IBD jest to ten sam produkt co Modulen® IBD lecz o innej nazwie handlowej

Cameron 2013 [69]

METODYKA

Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe

Przydział chorych do grupy: b/d (podano jedynie informację iż do badania włączono chore dzieci leczone w Szpitalu w Glasgow);

Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak informacji że chorych włączano kolejno do badania);

Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);

Klasyfikacja AOTMiT: IVC;

Sponsor: b/d (podano jedynie informację, iż wynagrodzenia dla autorów badania sponsorowane były przez Catherine McEwan Foundation, Yorkhill IBD found oraz NHS research Scotland fellowship);

Liczba ośrodków: 1 (Glasgow, Szkocja);

Okres obserwacji:

- ⊗ czas trwania leczenia – około 8 tygodni (średni czas leczenia wynosił 59 dni (SD: 11 dni);
- ⊗ follow-up – do 24 miesięcy (ponieważ w okresie po zakończeniu terapii żywieniowej chorzy mogli stosować inny rodzaj terapii np. azatioprynę, metotreksat, wyniki dla tego okresu nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek < 16 r.ż.;
- ⊗ nowozdiagnozowani chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie w oparciu o kryteria endoskopowe, histologiczne i radiologiczne).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ występowanie chorób towarzyszących istotnie wpływających na wzrost;
- ⊗ brak pomiarów początkowych (przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego);
- ⊗ stosowanie innego leczenia niż WŻD jako pierwszej terapii po ustaleniu rozpoznania;
- ⊗ przerwanie leczenia żywieniowego w czasie pierwszych 15 dni.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana(MOD)
Liczba chorych	109
Wiek w chwili kwalifikacji do badania, mediana (zakres)[lata]	11,2 (3,3; 15,7)*
Liczba mężczyzn, n (%)	68 (62,4)
Zmiany zlokalizowane w jelicie krętym i okrężnicy, n (%)	43 (39,4)
Postać zapalna ChLC, n (%)	94 (86,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	31,8 (10,4)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia (SD)	-1,1 (1,3)
Liczba chorych z niedowagą (średnia masa ciała Z-score ≤ -2), n (%)	27 (24,8)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	140,9 (15,9)**
Wskaźnik wzrostu (Z-score), średnia (SD)	-0,6 (1,1)**
Liczba chorych niskorosłych (średni wzrost Z-score ≤ -2), n (%)	11 (10,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	15,6 (2,5)**
Wskaźnik BMI (Z-score), średnia (SD)	-1,3 (1,5)**

Cameron 2013 [69]	
Liczba chorych z niedoborem masy ciała (średnia BMI Z-score ≤ -2), n (%)	37 (33,9)
Liczba chorych otyłych (średnia BMI Z-score ≥ 2), n (%)	1 (0,9)
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/l]	29 (35) ^{***}
Poziom OB, mediana (zakres) [mm/h]	40,0 (33,2) [^]
Stężenie albumin, mediana (zakres) [g/l]	31 (9) ^{^^}
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]	515 (232) ^{^^^}
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Croydon, Wielka Brytania) podawane doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową (w przypadku braku możliwości podania diety doustnie) przez 8 tygodni.</p> <p>U 2 (1,8%) chorych z potwierdzoną alergią na białka mleka krowiego stosowany był preparat E028® (SHS Nutricia, Liverpool, Wielka Brytania).</p> <p>Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie do chorego, na podstawie średniego zapotrzebowania (EAR). Po 8 tygodniach żywienia wyłączonego, przez okres 5-7 dni, ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną rozpoczynając od podawania diety płynnej/papkowatej.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, liczba płytek krwi); ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost, BMI) – zmiana wyniku i wskaźnik Z-score; <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe mierzone w trakcie trwania leczenia (po 4 tygodniach) oraz w czasie follow-up (po 6, 12 i 24 miesiącach); ⊗ stosowanie innych leków po 8 tygodniach WŹD; ⊗ odsetek chorych szczupłych, otyłych oraz niskiego wzrostu. 	

*wartość podana dla 110 chorych

**wartość podana dla 106 chorych

***wartość podana dla 70 chorych

[^]wartość podana dla 86 chorych

^{^^}wartość podana dla 96 chorych

^{^^^}wartość podana dla 103 chorych

Gerasimidis 2013 [72]

METODYKA

Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe

(W badaniu analizowano 3 niezależne kohorty. Ze względu na kryterium interwencji niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych, którym podawano dietę polimeryczną Modulen® IBD – kohorta nr 3).

Ponieważ w badaniu wszystkie 3 kohorty oceniano osobno, a jego celem nie było porównanie ich ze sobą, podjęto decyzję o ocenie badania w kategorii badania jednoramiennego.

Przydział chorych do grup: do badania włączano chorych spełniających kryteria włączenia leczonych w Królewskim Szpitalu Dziecięcym w Glasgow między wrześniem 1998 r. a lipcem 2009 r;

Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak informacji że chorych włączano kolejno do badania);

Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);

Klasyfikacja AOTMiT: IVC;

Sponsor: b/d (podane jedynie informację, iż autorzy badania otrzymali granty od Greek State Scholarship Foundation, the Hellenic Foundation of Gastroenterology and Nutrition, Barr Endowment Found, Catherine McEwan Foundation, Yorkhill IBD Found oraz NHS Research Scotland);

Liczba ośrodków: 1 (Glasgow, Szkocja);

Okres obserwacji: 8 tygodni (okres leczenia);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ nowozdiagnozowani chorzy na ChLC (rozpoznanie w oparciu kryteria kliniczne, endoskopowe, histologiczne oraz radiologiczne);
- ⊗ stosowanie WŹD;
- ⊗ pełne wyniki pomiarów parametrów hematologicznych przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego trwania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ brak wyników stężenia hemoglobiny mierzonych w czasie +/-7 dni od momentu rozpoznania;
- ⊗ występowania innych chorób współistniejących o istotnym wpływie na stan chorego.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (MOD)
Liczba chorych	84
Wiek w chwili kwalifikacji do badania, średnia (SD)[lata]	11,3 (2,3)
Liczba mężczyzn, n (%)	49 (58,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	30,8 (11,6)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia (SD)	-1,1 (1,6)
Wskaźnik BMI (Z-score), średnia (SD)	-1,4 (2,0)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	30 (29,5)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]	42,5 (36,2)
Stężenie albumin, średnia (SD) [g/l]	31 (9)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]	10,9 (2,4)
Liczba erytrocytów, średnia (SD) [10^{12}]	4,6 (0,6)

Gerasimidis 2013 [72]		
Średnia masa hemoglobiny w erytrocycie, średnia (SD) [pg]		23,7 (4,2)
Średnia objętość erytrocytów, średnia (SD) [fl]		74,4 (9,1)
Liczba chorych z niedokrwistością, n (%)	Niedokrwistość o łagodnym nasileniu	23 (27,4)*
	Niedokrwistość o ciężkim nasileniu	27 (32,1)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (Modulen® IBD)** podawane przez 8 tygodni. Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie do chorego, na podstawie średniego zapotrzebowania (EAR). Natomiast u chorych z niedowagą, energetyczność diety ustalano na wyższym poziomie niż EAR.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny, liczba erytrocytów, średnia masa hemoglobiny w erytrocycie, średnia objętość erytrocytów); ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała, BMI) – zmiana wyniku i wskaźnik Z-score; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe mierzone w trakcie trwania leczenia (po 4 tygodniach); ⊗ punkty końcowe dla 1. i 2. kohorty. 		

*podany w publikacji odsetek nie pozwala na przeliczenie ich na liczbę chorych N (nie można wyznaczyć liczby chorych, która stanowiłaby liczebność grupy, dlatego też postanowiono podać odsetek w przeliczeniu na wszystkich chorych ogółem)

**w publikacji nie podano nazwy stosowanego przez chorych preparatu, jednakże podano odniesienie bibliograficzne (badania *Buchanan 2009* oraz *Gerasimidis 2012*), na którego podstawie można było stwierdzić, iż analizowanym preparatem jest Modulen® IBD

Gerasimidis 2012 [73]

METODYKA

Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne

Opis metody randomizacji: nie;

Zaślepienie: nie (w badaniu podano jedynie informację, że członkowie zespołu oceniającego stan zdrowia chorych tj. gastroenterolodzy dziecięcy, dietetycy i pielęgniarki nie mieli dostępu do informacji którzy chorzy uczestniczą w badaniu);

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: b/d (w badaniu podano jedynie informację, że w wynikach dotyczących parametrów antropometrycznych nie uwzględniono danych dla 2 (11,8%) z 17 uczestniczących w badaniu chorych – dane dla 1 chorego wykluczono w celu uniknięcia błędu systematycznego gdyż zastosowano u niego dodatkowo doustne leki steroidowe, zaś drugi chory odmówił udziału w badaniach oceniających parametry antropometryczne. Ponadto, w wynikach dotyczących parametrów biochemicznych nie uwzględniono danych dla 4 (23,5%) chorych, ponieważ od chorych tych nie pobrano próbek krwi;

Skala NICE: 5/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania oraz czy chorzy włączani byli kolejno do badania);

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ tak, wyniki dla punktów z wyjątkiem oceny parametrów biochemicznych ;
- ⊗ nie, wyniki dla oceny parametrów biochemicznych (4 chorych nie uwzględniono w analizie parametrów biochemicznych, ponieważ nie pobrano u nich próbek krwi);

Klasyfikacja AOTMIT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMIT;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 6-8 tygodni (okres leczenia):

- ⊗ dane dotyczące parametrów biochemicznych przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 49 dni, czyli 7 tygodni;
- ⊗ dane dotyczące zmiany parametrów antropometrycznych względem wartości początkowych przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 53 dni, czyli 7,6 tygodnia;
- ⊗ follow-up – do 4 miesięcy (ponieważ w okresie po zakończeniu terapii żywieniowej chorzy mogli stosować inny rodzaj terapii, wyniki dla tego okresu nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek <16 r.ż;
- ⊗ chorzy na aktywną postać ChLC (nowozdiagnozowani i uprzednio nieleczeni oraz z długo utrzymującą się chorobą w fazie nawrotu klinicznego, u których WZD stanowiło część standardowego postępowania klinicznego).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne[#]

Parametr	Grupa badana (MOD)
Liczba chorych	17
Wiek, mediana (zakres)[lata]	12,7 (7; 14,8)
Liczba mężczyzn, n (%)	9 (52,9)
Liczba nowozdiagnozowanych (uprzednio nieleczonych chorych), n (%)	14 (82,4)

Gerasimidis 2012 [73]		
Liczba chorych, u których wystąpił nawrót, n (%)		3 (17,6)
Lokalizacja zmian w momencie rozpoznania, n (%)	ChLC zlokalizowana w górnym odcinku przewodu pokarmowego i okrężnicy	15 (88,2)
	Izolowane zapalenie okrężnicy	1 (5,9)
	Izolowane zapalenie jelit	1 (5,9)
Masa ciała, mediana (IQR) [kg]*		28,1 (14,3)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), mediana (IQR)*		-1,3 (2,0)
Wskaźnik wzrostu (Z-score), mediana (IQR)*		-0,4 (1,7)
Wskaźnik BMI (Z-score), mediana (IQR)*		-2,2 (2,3)
Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/l]**		14,5 (23)
Poziom OB, mediana (IQR) [mm/h]^		25 (31,2)
Stężenie albumin, mediana (IQR) [g/l]^		29 (9)
Stężenie hemoglobiny [g/dl]^		10,8 (1,8)
Wskaźnik zawartości tkanki tłuszczowej i tkanki mięśniowej (Z-score), średnia (SD)***		-0,5 (1,08)
Wskaźnik zawartości tkanki mięśniowej (Z-score), średnia (SE)***		-2,1 (1,32)
Suboptymalne wartości wskaźników laboratoryjnych, n (%)	Stężenie CRP [mg/l]**	9 (75,0)
	Stężenie hemoglobiny [g/dl]^	9 (81,8)
	Poziom OB [mm/h]^	6 (66,7)
	Stężenie albumin [g/dl]^	8 (72,7)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Wielka Brytania) przez 6-8 tygodni. Podawana dieta pokrywała dzienne spożycie składników odżywczych zalecane dla danego wieku i płci w Wielkiej Brytanii. Dzieci u których w czasie oceny przez dietetyków stwierdzono niedożywienie otrzymywały dietę w objętości warunkującej pokrycie 110-120% EAR.</p> <p>WŻD w objętości około 2000 ml podawano doustnie, przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub przez PEG. W czasie całego cyklu WŻD chorzy otrzymali składniki mineralne oraz witaminy w ilości przewyższającej około 1,8-6 razy wartości referencyjne w Wielkiej Brytanii. W czasie leczenia chorzy nie mogli przyjmować innych pokarmów i płynów niż woda, herbata, kawa, lemoniada (napój 7-up) i miętówki.</p> <p>Pod koniec leczenia, u chorych powoli, przez okres około tygodnia wprowadzano ponownie dietę naturalną. Po zakończeniu WŻD zalecano chorym kontynuację stosowania diety polimerycznej w formie suplementacji (dodatku) do zwykłej diety, w objętości około 500 kcal/dobę przez okres 2 tygodni.</p> <p>Leczenie wspomagające: u 11 (64,7%) chorych nie podawano innego rodzaju leczenia. W przypadku 6 (35,3%) chorych rozpoczęto lub kontynuowano leczenie z zastosowaniem ustabilizowanych dawek leków immunosupresyjnych (5 chorych), produktów leczniczych zawierających kwas 5-aminosalicylowy (4 chorych), leków steroidowych (1 chory) lub antybiotyków (2 chorych).</p>		

Gerasimidis 2012 [73]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny, suboptymalne wartości wskaźników laboratoryjnych);
- ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała – zmiana parametru i wskaźnik Z-score oraz wzrost, BMI, wskaźniki zawartości tkanki tłuszczowej i tkanki mięśniowej – wskaźnik Z-score).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki dla follow-up (w tym czasie chorzy mogli otrzymywać inne terapie);
- ⊗ wyniki mierzone w trakcie trwania leczenia - po 30 dniach;
- ⊗ wyniki dotyczące komórkowego stężenia witamin, składników mineralnych i oraz cholesterolu;
- ⊗ wyniki początkowe i wyniki po zakończeniu WZD przedstawione jedynie dla podgrupy chorych którzy otrzymali potem dietę standardową.

*dane dla N=15 chorych

**dane dla N=12 chorych

^dane dla N=9 chorych

^dane dla N=11 chorych

#nie uwzględniono danych demograficznych dotyczących komórkowego stężenia witamin, składników mineralnych i oraz cholesterolu oraz liczby chorych, u których w chwili kwalifikacji do badania odnotowano suboptymalne wartości tych parametrów

wartość obliczona na podstawie danych odczytanych z wykresu

Rubio 2011 [76]

METODYKA

Badanie retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną

(W badaniu porównywano skuteczność dwóch dróg podania preparatu Modulen® IBD. Ze względu na kryterium interwencji w ramach analizy przedstawiono wyniki dla obu grup uczestniczących w badaniu – obie grupy potraktowano jako grupy badane).

Przydział chorych do grup: w badaniu uczestniczyli chorzy na aktywną postać ChLC, leczeni w szpitalu Necker-Enfants Malades w Paryżu między styczniem 2004 r. a styczniem 2010 r. Chorych przydzielono do grup zależnie od rodzaju stosowanej drogi podania wyłącznego żywienia dojelitowego (wybór drogi podania zależał od rodzaju gastroenterologa dziecięcego pod opieką którego był chory – 2 lekarzy preferowało doustną drogę podania, a 2 żywienie przez zgłębnik; przydział chorych do lekarzy był przypadkowy);

Skala NOS:

Dobór próby:***

Porównywalność:**

Punkt końcowy:***;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 6 (5,7%) z 106 chorych, w tym 3 (6,7%) z 45 chorych z grupy stosującej WŻD doustnie oraz 3 (4,9%) chorych z grupy otrzymującej WŻD przez zgłębnik: u 3 chorych leczenie żywieniowe zastąpiono kortykosteroidami, a u pozostałych 3 chorych, konieczne było wykonanie zabiegu chirurgicznego z uwagi na wytworzenie zwłóknień zastawki krętniczo-kątnicznej;

Klasyfikacja AOTMiT: IIID;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Francja);

Okres obserwacji: 8 tygodni (okres leczenia);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy na aktywną postać ChLC (nowozdiagnozowani lub w pierwszym nawrocie ustabilizowanej choroby*) – rozpoznanie na podstawie kryteriów klinicznych, endoskopowych, radiologicznych oraz histologicznych.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stosowanie steroidów lub modyfikacje leczenia w czasie trwania badania.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (MOD p.o.)	Grupa badana (MOD NGT)
Liczba chorych	45	61
Wiek w chwili kwalifikacji do badania średnia (SD)[lata]	11,3 (3,4)	10,9 (3,4)
Liczba mężczyzn, n (%)	31 (68,9)	39 (63,9)
Liczba nowozdiagnozowanych chorych, n (%)	34 (75,6)	41 (67,2)**
Lokalizacja zmian, n (%)	Jelito cienkie	13 (28,9)**
	Okreźnica	6 (13,3)**
	Jelito kręte i okreźnica	26 (57,8)
Wynik w skali PCDAI, średnia (SD)	51,6 (16,3)	49,6 (15,4)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia (SD)	-1,2 (1,2)	-1,3 (1,3)
Wskaźnik wzrostu (Z-score), średnia (SD)	-0,4 (1,2)	-0,6 (1,3)

Rubio 2011 [76]			
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		59,9 (38,8)	53,3 (37,9)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]		40,2 (22,7)	37,2 (20,6)
Stężenie albumin, średnia (SD) [g/l]		27,9 (6,6)	27,7 (4,6)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]		10,5 (1,5)	10,6 (1,3)
Zawartość hematokrytu, średnia (SD) [%]		33,2 (3,9)	34,2 (3,9)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [x10 ⁹ /l]		503 (140)	514 (130)
Stężenie fibryny, średnia (SD) [g/l]		6,1 (0,8)	5,9 (0,8)
Leczenie skojarzone, n (%)	Produkty lecznicze zawierające kwas 5-aminosalicylowy	10 (22,2)	11 (18,0)
	Azatiopryna	11 (24,4)	15 (24,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Szwajcaria) podawane doustnie (u 45 chorych) w ramach 4 posiłków/dobę lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (u 61 chorych) w celu indukcji remisji przez 8 tygodni.</p> <p>Chorzy nie mogli przyjmować dodatkowych płynów i pokarmu w czasie leczenia. Średnia objętość preparatu stosowanego doustnie w czasie badania wynosiła 2,3 litra, zaś średnia objętość preparatu stosowanego przez zgłębnik w czasie badania wynosiła 2,2 litra.</p> <p>WŻD podawano przez zgłębnik w ramach przepływu ciągłego przez całą dobę. W ciągu dnia dopuszczalna przerwa w podawaniu WŻD wynosiła 30 minut (umożliwienie chorym kąpiele).</p> <p>W celu wskazania optymalnej objętości WŻD dla każdego chorego obliczono ilość zapotrzebowania kalorycznego. Ilość podawanej formuły zwiększano stopniowo w czasie pierwszych 2-4 dni. WŻD podawano początkowo w ramach hospitalizacji, w celu zapewnienia tolerancji leczenia oraz stosowania się chorych do zaleceń.</p> <p>Leczenie przerywano jeśli chory nie wykazywał tolerancji lub nie osiągnął remisji w czasie pierwszych 4 tygodni.</p> <p>Leczenie skojarzone: chorzy włączeni do badania nie otrzymywali leczenia biologicznego. W czasie trwania badania chorzy mogli otrzymywać azatioprynę lub produkty lecznicze zawierające kwas 5-aminosalicylowy.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wynik w skali PCDAI; ⊗ wskaźnik HB; ⊗ ocena stanu zapalnego błony śluzowej (wynik w skali endoskopowej, wynik w skali histologicznej); ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, stężenie hemoglobiny, stężenie hematokrytu, liczba płytek krwi, stężenie fibryny); ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki przedstawione łącznie dla obu grup; ⊗ wyniki cząstkowe po 4 tygodniach leczenia; ⊗ wyniki dotyczące objętości stosowanego WŻD (wyniki uwzględniono jedynie w opisie charakterystyki badania). 			

*u chorych nawrotowych stosujących WŻD, nawrót choroby wystąpił pomimo stosowania ustabilizowanych dawek azatiopryny i/lub produktów zawierających kwas 5-aminosalicylowy

**podany w publikacji odsetek nie pozwala na jednoznaczne obliczenie liczby chorych (n)

Buchanan 2009 [68]

METODYKA

Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe

Przydział chorych do grup: do badania włączano wszystkich chorych z ośrodka prowadzącego badanie, spełniających kryteria włączenia między 2004 a 2007 r. Chorzy byli identyfikowani prospektywnie z bazy Access 2000 przez dietetyków zajmujących się gastroenterologią pediatryczną;

Skala NICE: 5/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania, brak informacji że chorych włączano kolejno do badania);

Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);

Klasyfikacja AOTMiT: IVC;

Sponsor: b/d (podano informację, iż autorzy publikacji otrzymali stypendia związane z podróżami oraz prowadzeniem konferencji od Nestle Nutrition oraz SHS/Nutricia International);

Liczba ośrodków: 1 (Glasgow, Szkocja);

Okres obserwacji:

czas trwania leczenia – mediana czasu trwania leczenia ogółem wynosiła 55,5 dni (IQR: 49,0; 58,0) – około 8 tygodni:

- ⊗ chorzy przyjmujący dietę doustnie – mediana czasu trwania leczenia wynosiła 56 dni (IQR: 52,0; 59,0);
- ⊗ chorzy przyjmujący dietę przez sondę lub gastrostomię – mediana czasu trwania leczenia wynosiła 55 dni (IQR: 49,0; 55,0);
- ⊗ 83 (75,5%) chorych przyjmowało badaną dietę przez co najmniej 7 tygodni.

follow-up – do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (ponieważ w okresie po zakończeniu terapii żywieniowej chorzy mogli stosować inny rodzaj terapii, wyniki dla tego okresu nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie w oparciu kryteria kliniczne, endoskopowe, radiologiczne oraz histologiczne)
- ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio za pomocą diety wyłączonej.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana(MOD)	
Liczba chorych	110	
Wiek w chwili rozpoznania, mediana (IQR)[lata]	11,60 (9,48; 13,01)	
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia, mediana (IQR)[lata]	12,12 (9,84; 13,49)	
Liczba mężczyzn, n (%)	65 (59,1)	
Klasyfikacja wiedeńska – lokalizacja zmian, n (%)	Jelito kręte	4 (3,6)
	Okrężnica	19 (17,3)
	Jelito kręte i okrężnica	29 (26,4)
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	49 (44,5)
	Brak danych*	9 (8,2)
Postać zapalna	Postać zapalna	80 (72,7)
	Postać penetrująca	18 (16,4)

Buchanan 2009 [68]		
Klasyfikacja wiedeńska – manifestacja choroby, n (%)	Postać zwięzająca	5 (4,5)
	Brak danych	7 (6,4)
Klasyfikacja pediatryczna – lokalizacja zmian, n (%)	Jama ustna	16 (14,5)
	Przełyk	4 (3,6)
	Żołądek	38 (34,5)
	Dwunastnica	13 (11,8)
	Jelito czcze	16 (14,5)
	Jelito kręte	19 (17,3)
	Końcowy odcinek jelita krętego	55 (50,0)
	Okreźnica	92 (83,6)
	Odbytnica	45 (40,9)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), mediana (IQR)		-1,04 (-1,38; -0,47)**
Wskaźnik wzrostu (Z-score), mediana (IQR)		-0,51 (-1,24; 0,02)**
Wskaźnik BMI (Z-score), mediana (IQR)		-0,98 (-1,40; -0,24)**
Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/l]		22,50 (8,25; 40,75)**
Poziom OB, mediana (IQR) [mm/h]		38,00 (26,00; 57,00)**
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Vavey, Szwajcaria) podawane doustnie przez około 8 tygodni.</p> <p>w przypadku braku możliwości podania diety doustnie, podawana była ona przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ sondę nosowo-żołądkową – u 50 (45,5%) chorych; ⊗ PEG – u 3 (2,7%) chorych. <p>U 5 (4,5%) chorych z potwierdzoną nietolerancją białka mleka krowiego stosowany był preparat Elemental 028® extra SHS (SHS international, Liverpool, Wielka Brytania).</p> <p>Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie do chorego, na podstawie średniego zapotrzebowania (EAR). Natomiast u chorych z niedowagą, energetyczność diety ustalano na wyższym poziomie niż EAR.</p> <p>Podaż energii z diety w czasie trwania badania względem EAR wynosiła mediana (rozstęp ćwiartkowy) 107 (105; 108) [%]. Podaż białka w diecie w czasie trwania badania względem EAR wynosiła mediana (rozstęp ćwiartkowy) 212 (204; 220) [%].</p> <p>Leczenie wspomagające: Podczas stosowania WŹD, wielu chorych stosowało leki zawierające mesalazynę (w publikacji nie podano dokładnego odsetka chorych). Żaden z chorych nie przyjmował natomiast azatiopryny, metotreksatu oraz infliksymabu. U 3 (2,7%) chorych podawano dożylnie leki steroidowe przed rozpoczęciem terapii żywieniowej.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB) – chorzy z remisją; ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost, BMI – wskaźnik Z-score) – chorzy z remisją. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe mierzone w czasie follow-up po 3 i 6 miesiącach (w tym czasie chorzy mogli otrzymywać inne terapie). 		

*chorzy, u których nie zlokalizowano zmian chorobowych na podstawie klasyfikacji wiedeńskiej

**dane demograficzne podane dla chorych, którzy uzyskali remisję w czasie leczenia żywieniowego (N=88)

Borrelli 2006 [67]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, jednośrodkowe

(W badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo preparatu polimerycznego Modulen® IBD względem terapii doustnymi kortykosteroidami (metyloprednizolon). Ze względu na kryterium komparatora niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych, którym podawano dietę polimeryczną)

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja generowana komputerowo metodą losowo permutowanych bloków o wielkości 4 lub 6, przez niezależnego statystyka (niemającego wglądu do dokumentacji medycznej chorych), ze stratyfikacją przeprowadzoną ze względu na lokalizację zmian chorobowych (izolowane zajęcie jelita cienkiego, zajęcie jelita krętego i okrężnicy, izolowane zajęcie okrężnicy);

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: w grupie badanej łącznie utracono 2 (10,5%) z 19 zrandomizowanych chorych z powodu niezdolności do przyjęcia zalecanej objętości diety doustnie oraz braku tolerancji żywienia z zastosowaniem zgłębnika żołądkowo-jelitowego;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ tak, wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w analizie;
- ⊗ nie, wyniki dla populacji PP – wszyscy chorzy, którzy ukończyli badanie – wyniki dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w analizie;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Włochy);

Okres obserwacji: 10 tygodni (okres leczenia);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek <18 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie ChLC w czasie 12 tygodni przed włączeniem do badania (rozpoznanie potwierdzone klinicznie, radiologicznie, endoskopowo i histologicznie);
- ⊗ choroba o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności (na podstawie wskaźnika aktywności choroby);
- ⊗ zdolność do doustnego przyjmowania żywienia oraz leków.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ przetokowa postać ChLC i/lub postać odbytnicza;
- ⊗ zwężająca postać ChLC;
- ⊗ występowanie chorób układowych w przeszłości;
- ⊗ nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby lub nerek, choroby płuc lub zakażenia układowe;
- ⊗ podejrzenie ciąży;
- ⊗ przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów w czasie 4 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ uprzednie stosowanie azatiopryny, 6-merkaptopuryny, cyklofosforyny lub innych leków immunosupresyjnych;
- ⊗ stosowanie sulfasalazyny lub mesalazyny w czasie poniżej 5 dni przed randomizacją (dozwolone było stosowanie tych leków, w przypadku przyjmowania stabilnych dawek przez dłuższy okres czasu niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, pod warunkiem przerwania ich stosowanie co najmniej 5 dni przed randomizacją);
- ⊗ obecność ropni, przetok, perforacji lub zwężeń w jamie brzusznej (potwierdzona za pomocą rentgenografii kontrastowej lub rezonansu magnetycznego przewodu pokarmowego).

Borrelli 2006 [67]			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (MOD)	
Liczba chorych		19	
Wiek w chwili kwalifikacji do badania, mediana (zakres)[lata]		11 (4; 16)	
Liczba mężczyzn, n (%)		8 (42,1)*	
Lokalizacja zmian, n (%)	Górne odcinki przewodu pokarmowego		4 (21,1)
	Dolne odcinki przewodu pokarmowego	Jelito cienkie	6 (31,6)
		Jelito kręte i okrężnica	11 (57,9)
		Okrężnica	2 (10,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		30,6 (12,2)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]		133,8 (19,1)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		16,4 (2,0)	
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [tyg.]		6 (2; 12)	
Wynik w skali PCDAI		Średnia (SD)	38,1 (10)
		Łagodna postać choroby (PCDAI 11-30), n (%)	5 (26,3)
		Umiarkowana/ciężka postać choroby (PCDAI ≥30), n (%)	12 (63,2)
Wynik w skali CDEIS, średnia (SD)		12,5 (3,5)	
Wynik w skali histologicznej, średnia (SD)		Jelito kręte	10,2 (1,6)
		Okrężnica	10,6 (2,1)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		10,7 (5,5)	
Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]		45,1 (16,2)	
Stężenie albumin, średnia (SD) [g/l]		29 (5,0)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)		Sulfasalazyna	14 (73,7)
		Mesalazyna	10 (52,6)
		Steroidy	6 (31,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: wyłącznie żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Vavey, Szwajcaria) podawane doustnie przez 10 tygodni. W czasie leczenia chorzy mogli pić jedynie czyste płyny.</p> <p>Kaloryczność diety dostosowywana była indywidualnie do chorego przez dietetyka, w celu zapewnienia 120-130% EAR. Objętość podawanej diety wynosiła od 1500 do 3000 ml/dobę.</p> <p>Chorzy byli hospitalizowani przez pierwszych kilka dni, podczas których stopniowo zwiększano ilość podawanej diety, aż do osiągnięcia zalecanej dziennej objętości. Po osiągnięciu stabilnego żywienia, chorzy zostawali wypisywani ze szpitala i mogli kontynuować badanie w warunkach domowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia problemów z przyjmowaniem pełnej objętości diety doustnie, żywienie prowadzono przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. U 4 (23,5%) z 17 chorych w celu zapewnienia odpowiedniej kaloryczności diety, wystąpiła konieczność wspomagania dziennego żywienia metodą nocnego, ciągłego wlewu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.</p> <p>Leczenie wspomagające: Podczas trwania badania, zabronione było stosowanie innych leków stosowanych jako terapia ChLC (w tym leków immunosupresyjnych, terapii biologicznej, antybiotyków, sulfasalazyny,</p>			

Borrelli 2006 [67]

mesalazyny lub innych kortykosteroidów tj. budezonidu). Dozwolone natomiast było stosowanie leków obniżających pH środowiska jelit (w tym: antagonistów receptora H₂ oraz inhibitorów pompy protonowej).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Punkty końcowe dla chorych stosujących preparat Modulen® IBD:

- ⊗ wynik dla populacji ITT i PP:
 - ⊗ remisja kliniczna;
 - ⊗ redukcja stanu zapalnego jelit;
 - ⊗ ocena endoskopowa (gojenie błony śluzowej jelit);
 - ⊗ ocena histologiczna (poprawa obrazu histologicznego);
- ⊗ wynik dla populacji PP:
 - ⊗ wynik w skali PCDAI;
 - ⊗ ocena endoskopowa (zanik zmian wrzodziejących, , wynik w skali CDEIS);
 - ⊗ ocena histologiczna (, wynik w skali histologicznej);
 - ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin);
 - ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost, BMI);
 - ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dla chorych z grupy leczonej kortykosteroidami;
- ⊗ wyniki cząstkowe po 2 i 4 tygodniach leczenia.

*w publikacji podano iż w badaniu uczestniczyło 8 mężczyzn oraz 12 kobiet, co daje łącznie 20 chorych

Gavin 2005 [71]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoramienne</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączano kolejno (w 2-letnim okresie czasu) chorych, którym podawano żywienie enteralne z użyciem preparatu Modulen® IBD. W dalszej części analizy danych, chorych przydzielono do trzech grup zależnie od lokalizacji zmian chorobowych (izolowane zajęcie jelita cienkiego, zajęcie jelita krętego i okrężnicy, izolowane zajęcie okrężnicy);</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak informacji o liczbie ośrodków, nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni (okres leczenia);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nowozdiagnozowani, uprzednio nieleczeni chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie w oparciu o kryteria kliniczno-patologiczne). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana(MOD)	
Liczba chorych	40	
Wiek w chwili kwalifikacji do badania, mediana (zakres)[lata]	Ogółem	13 (6; 16)
	Lokalizacja zmian w jelicie cienkim	12 (6; 16)
	Lokalizacja zmian w jelicie krętym i okrężnicy	13 (6; 16)
	Lokalizacja zmian w okrężnicy	13 (6; 15)
Liczba mężczyzn, n (%)		30 (75,0)
Lokalizacja zmian, n (%)	Jelito cienkie	15 (37,5)
	Jelito kręte i okrężnica	14 (35,0)
	Okrężnica	11 (27,5)
Wskaźnik BMI (Z-score), mediana (zakres)	Ogółem	-0,85 (-4,8; -2,3)
	Lokalizacja zmian w jelicie cienkim	-0,6 (-1,9; -0,5)
	Lokalizacja zmian w jelicie krętym i okrężnicy	-1,6 (-4,8; -0,4)
	Lokalizacja zmian w okrężnicy	-1,3 (-3,7; -2,3)
Ogółem		32,4 (<2,0; 277)

Gavin 2005 [71]		
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/l]	Lokalizacja zmian w jelicie cienkim	33,1 (<2,0; 184)
	Lokalizacja zmian w jelicie krętym i okrężnicy	22,8 (<2,0; 127)
	Lokalizacja zmian w okrężnicy	26,4 (2,8; 277)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (Modulen® IBD, Nestle, Wielka Brytania) podawane doustnie przez 8 tygodni. W celu poprawy smaku, dozwolone było dodanie syropu Crusha® (British Sugar plc, Peterborough, Wielka Brytania).</p> <p>Biorąc pod uwagę indywidualną tolerancję chorych dzieci na objętość spożywanego pokarmu, dozwolone było podawanie bardziej skoncentrowanej diety (wysycenie do 30%) – standardowe wysycenie diety wynosi 20% (równoważnik 1kcal/ml). Kaloryczność diety dostosowywano indywidualnie do chorego, na podstawie wskaźnika przyrostu masy ciała, odczuwania głodu przez chorego oraz jego tolerancji na dietę. Podstawowym parametrem wpływającym na określenie zapotrzebowania energetycznego był wiek chorego (zakres od 7,2 do 11,5 MJ/dobę). Podaż energii z diety względem EAR w trakcie 8 tygodni stosowania badanego preparatu była następująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u 7 (17,5%) chorych spożycie na poziomie równym EAR; ⊗ u 33 (82,5%) chorych spożycie wyższe niż średnie zapotrzebowanie – maksymalna podaż energii na poziomie 149% EAR. <p>Po 8 tygodniach żywienia wyłączonego, przez okres 3 tygodni, ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną, odstawiając jednocześnie WŹD.</p> <p>Podczas stosowania WŹD, u 2 (5,0%) chorych stwierdzono stosowanie leków steroidowych, niemniej jednak u jednego z nich były one stopniowo odstawiane.</p> <p>Podaż energii z dietą w czasie trwania badania względem średniego zapotrzebowania EAR wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ogółem mediana (zakres): 117,5 (102,5; 125) [%]; ⊗ lokalizacja zmian w jelicie cienkim mediana (zakres): 112 (100; 127) [%]; ⊗ lokalizacja zmian w jelicie krętym i okrężnicy mediana (zakres):121 (100; 149) [%]; ⊗ lokalizacja zmian w okrężnicy mediana (zakres):109 (100; 135) [%]. 		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja biochemiczna; ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP); ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała). <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe mierzone w trakcie trwania leczenia (po 2 tygodniach); ⊗ średnia szacunkowa podaż energii z dietą (uwzględniona jedynie w opisie charakterystyki badania). 		

Fell 2000 [70]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, kohortowe, eksperymentalne, jednoramienne, dwuośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie;</p> <p>Zaślepienie:nie, jednakże w publikacji podano informację iż ocena biopłatów błony śluzowej została dokonana przez niezależnego, zaślepionego badacza;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 2 (6,9%) z 29 chorych. Chorzy ci stosowali długoterminową terapię podtrzymującą z zastosowaniem prednizolonu i przerwali udział w badaniu w czasie pierwszych 4 tygodni leczenia;</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT:niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMIT;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas trwania leczenia – 8 tygodni; ⊗ <u>follow-up</u> – 10 miesięcy po zakończeniu leczenia (ponieważ w okresie po zakończeniu terapii żywieniowej chorzy mogli stosować inny rodzaj terapii, wyniki dla tego okresu nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie); <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na aktywną postać ChLC (nowozdiagnozowani i wcześniej nieleczeni lub chorzy u których wystąpił nawrót choroby)^. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosowanie uprzednio prednizolonu w dawce $>0,5$ mg/kg masy ciała lub innych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny, cyklosporyny); ⊗ obecność zwężeń w jelitach potwierdzonego w badaniu radiologicznym; ⊗ modyfikacja leczenia w czasie trwania w czasie ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem badania. 		
Dane demograficzne*		
Parametr	Grupa badana (MOD)	
Liczba chorych	29	
Wiek, mediana (zakres)[lata]	13,6 (8,1; 17,1)**	
Liczba mężczyzn, n (%)	21 (72,4)	
Liczba nowozdiagnozowanych chorych, n (%)	17 (58,6)	
Liczba chorych, u których wystąpił nawrót, n (%)	12 (41,4)	
Lokalizacja zmian, n (%)	Jelito cienkie	7 (24,1)
	Jelito cienkie i jelito grube	17 (58,6)
	Jelito grube***	5 (17,2)***
Wynik w skali PCDAI	Mediana (zakres)	30 (12,5; 72, 5)
	11-30, n (%)	17 (58,6)

Fell 2000 [70]		
	>30, n (%)	12 (41,4)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia (SD)		-1,49 (b/d)
Wskaźnik BMI (Z-score), średnia (SD)		-1,48 (b/d)
Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/l]		19 (1; 93)
Stężenie TNF-α, średnia (SD) [pg/l]		15,3 (8,48)
Uprzednio stosowane leczenie, n (%)	Brak	17 (58,6)
	Prednizolon (dawka 20 mg/ dobę lub 15 mg/dobę co drugi dzień)	3 (10,3)
	Mesalazyna (dawka 400 mg 3 razy na dobę)	4 (13,8)
	Żywienie dojelitowe	4 (13,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączne żywienie dojelitowe (CT2311, Nestle, Szwajcaria). Objętość stosowanego żywienia dojelitowego była określona przez dietetyka dziecięcego na podstawie zapotrzebowania energetycznego chorego. Dietę CT2311 u większości chorych podawano doustnie. Dziennie chorzy otrzymywali od 1950-3000 ml płynnej diety (mediana wynosiła 2500 ml). Jedynie u 1 (3,4%) chorego konieczne było zastosowanie zgłębnika żołądkowo-jelitowego przez okres 2 tygodni.</p> <p>Po zakończeniu okresu leczenia u chorych ponownie powoli wprowadzano dietę naturalną (nowy rodzaj pokarmu co 2 dni), odstawiając jednocześnie żywienie dojelitowe.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ wynik w skali PCDAI; ⊗ ocena stanu zapalnego błony śluzowej (wynik w skali endoskopowej, wynik w skali histologicznej); ⊗ parametry oceny stanu zapalnego błony śluzowej; ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, stężenie TNF-α); ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała i BMI – zmiana parametru i wskaźnik Z-score); ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 10 miesięcy – po wprowadzeniu zwykłej diety; ⊗ wyniki dotyczące zawartości cytokin mRNA w błonie śluzowej. 		

^u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu rozpoznanie ChLC postawiono na podstawie wyniku badania histologicznego po wykonaniu biopsji błony śluzowej jelit; jedynie u 1 (3,4%) chorego na podstawie wyniku badania radiologicznego zdiagnozowano umiejscowienie choroby w końcowym odcinku jelita cienkiego

* nie uwzględniono danych demograficznych dotyczących cytokin mRNA w błonie śluzowej

**23 (79,3%) chorych było w wieku poprzedzającym okres dojrzewania lub we wczesnej fazie okresu dojrzewania (wynik w skali Tannera 1-3)

*** na podstawie wyniku kolonoskopii z zastosowaniem znakowania barem

10.6.3. Osmolite®

Lambert 2012 [74]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, jednośrodkowe (W badaniu analizowano skuteczność diety polimerycznej względem kortykosteroidów. Ze względu na kryterium komparatora w ramach niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych stosujących dietę polimeryczną (Osmolite®)).</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączano chorych leczonych w Szpitalu Dziecięcym w Sydney, spełniających kryteria włączenia z 5-letniego okresu czasu przed 1 maja 2006 roku;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby:*** Porównywalność:* Punkt końcowy:***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Sydney, Australia);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas trwania leczenia – 6-8 tygodni*; ⊗ follow-up – 24 miesiące (ponieważ w okresie po zakończeniu terapii żywieniowej chorzy mogli stosować inny rodzaj terapii, wyniki dla tego okresu nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie); <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na ChLC (rozpoznanie w oparciu kryteria endoskopowe, histologiczne oraz radiologiczne); ⊗ stosowanie WŻD w celu indukcji remisji choroby w momencie rozpoznania; ⊗ chorzy z dostępnością danych z co najmniej 12 miesięcznego okresu obserwacji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ równoczesne stosowanie leków steroidowych i WŻD lub stosowanie leków indukujących remisję, tj. antybiotyki lub 5-aminosalicylany. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana(OSM)	
Liczba chorych	31	
Wiek w chwili rozpoznania, średnia (SD)[lata]	9,9 (4)	
Liczba mężczyzn, n (%)	22 (71,0)	
Wynik w skali PCDAI, średnia (SD)	32,3 (14,6)	
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia	-0,23	
Wskaźnik wzrostu (Z-score), średnia	-0,42	
Wskaźnik BMI (Z-score), średnia	-0,51	
Klasyfikacja montrealaska – lokalizacja zmian, n (%)	Jelito kręte	4 (12,9)
	Okrężnica	10 (32,3)
	Jelito kręte i okrężnica	17 (54,8)
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	29 (93,5)

Lambert 2012 [74]

INTERWENCJA

Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (dieta polimeryczna Osmolite® Abbott, Australia) podawane przez 6-8 tygodni w celu indukcji remisji.

Po 6-8 tygodni żywienia wyłączonego, ponownie, stopniowo wprowadzano dietę naturalną. Zachęcano chorych do kontynuowania stosowania formuły dojelitowej w ramach dożywiania w ilości 500-1000 ml/dobę.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ remisja kliniczna;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe mierzone w trakcie trwania leczenia (po 4 tygodniach) oraz w okresie follow-up (po 6, 12 i 24 miesiącach);
- ⊗ punkty końcowe chorych stosujących kortykosteroidy oraz dla wszystkich chorych ogółem (bez podziału na interwencję).

*28 (90,3%) chorych ukończyło pełny kurs leczenia żywieniowego. 2 (6,5%) chorych było niezdolnych do kontynuowania diety odpowiednio po 5 i po 6 tygodniach, natomiast u trzeciego chorego stwierdzono wytworzenie się przetoki jelitowo-pęcherzowej

Whitten 2010[78]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, z grupą kontrolną (W badaniu uczestniczyli chorzy na ChLC oraz osoby stanowiące grupę kontrolną – bez rozpoznania nieswoistego zapalenia jelit ale z objawami ze strony żołądka i jelit. Ze względu na kryterium populacji w ramach niniejszej analizy postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych na ChLC).</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych na ChLC, zdiagnozowanych w Szpitalu Dziecięcym w Sydney;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych;</p> <p>Skala Jadad: 1/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT;</p> <p>Sponsor: Fundacja Szpitala Dziecięcego, Abbott Australasia (Australia);</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Australia);</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni (okres leczenia);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek 1-18 r.ż.; ⊗ pierwsze rozpoznanie ChLC w oparciu o kryteria oceny radiologicznej, histologicznej i endoskopowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie ChLC lub wrzodziejącego zapalenia jelit w wywiadzie; ⊗ zapalenie okrężnicy o ciężkim nasileniu, wymagające zastosowania intensywnego leczenia lub wykonania zabiegu chirurgicznego w wywiadzie; ⊗ stosowanie antybiotyków lub leków p/zapalnych w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (OSM)	
Liczba chorych	23	
Wiek, średnia (SD)[lata]	10,72 (3,77)	
Liczba mężczyzn, n (%)	17 (73,9)	
Czas od wystąpienia objawów do rozpoznania choroby, średnia (SD) [tyg.]	47 (43)	
Wynik w skali PCDAI	Średnia (SD)	28,1 (13,2)
	Łagodna postać choroby (PCDAI<29), n (%)	13 (56,5)
	Umiarkowana-ciężka postać choroby (PCDAI≥30), n (%)	10 (43,5)
Lokalizacja zmian, n (%)	L1 (jelito kręte)	1 (4,3)
	L2 (okrężnica)	7 (30,4)
	L3 (jelito kręte i okrężnica)	14 (60,9)
	L4 (izolowana choroba górnego odcinka przewodu pokarmowego)	1 (4,3)
	L4 (choroba górnego odcinka przewodu pokarmowego)*	23 (100,0)

Whitten 2010[78]		
	Okolice odbytu	9 (39,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		35,04 (13,92)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia (SD)		-0,672 (1,275)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		1,395 (0,240)
Wskaźnik wzrostu (Z-score), średnia (SD)		-0,485 (1,054)
Wskaźnik BMI (Z-score), średnia (SD)*		-0,687 (1,334)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		25,9 (55,8)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]		28,5 (20,7)
Stężenie albumin, średnia (SD) [g/l]		31,0 (7,3)
Liczba płytek krwi, średnia (SD) [$\times 10^9$]**		443 (116)
Stężenie C-terminalnego telepeptydu (ang. <i>C-terminal telopeptide</i>), średnia (SD) [ng/ml]		2,967 (0,881)
Stężenie kostnej fosfatazy alkalicznej, średnia (SD) [$\mu\text{g/l}$]		51,24 (31,31)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączne żywienie dojelitowe (dieta polimeryczna Osmolite®, Abbott, Australia) podawane przez 8 tygodni w celu indukcji remisji. Kaloryczność diety polimerycznej wynosiła 1 kcal/ml. Chorzy mogli dodatkowo pić wodę oraz żuć bezcukrowe gumy w czasie trwania leczenia. Objętość stosowanej przez chorego diety była obliczana na podstawie oszacowanego zapotrzebowania energetycznego i należnego wskaźnika masy ciała dla danego wzrostu. Objętość WŻD była modyfikowana w czasie trwania leczenia zależnie od przyrostu masy ciała chorego.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ remisja kliniczna; ⊗ wynik w skali PCDAI; ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB, stężenie albumin, liczba płytek krwi); ⊗ parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost – zmiana wyniku oraz wskaźnik masy ciała, wzrostu i wskaźnik BMI - Z-score). <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla punktów końcowych, które nie stanowiły przedmiotu analizy w badaniach oceniających Modulen® IBD; ⊗ wyniki dla grupy kontrolnej. 		

* wynik ogółem

** wynik dla N=22 chorych

10.6.4. Peptisorb®

Wędrychowicz 2011 [77]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, z grupą kontrolną (W badaniu uczestniczyli chorzy na ChLC, wrzodziejące zapalenie jelit oraz zdrowe osoby stanowiące grupę kontrolną. Ze względu na kryterium populacji w ramach niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla chorych na ChLC).</p> <p>Przydział chorych do grup: w badaniu uczestniczyli chorzy na nieswoiste zapalenie jelit. Chorych przydzielono do grup zależnie od rozpoznania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych;</p> <p>Skala Jadad: 1/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT;</p> <p>Sponsor: Uniwersytet Jagielloński (Kraków, Polska) – grant naukowy;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 6 tygodni (okres leczenia);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ uprzednio nieleczeni chorzy na aktywną postać ChLC (rozpoznanie na podstawie kryteriów Porto). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (PEP)	
Liczba chorych	24	
Wiek w chwili kwalifikacji do badania, średnia (zakres)[lata]	13,8 (6,2; 17,4)	
Wiek, w którym wystąpiły objawy choroby, średnia (zakres)[lata]	12,8 (5,8; 17,0)	
Liczba mężczyzn, n (%)	13 (54,2)	
Czas od wystąpienia objawów do rozpoznania choroby, średnia (zakres) [tyg.]	16 (2; 24)	
Lokalizacja zmian w momencie rozpoznania, n (%)	Jelito kręte	5 (20,8)
	Jelito kręte i okrężnica	8 (33,3)
	Okrężnica	11 (45,8)
Wynik w skali PCDAI, średnia (SD)		32 (15)
Stopień nasilenia aktywności choroby*, n (%)	Łagodny	5 (20,8)
	Umiarkowany	17 (70,8)
	Ciężki	2 (8,3)
Manifestacja choroby, n (%)	Postać zapalna	19 (79,2)
	Postać przetokowa	3 (12,5)
	Postać zwężająca	2 (8,3)

Wędrychowicz 2011 [77]		
Ocena serologiczna, n (%)	Przeciwciała przeciwko drożdżom <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12 (50,0)
	Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów	2 (8,3)
Objawy pozajelitowe, n (%)		0 (0,0)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)		3 (12,5)**
Wskaźnik Cole'a, średnia (SD) [%]		81,1 (7,2)
Wskaźnik masy ciała (Z-score), średnia (SD)		-1,74 (1,40)
Wskaźnik BMI (Z-score), średnia (SD)		-1,31 (1,10)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]		40,0 (15,5)
Poziom OB, średnia (SD) [mm/h]		60 (25)
Stężenie albumin, średnia (SD) [g/l]		38 (5,5)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]		12,5 (1,8)
Stężenie TGF-beta 1, mediana (zakres) [ng/ml]***		27,1 (23,8; 29,6)
Stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, mediana (zakres) [pg/ml]***		589,9 (443,7; 681,3)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: wyłączone żywienie dojelitowe (dieta półelementarna bez zawartości błonnika Peptisorb®, Nutricia, Holandia) podawano przez całą dobę, za pośrednictwem zgłębnika żołądkowo-jelitowego przez okres 6 tygodni. Podawana dieta pokrywała 120-150% dziennego zapotrzebowania na białko i energię.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy dodatkowo otrzymywali kwas 5-aminosalicylowy podawany doustnie w dawce 50 mg/kg m.c. Ponadto, przez pierwsze 2-3 tygodnie chorzy otrzymywali doustnie metronidazol w dawce 15 mg/kg m.c. U żadnego z chorych w czasie stosowania WŹD nie podawano terapii z zastosowaniem TNF-α oraz steroidów podawanych systemowo lub miejscowo.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik w skali PCDAI; ⊗ parametry biochemiczne (stężenie CRP, poziom OB stężenia albumin, stężenie hemoglobiny); ⊗ parametry antropometryczne (wskaźnik masy ciała i wskaźnik BMI - Z-score). <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla punktów końcowych, które nie stanowiły przedmiotu analizy w badaniach oceniających Modulen® IBD; ⊗ wyniki dla chorych na wrzodziejące zapalenie jelit oraz wyniki dla podgrupy osób zdrowych; ⊗ wyniki cząstkowe po 2 i 4 tygodniach leczenia. 		

*ocena na podstawie wyniku w skali PCDAI

**w tym u 2 chorych wykonano apendektomię (chirurgiczne wycięcie wyrostka robaczkowego) oraz u 1 chorego wykonano zabieg chirurgiczny z uwagi na obecność ropni odbytu

***na podstawie danych odczytanych z wykresu

10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 55.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Alhagamhmad 2012</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Artym 2013</i> [80]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Beattie 1998a</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Bremner 2002</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Bremner 2007</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Cezard 1996</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Day 2006a</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Day 2008</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów do żywienia.
<i>Day 2013</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Day 2015</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Dziechciarz 2007</i> [89]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów do żywienia.
<i>Escher 2003</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Forbes 2002</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Gasparetto 2014</i> [92]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów do żywienia.
<i>Gurram 2012</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Heuschkel 1999</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Heuschkel 2000</i> [95]	Niewłaściwa interwencja	W badaniach włączonych do przeglądu nie oceniano preparatu Modulen® IBD.
<i>Heuschkel 2009</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Jeejeebhoy 1999</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Kansal 2013</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Lahad 2015</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Lev-Tzion 2012</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Markowitz 2008</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Massironi 2013</i> [102]	Niewłaściwa interwencja	W badaniach włączonych do przeglądu nie oceniano preparatu Modulen® IBD.
<i>Michener 1990</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Nahidi 2014</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Newby 2005</i> [105]	Niewłaściwa interwencja	W badaniach włączonych do przeglądu nie oceniano preparatu Modulen® IBD.
<i>Otley 2010</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Rufo 2006</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Schneider 2006</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Serban 2012</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Shah 2015</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Shamir 2007</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Sutton 1992</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł pogładowy.
<i>Triantafyllidis 2015</i> [113]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu oceniano jedynie badania przeprowadzone u dorosłych chorych.
<i>Wiskin 2007</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Yamamoto 2013</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Zachos 2007</i> [116]	Niewłaściwa interwencja	W badaniach włączonych do przeglądu nie oceniano preparatu Modulen® IBD.

Tabela 56.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Ili III etap

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz –II etap	Powód wykluczenia i komentarz –III etap
<i>Abad-Lacruz</i> 1990 [117]	Niewłaściwa populacja: W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy.	
<i>Afzal</i> 2004 [119]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat ACD0004 podobny do preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się rejestrze GIS-u (preparat ACD004).
<i>Afzal</i> 2005 [118]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano Modulen® IBD oraz podobny preparat ze zmodyfikowaną zawartością tłuszczu. Nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów.	
<i>Akobeng</i> 2000 [121]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 9 chorych w grupach (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie).
<i>Akobeng</i> 2002 [120]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 7/8 osób w grupach (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie).
<i>Akobeng</i> 2007 [122]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 7/8 osób w grupach (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie).
<i>Azcue</i> 1997 [123]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się rejestrze GIS-u (Vital®).
<i>Bannerjee</i> 2004 [124]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat AL110.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się rejestrze GIS-u (AL110).
<i>Beattie</i> 1994 [126]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 7 chorych w grupie (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie) – badanie jednoramienne.	
<i>Beattie</i> 1998b [125]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat AL110.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się rejestrze GIS-u (AL110).
<i>Berni Canani</i> 2006 [66]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 12 chorych w poszczególnych grupach (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie).
<i>Borrelli</i> 2006 [67]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.
<i>Buchanan</i> 2009 [68]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania większość chorych otrzymywało preparat Modulen® IBD.
<i>Buderus</i> 2015 [127]	Niewłaściwa metodyka: Celem badania było przedstawienie charakterystyki chorych na ChLC (nie analizowano skuteczność/bezpieczeństwa poszczególnych terapii).	
<i>Cameron</i> 2013 [69]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz –II etap	Powód wykluczenia i komentarz –III etap
<i>Cohen 2014</i> [128]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 9 chorych (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.	
<i>Day 2006b</i> [130]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano wiele preparatów do żywienia. Nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów.	
<i>Day 2009</i> [129]	Niewłaściwa metodyka: Badanie ankietowe mające na celu scharakteryzowanie leczenia żywieniowego stosowanego przez klinicystów w Australii.	
<i>de Bie 2013</i> [131]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano wiele preparatów do żywienia. Nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów.	
<i>Duncan 2014</i> [132]	Niewłaściwa populacja: W badaniu oceniano skuteczność żywienia w leczeniu podtrzymującym remisję.	
<i>Faiman 2014</i> [133]	Niewłaściwa metodyka: Celem badania była ocena częstości występowania nawrotu choroby po włączeniu diety naturalnej u chorych, którzy uzyskali remisję w trakcie leczenia żywieniowego.	
<i>Fell 2000</i> [70]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.
<i>Frivolt 2014</i> [134]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu więcej niż 10% chorych otrzymywało inną dietę niż preparat Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania większość chorych otrzymywało preparat Modulen® IBD.
<i>Gailhoustet 2002</i> [135]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu nie wskazano jakie leczenie żywieniowe zastosowano u chorych.	
<i>Gassull 2002</i> [136]	Niewłaściwa populacja: W badaniu uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy.	
<i>Gavin 2005</i> [71]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.
<i>Gerasimidis 2011</i> [138]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 15 chorych (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.	
<i>Gerasimidis 2012</i> [73]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.
<i>Gerasimidis 2013</i> [72]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.
<i>Gerasimidis 2014</i> [137]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 15 chorych (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.	
<i>Gotze 1993</i> [139]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: W badaniu preparat Survimed Fresenius® otrzymywało 12 chorych (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.
<i>Grafors 2011</i> [140]	Niewłaściwa metodyka: Badanie ankietowe mające na celu scharakteryzowanie leczenia żywieniowego stosowanego przez klinicystów w Australii.	
<i>Grogan 2012</i> [141]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparaty do żywienia enteralnego nie znajdujące się rejestrze GIS-u (Esmogen® i Alicalm®).
<i>Grover 2014</i> [142]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali różne preparaty do żywienia dojelitowego – wyniki przedstawiono łącznie.	
<i>Gupta 2013</i> [143]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali różne preparaty do żywienia dojelitowego – wyniki przedstawiono łącznie.	

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz –II etap	Powód wykluczenia i komentarz –III etap
<i>Hannon 2007</i> [144]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 6 chorych w grupie (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie) – badanie jednoramienne.	
<i>Hill 2010</i> [145]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 7 chorych w grupie (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie) – badanie jednoramienne.	
<i>Hojsak 2014</i> [146]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu nie wskazano jaki preparat do leczenia żywieniowego zastosowano u chorych.	
<i>Johnson 2006</i> [147]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się rejestrze GIS-u (Elemental 028 Extra®).
<i>Kaakoush 2015</i> [148]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 5 chorych w grupie (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie) – badanie jednoramienne.	
<i>Khoshoo 1996</i> [149]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 6 chorych w grupie (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie).
<i>Kierkus 2013</i> [150]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się rejestrze GIS-u (Nutricia®).
<i>Knight 2005</i> [151]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: W badaniu brało udział jedynie 4 chorych w grupie WŹD otrzymujących preparat Ensure Plus® (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych). Ponadto, w badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się w rejestrze GIS-u (Elemental 028 Extra®).
<i>Lambert 2012</i> [74]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Badanie włączone do analizy
<i>Leach 2008</i> [152]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 6 chorych w grupie (do analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych w grupie) – badanie jednoramienne.	
<i>Lee 2015</i> [153]	Niewłaściwa interwencja: W ramach 22 chorych otrzymujących WŹD, podawano Modulen® IBD u 50% chorych, preparat Osmolite® u 40,9% chorych oraz preparaty Neocate Junior® i Nutren® u pojedynczych chorych – wyniki przedstawiono łącznie.	
<i>Levine 2014</i> [154]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparaty do żywienia enteralnego (brak danych szczegółowych jakie preparaty podano chorym).	
<i>Lionetti 2005</i> [155]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 9 chorych (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.	
<i>Ludvigsson 2004</i> [156]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparaty do żywienia enteralnego nie znajdujące się rejestrze GIS-u (Elemental 028 Extra®/Nutrisn Standard®).
<i>Luo 2015</i> [157]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: Chorym w grupie WŹD podawali preparaty Nutren Junior® lub Ensure®. Nie podano odsetka chorych stosujących preparat Ensure® oraz odrębnych wyników dla tej grupy chorych.

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz –II etap	Powód wykluczenia i komentarz –III etap
<i>Morin 1982</i> [158]	Badanie opublikowane przed rokiem 1990 (nie włączone do analizy na poziomie pełnych tekstów)	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego nie znajdujący się w rejestrze GIS-u (Vivonex Standard®).
<i>Nahidi 2011</i> [159]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: brak PK zbieżnych z włączonymi do analizy badaniami dla preparatu Modulen® IBD.
<i>Navarro 1982</i> [160]	Badanie opublikowane przed rokiem 1990 (nie włączone do analizy na poziomie pełnych tekstów)	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano przedłużone stosowanie żywienia enteralnego (do kilku miesięcy).
<i>Navas-Lopez 2015</i> [75]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.
<i>Nielsen 2008</i> [161]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano wiele preparatów do żywienia. Nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów.	
<i>Pfefferkorn 2009</i> [162]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu nie wskazano jaki preparat do leczenia żywieniowego zastosowano u chorych.	
<i>Phylactos 2001</i> [163]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 14 chorych (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.	
<i>Rodrigues 2007</i> [164]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano wiele preparatów do żywienia. Nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów.	
<i>Rubio 2011</i> [76]	Badanie włączone do analizy	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali preparat Modulen® IBD.
<i>Ruuska 1994</i> [165]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 10 chorych stosujących preparat Nutrison Standard® w grupie WZD (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych).
<i>Sadoun 1991</i> [166]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu nie wskazano jaki preparat do leczenia żywieniowego zastosowano u chorych.	
<i>Schatorje 2010</i> [167]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano dwa preparaty do żywienia. Nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów.	
<i>Soo 2013</i> [168]	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano dwa preparaty do żywienia. Nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych preparatów.	
<i>Suskind 2014</i> [169]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 7 chorych (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.	
<i>Tjellstrom 2012</i> [170]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Niewłaściwa interwencja: W badaniu oceniano preparat do żywienia enteralnego Nutrison Standard®, który u 17 (94,4%) chorych podawano w formie doustnej. Tylko u 1 chorego zastosowano sondę nosowo-żołądkową.
<i>van Rheenen 2012</i> [171]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania nie analizowano leczenia żywieniowego w leczeniu indukcji remisji dzieci z ChLC.	
<i>Wedrychowicz 2010</i> [172]	Niewłaściwa populacja: W badaniu nie wskazano, że uczestniczyli w nim chorzy z aktywną chorobą.	
<i>Wedrychowicz 2011</i> [77]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Badanie włączone do analizy

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz –II etap	Powód wykluczenia i komentarz –III etap
<i>Werkstetter 2013</i> [173]	Niewłaściwa metodyka: W badaniu analizowano wyniki dla 15 chorych (bo analizy włączano badania prowadzone na >15 chorych) – badanie jednoramienne.	
<i>Whitten 2010</i> [78]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy nie otrzymywali preparatu Modulen® IBD.	Badanie włączone do analizy
<i>Whitten 2012</i> [174]	Niewłaściwa metodyka: Badanie ankietowe mające na celu charakterystykę sposobu zastosowania leczenia żywieniowego w ChLC.	
<i>Wilschanski 1996</i> [175]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania nie analizowano leczenia żywieniowego w leczeniu indukcji remisji dzieci z ChLC.	
<i>Wong 2010</i> [176]	Niewłaściwa metodyka: Opis 3 przypadków.	
<i>Zubin 2015</i> [177]	Niewłaściwa interwencja: W ramach badania chorzy otrzymywali różne preparaty do żywienia dojelitowego – wyniki przedstawiono łącznie – publikacja do badania <i>Grover 2014</i> .	

Tabela 57.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Cosnes 2010</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy opisujący wpływ zwyczajów żywieniowych, palenia tytoniu oraz wysiłku fizycznego na chorobę Crohna.
<i>Coyle 1989</i> [179]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, którym podawano dietę Enteral 250®, następnie wprowadzano dietę normalną.
<i>Iwamoto 2014</i> [180]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, którym podawano diety przemysłowe.
<i>Koga 1984</i> [181]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, którym podawano dietę przemysłową.
<i>Munkholm 1989</i> [182]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy.
<i>Ong 2012</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania diet ubogoreszkowych w stanach chorobowych związanych z funkcjonowaniem żołądka i jelit.
<i>Sakurai 2002</i> [184]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy, którym podawano diety przemysłowe.

10.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 58.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 59.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 60.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 61.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *

b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *

c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)

d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

a) z tej samej co narażona kohorta *

b) z innego środowiska (z innej populacji)

c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *

b) ustrukturyzowany wywiad *

c) raportowane przez chorego w formie pisemnej

d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

a) tak *

b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *

b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

a) niezależna ocena z zaślepieniem *

b) odwołanie do dokumentacji *

c) raportowane przez chorego

<p>d) nie określono</p> <p>2) <u>Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?</u></p> <p>a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *</p> <p>b) nie</p> <p>3) <u>Poprawność obserwacji kohort</u></p> <p>a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *</p> <p>b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *</p> <p>c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych</p> <p>d) nie określono</p>
--

Tabela 62.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 63.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11. Spis tabel

Tabela 1. Skala PCDAI.....	30
Tabela 2. Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna	32
Tabela 3. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB	32
Tabela 4. Stan odżywienia dzieci na podstawie współczynnika Cole'awg klasyfikacji McLarena.....	33
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących indukcji remisji w ChLC u dzieci	40
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	47
Tabela 7. Tabela wartości odżywczych preparatu Modulen® IBD	49
Tabela 8 Dawkowanie oraz wartość energetyczna preparatu Modulen® IBD	52
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	61
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	65
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III	71
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap IV	76
Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	80
Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do analizy	84
Tabela 15. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Berni Canani 2006, Navas-Lopez 2015, Cameron 2013, Gerasimidis 2013, Gerasimidis 2012, Rubio 2011, Buchanan 2009, Borrelli 2006, Gavin 2005, Fell 2000, Lambert 2012, Wędrychowicz 2011</i> oraz <i>Whitten 2010</i>	93

Tabela 16. Wynik w skali PCDAI	105
Tabela 17. Zmiana wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowych	105
Tabela 18. Ocena stanu zapalnego błony śluzowej jelit.....	106
Tabela 19. Zmiana wyniku w skali endoskopowej i skali histologicznej względem wartości początkowych	107
Tabela 20. Stężenie parametrów biochemicznych.....	107
Tabela 21. Zmiana stężeń parametrów biochemicznych względem wartości początkowych	108
Tabela 22. Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	109
Tabela 23. Częstość uzyskania remisji.....	112
Tabela 24. Częstość uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	114
Tabela 25. Zmiana wyniku w skali PCDAI względem wartości początkowych	116
Tabela 26. Zmiana wskaźnika HB względem wartości początkowych	117
Tabela 27. Częstość występowania zmian stanu zapalnego błony śluzowej	119
Tabela 28. Zmiana parametrów oceny stanu zapalnego błony śluzowej względem wartości początkowych	120
Tabela 29. Zmiana stężenia kalprotektyny w stolcu względem wartości początkowych	122
Tabela 30. Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych	123
Tabela 31. Zmiana stężenia czynnika TNF-alfa względem wartości początkowych	124
Tabela 32. Zmiana poziomu OB względem wartości początkowych	125
Tabela 33. Zmiana stężenia albumin względem wartości początkowych	126
Tabela 34. Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych	128

Tabela 35. Zmiana zawartości wskaźników laboratoryjnych związanych z erytrocytami względem wartości początkowych	129
Tabela 36. Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowych	130
Tabela 37. Zmiana liczby leukocytów względem wartości początkowych	130
Tabela 38. Zmiana stężenia fibryny względem wartości początkowych	131
Tabela 39. Częstość występowania suboptymalnych wartości wskaźników laboratoryjnych względem wartości referencyjnych.....	132
Tabela 40. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych	134
Tabela 41. Zmiana wskaźnika masy ciała (Z-score) względem wartości początkowych	137
Tabela 42. Zmiana wzrostu względem wartości początkowych	139
Tabela 43. Zmiana wskaźnika wzrostu (Z-score) względem wartości początkowych.....	140
Tabela 44. Zmiana BMI względem wartości początkowych	141
Tabela 45. Zmiana wskaźnika BMI (Z-score) względem wartości początkowych.....	142
Tabela 46. Zmiana wskaźników zawartości tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej (Z-score) względem wartości początkowych	144
Tabela 47. Stopień zgodności postępowania z zaleceniami lekarskimi.....	144
Tabela 48. Częstość występowania działań niepożądanych.....	145
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	147
Tabela 50. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla preparatu Modulen® IBD w populacji docelowej	178
Tabela 51. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	179

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I, II i III etap	181
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap.....	182
Tabela 54. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	183
Tabela 55. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	213
Tabela 56. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II i III etap	215
Tabela 57. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap	219
Tabela 58. Kryteria Cook.....	220
Tabela 59. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	220
Tabela 60. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	220
Tabela 61. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	221
Tabela 62. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	222
Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	223

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	63
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	69
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	74
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap IV	78

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
 2. Bartnik W. i in., *Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*; Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2(5): 215-229
 3. Baumgart D, C., Sandborn W. J., *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*, Lancet 2007, 369: 1641-1657
 4. Bousvaros A., Turner D., Vitito L i in., *A case-based monograph focusing on pediatric IBD: Monitoring disease activity in pediatric IBD patients*; 2009; http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/cme/podcasts/MonitoringDiseaseActivity_PediatricIBDPatients.pdf (data dostępu: 06.05.2015r.)
 5. Chandra M. Kunar, *Podstawowe procedury diagnostyczno-lecznicze. Praktyczny przewodnik, Rozdział 26: Zakładanie sondy nosowo-żołądkowej*; PZWL - Wydawnictwo Lekarskie 2007, Warszawa, 177-181
 6. Cohen R., *The quality of life in patients with Crohn's disease*, Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1603–1609
 7. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
 8. Dinsdale H., Ridler C., Ells L., *A simple guide to classifying body mass index in children*, Oxford: National Obesity Observatory 2011, http://www.noo.org.uk/uploads/doc/vid_11601_A_simple_guide_to_classifying_BMI_in_children.pdf (data dostępu: 27.05.2015 r.)
 9. Economou M., Zambeli E., Michopoulos S., *Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences*, Annals of Gastroenterology 2009, 22(3): 158-167
 10. Eder P., Stawczyk-Eder K., Krela-Kaźmierczak I., Linke K., *Przydatność oznaczania kalprotektyny w stolcu w chorobie Leśniowskiego i Crohna*, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2008, 118 (11): 622-626
 11. Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., *Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne*, Przegląd Lekarski 2010, 67(1)
-

-
12. Ghazi I. J., *Crohn Disease*, Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview> (data dostępu: 06.05.2015r.)
 13. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 14. Hanauer S. B., *Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities*, Inflammatory Bowel Diseases 2006, 12(1)
 15. Harvey R. F., Bradshaw J. M., *A simple index of Crohn's-disease activity*, Lancet 1980, 1(8167): 514
 16. Hebzda A., Szczebłowska D., Serwin D. i in., *Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie*, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 2011, 7(2): 98-103
 17. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org(data dostępu 28.05.2015 r.)
 18. Hill R., Lewindom P., Muir R. I in., *Quality of life in children with crohn disease*, JPGN 2010, 51: 35-40
 19. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
 20. Jankowski M., Zegarski W., *Choroba Leśniowskiego-Crohna a rak jelita grubego*, *Współczesna Onkologia* 2006, 10(4): 160-163
 21. Kakkar A., Wasam S., Farraye F., *Targeting mucosal healing in Crohn's disease*; *Gastroenterology & Hepatology*, 2011; 7(6): 374-380
 22. Kappelman M., Moore K., Allen J., Cook S.; *Recent Trends in the Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Commercially Insured US Population*; *Dig Dis Sci* 2013; 58: 519-525
 23. Kargulewicz A, Ignyś I.; *Problem niedożywienia oraz postępowanie dietetyczne u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna*; *Nowiny Lekarskie* 2008; 77(5): 362-366
 24. Knutson D., Greenberg G., Cronau H., *Management of Crohn's Disease - A Practical Approach*, *American Family Physician* 2003, 68(4): 707-714
 25. Kosińska B., *Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń*, *Nowiny Lekarskie* 2006, 75(4): 382-388
-

-
26. Kundhal P., Critch J., Zachos M i in., *Pediatric crohn disease activity index: responsive to short-term change*; Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003, 36: 83-89
 27. Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7(6): 317-338
 28. Materiały od Zamawiającego, *Ulotka informacyjna dla preparatu Modulen® IBD*
 29. Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., *Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne*, Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2(1): 22-26
 30. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M. i in., *Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review*, Gastroenterology 2012, 142: 46-54
 31. Mossakowska M., *Poradnik dla młodzieży i rodziców dzieci chorych na wrzodziejace zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa) lub chorobę Leśniowskiego-Crohna, Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Niewsoistymi Zapaleniami Jelita (J-elita)*, ISBN 978-83-924524-5-4, 2012, <http://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2015/12/Poradnik-dla-mlodziezy-i-rodzicow.pdf> (data dostępu: 03.06.2016 r.)
 32. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.*
 33. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r.*, 1-10
 34. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.*
 35. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 68/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.*, 1-4
 36. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja <http://mail.izz.waw.pl/~it/NORMY/NormyZywieniaNowelizacjaZZ2012.pdf> (data dostępu: 28.05.2015 r.)
 37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.
-

-
38. POLSPEN, *Dla lekarzy i menadżerów ochrony zdrowia, Kontraktowanie procedur żywieniowych*, <http://www.polspen.pl/dla-lekarzy> (data dostępu: 03.06.2016 r.)
39. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu 14.10.2015 r.)
40. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 28.05.2015 r.)
41. Radzikowski A, Wielowiejska A.; *Gastroenterologia dziecięca – poradnik lekarza praktyka: Rozdział 3: Ocena stanu odżywienia dzieci*; <http://www.czelej.com.pl/images/file/Gastroenterologia%20dzieci%C4%99ca/Rozdzia%C5%82%20III%20Gastroenterologia.pdf>(data dostępu: 06.05.2015 r.)
42. Rejestr choroby Crohn'a; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (data dostępu: 06.05.2015 r.)
43. Rejestr produktów specjalnego przeznaczenia żywieniowego Departamentu Żywności Prozdrowotnej Głównego Inspektoratu Sanitarnego <http://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php> (data dostępu: 26.05.2015 r.)
44. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
45. Schake H., Docke W., Asadullah K., *Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids*, *Pharmacol Ther* 2002, 96: 23-43
46. Sidoroff M., Kolho KL., *Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease*, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2012, 47: 745-750
47. Sładek M., *Modulen w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów pediatrycznych*, *J-elita* 2014, 4 (28): 12-13
48. Swora E., *Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit*, *Rozprawa na stopień*
-

doktora nauk medycznych, Poznań 2012, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf> (data dostępu: 06.05.2015 r.)

49. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne* 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 934-940
50. Szymańska E., Kierkuś J., *Monitorowanie aktywności choroby Crohna: skala kliniczna, endoskopowa oraz histologiczna*; *Postępy Nauk Medycznych* 2014; 3: 181-185 <http://www.czytelniamedyczna.pl/4745,monitorowanie-aktywnosci-choroby-crohna-skala-kliniczna-endoskopowa-oraz-histolo.html#> (data dostępu: 06.05.2015r.)
51. Ulotka preparatu Modulen® IBD w wersji anglojęzycznej <https://www.nestlehealthscience.co.uk/asset-library/documents/products/data-sheets/data%20card%20modulen%20ibd.pdf> (data dostępu: 07.05.2015r.)
52. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
53. *Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia*, Dz.U. z 2010 r. Nr 136, Poz.914, z późn. Zm.
54. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 18.03.2015 r.)
55. Żurawski J., *Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna*, *Nowiny Lekarskie* 2009, 78(1): 55-59

Wytyczne i rekomendacje

56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2013 z dnia 30 września 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje: mesalazyna, sulfasalazyna, budesonid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niez określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_29_476_130930_opinia_280_sulfasalazyna_mesalazyna_budesionid_off-label.pdf (data dostępu: 07.05.2015 r.)
-

-
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 285/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: budezonid, sulfasalazyna, tioguanina we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_31_499_131021_opinia_285_Sulfasalazyna_budezonid_tioguanina_off_label.pdf (data dostępu: 07.05.2015 r.)
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizolon, prednizon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_40_608_131216_opinia_363_prednizon_azatiopryna_dzieci_dalsza_refund_off-label.pdf (data dostępu: 07.05.2015r.)
59. Sandhu B.K., Fell J.M., Beattie R.M. i in., *Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom*, http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2010/02001/Guidelines_for_the_Management_of_Inflammatory.1.aspx (data dostępu: 06.05.2015 r.)
60. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. i in., *Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease*, https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/MASTER_JCC_ECCO-ESPGHAN_Consensus_PaediatricCD_Issue10_Vol8.pdf (data dostępu: 06.05.2015r.)
61. Critch J., Day A., Otley A. i in., *Use of Enteral Nutrition for the Control of Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease*, http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/position-papers/Use_of_Enteral_Nutrition_for_the_Control_of.29%5B1%5D.pdf (data dostępu: 06.05.2015 r.)
62. National Institute for Health and Care Excellence, *Crohn's disease Management in adults, children and young people*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/resources/guidance-crohns-disease-pdf> (data dostępu: 06.05.2015 r.)
-

-
63. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) *2011 Levels of Evidence*, <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf> (data dostępu: 06.05.2015 r.)
64. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) – *Levels of Evidence (March 2009)*, <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (data dostępu: 06.05.2015 r.)
65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 50, http://www.ha-ring.nl/download/literatuur/The_SIGNguidelines_manual_.pdf (data dostępu: 06.05.2015 r.)

Badania włączone do analizy

66. Berni Canani R., Terrin G., Borrelli O. i in., *Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease*, *Digestive and Liver Disease* 2006, 38: 381-387
67. Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M. i in., *Polymeric diet alone versus corticosteroides in the treatment of active pediatric crohn's disease: a randomized controlled open-label trial*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006, 4: 744-753
68. Buchanan E., Guant W., Cardigan T. i in., *The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission*, *Aliment Pharmacol Ther* 2009 30: 501-507
69. Cameron F., Gerasimidis K., Papangelou A. i in., *Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease*, *Aliment Pharmacol Ther* 2013 37: 622-629
70. Fell J., Paintin M., Arnaud-battandier F. i in., *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 Therapy* 2000; 14: 281-289
71. Gavin J., Anderson C., Bremner A., Beattie R., *Energy intakes of children with Crohn's disease treated with enteral nutrition as primary therapy*, *J Hum Nutr Dietet* 2005, 18: 337-342
72. Gerasimidis K., Barclay A., Papangelou A. i in., *The Epidemiology of Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associated Factors at Diagnosis and Follow-up and the Impact of Exclusive Enteral Nutrition*, *Inflamm Bowel Dis* 2013 19(11): 2411-2422
-

-
73. Gerasimidis K., Talwar D., Duncan A. i in., *Impact of Exclusive Enteral Nutrition on Body Composition and Circulating Micronutrients in Plasma and Erythrocytes of Children with Active Crohn's Disease*, *Inflammatory Bowel Dis* 2012;18:1672–1681
74. Lambert B., Lemberg D., Leach S i Day A., *The Longer-term outcomes of nutritional management of crohn's disease in children*, *Dig Dis Sci* 2012, 57: 2171-2177
75. Navas-Lopez V., Blasco-Alonso J., Lacasa Maseri S. I in., *Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics*; *An Pediatr (Barc.)* 2015, 83(1): 47-54
76. Rubio A., Pigneur B., Garnier-Lengline H. i in., *The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding*, *Aliment Pharmacol Therapy* 2011; 33: 1332–1339
77. Wędrychowicz A., Kowalska-Duplaga K., Jedynek-Wąsowicz J. i in., *Serum Concentrations of VEGF and TGF- β 1 During Exclusive Enteral Nutrition in IBD*, *JPGN* 2011;53: 150–155
78. Whitten K., Leach S., Bohane T., *Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease*, *J Gastroenterol* (2010) 45:399–405

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

79. Alhagamhmad M, Day A, Lemberg D, Leach S. ,*An update of the role of nutritional therapy in the management of Crohn's disease*, *J Gastroenterol*. 2012, 47(8):872-82
80. Artym J, Zimecki M. ,*Milk-derived proteins and peptides in clinical trials*, *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013, 6(67):800-16
81. Beattie R. ,*Nutritional management of Crohn's disease in childhood*, *J R Soc Med*. 1998, 91(3):135-7
82. Bremner A, Beattie R., *Therapy of Crohn's disease in childhood*. ,*Expert Opin Pharmacother*. 2002, 3(7):809-25
83. Bremner A., Beattie R., *Recent advances in the medical therapy of Crohn's disease in childhood*.*Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007; 8 (15): 2553-2568
84. Cezard J, Faure C, Hugot J, i in. ,*Treatment of Crohn disease in children*, *Gastroenterol Clin Biol*. 1996; 20(5 Pt 2): B50-55
85. Day A., Burgess L., *Exclusive enteral nutrition and induction of remission of active Crohn's disease in children*, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2013, 9 (4): 375-384
-

-
86. Day A., Whitten K., de Jong N., *Nutrition and nutritional management of Crohn's disease in children and adolescents*, Current Nutrition and Food Science. 2006, 2 (1): 3-13
 87. Day A., Whitten K., Sidler M., Lemberg D.A., *Systematic review: Nutritional therapy in paediatric Crohn's disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2008, 27 (4): 293-307
 88. Day A., Lopez R., *Exclusive Enteral nutrition in children with Crohn's disease*, World J Gastroenterol., 2015, 14;21(22): 6809-16
 89. Dziechciarz P., Horvath A., Shamir R., Szajewska H., *Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2007, 26 (6): 795-806
 90. Escher J., Taminiau JA., Nieuwenhuis EE., i in. *Treatment of Inflammatory Bowel Disease in childhood: best available evidence*, Inflamm Bowel Dis. 2003, 9(1): 34-58
 91. Forbes A., *Review article: Crohn's disease--the role of nutritional therapy*, Aliment Pharmacol Ther. 2002, 16 Suppl 4: 48-52
 92. Gasparetto M., Guariso G.. *Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents*, World J Gastroenterol. 2014, 20(37): 13219-33
 93. Gurram B. Joeckel R. Stephens M., *Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease*, Practical Gastroenterology. 2012, 36 (4): 56-62
 94. Heuschkel R. *Enteral nutrition should be used to induce remission in childhood Crohn's disease*. Dig Dis. 2009; 27(3):297-305
 95. Heuschkel R., Menache C., Megerian J., Baird A.E., *Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000, 31 (1), 8-15
 96. Heuschkel R., Walker-Smith J., *Enteral nutrition in inflammatory bowel disease of childhood.*, JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition, 1999, 23 (5 Suppl): S29-32
 97. Jeejeebhoy K. *Nutrition versus drug therapy*, Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme 1999; 2:139-49
 98. Kansal S., Wagner J., Kirkwood C.D., Catto-Smith A.G., *Enteral nutrition in Crohn's disease: An underused therapy*. Gastroenterology Research and Practice. 2013, Article Number: 482108
 99. Lahad A., Weiss B., *Current therapy of pediatric Crohn's disease*, World J Gastrointest Pathophysiol., 2015 May 15; 6 (2): 33-42
 100. Lev-Tzion R., Turner D., *Is pediatric IBD treatment different than in adults?*. Minerva Gastroenterologica e Dietologica, 2012, 58 (2): 137-150
-

-
101. Markowitz J., *Current treatment of inflammatory bowel disease in children*. Digestive and Liver Disease, 2008, 40 (1): 16-21
 102. Massironi S., Rossi R., Cavalcoli F., i in. *Nutritional deficiencies in Inflammatory Bowel Disease: therapeutic approaches*, Clin Nutr. 2013 32(6): 904-10
 103. Michener W., Wyllie R. *Management of children and adolescents with Inflammatory Bowel Disease*, Med Clin North Am. 1990; 74(1): 103-17
 104. Nahidi L., Day A., Lemberg D., Leach S., *Paediatric Inflammatory Bowel Disease: a mechanistic approach to investigate exclusive enteral nutrition treatment*, Scientifica (Cairo). 2014; doi: 10.1155/2014/423817. Epub 2014 May 21
 105. Newby E., Sawczenko A., Thomas A., Wilson D., *Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2005 20(3): CD003873
 106. Otley A., Russell R., Day A., *Nutritional therapy for the treatment of pediatric Crohns disease*, Expert Review of Clinical Immunology 2010, 6 (4): 667-676
 107. Rufo P., Bousvaros A. *Current therapy of Inflammatory Bowel Disease in children*, Paediatr Drugs. 2006; 8(5): 279-302
 108. Schneider S. *Enteral nutrition and its therapeutic role*, Gastroenterol Clin Biol. 2006; 30(8-9): 988-98
 109. Serban D., *Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: is it useful for prevention and therapy?*. Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi 2012, 116 (4): 983-990
 110. Shah N., Parian A., Mullin G., Limketkai B., *Oral Diets and Nutrition Support for Inflammatory Bowel Disease: What Is the Evidence?*, Nutr Clin Pract. 2015; 30 (4): 462-73
 111. Shamir R., Phillip M., Levine A., *Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions*, Inflamm Bowel Dis. 2007; 13(5): 620-8
 112. Sutton M. *Nutritional needs of children with Inflammatory Bowel Disease*, Compr Ther. 1992, 18(10): 21-5
 113. Triantafillidis J., Vagianos C., Papalois A., *The role of enteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: Current aspects*, BioMed Research International. 2015, Article Number: 197167
 114. Wiskin A., Wootton S., Beattie R., *Nutrition issues in pediatric Crohn's disease*, Nutrition in Clinical Practice. 2007, 22 (2): 214-222
 115. Yamamoto T., *Nutrition and diet in inflammatory bowel disease*. Current Opinion in Gastroenterology. 2013, 29 (2): 216-221
-

116. Zachos M., Tondeur M., Griffiths A., *Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 (1), Article Number: CD000542

II i III etap

117. Abad-Lacruz A., Gonzalez-Huix F., Esteve M. i in., *Liver function tests abnormalities in patients with inflammatory bowel disease receiving aertificial nutrition:a prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition*, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1990, VL: 14 NO: 6 PG: 618-21

118. Afzal N. Davies S. Paintin M. i in., *Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved*, Digestive Diseases and Sciences 2005, 50 (8): 1471-1475

119. Afzal N., Van Der Zaag-Loonen H., Arnaud-Battandier F. i in., *Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition*, Aliment Pharmacol Therapy 2004, Jul 15;20(2):167-72

120. Akobeng A.K., Clayton P.E., Miller V. i in., *Low serum concentrations of insulin-like growth factor-I in children with active crohn disease effect of enteral nutritional support and glutamine supplementation*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2002, 37 (12): 1422-1427

121. Akobeng A.K., Miller V., Stanton J. i in., *Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000, 30 (1): 78-84

122. Akobeng A.K., Richmond K., Miller V. i Thomas A.G., *Effect of exclusive enteral nutritional treatment on plasma antioxidant concentrations in childhood Crohn's disease*, Clinical Nutrition 2007, 26 (1): 51-56

123. Azcue M., Rashid M., Griffiths A. i Pencharz P.B., *Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: Effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone*, Gut 1997, 41 (2): 203-208

124. Bannerjee K., Camacho-Hubner C., Babinska K. i in., *Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease*, Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2004, 38 (3): 270-275

-
125. Beattie R.M., Camacho-Hubner C., Wacharasindhu S.i in., *Responsiveness of IGF-I and IGFBP-3 to therapeutic intervention in children and adolescents with Crohn's disease*, Clinical Endocrinology 1998, 49 (4): 483-489
126. Beattie R.M., Schiffrin E.J., Donnet-Hughes A.i in., *Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1994, 8 (6): 609-615
127. Buderus S., Scholz, D., Behrens, R.i in., *Inflammatory Bowel Disease in pediatric patients*, Deutsches Ärzteblatt international 2015, Feb 20;112(8):121-7
128. Cohen S.A., Gold B.D., Oliva S.i in., *Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric crohn disease*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2014, 59 (4): 516-521
129. Day A., Stephenson T., Stewart M., Otley A., *Exclusive enteral nutrition for children with Crohn's disease: use in Australia and attitudes of Australian paediatric gastroenterologists*, Journal Paediatr Child Health 2009, Jun;45(6): 337-41
130. Day A.S., Whitten K.E., Lemberg D.A.i in., *Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: A feasible and effective approach*, Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) 2006, 21 (10): 1609-1614
131. de Bie C., Kindermann A., Escher J., *Use of exclusive enteral nutrition in paediatric Crohn's disease in The Netherlands*, Journal of Crohn's and Colitis 2013, 7 (4): 263-270
132. Duncan H., Buchanan E., Cardigan T.i in., *A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing*, BMC gastroenterology 2014, 14: 50
133. Faiman A., Mutalib M., Moylan A.i in., *Standard versus rapid food reintroduction after exclusive enteral nutritional therapy in paediatric Crohn's disease*, European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 26 (3) (pp 276-281), 2014. Date of Publication: March 2014
134. Frivolt K., Schwerd T., Werkstetter K.J., *Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: Predictors of efficacy and outcome*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2014, 39 (12): 1398-1407
-

-
135. Gailhoustet L., Goulet O., Cachin N., Schmitz J., *Study of psychological repercussions of two modes of treatment of adolescents suffering from Crohn's disease*, Archives de Pediatrie 2002, 9 (2): 110-116
136. Gassull M.A., Fernández-Bañares F., Cabré E. i in., *Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial*, Gut 2002, VL: 51 NO: 2 PG: 164-8
137. Gerasimidis K., Bertz M., Hanske L. i in., *Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition*, Inflammatory Bowel Diseases 2014, 20 (5): 861-871
138. Gerasimidis K., Nikolaou C.K., Edwards C.A., McGrogan P., *Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition: Associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse*, Journal of Clinical Gastroenterology 2011, 45 (3): 234-239
139. Gotze H., Ptok A., *Orocaecal transit time in patients with Crohn disease*, European Journal of Pediatrics 1993, 152 (3): 193-196
140. Grafors J.M., Casswall T.H., *Exclusive enteral nutrition in the treatment of children with Crohn's disease in Sweden: A questionnaire survey*, Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2011, 100 (7): 1018-1022
141. Grogan J.L., Casson D.H., Terry A. i in., *Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric crohn's disease: A double-blind randomized controlled trial with two years follow-up*, Inflammatory Bowel Diseases 2012, 18 (2): 246-253
142. Grover Z., Muir R., Lewindon P., *Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease*, Journal of Gastroenterology 2014, 49 (4): 638-645
143. Gupta K., Noble A., Kachelries K.E. i in., *A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease*, Inflammatory Bowel Diseases 2013, 19 (7): 1374-1378
144. Hannon T.S., Dimeglio L.A., Pfefferkorn M.D. i in., *Acute effects of enteral nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease*, Pediatric Research 2007, 61 (3) 356-360
-

-
145. Hill R.J., Lewindon P.J., Muir R. i in., *Quality of life in children with crohn disease*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2010, 51 (1): 35-40
146. Hojsak I., Pavic A.M., Misak Z., Kolacek S., *Risk factors for relapse and surgery rate in children with Crohn's disease*, European Journal of Pediatrics 2014, 173 (5): 617-621
147. Johnson T., Macdonald S., Hill S.M. i in., *Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: A randomised controlled trial*, Gut 2006, 55 (3): 356-361
148. Kaakoush N., Day A., Leach S. i in., *Effect of exclusive enteral nutrition on the microbiota of children with newly diagnosed Crohn's disease*, Clinical Transl Gastroenterol 2015, Jan 15;6:e71
149. Khoshoo V., Reifen R., Neuman M.G. i in., *Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease*, JPEN J Parenter Enteral Nutr 1996, Nov-Dec;20(6):401-5
150. Kierkus J., Szymanska S., Szczepanski M. i in., *The efficacy of total enteral nutrition in inducing remission and improving nutritional status in children with moderate to severe Crohn's disease*, Przegląd Gastroenterologiczny 2013, 8 (1): 57-61
151. Knight C., El-Matary W., Spray C., Sandhu B.K. *Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease*, Clinical Nutrition 2005, 24 (5): 775-779
152. Leach S.T., Mitchell H.M., Eng W.R. i in., *Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease*, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2008, 28 (6): 724-733
153. Lee D., Baldassano R., Otley A. I in., *Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease*, Inflamm Bowel Dis. 2015; 21 (8): 1786-93
154. Levine A., Turner D., Pfeffer T., i in., *Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: Evaluation of the Porto IBD Group "Growth Relapse and Outcomes with Theraphy" (GROWTH CD) Study*, Inflammation Bowel Disease 2014, 20:278-285
155. Lionetti P., Callegari M.L., Ferrari S. i in., *Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease*, Journal of parenteral and enteral nutrition 2005, 29 (4 Suppl) (pp S173-175; discussion S175-178, S184-188)
-

-
156. Ludvigsson J.F, Krantz M., Bodin L., *Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial*, Acta Paediatr 2004, Mar;93(3):327-35
157. Luo Y. Yu J. Zhao H. I in., *Short-Term Efficacy of Exclusive Enteral nutrition in Pediatric Crohn's Disease: Practice in China*, Gastroenterology Research and Practice. 2015, Article ID 428354
158. Morin C.L., Roulet M., Roy C.C., i in., *Continuous elemental enteral alimentation in the treatment of children and adolescents with Crohn's disease*, J Parenter Enteral Nutr 1982 May-Jun;6(3):194-9
159. Nahidi L., Leach S.T., Sidler M.A. i in., *Osteoprotegerin in pediatric Crohn's disease and the effects of exclusive enteral nutrition*, Inflammatory Bowel Diseases 2011, 17 (2): 516-523
160. Navarro J., Vargas J., Cezard J.P., *Prolonged Constant Rate Elemental Enteral Nutrition in Crohn's Disease*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1982, 1:541-546
161. Nielsen N.K., Wewer V., Skafté L., Paerregaard A., *Response pattern recognition in paediatric Crohn's disease patients treated with enteral nutrition*, Journal of Crohn's and Colitis 2008, 2 (3): 233-236
162. Pfefferkorn M., Burke G., Griffiths A. i in., *Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Feb;48(2):168-74
163. Phylactos A., Fasoula I., Arnaud-Battandier F. i in., *Effect of enteral nutrition on antioxidant enzyme systems and inflammation in paediatric Crohn's disease*, Acta Paediatr. 2001 Aug;90(8):883-8
164. Rodrigues A., Johnson T., Davies P., Murphy M.S., *Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease?*, Arch Dis Child 2007 Sep;92(9):767-70
165. Ruuska T., Savilahti E., Mäki M. i in., *Exclusive whole protein enteral diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children*, J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994, Aug;19(2):175-80
166. Sadoun E., Goulet O., Mougnot J.F. i in., *Severe Crohn's disease in children. A retrospective study of 38 cases*, Archives Francaises de Pediatrie 1991, 48 (10): 691-696
-

-
167. Schatorje E. Hoekstra H., *Transient hypertransaminasemia in paediatric patients with Crohn disease undergoing initial treatment with enteral nutrition*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2010, 51 (3): 336-340
168. Soo J., Malik B.A., Turner J.M. i in., *Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn's disease*, Digestive Diseases and Sciences 2013, 58 (12): 3584-3591
169. Suskind D.L., Wahbeh G., Gregory N. i in., *Nutritional therapy in pediatric crohn disease: The specific carbohydrate diet*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2014, 58 (1): 87-91
170. Tjellstrom B., Hogberg L., Stenhammar L. i in., *Effect of exclusive enteral nutrition on gut microflora function in children with Crohn's disease*, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2012, 47 (12): 1454-1459
171. Van Rheenen P.F., *Role of fecal calprotectin testing to predict relapse in teenagers with Inflammatory Bowel Disease who report full disease control*, Inflamm Bowel Dis 2012 Nov;18(11):2018-25
172. Wędrychowicz A., Kowalska-Duplaga K., Pieczarkowski S. i in., *Influence of enteral nutrition therapy on serum angiogenic growth factors concentrations in children*, Przegląd lekarski 2010, 67 (1): 31-35
173. Werkstetter K.J., Schatz S.B., Alberer M. i in., *Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed pediatric crohn's disease patients*, Annals of Nutrition and Metabolism 2013, 63 (1-2): 10-16
174. Whitten K.E., Rogers P., Ooi C.Y., Day A.S., *International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease*, J Dig Dis 2012 Feb;13(2):107-12
175. Wilschański M., Sherman P., Pencharz P., *Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease*, Gut. 1996, Apr;38(4):543-8
176. Wong S., Lemberg D.A., Day A.S., *Exclusive enteral nutrition in the management of perianal Crohn's disease in children*, J Dig Dis 2010 Jun;11(3):185-8
177. Zubin G., Peter L., *Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin*, Inflamm Bowel Dis. 2015, 21(6):1386-91
-

IV etap

178. Cosnes J., *Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: Environmental factors and their impact on IBD*, Digestive Diseases 2010, 28 (3): 411-417
179. Coyle B., Sladen G., *Whole protein liquid diet in the treatment of acute uncomplicated CROHN's disease*, Journal of Human Nutrition and Dietetics 1989, 2 (1): 25-30
180. Iwamoto J.; Honda A.; Miyamoto Y. i in., *Serum carnitine as an independent biomarker of malnutrition in patients with impaired oral intake*, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 2014, 55 (3): 221-227
181. Koga T.; Nishida T.; Miwa H., *Effects of dietary butter fat on fecal bile acid excretion in patients with CROHN's disease on elemental diet*, Digestive Diseases and Sciences 1984, 29 (11): 994-999
182. Munkholm Larsen P.; Rasmussen D.; Ronn B. i in., *Elemental diet: A therapeutic approach in chronic inflammatory bowel disease*, Journal of Internal Medicine 1989, 225 (5): 325-331
183. Ong C., Han W., *Evidence for low residue diet in the management of gastrointestinal related conditions*, Proceedings of Singapore Healthcare 2012, 21 (3): 172-178
184. Sakurai T.; Matsui T.; Yao T. i in., *Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active CROHN's disease: A randomized, controlled trial comparing nutrient formulas*, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2002, 26 (2): 98-103
-