

Ingen effekt av supplementering med vetefiber för prevention av recidiv i kolorektalt adenom

- en systematisk översiktsartikel

Sandra Eriksson, Eleonor Olsson och Maria Palmqvist

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
2016-04-07

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Ingen effekt av supplementering med vetefiber för prevention av recidiv i kolorektalt adenom
Författare:	Sandra Eriksson, Eleonor Olsson och Maria Palmqvist
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2016-04-07

Bakgrund: Kolorektalt adenom utgör ett förstadium till kolorektalcancer, den tredje mest förekommande cancerformen i världen. Individer med kolorektalt adenom har två till fyra gånger ökad risk att utveckla kolorektalcancer, och recidiv är mycket vanligt. Tidigare forskning visar på ett samband mellan ett högt fiberintag via kosten och minskad risk för utveckling av kolorektalcancer, men om supplementering med fiber kan påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom är fortfarande oklart.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att analysera och sammanställa resultat från det befintliga vetenskapliga underlaget om supplementering med vetefiber kan påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom.

Sökväg: En systematisk litteratursökning gjordes i databaserna PubMed och Scopus. Relevanta MeSH-termer och sökord i fritext, såsom *colorectal neoplasms, colorectal cancer, dietary fiber, adenoma, prevention, cancer prevention* och *colorectal*, användes.

Urvalskriterier: Randomiserade kontrollerade studier, humanstudier skrivna på engelska, med supplementering med vetefiber som intervention inkluderades. Vuxna, 19 år eller äldre, med ett eller flera tidigare kolorektala adenom inkluderades. Studier som inte använt effektmåttet recidiv i kolorektalt adenom exkluderades. Även individer med kolorektalcancer eller annan cancer, tarmresektion eller Familjär Adenomatös Polypos exkluderades.

Datainsamling och analys: De inkluderade studierna granskades enligt SBU:s mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier och evidensstyrkan bedömdes enligt en modifierad version av GRADE, utformad av Göteborgs Universitet.

Resultat: Tre studier inkluderades, dock visade ingen på ett statistiskt signifikant samband mellan supplementering med vetefiber och recidiv i kolorektalt adenom.

Slutsats: Resultatet i denna systematiska översiktsartikel visade att supplementering med vetefiber inte hade en statistisk signifikant effekt på risken för recidiv i kolorektalt adenom (+++).

Keywords: kolorektalcancer, recidiv, kolorektalt adenom, kostfiber, vetefiber

Abstract

Title: No effect of supplementation with wheat fibre for prevention of colorectal adenoma recurrence
Author: Sandra Eriksson, Eleonor Olsson and Maria Palmqvist
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: April 07, 2016

Background: A colorectal adenoma makes a precursor to colorectal cancer, the third most common form of cancer worldwide. Individuals with colorectal adenomas have a two to four times increased risk to develop colorectal cancer, and recurrence is common. Previous research shows an association between a high dietary fibre intake and a decreased risk to develop colorectal cancer, but if supplementation with fibre may affect the risk of colorectal adenoma recurrence remains unclear.

Objective: The aim of this systematic review was to analyse and summarize the results of existing scientific foundations if supplementation with wheat fibre may affect the risk of colorectal adenomas recurrence.

Search strategy: A systematic literature search was carried out in the databases PubMed and Scopus. MeSH-terms and free text search words of relevance, such as *colorectal neoplasms, colorectal cancer, dietary fiber, adenoma, prevention, cancer prevention* and *colorectal*, were used.

Selection criteria: Randomized controlled trials, human studies written in English, with supplementation with wheat fibre as intervention were included. Adults, 19 years old or older, with one or several previous colorectal adenomas were included. Studies which did not have the outcome measurement colorectal adenoma recurrence were excluded. Individuals with colorectal cancer or other types of cancer, intestinal resection or Familial Adenomatous Polyposis were excluded.

Data collection and analysis: The included studies were reviewed using a template from The Swedish Agency for Health Technology Assessment. Strength of evidence was assessed by a modified version of the GRADE system, designed by University of Gothenburg.

Main results: Three studies were included, although none of them showed a statistic significant association between supplementation with wheat fibre and colorectal adenoma recurrence.

Conclusions: The result of this systematic review showed that supplementation with wheat fibre did not have a statistical significant effect on the risk of colorectal adenoma recurrence (+++).

Keywords: colorectal cancer, recurrence, colorectal adenoma, dietary fibre, wheat fibre

Förkortningar

AICR	American Institute for Cancer Research
AFFQ	Arizona Food-Frequency Questionnaire
EFSA	European Food Safety Authority
EPIC	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FAP	Familial Adenomatous Polyposis (Familjär Adenomatös Polypos)
FFQ	Food-Frequency Questionnaire
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Hereditär Nonpolyposis Kolorektal Cancer)
ITT-analys	Intention to treat-analys
NNR	Nordiska Näringsrekommendationer
PP-analys	Per protokoll-analys
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering (The Swedish Agency for Health Technology Assessment)
WCRF	World Cancer Research Fund International

Ordförklaringslista

Adenocarcinom	Malign tumör i körtel med ursprung från epitelvävnad.
Adenom	Benign körteltumör.
Apoptos	Celldöd.
Cellcykel	Cellens växlande mellan vilostadie, förberedelse för celledelning och celledelning.
Differentiering	Uppkomst av skillnader, olika utveckling av celler.
Dysplasi	Cellförändring, avvikelse från normal utveckling och normal fördelning av celler i vävnaden.
Familjär Adenomatös Polypos	Ärftlig, kronisk sjukdom som karakteriseras av bildning av kolorektala polypösa adenom och ökad risk för kolorektalcancer.
F-Hb	Prov för att undersöka om det finns hemoglobin i avföringen.
Hereditär Nonpolyposis Kolorektal Cancer	Ärftlig, kronisk sjukdom, tidig form av kolorektalcancer som inte föregås av kolonpolypos.
Koloskopi	Endoskopisk undersökning, med böjligt instrument, via ändtarmen, för att granska tjocktarmen.
Lactobaciullus casei	Art av släktet Lactobaciullus, probiotisk mjölksyrabakterie.
MeSH	Medical Subject Headings, en hierarkiskt organiserad terminologi för biomedicinsk information.
Palpation	Undersökning med händer eller fingrar på kroppen för att undersöka underliggande vävnader eller organ.
Recidiv	Återfall.
Rektoskopi	Undersökning, med kikarinstrument, av ändtarmen och tjocktarmens nedre del.
Valvula Bauhini	Klaffventil mellan ileum och kolon.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	7
Bakgrund.....	7
Problemformulering.....	9
Syfte.....	9
Frågeställning.....	9
Metod.....	10
Inklusionskriterier.....	10
Exklusionskriterier.....	10
Datainsamlingsmetod.....	10
Databearbetning.....	13
Granskning av relevans och kvalitet.....	13
Resultat.....	14
Enskilda studiers kvalitet.....	14
Evidensgradering.....	19
Diskussion.....	20
Metoddiskussion.....	20
Resultatdiskussion.....	20
Hållbar utveckling och jämlikt perspektiv.....	23
Slutsatser.....	24
Referenser.....	25
Bilaga 1.....	27

Introduktion

Bakgrund

Kolorektalcancer

Celldelning, differentiering och apoptos är normalt mycket noggrant kontrollerade av kroppen. Cancer uppkommer på grund av mutationer i celler och karaktäriseras av en okontrollerad celldelning (1). Kolorektalcancer innefattar cancer i tjocktarm och ändtarm. Utifrån tumörens lokalisering definieras tillståndet som antingen kolon- eller rektalcancer. Koloncancer är belägen mellan valvula Bauhini och rektum, medan rektalcancer är belägen inom 15 centimeter från anus (2).

Förekomst

Kolorektalcancer är den tredje mest förekommande cancerformen i världen och även den tredje vanligaste orsaken till död i cancer hos män och kvinnor (3). Diagnosen är något vanligare hos män jämfört med kvinnor, och knappt hälften av fallen har dödlig utgång. Generellt sett förekommer sjukdomen framförallt i höginkomstländer, där den drabbar närmare tre gånger fler jämfört med låg- och medelinkomstländer (1). En ökad incidens i kolorektalcancer har setts i länder som nyligen övergått från låg- eller medelinkomstländer till höginkomstländer, bland annat Japan, Singapore och vissa östeuropeiska länder (4).

Adenom

Ett adenom är en typ av polyp, en benign tumör, med neoplastisk epitelförändring, det vill säga en onormal tillväxt av vävnad som visar sig som en upphöjd förändring i tarmen. Adenom kan växa och bli mer än fem centimeter i diameter (5).

Adenom indelas i fyra olika typer; tubulära, villösa, tubulovillösa och sågtandade, beroende på utseende och karaktär. En säker bedömning preoperativt grundas på storlek, utseende samt dysplasi grad. Samtliga adenom är ett förstadium till kolorektalcancer, och det är därför nödvändigt att dessa avlägsnas (2). Adenom kan i ett senare skede annars utvecklas till en malign tumör, adenocarcinom, vilket ger upphov till 95 procent av all kolorektalcancer (4). Evidens från studier visar att det troligen tar tio till 15 år för ett adenom att utvecklas till cancer. Vid tidigare historik av adenom är det vanligt att drabbas av recidiv. Sju till åtta år efter ett adenom identifierats uppskattas 50 procent av patienterna fått recidiv (5) och det är därför viktigt att dessa individer följs upp (6).

Individer med kolorektalt adenom har två till fyra gånger ökad risk att utveckla kolorektalcancer jämfört med den övriga befolkningen. Den stigande risken att utveckla kolorektalcancer, från det att ett adenom har identifierats, är fyra procent efter fem år, 14 procent efter tio år och 35 procent efter 20 år. Storlek, typ av adenom och dysplasi grad avgör risken för att ett adenom ska progrediera till kolorektalcancer, där ett stort omfång, villösa adenom och svår dysplasi ökar risken i en större utsträckning (5). Risken att drabbas av koloncancer ökar hos individer som har två eller flera adenom i kolon jämfört med de som endast har ett (7).

Symtom, utredning och behandling

Huvudsakliga kännetecken innefattar förändrade avföringsvanor med en skiftning mellan obstipation och diarré, och där avföringen ofta innehåller blod eller slem. Symtomen varierar beroende på var tumören är belägen samt utbredningen. Tarmsymtomen förekommer framförallt vid en vänstersidig tumör, medan järnbristanemi, nedsatt allmäntillstånd och viktnedgång ofta är dominerande vid en högersidig tumör. Generellt sett uppvisar patienter med kolorektalcancer dock inga symtom i ett tidigt stadium av sjukdomen (2).

Vid misstanke om sjukdom inleds en utredning med bland annat anamnes, allmänstatus, rektoskopi och F-Hb. Med rektalpalpation upptäcks de flesta tumörer i rektum, och rektoskopi görs för nivåbestämning av tumören. Koloskopi eller datortomografi av kolon utförs för att upptäcka eventuell kolorektalcancer. I vissa fall görs även en metastasutredning. För diagnostisering krävs även biopsier från olika områden av den misstänka tumören (2).

Vid kolorektalcancer är kirurgisk behandling, i form av kurativ resektion, den primära behandlingen. Som adjuvant behandling vid rektalcancer kan även strålbehandling ges pre- och postoperativt, beroende på stadie, för att minska risken för recidiv. Om strålbehandling har samma effekt vid koloncancer är ännu oklart (2).

Risikfaktorer

Inflammatorisk tarmsjukdom, såsom Ulcerös Kolit och Crohns sjukdom, hereditet och kolorektalt adenom, men även kostfaktorer, fysisk inaktivitet, fetma, högt alkoholintag och rökning är några riskfaktorer för kolorektalcancer (3). Fem till tio procent av all kolorektalcancer uppkommer på grund av hereditär sjukdom, där Familjär Adenomatös Polypos (FAP) och Hereditär Nonpolypos Kolorektal Cancer (HNPCC) är de två mest dominerande. Ytterligare 20 procent av fallen uppkommer hos individer med familjär historik av kolorektalcancer (4).

Enligt World Cancer Research Fund (WCRF) och American Institute for Cancer Research (AICR) har kost och nutrition en betydande roll gällande prevention och utveckling av kolorektalcancer (1). I december 2015 gav WCRF ut rapporten Continuous Update Project Report, en summering av evidens för faktorer som kan påverka utveckling av olika cancertyper. I rapporten stärktes evidensen för intag av fiberinnehållande livsmedel från "troligen minskad risk" till "övertygande minskad risk" för utveckling av kolorektalcancer. Intag av rött kött och processat kött innebar däremot en "övertygande ökad risk" hos både män och kvinnor. Alkoholintag ansågs ha en "övertygande ökad risk" respektive "troligen ökad risk" för utveckling av kolorektalcancer hos män respektive kvinnor. Även livsstilsfaktorer var associerade med cancer i kolon och rektum, exempelvis innebar fysisk aktivitet en "övertygande minskad risk" medan en hög andel kroppsfett innebar en "övertygande ökad risk" (8).

Kostfiber

Definition

Definitionen av kostfiber varierar något. Några baseras på kemiska analyser av växters cellväggar medan andra baseras på att begreppet kostfiber inkluderar alla kolhydrater som inte digeras i människans tunntarm (1). European Food Safety Authority (EFSA) definierar kostfiber som icke digererbara kolhydrater och lignin, samt icke-stärkelse-polysackarider (9).

Digestion och mekanism

Kostfiber passerar den övre gastrointestinala kanalen och går direkt till kolon odigererade. När kostfiber når kolons mikroflora sker en anaerob fermentering, vars huvudsakliga nedbrytningsprodukter är kortkedjiga fettsyror som exempelvis acetat, propionat och butyrat, samt gaser, såsom väte och metan (10). Beroende på typ av fiber genereras olika typer av kortkedjiga fettsyror vid fermentering (11). Experimentella studier visar att dessa kortkedjiga fettsyror, framförallt butyrat, inducerar apoptos och stopp i cellcykeln, samt främjar differentiering (1). Vid fermentering sjunker pH-nivån i kolon, vilket har visat på skyddande effekter mot koloncancer (10). Mekanismen bakom kostfibers skyddande effekt mot kolorektalcancer anses dels bero på fibers förmåga att binda gallsalter (2), minskad transittid genom tarmen, minskad obstipation genom utspädning samt ökning av avföringsvolymen, vilket gör att tarmslemhinnan inte kommer i kontakt med carcinogena ämnen i lika stor utsträckning (1).

Rekommendationer och livsmedelskällor

Enligt Nordiska näringsrekommendationer (NNR) rekommenderas vuxna att äta minst 25-35 gram fiber per dag eller cirka tre gram per megajoule för att minska risken för obstipation samt bidra till att minska risken för kolorektalcancer, hjärt-kärlsjukdom och Diabetes Mellitus typ 2. En fiberrik kosthållning underlättar också för att bibehålla en hälsosam kroppsvikt (13). Kostfiber förekommer endast naturligt i vegetabiliska livsmedel (1). De huvudsakliga livsmedelskällorna bör vara fullkornsprodukter, frukt, grönsaker, baljväxter och nötter. Hos barn, från två års ålder, är lämpligt intag två till tre gram per megajoule för att sedan i skolåldern successivt öka för att uppnå rekommendationen för vuxna (10).

Tidigare forskning

Under 1990-talet publicerades studier som visade på inkonsekventa resultat gällande sambandet mellan fiber och kolorektalcancer (1). Två prospektiva kohortstudier visade inget statistiskt signifikant samband mellan ett högt fiberintag och kolorektalcancer hos kvinnor (12) respektive koloncancer hos män (13). Å andra sidan visade flertalet fall-kontrollstudier på ett statistiskt signifikant samband mellan ett högt fiberintag och minskad risk för kolorektalcancer. En kombinerad analys gjordes på 13 fall-kontrollstudier, varav åtta visade på ett statistiskt signifikant samband mellan ett högt fiberintag och minskad risk för cancer i kolon och rektum (14).

En icke-randomiserad observationsstudie från 2003 visade att ett högt intag av fiber från kosten var associerat med minskad risk för utveckling av distala kolorektala adenom. Resultatet visade en statistisk signifikans och en oddskvot på 0,91 ($p = 0,002$) (15).

Samma år publicerade The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) en prospektiv kohortstudie, där individer från tio europeiska länder inkluderades. Studien visade att ett högt fiberintag från kosten var associerat med minskad risk för kolorektalcancer. Resultatet gav en statistisk signifikant relativ risk på 0,58, vilket tyder på att en ungefärlig fördubbling av det totala kostfiberintaget, från 15 till 35 gram per dag, skulle kunna ge en minskad risk för kolorektalcancer med 40 procent (16).

Få studier har undersökt sambandet mellan supplementering med fiber och recidiv i kolorektalt adenom. År 2000 publicerades dock en klinisk randomiserad kontrollerad studie vars resultat påvisade ett samband mellan ett intag av 3,5 gram fiber från psylliumfrön per dag och ökad risk för recidiv i kolorektalt adenom, särskilt hos individer med ett högt kalciumintag via kosten. Resultatet var statistiskt signifikant och gav en oddskvot på 1,67 ($p = 0,042$) (17).

Problemformulering

Flera tidigare studier visar på ett positivt såväl som ett negativt samband mellan ett högt fiberintag via kosten och utveckling av kolorektalcancer (1, 14-16). Det är sedan tidigare känt att adenom är ett förstadium till kolorektalcancer och recidiv är mycket vanligt. Om ett högt fiberintag kan påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom är däremot fortfarande oklart. Flera studier (7, 18, 19) har undersökt om supplementering med vetefiber kan påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom, och det är därför motiverat att sammanställa resultat från randomiserade kliniska studier i en översiktsartikel.

Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att analysera och sammanställa resultat från det befintliga vetenskapliga underlaget om supplementering med vetefiber kan påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom.

Frågeställning

Kan supplementering med vetefiber påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom?

Metod

Metoden som tillämpades var en systematisk litteratursökning vilket resulterade i en systematisk översiktartikel baserad på två randomiserade kontrollerade studier (7, 19) samt en randomiserad klinisk studie (18). Artikeln sammanställer resultat från studier, publicerade till och med januari 2016, gällande supplementering med vetefiber och dess effekt på recidiv i kolorektalt adenom. Hur litteratursökning, kvalitetsgranskning och evidensgradering genomfördes beskrivs nedan.

I denna översiktsartikel definieras "recidiv i kolorektalt adenom" som adenom som uppkommit i kolon eller rektum efter resektion av tidigare kolorektalt adenom, oavsett lokalisation i kolon eller rektum.

Inklusionskriterier

Följande inklusionskriterier tillämpades:

- Randomiserade kontrollerade studier
- Humanstudier
- Studier med effektmåttet recidiv i kolorektalt adenom
- Supplementering med vetefiber
- Artiklar skrivna på engelska
- Vuxna individer, 19 år eller äldre
- Individer med ett eller flera tidigare kolorektala adenom

Exklusionskriterier

Följande exklusionskriterier tillämpades:

- Individer med kolorektalcancer eller annan cancer
- Individer med någon typ av tarmresektion
- Individer med Familjär Adenomatös Polypos

Datansamlingsmetod

En systematisk litteratursökning genomfördes i databaserna PubMed och Scopus.

I PubMed genomfördes sju sökningar (tabell 1). MeSH-termer användes för att täcka området. De sökord som användes från MeSH var "Colorectal Neoplasms", dels enskilt och dels med underrubrikerna "diet therapy" och "prevention and control", "Dietary Fiber", och "Adenoma". Följande sökord användes i fritext: "prevention", "colorectal cancer", "dietary fiber", "cancer prevention" och "colorectal". För att specificera sökningarna i PubMed användes den engelska söktermen "AND", samt begränsningarna "Randomized Controlled Trials", "Humans" och "English".

I Scopus genomfördes sex sökningar (tabell 1). De sökord som användes var "colorectal neoplasms", "dietary fiber", "diet therapy", "prevention", "adenoma", "colorectal cancer", "cancer prevention" och "colorectal". För att specificera sökningarna i Scopus användes den engelska söktermen "AND", samt begränsningarna "Randomized Controlled Trials", "Article", "Humans" och "English".

Sammanfattningsvis gav sökningarna i PubMed och Scopus totalt 555 träffar, och därmed bedömdes antalet sökningar tillräckliga för att täcka det utforskade området. Vidare utökades sökningarna efter relevanta artiklar via referenslistor, så kallad snöbollsmetod, men inga ytterligare relevanta studier hittades.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen

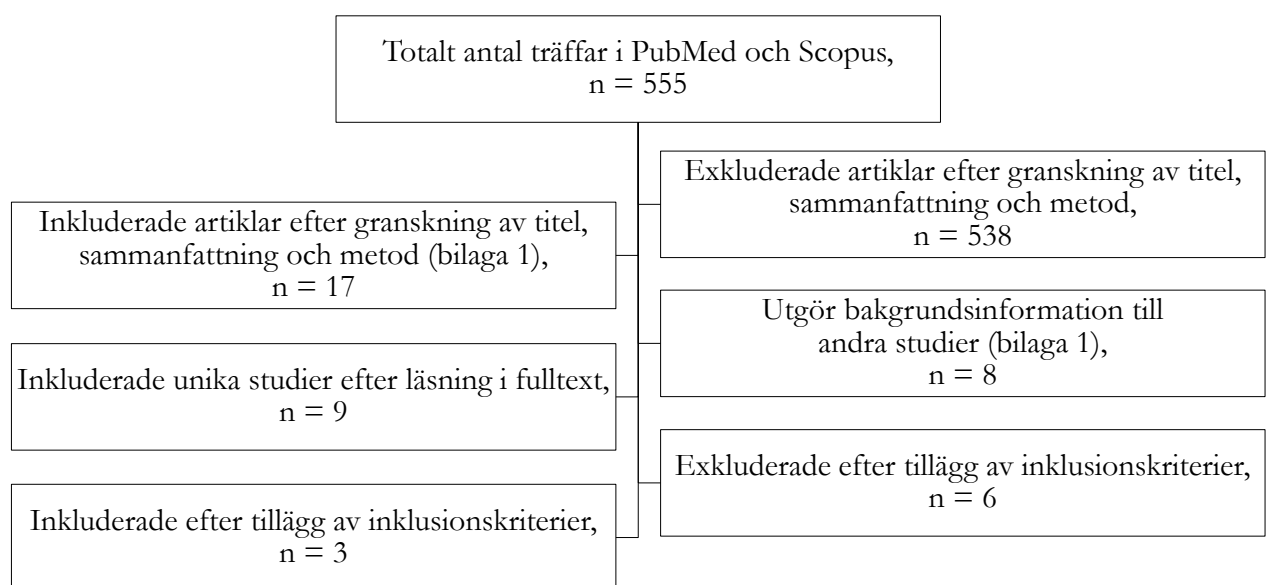
Sökning	Databas	Datum	Sökning, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2016-01-25	("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Dietary Fiber"[Mesh]	Randomized Controlled Trials, Humans, English	56	3	(7), (19), (18)
2	PubMed	2016-01-25	("Colorectal Neoplasms/diet therapy"[Mesh]) AND "Dietary Fiber"[Mesh]	Randomized Controlled Trials, Humans, English	12	1 (1)	(7)
3	PubMed	2016-01-26	("Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh]) AND "Dietary Fiber"[Mesh]	Randomized Controlled Trials, Humans, English	36	3 (3)	(7), (19), (18)
4	PubMed	2016-01-26	("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Dietary Fiber"[Mesh] AND "Adenoma"[Mesh]	Randomized Controlled Trials, Humans, English	30	2 (2)	(18), (19)
5	PubMed	2016-01-27	prevention AND colorectal cancer AND dietary fiber	Randomized Controlled Trials, Humans, English	63	3 (3)	(7), (19), (18)
6	PubMed	2016-01-27	cancer prevention AND dietary fiber AND colorectal	Randomized Controlled Trials, Humans, English	46	3 (3)	(7), (19), (18)

Tabell 1 forts. Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökning, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
7	PubMed	2016-01-27	colorectal cancer AND dietary fiber	Randomized Controlled Trials, Humans, English	85	3 (3)	(7), (19), (18)
8	Scopus	2016-01-28	“colorectal neoplasms” AND ”dietary fiber”	Randomized Controlled Trials Article, Humans, English	84	2 (2)	(18), (19)
9	Scopus	2016-01-28	“colorectal neoplasms” AND “diet therapy” AND “dietary fiber”	Randomized Controlled Trials Article, Humans, English	9	0	-
10	Scopus	2016-01-28	"colorectal neoplasms" AND "prevention" AND "dietary fiber"	Randomized Controlled Trials Article, Humans, English	31	1 (1)	(7)
11	Scopus	2016-01-28	“colorectal neoplasms” AND “dietary fiber” AND “adenoma”	Randomized Controlled Trials Article, Humans, English	42	2 (2)	(18), (19)
12	Scopus	2016-01-28	“colorectal cancer” AND “dietary fiber” AND “prevention”	Randomized Controlled Trials Article, Humans, English	33	1 (1)	(7)
13	Scopus	2016-01-28	“cancer prevention” AND “dietary fiber” AND “colorectal”	Randomized Controlled Trials Article, Humans, English	28	2 (2)	(7), (18)

Databearbetning

Titel och sammanfattning lästes igenom för samtliga studier och relevansen bedömdes genom att sammanställa hur väl informationen i sammanfattningen stämde överens med de uppsatta inklusions- och exklusionskriterierna. Om informationen i sammanfattningen inte var tillräcklig för att bedöma om studien borde inkluderas eller exkluderas hämtades artikeln i fulltext, och metoddelen studerades för vidare bedömning. Efter granskning av titel, sammanfattning och metod valdes 17 artiklar ut som hämtades i fulltext för att undersöka studiernas interventioner, inklusions- och exklusionskriterier samt effektmått. En sammanfattning för varje studie dokumenterades för att bedöma jämförbarhet. Åtta artiklar exkluderades då de var en del av tidigare studier, och därmed inkluderades nio unika studier. Två inklusionskriterier lades till; studier med effektmåttet recidiv i kolorektalt adenom; och supplementering med vetefiber, och därefter exkluderades ytterligare sex artiklar. Artiklar som exkluderades redovisas i Bilaga 1. Slutligen återstod tre artiklar; Alberts, D.S. et al. (18), MacLennan, R. et al. (19) och Ishikawa, H. et al. (7).



Figur 1. Flödesschema över litteratursökningen

Granskning av relevans och kvalitet

De tre kvarvarande studierna (7, 18, 19) lästes noggrant igenom enskilt och uppkom det oklarheter diskuterades detta gemensamt. Kvarstod några frågetecken kontaktades huvudförfattaren till studien. Samtliga studier kvalitetsgranskades med hjälp av Statens Beredning för medicinsk Utvärderings (SBU) mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier (20). Granskningen gav en bedömning av risk för systematiska fel och därmed en sammanfattande studiekvalitet. Risk för bias gällande selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikt bedömdes som låg, medelhög eller hög. Granskningen utfördes först enskilt och resultatet diskuterades sedan gemensamt för att göra en sammanställning av bedömning och sammanfattande studiekvalitet.

Därefter gjordes en enskild bedömning av evidensgradering enligt en modifierad version av GRADE, utformad av Göteborgs Universitet. Efter diskussion och gemensam genomgång togs beslut om evidensstyrka för det valda effektmåttet. Evidensstyrka bedömdes med avseende på risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias, där styrkan kunde bli hög (+++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

Utgångsläget för randomiserade kontrollerade studier var hög (+++), vars gradering sedan kunde sänkas om brister i ovanstående aspekter förelåg.

Resultat

Resultat i denna systematiska översiktsartikel baseras på tre studier (7, 18, 19), och nedan följer en utförlig redogörelse av de olika studiernas metod, resultat och kvalitet.

Enskilda studiers kvalitet

Enskilda studiers metod, resultat och kvalitet sammanfattas i tabell 2.

Alberts, D.S., et al. (2000) Studiekvalitet: Hög

Lack of effect of high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas.

Studien syftar till att undersöka om supplementering med vetefiber kan förebygga recidiv i kolorektalt adenom.

Metod

Män och kvinnor, mellan 40 och 80 år, som tidigare haft ett eller flera kolorektala adenom, minst tre millimeter i diameter, och som kirurgiskt tagits bort inom tre månader före randomisering, identifierades. Individer med invasiv cancer inom de senaste fem åren, kolonresektion, FAP, två eller flera förstegradens släktingar med kolorektalcancer, allvarlig metabol sjukdom, eller annan allvarlig sjukdom, och individer med ett fiberintag över 30 gram per dag enligt Arizona Food-Frequency Questionnaire (AFFQ) exkluderades. Totalt rekryterades 1509 individer till en sex veckors så kallad "run-in period" där samtliga deltagare fick att äta två gram vetefiber per dag, varav 1429 deltagare hade en följsamhet på minst 75 procent och inkluderades därmed i studien.

Deltagarna randomiserades till en av två grupper; hög-fiber eller låg-fiber, och blindades för fiberinnehållet i livsmedlen med hjälp av färgkodade kartonger. Studiedeltagarna erbjöds flera olika alternativ och oavsett gruppstillhörighet fanns samtliga supplement i två varianter; en med högt och en med lågt fiberinnehåll. Kellogg's bidrog med ringformade flingor samt sötade och osötade vetekuddar till studien. Deltagarna fick efter halva studietiden ytterligare ett alternativ för att möjliggöra variation; en bar med antingen ett högt eller lågt fiberinnehåll beroende på gruppstillhörighet. I denna översiktsartikel räknas den grupp med hög-fiber som intervention och den grupp med låg-fiber som kontrollgrupp.

Följsamhet kontrollerades och beräknades med två olika metoder, dels genom registrering av fiberkonsumtion för varje enskild individ med hjälp av ett förtryckt formulär, och dels genom återinsamling av förpackningar. Koloskopi utfördes vid randomisering och sedan ytterligare två gånger under interventionen. AFFQ användes för insamling och beräkning av kostintag vid baslinjen, år ett och tre. Information om biverkningar och komplikationer följdes upp var tredje månad i samband med utlämning av supplement.

Resultat

Baslinjevariablerna var balanserade mellan grupperna och resultatet från alla individer som utförde koloskopi vid randomisering inkluderades i en Intention to treat-analys (ITT-analys).

Återinsamling av förpackningar visade att följsamhet över 75 procent var lägre i interventionsgruppen, 74,1 procent, jämfört med kontrollgruppen, 83,7 procent, ($p < 0,05$) vid år tre. Baserat på AFFQ, som inkluderade både intag av vetefiber som supplement och andra livsmedelskällor till fiber, var medelvärdet för totalt fiberintag 27,5 gram hos interventionsgruppen och 18,1 gram hos kontrollgruppen vid år tre.

Vid den sista uppföljningen med koloskopi hade 47,0 procent i interventionsgruppen respektive 51,2 procent i kontrollgruppen utvecklat ett eller flera nya adenom ($p = 0,13$).

Under studietiden upptäcktes nio fall av kolorektalcancer; sju i interventionsgruppen och två i kontrollgruppen ($p = 0,2$). Av de individer som slutförde studien, inträffade 23 dödsfall; 13 i interventionsgruppen och 10 i kontrollgruppen.

Det var en signifikant högre andel rapporterade gastrointestinala biverkningar, såsom illamående, buksmärta, diarré, gasbesvär samt buksvullnad, hos interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen ($p < 0,01$).

Sammanfattningsvis visade resultatet att supplementering med vetefiber inte har ett statistiskt signifikant samband med risken för recidiv i kolorektalt adenom.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten bedömdes som hög, då låg risk för samtliga systematiska fel samt låg risk för intressekonflikter förelåg. Studien var randomiserad och dubbelblindad, med hög följsamhet och väldefinierade effektmått. Kontrollgruppen fick en intervention, vilket kan ifrågasättas, men mängden ansågs vara så pass låg att den bedömdes vara obetydlig för resultatet. Lämpliga statistiska mått användes för att utvärdera resultatet, dock hade orsaker till bortfall inte analyserats. Studien var välgjord och resultatet tydligt redovisat.

MacLennan R., et al. (1995) Studiekvalitet: Medelhög till låg

Randomized trial of intake of fat, fiber and beta carotene to prevent colorectal adenomas.

Studien syftar till att undersöka effekten på incidens i kolorektalt adenom genom en fettrestriktion samt daglig supplementering med vetefiber och betakaroten.

Metod

Män och kvinnor, mellan 30 och 74 år, som tidigare haft ett eller flera kolorektala adenom och som kirurgiskt tagits bort före randomisering, identifierades hos gastrointestinala enheter hos samarbetande center i Brisbane, Melbourne och Sydney. Totalt rekryterades 424 individer.

Individer med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom, gastrointestinal resektion, FAP, diagnostiserad cancer, eller individer med specifik kostrestriktion på grund av sjukdom, exkluderades.

Deltagarna randomiserades till en av åtta grupper i en $2 \times 2 \times 2$ faktoriell design; normalt ätande, låg-fett, fiber, betakaroten, låg-fett + betakaroten, låg-fett + fiber, fiber + betakaroten, eller låg-fett + fiber + betakaroten. Målet hos låg-fettgrupperna var en fettreduktion till 25 procent av det totala energiintaget. Samtliga grupper utan supplementering med betakaroten fick placebo. Grupperna med supplementering med fiber fick instruktioner att dagligen äta 25 gram vetekakor, vilka innehöll elva gram fiber, som Kellogg's bidrog med till studien. I denna översiktartikel räknas de fyra grupper med supplementering med vetefiber till interventionsgruppen, och till kontrollgruppen räknas de fyra grupper utan supplementering med vetefiber.

För att utjämna skillnader mellan grupper med hänsyn till faktorer associerade med förekomst av adenom, användes en stratifikation innan randomisering gällande ålder, stad, samt om koloskopin vid randomisering var initial- eller uppföljningskoloskopi.

Deltagarna gjorde en kostregistrering under fyra dagar och en omfattande Food-Frequency Questionnaire (FFQ) vid randomisering. Följsamhet hos låg-fett- och fibergrupperna kontrollerades via telefonkontakt med dietist en vecka efter konsultation, och sedan med regelbundna 24 h-recall var tredje månad via telefon alternativt personlig kontakt.

Deltagarna var till en början rekryterade till en 24 månaders lång studie. När det sedan bestämdes att studien skulle förlängas med ytterligare 24 månader, valde 78,5 procent av deltagarna att fullfölja samtliga 48 månader. Interventionen med låg-fett och supplementering med vetefiber fortlöpte hos samtliga deltagare som tidigare, medan supplementering med betakaroten endast gavs delvis under de senare 24 månaderna. Under den senare delen av studien skedde konsultation med dietist endast vid 36 och 48 månader. Uppföljning med koloskopi gjordes efter 24 samt 48 månader.

Resultat

Baslinjevariablerna var balanserade mellan grupperna, både med avseende på de som endast fullföljde 24 månader och de som fullföljde 48 månader. Alla individer som utförde koloskopi vid randomisering inkluderades i en ITT-analys.

Då studien till en början endast var planerad till 24 månader delades de statistiska analyserna upp i två; 24 månader och 48 månader. De individer som endast gjorde koloskopi vid 24 månader inkluderades endast i analysen baserad på 24 månader. Endast de individer som utförde koloskopi efter 48 månader inkluderades i resultatet baserat på 48 månader, dock krävdes det inte att koloskopin vid 24 månader fullföljts. Hos de individer som fullföljde hela studietiden och utförde samtliga koloskopier kombinerades resultaten.

Kostregistreringen visade på ett ökat medelintag av fiber med sju gram per dag hos interventionsgruppen.

Vid uppföljning med koloskopi efter 24 månader hade 23,3 procent i interventionsgruppen respektive 20,8 procent i kontrollgruppen utvecklat ett eller flera nya adenom (ns.). Samtliga upptäckta kolorektala adenom togs bort kirurgiskt, och därefter mättes antal nya adenom från månad 24 till månad 48. Vid uppföljning efter 48 månader var förekomsten av adenom något högre; 32,7 procent i interventionsgruppen respektive 29,5 procent i kontrollgruppen (ns.).

Sammanfattningsvis visade resultatet att supplementering med vetefiber inte hade ett statistiskt signifikant samband med risken för recidiv i kolorektalt adenom.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten bedömdes som medelhög till låg. Studien var inte blindad för varken deltagare eller behandlare, och oklarheter uppstod angående om grupperna behandlats på likartat sätt utöver interventionerna. Orsaker till bortfallet var inte statistiskt analyserat, dock var bortfallet balanserat mellan grupperna. Då studien till en början var planerad att pågå under 24 månader och sedan utökats till 48 månader var bortfallet inför den senare perioden mycket stort. Inga baslinjevariabler för kostintag har redovisats och inte heller någon uppföljning av förändringar i kost, utöver fiber- och fettintag, vid interventionens slutskede redovisades. En styrka med studien är att både kostregistrering och FFQ användes vid randomisering, samt att regelbundna 24-h recall användes för utvärdering av följsamhet.

Ishikawa H., et al. (2005) Studiekvalitet: Låg till medelhög

Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors.

Studien syftar till att undersöka om supplementering med vetefiber och Lactobacillus casei (L. casei) kan förebygga uppkomst av kolorektala tumörer.

Metod

Män och kvinnor, mellan 40 och 65 år, som tidigare haft minst två eller flera kolorektala adenom och som kirurgiskt tagits bort inom tre månader före randomisering, identifierades. Totalt rekryterades 398 individer till studien.

Individer med annan malign tumör, intestinal eller gastrisk resektion, FAP, eller allvarlig sjukdom exkluderades.

Deltagarna randomiserades till en av fyra grupper; A, kostråd och vetefiber; B, kostråd och L. casei; C, kostråd, vetefiber och L. casei; och D, kostråd. I denna översiktartikel räknas grupp A och C till interventionsgruppen, och grupp B och D till kontrollgruppen. Det främsta syftet med kostråden var en fettrestriktion till 18-22 procent av det dagliga energiintaget. Grupperna med supplementering med fiber fick instruktioner att dagligen äta vetekakor.

Konsultation genomfördes var tredje månad för att undersöka deltagarnas fysiska tillstånd och för att kontrollera intag och följsamhet av vetefiber och L. casei. Koloskopi utfördes vid randomisering och sedan ytterligare två gånger under interventionstiden. Deltagarna gjorde en kostregistrering under tre dagar inför varje konsultation, som näringsvärdesberäknades av en nutritionist. Följsamhet av kostråden utvärderades under studietiden, det framgår dock inte tydligt i artikeln hur ofta och när kostråden följdes upp.

Resultat

Baslinjevariablerna var balanserade mellan grupperna. Alla individer som utförde koloskopi vid randomisering inkluderades i en ITT-analys.

Följsamhet gällande intag av vetefiber var över 90 procent hos 77 deltagare (40 procent) och över 70 procent hos 135 deltagare (71 procent) vid år fyra. Följsamhet gällande intag av L. casei var över 90 procent hos 130 deltagare (68 procent) och över 70 procent hos 168 deltagare (88 procent) vid år fyra.

Vid uppföljningen med koloskopi efter två år hade 62,3 procent i interventionsgruppen respektive 56,1 procent i kontrollgruppen utvecklat ett eller flera nya adenom (ns). Samtliga upptäckta kolorektala adenom togs bort kirurgiskt, och därefter mättes antal nya adenom från år två till år fyra. Vid den sista uppföljningen med koloskopi, efter fyra år, var förekomsten av adenom något lägre; 55,5 procent i interventionsgruppen respektive 49,2 procent i kontrollgruppen (ns).

Under studietiden upptäcktes fyra fall av kolorektalcancer; ett i interventionsgruppen och tre i kontrollgruppen. Dessutom inträffade två dödsfall i interventionsgruppen.

Sammanfattningsvis visade resultatet att supplementering med vetefiber inte hade ett statistiskt signifikant samband med risken för recidiv i kolorektalt adenom.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten bedömdes som låg till medelhög. Studien var inte blindad för varken deltagare eller behandlare. Kostråd, utöver fettrestriktion, var inte beskrivet och information angående följsamhet gick inte att utläsa. Vid baslinjen beskrevs individernas kostintag gällande energi-, fett-, fiber- och kalciumintag, men information följdes inte upp vid interventionens slutskede, vilket hade varit önskvärt. En svaghet var att orsaker till bortfallet inte hade analyserats. Resultatet redovisades inte var grupp för sig, utan hade sammanslagits, vilket kan ifrågasättas. Styrkor med studien var dess randomisering, höga följsamhet och att deltagarna i övrigt behandlats på ett likartat sätt.

Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare, år	Alberts, M.D., et al. 2000	MacLennan R., et al. 1995	Ishikawa H., et al. 2005
Studiedesign	Randomiserad klinisk studie September 1990-Juli 1995	Randomiserad kontrollerad studie Oktober 1985-April 1988	Randomiserad kontrollerad studie Juni 1993-September 1997
Studieland	USA	Australien	Japan
Studie-population, baslinjevariabler	n = 1429/n = 1303 947 män, 482 kvinnor	n = 395/n = 390 (24 mån)/n = 306 (48 mån) 265 män, 130 kvinnor	n = 398/n = 380 325 män, 73 kvinnor
	I: n = 802 66,8 ± 9,0 år 18,5 ± 8,2 g fiber/dag 1,8 ± 1,2 adenom	I: n = 195 (24 mån)/n = 150 (48 mån) n = 78 < 55 år Ingen uppgift om fiberintag. n = 36 ≥ 2 adenom	I: n = 191 54,8 ± 6,2 år 15,3 ± 4,3 g fiber/dag 5,6 ± 4,0 adenom
	K: n = 627 66,0 ± 8,8 år 18,8 ± 8,3 g fiber/dag 1,8 ± 1,5 adenom	K: n = 200 (24 mån)/n = 156 (48 mån) n = 79 < 55 år Ingen uppgift om fiberintag. n = 47 ≥ 2 adenom	K: n = 189 55,2 ± 6,4 år 15,0 ± 4,0 g fiber/dag 5,4 ± 4,5 adenom
Poweranalys	Ja	Ja	Ja
Intervention	I: 13,5 g vetefiber/dag K: 2 g vetefiber/dag	I: 11,0 g vetefiber/dag + kostråd K: kostråd	I: 7,5 g vetefiber/dag + kostråd K: kostråd
Bortfall	I: 10,3 % K: 6,8 %	I: 1,0 % (24 mån)/23,1 % (48 mån) K: 1,5 % (24 mån)/22,0 % (48 mån)	I: 5,8 % K: 3,7 %
Uppföljning med koloskopi	Efter 24 och 36 månader	Efter 24 och 48 månader	Efter 24 och 48 månader
Resultat för effektmåttet recidiv i kolorektalt adenom	24 mån: Ingen uppgift 36 mån: OR 0,88 (0,70 – 1,11)	24 mån: OR 1,2 (0,70 – 1,90) 48 mån: OR 1,2 (0,80 – 2,00)	24 mån: OR 1,31 (0,87 – 1,98) 48 mån: OR 1,31 (0,87 – 1,97)
Sponsorer	Kellogg's	Kellogg's	Ingen uppgift.
Studiekvalitet	Hög	Medelhög till låg	Låg till medelhög

n = antal, rekryterade individer/individer som slutförde studien, K = kontrollgrupp, I = interventionsgrupp, plus-minus värden är medelvärde ± SD, OR = odds ratio (oddskvot), (95 % konfidensintervall)

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen utvärderades evidensstyrkan för effektmåttet recidiv i kolorektalt adenom. För bedömning vägdes risk för bias, överrensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias samman.

Av de tre studier som vägdes samman var två randomiserade kontrollerade studier (7, 19) och en randomiserad klinisk studie (18). Evidensstyrkan för det utvalda effektmåttet var vid utgångsläget hög (++++), men graderingen sänktes sedan till måttlig (+++) på grund av vissa begränsningar gällande risk för bias samt vissa problem med precision.

De tre inkluderade studiernas kvalitet gällande olika typer av bias bedömdes som hög (18), medelhög till låg (19) samt låg till medelhög (7), och därmed fanns vissa begränsningar i risk för bias, men inte tillräckligt för nedgradering.

Samtliga studiers (7, 18, 19) resultat visar att supplementering med vetefiber inte har ett statistiskt signifikant samband med risken för recidiv i kolorektalt adenom. Därmed är det inga problem gällande överrensstämmelse.

Studierna (7, 18, 19) inkluderade betydligt fler manliga än kvinnliga deltagare, och därför kan överförbarheten till kvinnor ifrågasättas. Studierna baserades på en amerikansk (18), australiensisk (19) och japansk population (7). Vid jämförelse av fiberintag vid baslinjen, i de två studier som angett denna variabel, liknar intaget medelintaget i Sverige (21), och resultatet anses därför kunna överföras till en svensk population.

Vissa problem med precision förelåg på grund av breda konfidensintervall, vilka inkluderar både önskvärd och icke önskvärd effekt, men ansågs inte vara tillräckligt för nedgradering.

Gällande publikationsbias ansågs det inte vara några problem, då samtliga studier var utförda av olika forskargrupper.

Sammanfattningsvis gav evidensgraderingen av studierna två frågetecken (?) på grund av vissa begränsningar i risk för bias samt vissa problem med precision. Tillsammans ansågs dessa vara tillräckligt starka för att sänka graderingen av evidensstyrka till måttlig (+++).

Tabell 3. Evidensstyrka

Effektmått	
Recidiv i kolorektalt adenom	
Antal Studier:	Tre
Risk för bias:	Vissa begränsningar
Överrensstämmelse:	Inga problem
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet
Precision:	Vissa problem med precision
Publikationsbias:	Inga problem
Evidensstyrka:	Måttlig (+++)

Diskussion

Metoddiskussion

Till en början var frågeställningen inriktad på om kostfiber kan ha en förebyggande effekt på utveckling av kolorektalcancer hos friska individer. Efter sökning av relevanta studier som resulterade i oerhört många träffar, men inga randomiserade kontrollerade studier med det valda effektmåttet, ansågs en mer specifik frågeställning nödvändig. Frågeställningen förändrades och utformades därefter till effekten av fiber på risken för recidiv i kolorektalt adenom.

Inklusions- och exklusionskriterier var inte helt fastställda till en början, och det var även nödvändigt att omformulera dessa på grund av byte av frågeställning. De initiala kriterierna resulterade i 17 utvalda artiklar, som sedan inkluderades alternativt exkluderades efter hand som kriterierna formulerades om. Om samtliga kriterier varit fastställda från början hade eventuellt sökningarna och urvalet av artiklar förenklats något, dock hade sökningarna kunnat bli alltför begränsade och relevanta artiklar hade riskerat att exkluderas i ett alltför tidigt skede.

Den systematiska litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus, med motiveringen att PubMed omfattar bland annat områdena biomedicin, omvårdnad och hälso- och sjukvård, och Scopus omfattar bland annat medicinsk facklitteratur, vilket denna översiktsartikel hamnar inom. För att bredda sökningarna ytterligare skulle fler databaser kunnat användas, men sökningarna bör genererat all relevant litteratur efter genomgång av samtliga referenslistor. Sökningarna bedömdes därför tillräckliga i antal för att täcka det utforskade området.

Samma sökord användes i de båda databaserna för att minska risken att gå miste om relevanta studier. För att precisera sökningarna användes den engelska söktermen "AND". För att bredda sökningarna ytterligare hade söktermen "OR" kunnat användas, men detta alternativ uteslöts och istället användes olika kombinationer av sökord för att specificera sökningarna ytterligare.

De studier som valdes ut i den initiala urvalsprocessen undersökte effekten av olika typer av fiber och effektmåtten varierade. För att ha möjlighet att jämföra och sammanväga studier på ett adekvat sätt valdes därför endast de med liknande intervention och effektmått ut.

Kvalitetsgranskning av artiklar och evidensgradering gjordes enskilt, vilket anses som en styrka, då samtliga författare får möjlighet att bilda en egen uppfattning och bedömning av studierna, utan påverkan av varandra. En annan styrka med denna översiktsartikel är att sökningarna utfördes systematiskt samt att alla granskningar gjordes med standardiserade mallar. Vid bedömning av studier finns dock alltid en risk att tolkningar kan bli subjektiva, det är också möjligt att en annan granskare valt att bedöma studiekvalitet annorlunda då författarna till denna översiktsartikel inte har tidigare erfarenhet av kvalitetsgranskning och evidensgradering.

Resultatdiskussion

Enligt samtliga studier (7, 18, 19) föreligger inget statistiskt signifikant samband mellan supplementering med vetefiber och risk för recidiv i kolorektalt adenom hos vuxna individer, 19 år eller äldre, med ett eller flera tidigare kolorektala adenom.

Studiernas metod

Redovisade data angående intag av makro- och mikronutrientier är bristfällig i Ishikawa, H., et al. (7) och i MacLennan, R., et al. (19), och det kan därför finnas faktorer i kosten som eventuellt kan påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom. Uppföljning gällande kostintag redovisas inte i de två ovan nämnda studierna, och då det troligen finns stor risk att kostvanor hos deltagarna förändras under interventionstiden, hade detta varit önskvärt. Mest relevant hade varit om

studierna redovisat intag av fiber från den övriga kosten utöver interventionen, både vid baslinjen och vid interventionstidens slut, för att kunna särskilja och bedöma effekten av supplementeringen. Förväxlingseffekter i studierna kan därför inte heller uteslutas.

I samtliga studier användes en ITT-analys, vilket innebär att alla individer som randomiserats ingår i analysen oberoende om de följt interventionen eller ej. Detta anses positivt då risken för bias och falskt positiva resultat minskar. Då följsamheten bedöms tillräckligt hög anses det inte motiverat att utföra Per protokoll-analys (PP-analys).

Effektmaßtet recidiv i kolorektalt adenom undersöks i samtliga studier med koloskopi, vilket är förstahandsvalet gällande metod för undersökning av kolon. Fördelen med denna metod är att man kan titta på tarmen direkt från insidan, göra biopsier och möjliggöra kirurgiskt borttagande av eventuella adenom i samband med undersökning (2).

Inklusions- och exklusionskriterier

Ishikawa, H., et al. (7) har inklusionskriteriet “två eller flera tidigare kolorektala adenom”, medan de övriga två studierna (18, 19) har inklusionskriteriet “ett eller flera tidigare kolorektala adenom”. Skillnader i baslinjevariabler gällande antal adenom vid rekrytering kan påverka resultatet av effektmaßtet recidiv i kolorektalt adenom, då individer som haft flera tidigare adenom har större risk för recidiv (7). Däremot visar samtliga studier att ett samband mellan supplementering med vetefiber och recidiv i kolorektalt adenom saknas, och därför bör detta inklusionskriterie inte påverka resultatet.

Kontroll- och interventionsgrupper

I Alberts, D.S., et al. (18) får den grupp som i denna systematiska översiktsartikel valts att kallas kontrollgruppen en intervention på två gram vetefiber, vilket kan ifrågasättas och diskuteras gällande om gruppen kan tolkas som en kontroll eller ej. Mängden vetefiber anses dock vara så pass låg att den bedöms obetydlig för resultatet. Studien anses därför kunna inkluderas som en randomiserad kontrollerad studie. Att kontrollgruppen faktiskt fick en intervention ger istället möjligheten att blinda studien för både deltagare och behandlare. Följsamhet kontrollerades i denna studie med två olika metoder, vilket ger möjlighet att jämföra och uppskatta om dessa stämmer överens.

Kostundersökningsmetodik

Generellt sett är kostinterventioner svåra att genomföra, det är även svårt att kontrollera följsamhet och eventuella förväxlingseffekter.

Alberts, D.S., et al. (18) använder sig av FFQ, modifierat för att täcka in intaget av fiber, vilket anses vara en styrka i kostundersökningsmetoden. FFQ har dock både sina för- och nackdelar; de är enkla och enhetliga att administrera, samt kostnadseffektiva; det krävs dock ett stort arbete för att utveckla och validera formuläret. För deltagaren kan det vara svårt att uppskatta sitt kostintag över tid och metoden kräver dessutom läskunnighet. Vid användning av FFQ är det vanligt att överskatta sitt intag jämfört med kostregistrering (22).

I MacLennan, R., et al. (19) får deltagarna göra en fyradagars kostregistrering i kombination med en omfattande FFQ. Noggrannheten med kostregistrering beror på förmågan hos deltagaren att kunna uppskatta mängder samt registrera sanningsenligt. Längre tidsramar innebär en större börda och ger generellt sett en lägre följsamhet. Det krävs även att individen är läs- och skrivkunnig (23). Eftersom deltagaren själv måste dokumentera sitt intag finns risken att matvanorna påverkas under registreringstiden. En kostregistrering ger generellt mer detaljerad data jämfört med andra kostundersökningsmetoder, däremot krävs upprepade registreringar för att täcka in säsong- och dagsvariation. Att kombinera de båda kostundersökningsmetoderna kan

därför ge en mer representativ bild av deltagarens kostintag, och är något som anses som en styrka med denna studie.

Ishikawa, H., et al. (7) använder sig av en tredagars kostregistrering. Upprepade tillfällen krävs för att få en så detaljerad och sanningsenlig bild som möjligt av kostvanorna, det framgår dock inte i artikeln hur ofta uppföljning sker. I kombination med att information om förändringar i kostintag under interventionstiden saknas, anses detta som en svaghet med denna studie.

Bortfall

I Alberts, D.S., et al. (18) skulle det större bortfallet i interventionsgruppen eventuellt kunna förklaras av en högre andel rapporterade gastrointestinala biverkningar jämfört med kontrollgruppen, dock finns orsakerna till bortfallet inte beskrivet.

Interventionstiden i MacLennan, R., et al. (19) var till en början planerad att pågå 24 månader, men det bestämdes i efterhand att interventionen skulle utökas med ytterligare 24 månader, troligen för att öka chanserna för ett signifikant resultat. Det är sedan tidigare känt att recidiv i kolorektalt adenom tar lång tid, och den i förhållandevis korta interventionstiden kan därför ifrågasättas. Den förlängda interventionstiden resulterade i ett mycket stort bortfall, vilket ökar risken för bias. Å andra sidan gavs möjligheten att undersöka risken för recidiv i kolorektalt adenom under en längre tid, dock skiljde sig inte resultaten anmärkningsvärt mellan de olika perioderna.

Resultat

I resultatdelen väljer MacLennan, R., et al. (19) att jämföra samtliga grupper som fått respektive inte fått supplementering med vetefiber, oberoende av annan intervention. Detta kan försvåra tolkningen av vetefibers effekt i sig, men då grupperna är sammansatta på likartat sätt och de övriga interventionerna är jämnt fördelade mellan interventions- och kontrollgruppen anses effekten av supplementering med vetefiber ändå kunna tolkas utifrån tabellen.

Ishikawa, H., et al. (7) väljer i resultatdelen att dela upp grupperna två och två, och liksom MacLennan, R., et al. (19) därmed jämföra grupperna som fått respektive de som inte fått supplementering med vetefiber, oberoende av annan intervention. På samma sätt som resultatet valts att tolkas i MacLennan, R., et al. (19) anses resultatet kunna tolkas och effekten av supplementering med vetefiber utläsas i Ishikawa, H., et al. (10).

Om resultatet i denna översiktsartikel kunnat se annorlunda ut, vid ett lägre bortfall och högre följsamhet i de undersökta studierna, kan diskuteras. Det anses dock inte troligt att utfallet i studierna skulle förändrats om dessa faktorer förbättrats. Hos individer med tidigare kolorektalt adenom anses 50 procent drabbas av recidiv inom sju till åtta år (8). I samtliga studier var dock incidensen av recidiv hög i både kontroll- och interventionsgruppen, vilket tyder på att uppföljningstiden ändå var tillräckligt lång.

Samtliga studier har utfört en poweranalys, vilket anses som en styrka. Två studier (7, 19) uppfyller dock inte sina uppsatta kriterier på grund av ett större bortfall än beräknat, vilket medför att den statistiska styrkan för de enskilda studierna sänks något.

Som tidigare nämnts visar resultatet i denna översiktsartikel ingen effekt på risken för recidiv i kolorektalt adenom vid supplementering med vetefiber. I Ishikawa, H., et al. (7) och MacLennan, R., et al. (19) var förekomsten av kolorektalt adenom lägre i kontrollgruppen än interventionsgruppen vid den sista uppföljningskoloskopin, vilket styrker resultatet i denna översiktartikel. I Alberts, D.S., et al. (18) var förekomsten av kolorektalt adenom vid den sista uppföljningen med koloskopi 47,0 procent i interventionsgruppen respektive 51,2 procent i kontrollgruppen. Då ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna i samtliga studier kunde

påvisas anses det inte motiverat att utföra liknande interventioner med supplementering med vetefiber i framtiden.

Effekten av fiber på kolorektalt adenom

Många faktorer, både gällande kost, livsstil och miljö, kan påverka risken för utveckling av kolorektalcancer och det är svårt att ta hänsyn till alla dessa faktorer vid en statistisk analys.

Trots att inte någon av de granskade studierna har kommit fram till att supplementering med vetefiber kan påverka risken för recidiv i kolorektalt adenom, finns det goda anledningar till att rekommendera ett högt fiberintag via kosten, då det bland annat kan förebygga hjärt-kärlsjukdom och Diabetes Mellitus typ 2 (10). En fiberinnehållande kost har sedan tidigare också konstaterats ha övertygande bevis för att minska risken att utveckla cancer i kolon och rektum (4). Frågan är om det är fiber i sig som står för den gynnsamma effekten eller om det är en kombinationseffekt där flera olika makro- och mikronutrientier i kosten kan bidra till den skyddande effekten.

Om det enbart är supplementering med vetefiber som inte har effekt eller om det krävs en annan typ av fiber, eller en kombination av olika typer av fiber för att få effekt är fortfarande oklart och är en fråga som behöver utredas ytterligare och kräver mer forskning inom området.

Fibers skyddande effekt mot utveckling av kolorektalcancer är i dagsläget inte helt klarlagd, men som tidigare beskrivits finns flera olika mekanismer man tror kan bidra, och olika typer av fiber tros kunna påverka tarmkanalen på olika sätt. Detta kan tyda på en större sannolikhet att en positiv effekt ses av en kost rik på olika typer av fiber, jämfört med supplementering av enbart en sorts fiber, i detta fall vetefiber. Även studier som visar på att en kost med livsmedel som innehåller fiber skyddar mot utveckling av kolorektalcancer styrker detta resonemang. Det kan dock inte uteslutas att fiber endast har en preventivt skyddande effekt hos friska individer, och inte hos individer som redan utvecklat kolorektalt adenom. Resultatet från denna systematiska översiktsartikel skulle kunna styrka denna teori, men resultatet visar enbart att supplementering med vetefiber inte påverkar risken för recidiv i kolorektalt adenom hos individer med ett eller flera tidigare kolorektala adenom.

Hållbar utveckling och jämlikt perspektiv

Vete är det mest odlade spannmålet i världen, inklusive Sverige (24), och är därmed ett lättillgängligt livsmedel. Vetekli, det som återstår efter att vete malts till mjöl, består till 50 procent av fiber. Intresset för fiber och fullkorn blir allt större, men en stor andel vetekli blir ändå över. Det överblivna kliet säljs som bland annat djurfoder, men kan med fördel även användas i kosten för att minska svinnet (25).

Kostfiber förekommer endast naturligt i vegetabiliska livsmedel, där baljväxter och sädeslag av fullkorn är särskilt rika på kostfiber, men förekommer också rikligt i frukt och grönsaker. Att äta en större andel vegetabiliska och en mindre andel animaliska livsmedel har en positiv effekt på miljön, då produktion av kött- och mejeriprodukter utgör de livsmedelsgrupper med störst miljöpåverkan (10).

Livsmedel med ett högt fiberinnehåll odlas över hela världen. Generellt sett är vegetabilier ett billigare alternativ till animaliska livsmedel, och har även en längre hållbarhet, framförallt rotfrukter och torkade baljväxter (10). Oberoende av ekonomisk status kan dessa livsmedel utgöra en stor del av kosten och bidra till en mer hälsosam livsstil. Miljöaspekten är också en viktig faktor att ta hänsyn till; då det i västvärlden slängs stora mängder mat från hushåll, restauranger och livsmedelsbutiker, har detta en stor miljöpåverkan (10). Genom att välja livsmedel med längre hållbarhet kan den enskilde individen bidra till ett minskat matsvinn och därmed göra en insats för miljön.

Fetma är ett globalt växande problem. Genom att öka kostens innehåll av fiber kan den enskilde individen få en ökad mättnadskänsla, minska kostens energitäthet, och därmed på sikt också minska sin kroppsvikt. I allmänhet har en fiberrik kost ett högt innehåll av vitaminer och mineraler trots att energitätheten i de allra flesta fall ofta är låg. (10).

Ett högt fiberintag via kosten har också visats ha skyddande effekt mot utveckling av hjärt-kärlsjukdom och Diabetes Mellitus typ 2 (10). I och med denna förebyggande effekt kan ett högt fiberintag via kosten indirekt minska belastningen på hälso- och sjukvård, där nämnda patientgrupper är mycket resurskrävande.

Slutsatser

Resultatet i denna systematiska översiktsartikel visar att supplementering med vetefiber inte har en statistisk signifikant effekt på risken för recidiv i kolorektalt adenom (+++). Supplementering med vetefiber kan därför inte rekommenderas till individer, 19 år eller äldre, med ett eller flera tidigare kolorektala adenom, med avsikt att minska risken för recidiv i kolorektalt adenom.

Referenser

1. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the prevention of cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007.
2. Onkologiskt centrum. Kolorektal cancer, Nationellt vårdprogram 2008. Umeå: 2008.
3. Nelms M, Sucher K, Lacey K, Roth SL. Nutrition therapy and pathophysiology. 2nd ed. Wadsworth: Cengage Learning; 2011.
4. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Projekt Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011.
5. Schottenfeld D, Fraumeni, J. F, Jr. Cancer epidemiology and prevention 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
6. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008;134(1):29-38.
7. Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, et al. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2005;116(5):762-7.
8. World Cancer Research Fund. Summary of Strong Evidence on Diet, Nutrition, Physical Activity and Prevention of Cancer. 2015.
9. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal*. 2010;8(3):1462.
10. Ministers NCo. Nordic Nutrition Recommendations 2012: Nordic Council of Ministers.
11. Livsmedelsverket. Bra livsmedel för barn 2-17 år 2015 [2016-02-11]. Available from: <http://www.livsmedelsverket.se/globalassets/rapporter/2015/bra-livsmedelsval-2-17-rapport-11-2015.pdf>.
12. Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutrition and cancer*. 1997;28(3):276-81.
13. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer research*. 1994;54(9):2390-7.
14. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992;84(24):1887-96.
15. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9368):1491-5.
16. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9368):1496-501.
17. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9238):1300-6.

18. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. The New England journal of medicine. 2000;342(16):1156-62.
19. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. Journal of the National Cancer Institute. 1995;87(23):1760-6.
20. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
21. Livsmedelsverket. Riksmaten - vuxna 2010-11 Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: 2012.
22. Margetts M. B, Nelson, M. Design Concepts in Nutritional Epidemiology 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1997.
23. Gibson S. R. Principles of Nutritional Assessment, 2nd ed. . New York: Oxford University Press, Inc.; 2005.
24. Lantmännen. Vete 2016 [2016-03-22]. Available from: <http://lantmannen.se/aktiviteter/sadesslaget/artiklar/vete/>.
25. Lantmännen. Vetekli - ett berg av möjligheter Stockholm: Idétidsskriften C; 2011 [2016-03-21]. Available from: https://lantmannen.se/Global/lantmannen_com/Press%20och%20media/Publikationer/Tidskriften%20C/Tidskriften%20C%20nr%202,%202011.pdf.

Bilaga 1

Tabell 4. Inkluderade och exkluderade artiklar

Artikel	Anledning till exklusion
Burn, J., et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. <i>Cancer Prev Res</i> 2011;4(5):655-665.	Ingen supplementering med fiber.
McKeown-Eyssen, GE., et al. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. Toronto Polyp Prevention Group. <i>J Clin Epidemiol</i> . 1994;47(5):525-36.	Kombination av supplementering med fiber och ökat fiberintag via kosten.
Jacobs, ET., et al. Baseline dietary fiber intake and colorectal adenoma recurrence in the wheat bran fiber randomized trial. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2002;94(21):1620-5.	Del av tidigare studie (Alberts, DS., et al 2000).
Bonithon-Kopp, C., Kronborg, O., Giacosa, A., R�ath U., Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: A randomised intervention trial. <i>Lancet</i> 2000; 356(9238):1300-6.	Ingen supplementering med vetefiber.
Martinez, ME., et al. Design and baseline characteristics of study participants in the Wheat Bran Fiber trial. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 1998;7(9):813-6	Del av tidigare studie (Alberts, DS., et al 2000).
Jacobs, ET., et al. Dietary change in an intervention trial of wheat bran fiber and colorectal adenoma recurrence. <i>Ann Epidemiol</i> . 2004;14(4):280-6.	Del av tidigare studie (Alberts, DS., et al 2000).
Peters, U., et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. <i>Lancet</i> . 2003;361(9368):1491-5.	Ingen supplementering med fiber.
Hartman, TJ., et al. Does nonsteroidal anti-inflammatory drug use modify the effect of a low-fat, high-fiber diet on recurrence of colorectal adenomas? <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2005;14(10):2359-65.	Del av tidigare studie (Schatzkin, A., et al. 2000).
Macrae, FA., et al. Effect of cereal fibre source and processing on rectal epithelial cell proliferation. <i>Gut</i> . 1997;41(2):239-44.	Inte recidiv i kolorektalt adenom som effektm�att.

Tabell 4 forts. Inkluderade och exkluderade artiklar

Artikel	Anledning till exklusion
Jacobs, ET., et al. Intake of supplemental and total fiber and risk of colorectal adenoma recurrence in the wheat bran fiber trial. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2002;11(9):906-14.	Del av tidigare studie (Alberts, DS., et al 2000).
Alberts, DS., et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. <i>N Engl J Med.</i> 2000;342(16):1156-62.	Inkluderad.
Schatzkin, A., et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 2000;342(16):1149-55.	Endast ökat fiberintag via kosten.
Ischikawa, H., et al. Randomized trial of dietary fiber and <i>Lactobacillus casei</i> administration for prevention of colorectal tumors. <i>Int J Cancer.</i> 2005;116(5):762-7.	Inkluderad.
MacLennan, R., et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1995;87(23):1760-6.	Inkluderad.
Sansbury, LB., et al. The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. <i>Am J Epidemiol.</i> 2009;170(5):576-84.	Del av tidigare studie (Schatzkin, A., et al. 2000).
Lanza, E., et al. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2007;16(9):1745-52.	Del av tidigare studie (Schatzkin, A., et al. 2000).
Schatzkin, A., et al. The polyp prevention trial I: rationale, design, recruitment, and baseline participant characteristics. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 1996;5(5):375-83.	Del av tidigare studie (Schatzkin, A., et al. 2000).