

mgr inż. Małgorzata Matuszczyk

**OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA ŻYWIENIOWEGO  
W AKTYWNEJ POSTACI CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO –  
CROHNA U DZIECI**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania  
i Pediatrii

Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska

Warszawa 2024

## **Serdecznie dziękuję....**

Mojemu Promotorowi, Panu Profesorowi Jarosławowi Kierkusiowi za zaufanie oraz pomoc i opiekę merytoryczną w trakcie realizacji pracy.

Pani Profesor Joannie Pawłowskiej za stworzenie warunków do rozwijania zainteresowań zawodowych.

Osobom zaangażowanym w prowadzenie badań za poświęcony czas i profesjonalizm.

Współautorom publikacji za wszystkie cenne uwagi.

Pacjentom i ich rodzicom za współpracę i wiarę w skuteczność leczenia żywieniowego.

Moim najbliższym za nieustające wsparcie i wiarę w moje możliwości.

## **Spis treści**

Streszczenie w języku polskim i angielskim.....	4
Słowa kluczowe w języku polskim i angielskim .....	19
Wykaz skrótów.....	20
Wstęp.....	21
Cele rozprawy doktorskiej .....	23
Wykaz publikacji.....	24
Omówienie .....	26
Wnioski .....	31
Publikacje .....	32
Spis tabel i rycin.....	69
Załączniki .....	71
Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład w powstanie pracy .....	74
Zgody komisji bioetycznej .....	96
Piśmiennictwo .....	102

## **Streszczenie w języku polskim i angielskim**

### **Streszczenie**

Choroba Leśniowskiego - Crohna (ChLC) jest nawracającą chorobą zapalną przewodu pokarmowego. W ostatnich dekadach obserwowany jest stały wzrost zapadalności zarówno wśród dzieci jak i osób dorosłych, przy czym im młodszy jest wiek postawienia diagnozy tym mniej optymistyczne jest rokowanie. Do typowych objawów należą te z przewodu pokarmowego, aczkolwiek mogą współwystępować lub stanowić jedyną manifestację mniej specyficzne objawy pozajelitowe i/lub powikłania zaawansowanego stanu zapalnego. Mnogość często trudnych do kontrolowania objawów w sposób istotny wpływa na pogorszenie jakości życia chorego.

Pomimo niekwestionowanego postępu wiedzy wyleczenie ChLC wciąż nie jest możliwe. Terapia ma charakter przewlekły i jest skoncentrowana na łagodzeniu objawów i hamowaniu postępu choroby, a w przypadku dzieci także na zapewnieniu prawidłowego tempa wzrastania, rozwoju i dojrzewania. Strategią leczenia, o fundamentalnym znaczeniu w perspektywie długofalowego utrzymania efektów terapeutycznych, jest wprowadzenie chorego w stan głębokiej remisji tj. wyciszenia objawów klinicznych oraz wygojenia zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym. Stosowana w tym celu terapia farmakologiczna ma jednak liczne ograniczenia, a skuteczne leczenie ChLC pozostaje dużym wyzwaniem dla specjalistów.

Dorobek naukowy ostatnich lat wskazuje na ogromny potencjał terapii żywieniowej, stosowanej jako alternatywa dla leczenia farmakologicznego w aktywnej postaci ChLC. Zachęcające wyniki prezentowane w kolejnych doniesieniach naukowych rodzą potrzebę prowadzenia dalszych badań nad możliwością szerszego zastosowania tej metody terapeutycznej. Ustalenie miejsca leczenia żywieniowego w algorytmie terapeutycznym ChLC ma szczególne znaczenie w populacji pediatrycznej, gdzie każde odroczenie leczenia farmakologicznego ma nieoceniony wpływ na rozwój i rokowanie w chorobie przewlekłej.

Celem mojej rozprawy doktorskiej była ocena skuteczności dwóch metod leczenia żywieniowego tj. wyłącznego żywienia enteralnego oraz innowacyjnej diety eliminacyjnej Crohn's Disease Exclusion Diet u dzieci z aktywną postacią choroby Leśniowskiego - Crohna.

Historia leczenia żywieniowego ChLC sięga pierwszej połowy XX wieku, kiedy zaczęto stosować żywienie enteralne w celu poprawy stanu odżywienia pacjentów w ciężkim stanie/przygotowywanych do zabiegów chirurgicznych. Z czasem zaobserwowano, że takie

postępowanie wpływa korzystnie nie tylko na stan odżywienia chorych, ale także na ich kondycję kliniczną i wyniki badań laboratoryjnych (w tym na parametry stanu zapalnego). W kolejnych latach wysoka skuteczność wyłącznego żywienia enteralnego (ang. *exclusive enteral Nutrition*, EEN) w indukcji remisji klinicznej u dzieci została potwierdzona w wielu badaniach. W pierwszych latach XXI wieku pojawiły się doniesienia wskazujące na porównywalną skuteczność EEN i glikokortykosteroidów w indukowaniu remisji klinicznej, przy większym profilu bezpieczeństwa oraz istotnie korzystniejszym wpływie leczenia żywieniowego na gojenie śluzówki jelita oraz na wzrastanie i rozwój młodego organizmu. Z tych względów 10 lat temu wyłączone żywienie enteralne zajęło miejsce steroidoterpii i do dziś jest rekomendowane jako leczenie pierwszego wyboru w aktywnej zapalnej postaci ChLC u dzieci.

EEN polega na całkowitym wykluczeniu diety naturalnej i żywieniu wyłącznie specjalnym preparatem (dieta enteralną) przez kilka (najczęściej 6-8) tygodni. Trudny do zaakceptowania smak preparatów przystosowanych z założenia do podaży przez zgłębnik istotnie ograniczał możliwość realizacji EEN drogą doustną. Konieczność założenia sondy nosowo – żołądkowej, obok wysokich kosztów, była jednym z kluczowych czynników decydujących o rezygnacji pacjentów z tej metody leczenia. W 2013 r. został wprowadzony na rynek polski preparat Modulen IBD – dieta enteralna przeznaczona do leczenia żywieniowego pacjentów z ChLC. Zasadniczymi cechami odróżniającymi ją od dostępnych odpowiedników jest dodatek bioaktywnych peptydów TGF- $\beta$  (transformujący czynnik wzrostu beta, ang. *transforming growth factor beta*) o udowodnionym działaniu przeciwzapalnym oraz atrakcyjny smak. Możliwość realizacji EEN w podaży doustnej stanowiła potencjalny czynnik poprawiający ogólną akceptację i co za tym idzie umożliwiającą szersze zastosowanie tej metody terapeutycznej. W pracy **“Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial”** podsumowano wyniki przeprowadzonego w 2014 roku wieloośrodkowego badania prospektywnego, w którym oceniono tolerancję wyłącznego żywienia enteralnego realizowanego drogą doustną oraz wpływ takiego leczenia na aktywność choroby i stan odżywienia u 20 polskich dzieci z aktywną postacią ChLC. Był to jeden z pierwszych projektów na świecie, w którym zbadano skuteczność kilkutygodniowego kursu EEN nowym preparatem Modulen IBD. Dodatkową wartością badania było wykorzystanie do oceny stanu zapalnego jelit nowego nieinwazyjnego markera tj. stężenia kalprotektyny w kale. U wszystkich pacjentów przez 6 tygodni stosowano

EEN drogą doustną preparatem Modulen IBD. Brak akceptacji doustnej podaży diety stanowił wskazanie do kontynuacji leczenia przez sztuczny dostęp do przewodu pokarmowego. Kliniczna aktywność choroby oceniana w skali PCDAI (pediatryczna skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego – Crohna, ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*), stężenie kalprotektyny w kale i stan odżywienia były analizowane wyjściowo oraz w tygodniu 10 (tj. 4 tygodnie po zakończeniu EEN). Realizację zaleceń żywieniowych oraz tolerancję nowego preparatu oceniano na podstawie wywiadu z rodzicem/opiekunem dziecka.

### **Przeprowadzone badanie pozwoliło na wykazanie następujących wyników:**

Wyłączne żywienie enteralne realizowane przez okres 6. tygodni drogą doustną preparatem Modulen IBD :

- było dobrze tolerowane przez większość pacjentów – zalecenia dotyczące dobowej podaży preparatu zostały zrealizowane przez 95% leczonych dzieci, w tym tylko u jednego pacjenta było konieczne założenie sondy nosowo-żołądkowej;
- wpłynęło korzystnie na kliniczną aktywność choroby – w 10 tyg. odnotowano istotny spadek punktacji w skali PCDAI, remisję kliniczną uzyskało 65% badanych, a odpowiedź kliniczną kolejnych 30%;
- sprzyjało gojeniu śluzówki jelita – w 10 tygodniu obserwacji odnotowano istotny spadek stężenia kalprotektyny w kale, przy czym normalizację tego parametru uzyskała ¼ badanych dzieci;
- pozwoliło poprawić stan odżywienia – w tygodniu 10. prawidłowy wskaźnik masy ciała do wzrostu (ang. *Body Mass Index*, BMI) w odniesieniu do siatek centylowych odnotowano u 2/3 pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono niedożywienie.

Stężenie kalprotektyny w kale jest dzisiaj standardowym markerem oceny stanu zapalnego jelit w ChLC. Modulen IBD od 2017 r. jest w Polsce refundowany w terapii indukującej remisję u dzieci z aktywną postacią ChLC i jest jedyną dietą enteralną objętą refundacją w podaży doustnej w tej grupie chorych. Potwierdzenie dobrej skuteczności doustnego wyłącznego żywienia enteralnego preparatem Modulen IBD oraz rozwiązanie problemu bariery finansowej umożliwiły rozpowszechnienie tej metody terapeutycznej w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChLC. Nie mniej, konieczność całkowitej rezygnacji ze zwyczajowej diety na kilka tygodni wciąż stanowiła poważną przeszkodę dla wielu chorych. Co więcej, kolejne doniesienia naukowe pokazały, że większość pacjentów po

zakończeniu kursu EEN i powrocie do diety sprzed leczenia szybko doświadcza nawrotu choroby.

Ograniczenia EEN stały się punktem wyjścia do poszukiwań innych możliwości leczenia żywieniowego. Wyniki badań realizowanych na przestrzeni ostatnich lat, w których oceniano możliwość zastosowania różnych znanych diet eliminacyjnych (m.in. specyficznej diety węglowodanowej, diety z ograniczeniem fermentujących oligo- di- i monosacharydów oraz poliooli czy diety wegetariańskiej) w leczeniu aktywnej postaci ChLC u dzieci i dorosłych nie potwierdziły dostatecznej skuteczności żadnej z nich. Ponad 10 lat temu Profesor Arie Levine z zespołem opracował innowacyjną dietę eliminacyjną Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) przeznaczoną dla pacjentów z ChLC. Tworząc protokół diety naukowcy bazowali na dostępnej wiedzy, z której wynikało że wybrane elementy zachodniego (inaczej uprzemysłowionego) modelu żywienia są zaangażowane w patomechanizm ChLC oraz negatywnie wpływają na przebieg choroby. Na tej podstawie przyjęto założenie, że eliminacja z diety tych prozapalnych czynników w połączeniu z codzienną podażą produktów wspierających regenerację jelita może być skuteczną metodą leczenia stanu zapalnego. W kolejnych latach (2014 i 2017) przedstawiano pierwsze wyniki badań wskazujące na potencjalną skuteczność CDED stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym (ang. *partial enteral nutrition*, PEN) w leczeniu dzieci i dorosłych z ChLC. Przełomem był rok 2019, kiedy opublikowano wyniki wielośrodkowego badania z randomizacją, wykazując podobną skuteczność CDED + PEN oraz EEN w leczeniu dzieci z aktywną postacią ChLC, przy czym tolerancja nowej metody oraz jej skuteczność w perspektywie długofalowej były istotnie lepsze. W obu badanych grupach w żywieniu enteralnym zastosowano preparat Modulen IBD. Zagadnienia te poruszono w dwóch pracach poglądowych "**Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease - Are We Going to Change the Guidelines?**" oraz "**Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego – Crohna**", których celem było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat wpływu diety na rozwój i przebieg ChLC oraz omówienie mechanizmu działania, protokołu i wyników badań nad skutecznością nowej diety eliminacyjnej.

**Przegląd piśmiennictwa pozwolił na wyciągnięcie następujących wniosków:**

- analiza częstości zachorowań na mapie świata oraz wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że w etiologii ChLC istotny udział mają czynniki środowiska zewnętrznego;

- aktualna wiedza pozwala przyjąć założenie, że u osób predysponowanych genetycznie, w wyniku oddziaływania czynników zewnętrznych dochodzi do zaburzenia integralności bariery jelitowej i niekontrolowanej penetracji bakterii przez błonę śluzową jelita, co w efekcie prowadzi do powstania przewlekłego stanu zapalnego;
- w badaniach epidemiologicznych oraz na modelach komórkowych i zwierzęcych wykazano, że tzw. zachodni model żywienia, poprzez niekorzystny wpływ na mikrobiom i śluzówkę jelita, jest jednym z kluczowych czynników zewnętrznych odpowiedzialnych za uruchomienie procesu chorobowego w ChLC;
- udowodniona dobra skuteczność EEN potwierdza, że modyfikacja sposobu żywienia, głównie poprzez eliminację z diety czynników prozapalnych, stanowi skuteczną metodę leczenia ChLC u dzieci, jednak wady tej metody terapeutycznej mogą zniechęcać do szerszego jej zastosowania;
- innowacyjna dieta eliminacyjna CDED stosowana w połączeniu z częściowym żywieniem dojelitowym wydaje się być równie skuteczną i łatwiejszą w praktycznym zastosowaniu alternatywą dla wyłącznego żywienia enteralnego w indukcji remisji u dzieci z aktywną postacią ChLC;
- dodatkowe zalety nowej metody leczenia żywieniowego, tj. jej udowodniony korzystny wpływ na przepuszczalność jelitową i skład mikrobioty jelitowej oraz uwzględnienie w protokole diety zarówno fazy indukującej jak i podtrzymującej remisję, dają nadzieję na poprawienie efektów leczenia żywieniowego w perspektywie długofalowej;
- ustalenie miejsca CDED + PEN w algorytmie leczenia ChLC wymaga potwierdzenia skuteczności tej metody terapeutycznej w kolejnych badaniach naukowych.

Doniesienia z 2019 roku zapoczątkowały nową erę leczenia żywieniowego ChLC i wiele ośrodków na świecie, w tym nasz, rozpoczęło własne badania mające na celu ocenę przydatności nowego narzędzia terapeutycznego. Publikacja **“Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease”** jest pierwszą i na dzień dzisiejszy jedyną, w której przedstawiono wyniki badania oceniającego skuteczność diety CDED + PEN stosowanej w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChLC. Do analizy włączono 48 dzieci leczonych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. W poprzednich projektach głównym kryterium włączenia do analizy i podstawą do oceny skuteczności zastosowanej terapii był wynik w skali PCDAI - częściowo subiektywnej skali



klinicznej aktywności choroby. W analizowanej grupie, zasadniczym warunkiem kwalifikacji do badania i podstawą do oceny skuteczności leczenia żywieniowego było stężenie kalprotektyny w kale - nieinwazyjnego i obiektywnego markera stanu zapalnego jelit. U wszystkich pacjentów stosowano leczenie indukujące remisję przez okres 12 tygodni, zgodnie z protokołem diety eliminacyjnej CDED + PEN. Wyjściowo oraz w tygodniu 12. oceniono parametry stanu zapalnego tj. stężenie kalprotektyny w kale i białko C-reaktywne (CRP), kliniczną aktywność choroby (mierzoną w skali PCDAI) oraz stan odżywienia.

### **Przeprowadzone badanie pozwoliło na wykazanie następujących wyników:**

- dieta CDED + PEN miała korzystny wpływ na gojenie śluzówkowe - po 12. tygodniach leczenia stwierdzono istotny spadek stężenia kalprotektyny w kale, przy czym normalizację tego parametru odnotowano u 1/3, a spadek o co najmniej 50% u ponad połowy chorych;
- u pacjentów prezentujących wyjściowo objawy kliniczne ChLC, trwające 12. tygodni leczenia żywieniowe metodą CDED + PEN pozwoliło osiągnąć remisję kliniczną u połowy dzieci, a odpowiedź kliniczną u blisko 3/4 z nich;
- u dzieci prezentujących wyjściowo objawy kliniczne stan zapalny jelita była bardziej zaawansowany w stosunku do tych, które były w remisji klinicznej w momencie kwalifikacji do leczenia żywieniowego (mediana stężenia kalprotektyny w kale 1410  $\mu\text{g}$  vs 939.5  $\mu\text{g}$ , odpowiednio);
- obserwacja ta przełożyła się na skuteczność leczenia żywieniowego w obu podgrupach pacjentów - odsetek dzieci, u których odnotowano normalizację stężenia kalprotektyny w kale po zastosowaniu 12. tygodniowego kursu leczenia dietą CDED + PEN był 2. krotnie wyższy w grupie wyjściowo w remisji klinicznej, w stosunku do pacjentów prezentujących kliniczne objawy choroby w momencie rozpoczęcia leczenia żywieniowego;
- wszyscy pacjenci, u których odnotowano prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale w tygodniu 12. byli w remisji klinicznej, a 94% z nich miało prawidłową wartość CRP;
- u wszystkich dzieci ze stwierdzonym wyjściowo niedożywieniem, które ukończyły 12. tygodniowy kurs leczenia żywieniowego, stwierdzono poprawę stanu odżywienia, w tym u ponad połowy BMI wzrosło o jeden kanał centylowy.

Dzięki kolejnym doniesieniom z ośrodków na całym świecie w roku 2023 CDED + PEN po raz pierwszy znalazła się w rekomendacjach leczenia żywieniowego ChLC. Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu

(ang. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) nowoczesna terapia żywieniowa jest zalecana jako alternatywa dla EEN w leczeniu łagodnej i umiarkowanej zapalnej postaci ChLC u dzieci. Dostępne dane naukowe wskazują, że nie należy bagatelizować roli CDED + PEN w leczeniu ciężkiej/powikłanej postaci ChLC, jednak kwestia ta wymaga weryfikacji w kolejnych badaniach naukowych.

### **Podsumowanie.**

Zachodni model żywienia jest jednym z potencjalnych negatywnych czynników dla rozwoju i przebiegu ChLC. W badaniach naukowych zidentyfikowano elementy tego sposobu żywienia, które poprzez niekorzystny wpływ na funkcję bariery jelitowej, stanowią potencjalną przyczynę powstania przewlekłego stanu zapalnego. Według najnowszej literatury, modyfikacja sposobu żywienia polegająca na eliminacji tych prozapalnych czynników, stanowi skuteczną metodę leczenia ChLC u dzieci.

Wyłącznie żywienie enteralne jest rekomendowane przez większość towarzystw naukowych jako metoda pierwszego wyboru w leczeniu aktywnej zapalnej postaci ChLC u dzieci. Brak efektów ubocznych, szansa na odroczenie farmakoterapii oraz korzystny wpływ na rozwój to niekwestionowane zalety tej metody leczenia w populacji pediatrycznej. Możliwość realizacji w podaży doustnej oraz wprowadzenie refundacji preparatu Modulen IBD w Polsce ułatwiły stosowanie EEN w praktyce. Niemniej monotonia wynikająca z konieczności wyłączonego żywienia preparatem przez kilka tygodni to wciąż poważna przeszkoda dla podjęcia takiej terapii wśród małych pacjentów. Z kolei świadomość wysokiego ryzyka szybkiej utraty efektów terapeutycznych może wpływać na spadek zaufania do tej metody leczenia wśród specjalistów.

Potwierdzona skuteczność oraz dodatkowe zalety nowej diety eliminacyjnej stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym wydają się stanowić wystarczającą podstawę do zmian w algorytmie leczenia ChLC. Według najnowszych wytycznych ESPEN (2023) CDED + PEN należy brać pod uwagę jako alternatywę dla EEN u dzieci z łagodną i umiarkowaną zapalną postacią choroby. Analiza wyników własnych oraz doświadczeń innych badaczy wskazuje, że 12. tygodniowy kurs CDED + PEN wpływa korzystnie na kliniczną aktywność choroby oraz na gojenie śluzówki jelita, ale nie pozwala na całkowite wyleczenie zmian zapalnych u większości leczonych dzieci. Wydaje się, że efekty uzyskane w wyniku zastosowania leczenia żywieniowego są uzależnione od wyjściowego zaawansowania procesu chorobowego. Można wnioskować, że u pacjentów z zaawansowanym procesem zapalnym

wydłużenie czasu stosowania CDED + PEN, zależnie od rezultatów uzyskanych po planowym okresie leczenia indukującego remisję, może stanowić potencjalną strategię poprawiającą finalną skuteczność tej metody terapeutycznej, jednak na dzień dzisiejszy wyniki takich analiz nie były publikowane.

## **Abstract**

Crohn's disease (CD) is a recurrent inflammatory disease of the gastrointestinal tract. In the last decades, a continuous increase in the disease incidence has been observed, both in children and adults, and the younger the age of the diagnosed patient, the less optimistic prognosis. Typical signs include those of the gastrointestinal tract, although there may be less specific extraintestinal manifestations and/or complications of advanced inflammation which occur concurrently or as the only manifestation. The multiplicity of symptoms which are often difficult to control has a negative effect on the patient's quality of life.

Despite an indisputable progress of knowledge, the Crohn's disease is still incurable. Therapy is chronic in nature and its primary focus is on mitigating symptoms and preventing disease progression, and in the case of children, also on ensuring normal growth, development and maturation. A treatment strategy of fundamental importance for long-term maintenance of therapeutic effects is to induce deep remission, i.e. eliminating clinical symptoms and healing inflammation of the gastrointestinal tract. A pharmacological therapy used for this purpose, however, has numerous limitations, and effective treatment of the Crohn's disease remains a big challenge for specialists.

Scientific achievements of the last years show a huge potential of nutritional therapy used as an alternative to pharmacological treatment in the active CD. Promising results presented in consecutive scientific reports create a need to conduct further studies on the possibility of using this therapeutic method. Determining the place of nutritional treatment in the therapeutic algorithm of CD is especially important in the paediatric population, where each postponement of pharmacological treatment is of great importance for the child's development and prognosis in a chronic disease.

The objective of my PhD thesis was to evaluate the efficacy of two methods of nutritional therapy, i.e. exclusive enteral nutrition and an innovative Crohn's Disease Exclusion Diet in the treatment of children with an active Crohn's disease.

The history of nutritional treatment of CD dates back to the first half of the 20th century, when enteral nutrition was used to improve the nutritional status of patients in a severe condition/prepared for surgical procedures. In the course of time it was observed that such treatment had a good effect not only on the nutritional status of patients but also on their clinical condition and laboratory test results (including inflammatory markers). In subsequent years, high efficacy of exclusive enteral nutrition (EEN) in inducing clinical remission in children was

demonstrated in numerous studies. In first years of the 21st century there appeared reports indicating similar efficacy of EEN and glucocorticoids in inducing clinical remission, with a higher safety profile and significantly more positive effect of nutritional treatment on intestinal mucosa healing and on growth and development of treated children. For this reason, 10 years ago, exclusive enteral nutrition took the place of steroids and is still recommended as the first line treatment in an active luminal paediatric CD.

EEN involves the use of a complete liquid diet (enteral formula) with the exclusion of normal dietary components for several (usually 6-8) weeks. A difficult to accept taste of formulas intended for administration via a feeding tube significantly reduced the possibility of implementing EEN via the oral route. The necessity to insert a nasogastric tube, aside from high costs, was one of the key factors causing patients to resign from this method of treatment. In 2013, Modulen IBD - a liquid diet intended for nutritional treatment of CD patients was introduced on the Polish market. Essential characteristics differentiating new formula from available equivalents is an additive of bioactive peptides TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) with confirmed anti-inflammatory effect, and an attractive taste. The possibility of implementing oral EEN was a potential factor improving its general acceptance and, therefore, enabling wider use of this therapeutic method. The paper **“Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicentre trial”** summarised the results of a multicentre, prospective study conducted in 2014, which assessed tolerance of oral exclusive enteral nutrition, and the effect of such treatment on the disease activity and nutritional status in 20 Polish children with an active CD. This was one of the first projects in the world assessing the efficacy of a several-week EEN with the Modulen IBD. An additional value of the study was the fact that a new non-invasive marker, i.e. faecal calprotectin level, was used to assess intestinal inflammation. Oral EEN with Modulen IBD was used in all the patients for 6 weeks. Lack of acceptance of oral administration constituted an indication for treatment continuation via feeding tube. Clinical disease activity assessed with the Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), faecal calprotectin level, and the nutritional status were analysed at baseline and in week 10 (i.e. 4 weeks after EEN completion). The implementation of nutritional recommendations and tolerance of the new formula were assessed based on an interview with the child's parent/guardian.

**The conducted study has provided the following results:**

Exclusive enteral nutrition with Modulen IBD administered orally for 6 weeks:

- was well tolerated by most patients - the recommendation on daily intake of the formula was implemented by 95% of the treated children, with only one patient requiring a nasogastric tube;
- had a positive effect on the clinical disease activity - in week 10, a significant decrease in PCDAI score was observed, with clinical remission in 65% study patients, and a clinical response in further 30%.
- promoted intestinal mucosal healing - in week 10, a significant decrease in the faecal calprotectin level was observed, wherein a normalization of this parameter was stated in ¼ of the study children;
- improved the nutritional status - in week 10, normal Body Mass Index (BMI) according to percentile charts was recorded in 2/3 of patients with malnutrition at baseline.

Faecal calprotectin level is currently a standard marker in the assessment of intestinal inflammation in CD. Since 2017, Modulen IBD has been reimbursed in Poland in an induction therapy in children with active CD, and it is the only reimbursed enteral formula administered orally in this group of patients. The confirmed efficacy of oral exclusive enteral nutrition with Modulen IBD, as well as solving the problem of a financial barrier, made it possible to popularise this therapeutic method in the group of Polish children with an active CD. Nevertheless, the necessity to exclusion of normal dietary components for a few weeks was still a serious obstacle for many patients. What is more, subsequent scientific reports showed that most patients who completed the EEN course and returned to their previous diet quickly experienced a relapse of the disease.

The limitations of EEN were the starting point in a search for other possibilities of nutritional treatment. Results of studies conducted over the last years assessing the possibility of using various known elimination diets (e.g. a specific carbohydrate diet, a low fermentable oligo- di- and monosaccharides and polyols diet or a vegetarian diet) in the treatment of active CD in children and adults have not demonstrated a sufficient efficacy of any of them. More than 10 years ago, a team led by Professor Arie Levine developed an innovative Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) for patients with CD. The scientists used the available knowledge according to which selected components of western (or industrialised) diet were engaged in the pathomechanism of CD and had a negative effect on the course of the disease. On this basis it was assumed that elimination of these pro-inflammatory factors, combined with a daily intake of products supporting bowel recovery, may be an effective treatment method of inflammation. In subsequent years (2014 and 2017), first results of studies were presented

showing a potential efficacy of CDED used in combination with partial enteral nutrition (PEN) in the treatment of children and adults with CD. The year 2019 was a breakthrough since it marked the publication of results of a multicentre randomised study, showing a similar efficacy of CDED + PEN and EEN in the treatment of children with an active CD, while the tolerance of the new method and its long-term efficacy were remarkably higher. In both study groups the liquid formula used was Modulen IBD. These issues were discussed in two review papers “**Nutritional Therapy in Paediatric Crohn's Disease - Are We Going to Change the Guidelines?**” and “**Crohn’s Disease Exclusion Diet – modern nutritional treatment of Crohn’s disease**”, whose aim was to summarise current knowledge on the effect of the western diet on the development and course of CD, and to discuss the mechanism of action, protocol and results of the study on the efficacy of the new elimination diet.

**A literature review allowed drawing the following conclusions:**

- the analysis of the disease incidence across the world and results of epidemiological studies indicate that external environmental factors play a significant role in the CD aetiology;
- according to the current knowledge, it may be assumed that due to the effect of external factors, genetically predisposed subjects develop a dysfunction in the intestinal barrier integrity and uncontrolled bacterial penetration through intestinal mucosa, which in turn leads to the development of chronic inflammation;
- epidemiological as well as cellular and animal model studies have revealed that the so-called western diet, by its negative effect on gut microbiome and intestinal mucosa, is one of the key external factors responsible for triggering the pathomechanism in CD;
- a demonstrated good EEN efficacy confirms that the dietary modification primarily by eliminating pro-inflammatory factors constitutes an effective way of treatment in children with active CD; however, the disadvantages of this method may be discouraging as far as its wider usage is concerned;
- the innovative CDED used in combination with partial enteral nutrition seems to be equally effective and an easier to use alternative to exclusive enteral nutrition in inducing remission in children with active CD;
- additional advantages of the new method of nutritional treatment, i.e. its demonstrated positive effect on the intestinal permeability and microbiota composition, as well as inclusion

of both the remission inducing and maintaining phase in the diet protocol, give hope to improve the long-term effects of nutritional treatment;

- establishing the position of CDED + PEN in the treatment algorithm of CD requires confirmation of its efficacy in further studies.

The reports from 2019 have initiated a new era of nutritional treatment of CD, and many centres across the world, including ours, have begun their own studies aiming at the assessment of the usefulness of the new therapeutic tool. The paper “**Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Faecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease**” is the first and so far the only publication presenting results of a study assessing the efficacy of CDED + PEN used in a group of Polish children with active CD. The analysis included 48 children treated at the Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Paediatrics of the Children's Memorial Health Institute. In previous projects, the main inclusion criterion in the analysis and the basis to assessment of the therapy efficacy was the result in PCDAI - a partially subjective scale of clinical disease activity. In the analysed group, the principal eligibility criterion and the basis to assess the efficacy of nutritional treatment was the faecal calprotectin level - a non-invasive and objective marker of intestinal inflammation. All the patients received induction treatment for 12 weeks, in accordance with the CDED + PEN protocol. At baseline and in week 12, the analysis of inflammatory parameters was conducted, i.e. faecal calprotectin level and C-reactive protein (CRP), as well as assessment of the clinical disease activity (using PCDAI), and nutritional status.

**The conducted study has provided the following results:**

- CDED + PEN had a positive effect on mucosal healing - after 12 weeks of treatment, a significant decrease in faecal calprotectin level was observed, while normalization of this parameter was observed in 1/3 children, and a decrease by at least 50% in more than half of the patients;

- in patients presenting clinical symptoms of CD at baseline, a 12-week nutritional treatment with CDED + PEN led to clinical remission in half of the children, and clinical response in nearly 3/4 of them;

- in children presenting clinical symptoms at baseline, intestinal inflammation was more advanced than in those with clinical remission at the time of qualification to the nutritional treatment (median value of faecal calprotectin level 1410 µg vs 939.5 µg, respectively);



- this observation was manifested in the efficacy of nutritional treatment in both subgroups - the percentage of children with normalised faecal calprotectin level after a 12-week course of treatment with CDED + PEN was twice higher in the group with clinical remission at baseline than in the patients presenting clinical symptoms at the time of introducing nutritional therapy;
- all patients with normal faecal calprotectin level in week 12 were in clinical remission, and 94% of them had normal CRP value;
- all the children with recorded malnutrition at baseline who completed a 12-week course of nutritional treatment showed improvement in the nutritional status, with a BMI increase by one percentile channel in more than half of them.

Thanks to subsequent reports from centres all over the world, in 2023, CDED + PEN was for the first time included in the recommendations of nutritional treatment of CD. According to current guidelines of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), new nutritional therapy is recommended as an alternative to EEN in the treatment of mild to moderate active luminal CD in children. Available scientific reports show that the role of CDED + PEN in a severe/complicated CD should not be neglected; however, it requires verification in further studies.

### **Conclusion.**

The western diet is one of the potential negative factors in the development and course of CD. Scientific studies have identified the components of this nutrition style, which, by a negative effect on the intestinal barrier, constitute a potential cause of development of chronic inflammation. According to the most recent literature, dietary modification by eliminating those pro-inflammatory factors represents an effective method of CD treatment in children.

Exclusive enteral nutrition is recommended by most scientific societies as the first line therapy of active CD in children. No side effects, a chance to postpone pharmacotherapy and a positive effect on development are unquestionable advantages of this treatment method in a paediatric population. The possibility of oral administration, as well as introducing reimbursement of Modulen IBD in Poland have facilitated the use of EEN in practice. Nevertheless, the monotony of exclusive nutrition with the liquid diet for a few weeks still constitutes a serious obstacle for undertaking this therapy among young patients. On the other hand, being aware of the high risk of rapid loss of therapeutic effects, specialists may have a limited trust in this method.

Confirmed efficacy and additional advantages of the CDED used in combination with PEN seem to create a sufficient basis for changes in the CD treatment algorithm. According to the latest ESPEN guidelines (2023), this new nutritional therapy should be considered as an alternative to EEN in children with a mild to moderate active luminal disease. The analysis of our own results and experience of other researchers shows that a 12-week course of CDED + PEN has a positive effect on the clinical disease activity and on mucosa healing, but it does not result in complete healing of intestinal inflammation in the majority of the children treated. It appears that effects of the applied nutritional treatment depend on the initial disease severity. It may be concluded that in patients with advanced inflammation, prolonged use of CDED + PEN, depending on the outcomes of a planned period of induction treatment, may constitute a potential strategy improving the final efficacy of this therapeutic method; however, results of such analyses have not been published to date.

## **Słowa kluczowe w języku polskim i angielskim**

**Słowa kluczowe:** dzieci, choroba Leśniowskiego – Crohna, remisja, wyłączone żywienie enteralne, dieta eliminacyjna

**Key words:** children, Crohn's disease, remission, exclusive enteral nutrition, exclusion diet

## Wykaz skrótów

BMI – wskaźnik masy ciała do wzrostu, *ang. Body Mass Index*

CD – choroba Crohna, *ang. Crohn's disease*

CDED – dieta eliminacyjna dla pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna, *ang. Crohn's Disease Exclusion Diet*

ChLC – choroba Leśniowskiego – Crohna

CRP – białko C-reaktywne, *ang. C-reactive protein*

EEN – wyłączone żywienie enteralne, *ang. exclusive enteral nutrition*

ESPEN - Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu, *ang. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

IPCZD – Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

PCDAI – pediatryczna skala aktywności choroby Leśniowskiego – Crohna, *ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index*

PEN – częściowe żywienie enteralne, *ang. partial enteral nutrition*

TGF- $\beta$  - transformujący czynnik wzrostu beta, *ang. transforming growth factor beta*

## Wstęp

W ostatnich dziesięcioleciach obserwujemy istotny wzrost zapadalności na chorobę Leśniowskiego – Crohna (ChLC) – przewlekłą chorobę zapalną przewodu pokarmowego. Taka tendencja dotyczy zarówno osób dorosłych, jak i dzieci, przy czym zachorowanie w młodym wieku jest równoznaczne z gorszym rokowaniem. Pomimo niekwestionowanego postępu w dziedzinie farmakoterapii wciąż nie dysponujemy leczeniem przyczynowym. Nie jesteśmy w stanie wyleczyć chorego, stąd zasadniczym celem terapii jest wprowadzenie go w stan remisji. Wyciszenie objawów choroby tj. wprowadzenie w stan remisji klinicznej, nie jest gwarancją sukcesu. Fundamentalny wpływ na odległe wyniki leczenia ma uzyskanie tzw. głębokiej remisji z wygojeniem śluzówki jelita. Niestety, o ile większość leków stosowanych u dzieci w pierwszej linii terapii (tj. aminosalicylany, steroidy, leki immunosupresyjne) pozwala poprawić stan kliniczny pacjenta, to ich skuteczność w gojeniu śluzówki jelita jest niska, a lista ich potencjalnych działań niepożądanych jest bardzo długa. Z różnych względów (tj. obowiązujące wytyczne, ograniczenia rejestracyjne i refundacyjne) zastosowanie bezpieczniejszej i skuteczniejszej terapii biologicznej pozostaje w Polsce zarezerwowane dla dzieci, u których leczenie konwencjonalne nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.

Etiologia ChLC nie została ustalona w sposób jednoznaczny. Największa zapadalność w krajach wysokorozwiniętych oraz lawinowo narastająca liczba chorych w krajach nowo uprzemysłowionych wskazują na potrzebę poszukiwania czynników zewnętrznych odpowiedzialnych za rozwój i postęp choroby. Dziś wielu naukowców jest zdania, iż kluczowymi elementami w patomechanizmie ChLC są składowe stylu życia, z dietą na czele. Dostępna jest duża liczba danych, które sugerują że u osób z predyspozycją genetyczną, w efekcie oddziaływania konkretnych czynników żywieniowych, dochodzi do zaburzenia delikatnej równowagi immunologicznej między mikrobiotą i błoną śluzową jelita, czego konsekwencją jest powstanie przewlekłego stanu zapalnego. Koncepcja ta ma potwierdzenie w wynikach badań epidemiologicznych, które wskazują na dodatnią korelację między tzw. "zachodnim" modelem żywienia, a ryzykiem zachorowania na ChLC. Badania na modelach komórkowych i zwierzęcych pozwoliły zidentyfikować składowe sposobu żywienia o szczególnie negatywnym wpływie na etiologię i przebieg choroby. Wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie żywieniowe polegające na eliminacji z diety czynników prozapalnych jest wysoce skuteczne w leczeniu dzieci z aktywną postacią ChLC.

Doniesienia te stały się podstawą do wzrostu zainteresowania leczeniem żywieniowym, jako jedyną opacją leczenia przyczynowego i potencjalną alternatywą dla kosztownego, obciążonego ryzykiem efektów ubocznych i często niedostatecznie skutecznego

leczenia farmakologicznego. Niemniej kwestie dotyczące m.in. doboru metody, wskazań do stosowania czy dokładnych zasad i czasu trwania danego leczenia wymagają dalszego zbadania w celu ustalenia miejsca terapii żywieniowej w algorytmie leczenia ChLC u dzieci.

## **Cele rozprawy doktorskiej**

Celem rozprawy była ocena skuteczności leczenia żywieniowego w aktywnej postaci choroby Leśniowskiego – Crohna u dzieci.

## **Cele szczegółowe**

1. Ocena tolerancji wyłącznego żywienia enteralnego (ang. *exclusive enteral nutrition*, EEN) realizowanego drogą doustną z wykorzystaniem nowego preparatu Modulen IBD oraz analiza wpływu takiego leczenia na kliniczną aktywność choroby, stężenie kalprotektyny w kale oraz na stan odżywienia dzieci z aktywną postacią ChLC.
2. Omówienie roli diety w patomechanizmie i leczeniu ChLC.
3. Charakterystyka protokołu nowej diety eliminacyjnej (ang. *Crohn's Disease Exclusion Diet*, CDED), omówienie mechanizmu jej działania oraz dostępnych danych dotyczących jej skuteczności w leczeniu pacjentów z ChLC.
4. Ocena wpływu diety CDED stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym (ang. *partial enteral nutrition*, PEN) na stężenie kalprotektyny w kale, kliniczną aktywność choroby oraz na stan odżywienia w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChLC.

## Wykaz publikacji

### 1. Prace o charakterze artykułów oryginalnych

#### 1.1. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial.

Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J

Przeegląd Gastroenterologiczny. 2021; 16(4): 346-351.

*Punktacja MNiSW: 40*

#### 1.2. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease.

Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz - Szczur M, Kierkuś J

Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(14): 4146 (1-11).

*Wskaźnik IF: 4.964*

*Punktacja MNiSW: 140*

### 2. Prace o charakterze artykułów poglądowych

#### 2.1 Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease - Are We Going to Change the Guidelines?

Matuszczyk M, Kierkuś J

Journal of Clinical Medicine. 2021; (14): 3027 (1-11).

*Wskaźnik IF: 4.241*

*Punktacja MNiSW: 140*



## **2.2. Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego - Crohna.**

Matuszczyk M, Kierkuś J

Standardy Medyczne Pediatria. 2021; 18: 233-241.

*Punktacja MNiSW: 5*

*Sumaryczny IF: 9.204*

*Sumaryczna punktacja MNiSW: 325*

## Omówienie

### **Ad. 1.1. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial.**

**Cel:** Celem wieloośrodkowego badania prospektywnego była ocena tolerancji wyłącznego żywienia enteralnego realizowanego drogą doustną nowym preparatem Modulen IBD oraz wpływu takiej terapii na kliniczną aktywność choroby, stężenie kalprotektyny w kale oraz na stan odżywienia dzieci z aktywną postacią choroby Leśniowskiego – Crohna.

**Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano 20 pacjentów z 3 ośrodków pediatrycznych w Polsce. Głównym kryterium włączenia była aktywna postać choroby ChLC, zdefiniowana jako wynik w skali klinicznej aktywności choroby (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) wynoszący  $\geq 10$  punktów. U wszystkich dzieci stosowano leczenie metodą doustnego wyłącznego żywienia enteralnego dietą Modulen IBD przez okres 6 tygodni. Dobowa podaż preparatu była ustalana indywidualnie, zgodnie z zapotrzebowaniem energetycznym wyliczonym przy użyciu standardowych wzorów. Brak tolerancji doustnej podaży preparatu stanowił wskazanie do założenia sondy nosowo-żołądkowej. U wszystkich pacjentów wyjściowo oraz w tygodniu 10. oceniano kliniczną aktywność choroby (mierzoną w skali PCDAI), stężenie kalprotektyny w kale oraz parametry stanu odżywienia. Realizację zaleceń żywieniowych oraz tolerancję nowego preparatu weryfikowano za pomocą wywiadu z rodzicem/opiekunem dziecka.

**Wyniki:** Wyłączne żywienie enteralne realizowane drogą doustną było dobrze akceptowane, tylko 1 pacjent wymagał założenia sondy nosowo-żołądkowej. Modulen IBD był dobrze tolerowany – zalecenia dobowej podaży diety zostały zrealizowane przez 95% leczonych dzieci. Po 10. tygodniach obserwacji stwierdzono statystycznie istotny spadek średniej punktacji w skali PCDAI (25.6 punktów  $\pm$  12 vs. 5.4 punktów  $\pm$  10, odpowiednio,  $p < 0.05$ ). Remisję kliniczną, zdefiniowaną jako wynik punktacji w skali PCDAI  $< 10$  punktów, uzyskało 65% pacjentów, a kliniczną odpowiedź, zdefiniowaną jako spadek o co najmniej 12.5 punktów w skali PCDAI, kolejnych 30% badanych. Wyjściowo 90% dzieci miało nieprawidłowy wynik stężenia kalprotektyny w kale ( $> 200 \mu\text{g/g}$ ). W tej grupie w tygodniu 10. stwierdzono statystycznie istotny spadek średniego stężenia tego parametru (3380  $\mu\text{g/g} \pm 7746$  vs. 1046.6  $\mu\text{g/g} \pm 1219$ , odpowiednio,  $p < 0.05$ ), ale normalizację uzyskała jedynie ¼ leczonych dzieci. Przed rozpoczęciem leczenia u 30% chorych stwierdzono niedożywienie, zdefiniowane jako

wartość wskaźnika masy ciała do wzrostu (ang. *Body Mass Index*, BMI) poniżej 3 centyla. U wszystkich pacjentów w efekcie zastosowanego leczenia stan odżywienia uległ poprawie, a u 2/3 wynik BMI odniesiony do siatek centylowych zawierał się w granicach wartości prawidłowych dla wieku i płci.

**Wnioski:** Dobra akceptacja doustnej podaży preparatu Modulen IBD zwiększa szanse na szersze zastosowanie EEN u dzieci. Odsetek remisji klinicznej 4 tygodnie po zakończeniu EEN jest satysfakcjonujący, ale niższy niż w badaniach, w których aktywność kliniczną choroby oceniano bezpośrednio po zakończeniu leczenia żywieniowego. Liczba dostępnych danych dotyczących wpływu EEN na stężenie kalprotektyny w kale jest ograniczona. Niemniej porównując nasze wyniki do tych uzyskanych przez innych autorów można stwierdzić, że 6-tygodniowy kurs EEN wpływa korzystnie na gojenie zmian zapalnych, ale dla większości chorych jest zbyt krótki, aby uzyskać całkowite wygojenie śluzówki jelita. Na podstawie obu obserwacji można wnioskować, że wydłużenie czasu stosowania EEN mogłoby by wpłynąć na poprawę efektów leczenia, jednak jest to mało realne do zastosowania w praktyce. Wdrożenie specjalistycznej diety po zakończeniu EEN, w celu poprawy i utrzymania jego efektów terapeutycznych, wydaje się być lepszym rozwiązaniem, jednak taka koncepcja wymaga sprawdzenia w kolejnych badaniach naukowych.

## **Ad. 1.2. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease.**

**Cel:** Celem badania była ocena wpływu nowoczesnej diety eliminacyjnej Crohn's Disease Exclusion Diet stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym na stężenie kalprotektyny w kale, kliniczną aktywność choroby oraz na stan odżywienia dzieci z aktywną postacią choroby Leśniowskiego – Crohna.

**Materiał i metody:** Do badania zostało zakwalifikowanych 48. dzieci leczonych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IPCZD w latach 2019-2021. Głównym kryterium włączenia była aktywna postać ChLC, zdefiniowana jako stężenie kalprotektyny w kale  $> 250 \mu\text{g/g}$ . U wszystkich pacjentów zastosowano leczenie żywieniowe indukujące remisję zgodnie z protokołem diety CDED + PEN przez okres 12. tygodni. Wyjściowo oraz w tygodniu 12. oceniono markery stanu zapalnego tj. stężenie kalprotektyny w kale i CRP (białko C-reaktywne, ang. *C-reactive protein*), kliniczną aktywność choroby (mierzoną w skali PCDAI) oraz parametry stan odżywienia.

**Wyniki:** Spadek stężenia kalprotektyny w kale pomiędzy tygodniem 0 a 12. był istotny statystycznie (mediana =1045.00  $\mu\text{g/g}$ ; IQR = 1188.00 vs 363.00  $\mu\text{g/g}$ ; IQR = 665.00, odpowiednio,  $p < 0.05$ ). Normalizację tego parametru po 12. tygodniach leczenia uzyskało 35% pacjentów, przy czym 50% spośród tych którzy byli wyjściowo w remisji klinicznej w stosunku do 27.6% w grupie, która prezentowała objawy kliniczne ChLC w momencie rozpoczęcia terapii. Spadek stężenia kalprotektyny w kale co najmniej o połowę uzyskała w sumie ponad połowa dzieci (54.17%). W grupie 29. pacjentów, którzy wyjściowo prezentowali objawy kliniczne ChLC, w tygodniu 12. 55% (16) uzyskało remisję kliniczną (zdefiniowaną jako wynik w skali PCDAI  $< 10$  punktów) i 69% (20) odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako spadek wyniku w skali PCDAI o co najmniej 12.5 punktów). W tej grupie spadek punktacji w skali PCDAI był istotny statystycznie (mediana= 20 punktów; IQR=7.5 vs 5.0 punktów; IQR=5.0, odpowiednio,  $p < 0.05$ ). Wszyscy pacjenci z prawidłowym wynikiem stężenia kalprotektyny w kale w tygodniu 12. byli w remisji klinicznej, a 16. (94,13%) z nich miało prawidłową wartość CRP. U wszystkich dzieci ze stwierdzonym wyjściowo niedożywieniem, które ukończyły 12. tygodniowy kurs leczenia żywieniowego, stwierdzono poprawę stanu odżywienia, w tym u ponad połowy BMI wzrosło o jeden kanał centylowy.

**Wnioski:** 12. tygodniowy kurs leczenia żywieniowego dietą CDED + PEN ma korzystny wpływ na stan odżywienia, kliniczną aktywność choroby oraz na gojenie śluzówki jelita u dzieci z aktywną postacią ChLC, jednak u większości chorych nie pozwala na całkowite wyleczenie zmian zapalnych. Efekty terapeutyczne CDED + PEN wydają się być uzależnione od wyjściowego zaawansowania procesu chorobowego. Wydłużenie czasu stosowania diety eliminacyjnej u pacjentów, którzy uzyskują korzyści ale nie osiągają pełnego efektu terapeutycznego po 12. tygodniach może być potencjalną strategią poprawy skuteczności takiego leczenia, jednak wymaga to weryfikacji w kolejnych badaniach naukowych.

## **Ad. 2.1. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease - Are We Going to Change the Guidelines?**

### **Ad. 2.2. Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego - Crohna.**

W ostatnich dekadach obserwowany jest istotny wzrost częstości zachorowań na chorobę Leśniowskiego - Crohna. Pomimo intensywnego rozwoju w dziedzinie farmakoterapii, dostępne obecnie możliwości leczenia nie zaspokajają potrzeb wszystkich pacjentów. Najnowsze doniesienia wskazują, że w powstaniu przewlekłego stanu zapalnego kluczową rolę odgrywają czynniki środowiska zewnętrznego, w tym dieta. Udowodniono, że elementy tzw. zachodniego modelu żywienia stanowią czynnik ryzyka rozwoju ChLC oraz negatywnie wpływają na przebieg choroby. Wyniki badań wskazują, że wykluczenie z diety czynników prozapalnych może stanowić efektywną metodę leczenia. W populacji pediatrycznej najlepiej udowodnioną skutecznością terapeutyczną ma wyłączenie żywienia dojelitowego, które do dziś jest rekomendowane jako leczenie pierwszego wyboru w aktywnej zapalnej postaci ChLC u dzieci. Metoda ta ma jednak ograniczenia, wśród których wymienić należy trudność w praktycznym zastosowaniu oraz brak strategii dla długofalowego utrzymania efektów leczenia. W 2011 roku naukowcy z Izraela opracowali innowacyjną dietę eliminacyjną dedykowaną pacjentom z ChLC - Crohn's Disease Exclusion Diet. Tworząc protokół leczenia żywieniowego wykorzystano potencjał terapeutyczny wykluczenia z diety czynników prozapalnych oraz zwiększonej podaży wybranych produktów sprzyjających regeneracji jelit. Publikowane w kolejnych latach przez twórców diety obiecujące doniesienia, wskazujące na co najmniej porównywalną do EEN skuteczność i lepszą tolerancję nowej metody terapeutycznej są zapowiedzią możliwych zmian w algorytmie leczenia ChLC, jednak potwierdzenie tych wyników w badaniach prowadzonych przez niezależne ośrodki wciąż jest niezbędne.

## Wnioski

Uzyskane wyniki oraz przegląd literatury naukowej pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Elementy zachodniego modelu żywienia są zaliczane do kluczowych czynników spustowych nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i przewlekłego stanu zapalnego w ChLC.
2. Eliminacja z diety czynników prozapalnych, poprzez korzystny wpływ na skład mikrobioty i gojenie śluzówki jelita, jest skuteczną metodą leczenia aktywnej postaci ChLC u dzieci.
3. Wyniki badań potwierdzające dobre efekty doustnego wyłącznego żywienia enteralnego oraz nowoczesnej diety eliminacyjnej CDED stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem dojelitowym w leczeniu aktywnej postaci ChLCu dzieci są szczególnie cenne dla codziennej praktyki klinicznej. Możliwość skutecznego leczenia żywieniowego jest równoznaczna z odroczeniem farmakoterapii lub potrzeby jej intensyfikacji, co ma nieoceniony wpływ na rozwój młodego organizmu oraz rokowanie w nieuleczalnej chorobie.
4. Dobrze udokumentowana skuteczność oraz dodatkowe zalety nowej metody terapii żywieniowej wydają się stanowić dostateczną podstawę do zmian algorytmu leczenia ChLC. W 2023 roku opublikowano nowe rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu, według których CDED + PEN jest zalecana jako alternatywa dla EEN w leczeniu dzieci z łagodną i umiarkowaną zapalną postacią choroby.
5. Zarówno 6. tygodniowy kurs EEN jak i 12. tygodniowy kurs CDED + PEN jest dla większości pacjentów zbyt krótki dla uzyskania całkowitego wyleczenia zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym. Efekt leczenia żywieniowego wydaje się być tutaj zależy od wyjściowego zaawansowania procesu chorobowego. Koncepcja zakładająca indywidualny dobór metody oraz czasu stosowania terapii żywieniowej, zależnie od wyjściowego stanu pacjenta oraz adekwatnie do efektów uzyskiwanych na poszczególnych etapach leczenia, jako potencjalna strategia poprawiająca końcowy efekt terapeutyczny, wymaga weryfikacji w kolejnych badaniach naukowych.

## Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease – a prospective multicentre trial

Małgorzata Matuszczyk<sup>1</sup>, Monika Meglicka<sup>1</sup>, Piotr Landowski<sup>2</sup>, Elżbieta Czkwianianc<sup>3</sup>, Beata Sordyl<sup>3</sup>, Edyta Szymańska<sup>1</sup>, Jarosław Kierkuś<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Paediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Allergology and Paediatric Nutrition, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Allergology and Paediatrics, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Lodz, Poland

Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 346–351  
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.111483>

**Key words:** paediatric Crohn's disease, nutritional therapy, remission, nutritional status, exclusive enteral nutrition.

**Address for correspondence:** Małgorzata Matuszczyk MSc, Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Paediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland, e-mail: [m.matuszczyk@ipccd.pl](mailto:m.matuszczyk@ipccd.pl)

### Abstract

**Introduction:** Undernutrition and growth failure are common problems in paediatric patients with active Crohn's disease (CD). **Aim:** The aim of exclusive enteral nutrition (EEN) commencement is not only to induce clinical remission and promote mucosal healing but also to initiate weight and growth gain, especially in patients with poor nutritional status. We assessed the effectiveness of treatment with EEN and its impact on nutritional status in children with active CD.

**Material and methods:** Twenty children (male/female: 14/6) in median age of 14 years with active CD had EEN with polymeric industrial diet (Modulen IBD) applied for 6 weeks. The daily caloric intake was established according to the age and nutritional status. In patients with undernutrition, it was increased to 120–150% relative to recommendations for the healthy peers. The Paediatric CD activity index (PCDAI) – a marker of clinical remission, faecal calprotectin (FCP) – a marker of mucosal healing (MH), and nutritional status were assessed at baseline and 4 weeks following the end of the therapy (week 10).

**Results:** In the studied group the mean decrease in PCDAI score was statistically significant (from  $25.6 \pm 12$  to  $5.4 \pm 10$ ,  $p < 0.05$ ). Full remission (defined as PCDAI  $< 10$ ) was achieved in 65% of patients, and clinical response in another 30% of them. Only 5% of children did not respond to the treatment. Mean decline in FCP level was statistically significant as well (from  $3380 \pm 7746$  to  $1046.6 \pm 1219$ ,  $p < 0.05$ ). All patients, apart from one who was fed with a nasogastric tube, accepted oral intake of industrial formula. EEN was generally well tolerated. Initially, in 20% of patients the symptoms of intolerance to the industrial diet were observed, but they receded within the first days of the therapy. The recommended daily intake of the formula was achieved in 95% of children. Only one child was unable to intake the prescribed amount of the diet due to intolerance. At baseline, undernutrition was observed in 30% of patients, which was established by a body mass index (BMI) score below the third percentile according to the recommended charts for the Polish paediatric population. In all patients, improvement in BMI status was reported at the end of the treatment. The mean increase in BMI score was 0.91, and it was greater in the malnourished group compared to patients with normal nutritional status (1.19 vs. 0.62). After the treatment two-thirds of children with malnutrition achieved a BMI score within the normal range. In 25% of patients, growth deficit was observed (defined as growth below the third percentile according to the Polish charts) before the EEN introduction. An increase in body height was obtained generally in 55% of children and in 80% of those with initial growth failure. The mean increase in growth was 1 cm, and it was greater in the group with initial growth deficit relative to patients with baseline normal height (1.5 cm vs. 0.8 cm, respectively).

**Conclusions:** A 6-week course of oral EEN was an effective and well-tolerated method of treatment in children with active CD. Nutritional therapy not only induced full clinical remission and led to decline in FCP level (as a marker of MH) in the majority of patients, but also contributed to the improvement in their nutritional status and growth velocity. These are very important observations because proper development is crucial for paediatric CD patients.



## Introduction

Crohn's disease (CD) is a chronic, incurable inflammatory disease of the gastrointestinal tract, usually diagnosed during childhood or adolescence [1]. Growth failure and malnutrition are typical complications of inflammatory bowel disease (IBD) in children. Its aetiology is multifactorial, but there are two main factors contributing to that state: chronic intestinal inflammation leading to poor absorption, which finally causes malnutrition, and the direct effect of proinflammatory cytokines secreted by inflamed intestine [2, 3].

The treatment strategies for CD in children have evolved markedly in recent years. Two meta-analyses have shown that exclusive enteral nutrition has comparable effectiveness to traditional corticosteroid therapy in the treatment of children with active CD [4, 5]. It should also be emphasized that steroid therapy has many side effects, including a negative impact on bone growth and mineralization processes, which is particularly important in children. Exclusive enteral nutrition (EEN) not only contributes to growth gain but also improves the skeletal system condition [6]. What is more, the latest meta-analysis (2017) showed not only the comparable effectiveness of EEN and corticosteroids in the induction of clinical remission in children with active CD, but also a higher efficiency of EEN in the induction of mucosal healing [7]. These findings were confirmed in 2019 by Pigneur *et al.*; in their study clinical remission was achieved in 100% patients on EEN and in 83% patients on steroids, but the mucosal healing rate was significantly higher in the EEN group (89%) compared with the steroid group (17%) [8]. It is known that obtaining mucosal healing in patients with CD is associated with better outcomes in long-term observation [9–11].

Similar effectiveness in induction of remission, no side effects, positive effect on child's development and better efficiency in induction of mucosal healing are factors in favour of using EEN instead of corticosteroid therapy as a first-line treatment for young patients with active CD. On the other hand, it is known that in clinical practice EEN is not a convenient and easy therapeutic method to commence. The necessity for the patient's high motivation, especially when the nasogastric tube placement is needed, is a common reason for renouncement this kind of treatment in children and adolescents.

There are several potential mechanisms of the impact of EEN on the inflamed intestinal mucosa, including the avoidance of enteral antigens resulting in improvement in intestinal permeability or beneficial changes to the gut microbiome [12–14]. Also, the industrial diet directly affects intestinal mucosa through reduction of secretion of pro-inflammatory cytokines [15]. Numerous studies have analysed the impact of

modifications in industrial diet composition, including changes in the type of fat, protein, and bioactive peptide content/addition, but there is still no consensus on the most appropriate type of formula for CD patients [5, 16]. According to current guidelines, generally the standard polymeric formula is recommended [17].

However, it seems that the addition of bioactive peptides to the industrial diet may give additional benefits in the treatment of CD due to their anti-inflammatory effect [13, 18]. Bioactive peptides are specific growth factors. Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) comprises multifunctional regulatory peptides produced by various cell types. It is known that TGF- $\beta$  affects the immune system regulation, as well as cell growth and differentiation both through autocrine and paracrine pathways. These cytokines control the processes of cell differentiation, proliferation, and activation (including lymphocytes, macrophages, and dendritic cells). Therefore, TGF- $\beta$  plays a key role in anti-inflammatory processes and in prevention of autoimmune diseases [19]. Due to the therapeutic and anti-inflammatory properties of TGF- $\beta$ , it seems that its addition to the industrial diet may be effective in CD treatment [20, 21].

Currently, only a few paediatric cohort studies analysing the effect of enteral nutrition based on formulas with TGF- $\beta$  (MODULEN IBD) are available [8, 15, 22–24]. In all studies, patients receiving MODULEN IBD entered clinical remission. However, differences in duration of the therapy, method of industrial diet administration (oral/through nasogastric tube), and its daily amount (exclusive/partial enteral nutrition) limit the ability to summarize the results. Moreover, there are only 3 studies on EEN with an industrial diet provided for several weeks, which according to the current guidelines is considered the most effective method of treatment. The same 3 studies are also the only ones that assessed the impact of EEN on mucosal healing [8, 22, 24].

## Aim

Therefore, there is still a need for properly designed studies determining whether total enteral nutrition based on the industrial diet with TGF- $\beta$  is effective in the induction of clinical remission and mucosal healing in children with active CD.

## Material and methods

Twenty patients with active CD (based on clinical symptoms, The Paediatric CD activity index (PCDAI) score, faecal calprotectin (FCP) level, and endoscopic examination) in the age group 4–18 years were included in the study.

The qualification for nutritional treatment was made after the full endoscopic examination (both gastro- and

colonoscopy were performed), and the SES-CD scale was used to assess macroscopic disease activity.

Exclusive enteral nutrition was provided for 6 weeks to all children. Patients received “Modulen IBD” orally or through a nasogastric tube in cases of intolerance to oral supply. In addition to the industrial diet, drinking of water was allowed.

Daily caloric intake was established based on patient’s age and nutritional status. In malnourished patients, daily caloric intake was increased to 120–150% relative to recommendations for healthy peers (based on body weight, height, and body mass index (BMI) for age and sex).

Clinical remission was defined as PCDAI < 10, and mucosal healing (MH) was established using FCP level ( $n < 200$  mg/kg).

Nutritional state, PCDAI score, and FCP were assessed at baseline and 4 weeks after the therapy (week 10).

**Results**

Among 20 children included in the study, there was a predominance of boys: male/female – 14/6. The range of patients’ age was 8.6–17.1 years, and medi-

an age was 14 years. At baseline the majority of patients (65%) presented with mild course of the disease (PCDAI: 7.5–27.5). Baseline FCP > 200 mg/kg was reported in 90% of patients. Before EEN commencement, undernutrition was observed in 30% of children, which was established by BMI below the third percentile according to Polish charts. In 25% of patients, a growth deficit was observed (defined as growth below third percentile) before nutritional therapy introduction (Table I).

The mean decrease in PCDAI score following EEN commencement was statistically significant (from 25.6 ±12 to 5.4 ±10,  $p < 0.05$ ) (Figure 1).

Full remission (defined as PCDAI < 10) was achieved in 65% of patients, clinical response in another 30% of them, and 5% of children did not respond to the treatment.

At week 10 (4 weeks after the end of EEN) a statistically significant decrease in FCP level was observed. Mean values of 3380 ±7746 at baseline declined to 1046.6 ±1219 at week 10,  $p < 0.05$  (Figure 2). However, complete mucosal healing was stated only in 25% of patients.

Table II presents values (mean and range) of inflammatory markers (PCDAI and FCP) at baseline and week 10.

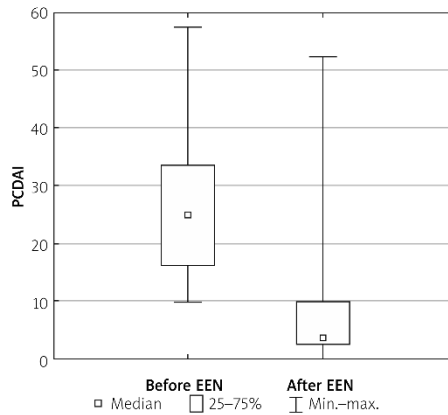
All patients, apart from 1 who was fed with a nasogastric tube, accepted oral intake of industrial formula. EEN was generally well tolerated. Initially in 20% of patients the symptoms of industrial diet intolerance were observed, but they receded within the first days of the therapy. The intolerance was manifested as stomach ache in 2 patients and nausea in 2 other cases.

The recommended daily intake of the formula was achieved in 95% of children. Only one child was unable

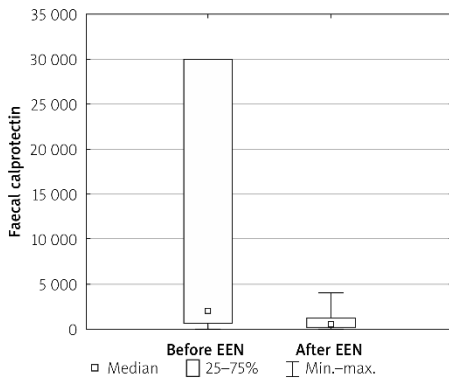
**Table I.** Patients’ baseline characteristics ( $n = 20$ )

Baseline	Results
Males	14 (70%)
Age at onset [years]	12.65 ±2.38
Age range at onset [years]	8.6–17.1
Age at baseline [years]	14.16 ±1.96
Age range at baseline [years]	9.9–17.5
New-onset disease	8 (40%)
Disease duration in recurrence group [years] ( $n = 12$ )	2.3 ±1.8
Time from onset/recurrence the symptoms to baseline [days]	69 ±66
Location of disease (Paris):	
L1-ileal/ileocecal	16 (80%)
L3-ileocolonic	2 (10%)
L4a + L1	2 (10%)
Severity:	
Baseline PCDAI:	
Mild (7.5–27.5)	13 (65%)
Moderate (30–37.5)	4 (20%)
Severe (> 40)	3 (15%)
Baseline foetal calprotectin > 200 [mg/kg]	18 (90%)
Nutritional status (BMI)	
Undernutrition = BMI < 3 pp	30% of patients

pp – percentile.



**Figure 1.** Decrease in PCDAI score following nutritional therapy with EEN



**Figure 2.** Decline in faecal calprotectin levels after EEN commencement

to intake the prescribed amount of the diet due intolerance.

Improvement in BMI status was reported at the end of the treatment in all patients. The mean increase in BMI score was 0.91, and it was greater in the malnourished group compared to patients with normal nutritional status (1.19 vs. 0.62, respectively). After the treatment two-thirds of children with malnutrition had their BMI score within the normal range. The overall increase in body height was obtained in 55% of children and in 80% of those with initial growth failure. The mean growth gain was 1 cm, and it was greater in the group with initial growth deficit relative to patients with normal height values for age at baseline (1.5 cm vs. 0.8 cm, respectively) (Table III).

### Discussion

According to the current guidelines of the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), EEN is recommended as first-line therapy to induce remission in children with active luminal CD [17]. Partial EN should not be used for induction of remission. The duration of EEN as induction therapy is usually 6–8 weeks. In our study all patients received EEN for 6 weeks, as recommended.

Because nutritional treatment promotes MH, restores bone mineral density, and improves growth, it should be preferred over corticosteroids for all children with inflammatory intestinal luminal disease, including colonic involvement [17, 25]. However, in clinical practice, due to the necessity for patient's high motivation, especially when nasogastric tube placement is needed, in some cases EEN is more difficult to commence than pharmacotherapy.

**Table II.** Markers of disease activity at baseline and after nutritional treatment with EEN ( $n = 20$ )

Parameter	Baseline	Week 10	P-value
PCDAI (mean)	25.6 ±12	5.4 ±10	
PCDAI (range)	10–57.5	0–15	0.000132
Faecal calprotectin [mg/kg] (mean)	3380 ±7746	1046.6 ±1219.0	
Faecal calprotectin [mg/kg] (range)	28 – > 30,000	25.0–4006.0	0.000892

PCDAI – paediatric Crohn's disease activity index.

**Table III.** Patients' anthropometric characteristics (body mass, height, and BMI) at baseline and after EEN commencement ( $n = 20$ )

Parameter	Baseline	Week 10
Body mass [kg] (mean)	43.0 ±12.4	45.4 ±12.0
Body mass [kg] (range)	25–72	27.5–72
Body height [cm] (mean)	156.7 ±13.5	157.8 ±13.3
Body height [cm] (range)	133–176	133–176
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (mean)	14.97 ±10.1	15.5 ±9.5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (range)	12.6–25	13–25.4

At present, no placebo-controlled randomized controlled trial (RCT) of EEN with exclusive liquid formula feeds has been conducted in children with CD, but there have been several RCTs comparing EEN to standard treatment.

Three meta-analyses have demonstrated that the overall combined remission rate for EEN in paediatric CD is 73% (relative risk (RR) = 0.95, 95% confidence interval (CI): 0.67–1.34 and RR = 0.97, 95% CI: 0.7–1.4) [4, 5, 26]. The results from our study are comparable: 65% of patients entered full clinical remission following nutritional therapy with EEN.

According to published data, MH rates in children treated with EEN have ranged from 19% to 75% [27–30]. However, differences in the definition of MH in these studies limit the ability to summarize the results. The only RCT assessing MH as an outcome of EEN with Modulen IBD compared with corticosteroids demonstrated a clear superiority after 8 weeks of EEN, with rates of 89% vs. 17%, respectively [8]. In that study MH was assessed in endoscopy while in our study FCP was used to define MH because this biomarker seems to correlate best with endoscopic examination and is considered as good marker of MH [31]. At week 10 we observed a statistically significant decrease in FCP levels, which may suggest that exclusive enteral nutrition promotes healing of intestinal mucosa as well. How-

ever, only 25% of patients achieved complete mucosal healing defined as FCP below 200 mg/kg. A likely explanation for this unsatisfactory result is that the control measurement of calprotectin was done 4 weeks after the end of EEN and the start of the regular diet. Recently Levine *et al.* showed that after 6 weeks of EEN with “Modulen IBD” the FCP levels dropped significantly, but they increased again at week 12 (6 weeks after the reintroduction of standard food) [24]. Maybe if we performed the measurement of FCP at week 6, immediately after the end of the EEN, the results would have been better. Moreover, in the study by Levine *et al.*, after 6 weeks of EEN, only 15% of children achieved complete MH defined in the same way as in our study, i.e. FCP below 200 mg/kg. The authors explained the poor results by the very high calprotectin levels at enrolment. The median baseline FCP level in their patients was comparable to ours, i.e. 2647 vs. 3380 µg/kg, respectively. The high FCP levels at baseline (meaning huge mucosal damage) is another potential explanation of the low rate of patients with complete MH after 6 weeks of EEN in our group.

Hartman *et al.* performed a retrospective study including the charts of 28 patients, to summarize the experience of several paediatric gastroenterology units in Israel using “Modulen IBD” supplementation in children and adolescents with CD [7]. They observed that a diet with “Modulen IBD” was associated with a statistically significant decrease in PCDAI, from 34.3 to 15.7 ( $p < 0.0001$ ), which is consistent with our findings. Moreover, similarly to our study, the children supplemented with “Modulen IBD” also showed improvement in BMI, suggesting an additional advantage of nutritional therapy in CD patients.

A Spanish study assessing the efficacy of 6–8-week EEN as a primary therapy for children with CD (14 patients included in the study) and its impact on MH (defined by FCP, as in our study) demonstrated that after 8 weeks of EEN, 85% of patients were in clinical remission and FCP levels declined significantly without reaching normal levels [13]. These results confirm that the duration of EEN as induction therapy should be 6–8 weeks, and it takes more time to promote MH; FCP levels, although significantly reduced, were still above normal levels. In our study fewer (65%) patients were in clinical remission after EEN commencement, which may be due to shorter duration of nutritional treatment (6 vs. 8 weeks), which also suggests that the longer EEN is provided, the better the outcomes. Moreover, Levine *et al.* showed the remission rate, defined as in our study as PCDAI < 10 points, was lower at week 6 than at week 12 (6 weeks after the end of EEN and the start of regular diet) [24]. In our group the PCDAI was assessed 4 weeks

after the end of EEN, which could be why the remission rate was lower than in the Spanish study where PCDAI was evaluated immediately after the end of EEN [13].

Although most published studies have proven the efficacy of EEN in induction of remission in paediatric CD patients, there is still an unresolved issue. Comparing our results with others we can conclude that the 6-week course of EEN led to a decline in FCP level but was too short to induce complete mucosal healing, especially in patients with high baseline FCP results. The second point is to pay attention to the lack of a strategy to reintroduce normal food after the EEN. In our patients the remission rate was lower than in studies where the assessment was done immediately after the end of nutritional therapy [13, 24]. This suggests that after EEN a special diet is needed to maintain remission. There are promising results from a study by Levine *et al.* – they showed that partial enteral nutrition plus a special diet (Crohn’s Disease Exclusion Diet) has the same effectiveness as EEN in induction of remission in children with Crohn’s disease. This new idea of nutritional treatment is easier to apply in patients, and it defines the next stages of re-introduction of as normal diet [24].

Nonetheless, more properly designed studies are needed to establish the optimal method of nutritional therapy in paediatric CD patients.

## Conclusions

In our study including 20 children with active CD a 6-week course of EEN was an effective and well tolerated method of treatment. Nutritional therapy induced full clinical remission and led to a decline in FCP level (as marker of MH) in the majority of patients, but it was not sufficiently effective to induce complete mucosal healing. Another important benefit from that treatment was the improvement of the children’s nutritional status and growth velocity.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn’s disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2018; 98: 661-9.
2. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, et al. Nutritional status and growth in Pediatric Crohn’s Disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1893-900.
3. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 601-10.
4. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn’s disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.

5. Dziechciarz P, Horvarth A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 795-806.
6. Day AS, Whitten KE, Sidler MI, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in Paediatric Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 27: 293-307.
7. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan AN, et al. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 645-56.
8. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, et al. Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition vs steroid-based induction therapy—a randomised prospective clinical trial in children with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 846-55.
9. Freeman HJ. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 953-61.
10. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1114-22.
11. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of paediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-13.
12. Sanderson IR, Boulton P, Menzies I, Walker-Smith JA. Improvement of abnormal lactulose/rhamnose permeability in active Crohn's disease of the small bowel by an elemental diet. *Gut* 1987; 28: 1073-6.
13. Leach ST, Mitchell HM, Eng WR, et al. Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 724-33.
14. Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S, et al. Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: S173-5.
15. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 503-7.
16. Fell JM. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (4 Suppl): S126-8.
17. Ruesmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical Management of Pediatric Crohn's Disease. *Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-207.
18. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengline H, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1332-9.
19. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  family: context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Harb Perspect Biol* 2016; 8: a021873.
20. Yamamoto T, Shimoyama T, Kuriyama M. Dietary and enteral interventions for Crohn's disease. *Opin Biotechnol* 2017; 44: 69-73.
21. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017; 36: 321-47.
22. Navas López VM, Blasco Alonso J, Sierra Salinas C, et al. Efficacy of exclusive enteral feeding as primary therapy for paediatric Crohn's disease. *An Pediatr* 2008; 69: 506-14.
23. Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S, et al. Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (4 Suppl): S173-5.
24. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 440-50.
25. Limketkai BN, Wolf A, Parian AM. Nutritional interventions in the patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 155-77.
26. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: Cd000542.
27. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 270-5.
28. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, et al. 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 Ther* 2004; 20: 167-72.
29. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 281-9.
30. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 381-7.
31. Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 74-80.

Received: 30.11.2020

Accepted: 10.03.2021

Article

# Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease

Małgorzata Matuszczyk \*<sup>†</sup>, Monika Meglicka, Anna Wiernicka <sup>†</sup>, Dorota Jarzębicka, Marcin Osiecki <sup>†</sup>, Marta Kotkowicz-Szczur and Jarosław Kierkuś \*<sup>†</sup>

Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland; m.meglicka@wip.waw.pl (M.M.); a.wiernicka@ipczd.pl (A.W.); d.jarzebicka@wip.waw.pl (D.J.); m.osiecki@ipczd.pl (M.O.); m.kotkowicz@wip.waw.pl (M.K.-S.)

\* Correspondence: m.matuszczyk@ipczd.pl (M.M.); j.kierkus@ipczd.pl (J.K.);  
Tel.: +48-408-102-296 (M.M.); +48-500-111-648 (J.K.)



**Citation:** Matuszczyk, M.; Meglicka, M.; Wiernicka, A.; Jarzębicka, D.; Osiecki, M.; Kotkowicz-Szczur, M.; Kierkuś, J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 4146. <https://doi.org/10.3390/jcm11144146>

Academic Editor: Christian Selinger

Received: 30 May 2022

Accepted: 14 July 2022

Published: 17 July 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** (1) Background: The CDED + PEN (partial enteral nutrition) is a promising method of nutritional treatment in active Crohn's disease (CD). An increase in fecal calprotectin (FCP) level—a marker of mucosal inflammation—happens to be the first evidence of Crohn's disease exacerbation that appears ahead of clinical symptoms and usually co-exists with them. In this study, we present our own experience with using the CDED + PEN in the treatment of children with CD and an increased FCP level. (2) Methods: In total, 48 children (male/female: 27/21) aged 4–17 years (median value = 13.43; IQR = 4.00) were treated with CDED + PEN between June 2019 and July 2021. The main inclusion criteria for the study was active CD defined as an FCP level  $\geq 250.00$   $\mu\text{g/g}$ . Patients with severe clinical manifestation of CD (PCDAI  $>40.00$ ), as well as ones who started any new concomitant CD treatment later than at least 4 weeks before the start of dietary intervention, were excluded from the analysis. The PCDAI and fecal calprotectin level were assessed at weeks 0 and 12. The primary endpoint was ITT normalization of FCP level, i.e., a result  $< 250.00$   $\mu\text{g/g}$  at week 12. The Wilcoxon Matched Pairs Test was used for statistical analysis. (3) Results: The normalization of the FCP level was obtained in 17 children (35.42%) and an FCP level decrease of at least 50% occurred in 26 patients (54.17%). The reduction in fecal calprotectin level between week 0 and week 12 was statistically significant with a median value of 1045.00  $\mu\text{g/g}$ ; IQR = 1188.00, and 363.00  $\mu\text{g/g}$ ; IQR = 665.00, respectively ( $p < 0.05$ ). Among 29 patients who were not in clinical remission at baseline, 16 (55.17%) achieved clinical remission (PCDAI  $< 10.00$ ) at week 12 and 20 (68.97%) obtained a clinical response defined as at least a 12.50 point drop in PCDAI or remission. In this group, the reduction in PCDAI between baseline and week 12 was statistically significant (median value = 20.00 points; IQR = 7.50 and 5.00 points; IQR = 5.00, respectively ( $p < 0.05$ )). All patients with a normal FCP level at week 12 were in clinical remission and 16 (94.13%) of them had a normal CRP (C-reactive protein) value. In 10 children (20.83%) the full course of 12 weeks with CDED + PEN was not completed or the concomitant therapy had been started before week 12 due to the lack of efficacy/intolerance of nutritional treatment. (4) Conclusions: The 12-week course of treatment with the CDED + PEN has a beneficial effect on the fecal calprotectin level in children with active CD. The dietary intervention led to a significant decrease in the FCP level in the studied group and to the normalization of this parameter in every third patient.

**Keywords:** Crohn's disease; nutritional therapy; children; fecal calprotectin; remission

## 1. Introduction

Recent decades have seen a dramatic increase in the incidence of Crohn's disease (CD)—an incurable inflammatory disease of the gastrointestinal tract [1]. This trend is observed both among adults and in the pediatric population [2]. At present, the etiology of

the disease has not been clearly established and, therefore, no causal treatment is available. The therapy aims to achieve a deep remission, with the intestinal mucosa healed [3]. Years of experience have shown that the effectiveness of conventional treatment (e.g., the use of corticosteroids or immunosuppressants) is not satisfactory and its chronic use is associated with a high risk of adverse effects [4]. The modern and safer biological therapy does not meet the needs of all patients [5–8]. Recurrent nature of CD remains typical, with many patients experiencing resistance/loss of response to subsequent drugs and some eventually requiring surgical intervention [9–11].

On the other hand, recent findings suggest that external environmental factors, including diet, play an essential role in the pathomechanism of Crohn's disease [12]. Hence, nutritional therapy is gaining an increasing number of supporters among professionals. Patients, discouraged by the lack of effectiveness or side effects of pharmacological treatment, are also increasingly searching for such an alternative. It is known today that, as a result of certain dietary factors, the delicate immunological balance between the microbiota and the intestinal mucosa can be disrupted, resulting in chronic inflammation [13]. This hypothesis is supported by a number of previous publications that showed a correlation between the so-called Western (industrialized) dietary pattern and an increased risk of CD [14–22].

Nutritional therapy for Crohn's disease has been used for years. However, until recently, the only nutritional therapy with proven therapeutic efficacy has been exclusive enteral nutrition (EEN), which has been recommended as the first-line treatment for active Crohn's disease in children. Numerous studies have demonstrated that, in the pediatric population, EEN and glucocorticosteroids have comparable therapeutic efficacy, with a significantly better safety profile of nutritional therapy and a more favorable effect on mucosal healing and nutritional status [11,23–26]. Unfortunately, EEN is a therapy that is not without its drawbacks, which has significantly limited its potential for widespread use [27–29]. Over 10 years ago, Professor Arie Levine (Wolfson Medical Center, Tel Aviv) developed an innovative method of nutritional therapy—the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED). The first results of observational studies showing promising effects of its use in combination with partial enteral nutrition (PEN) were presented in 2014 [30] and 2017 [31]. In 2019, landmark results from a multicenter randomized trial were published showing that CDED + PEN and standard treatment (EEN) were comparably effective in inducing clinical remission in children with exacerbations of CD, and therapy tolerance was significantly higher in the intervention group. In addition, in the group treated with the CDED + PEN, in contrast to the control group, a reduction in intestinal permeability and the beneficial changes in the composition of microbiota [32] and in the metabolome [33] were shown, which may be important in the long-term maintenance of treatment effects. In the last year, the high efficacy of such nutritional therapy has been confirmed in the adult population [34,35].

Despite encouraging results, CDED + PEN has not yet found its place as a treatment for Crohn's disease and further studies are needed. In previous publications, the primary parameter for assessing the efficacy of the CDED + PEN in the treatment of patients with active CD was the clinical disease activity index scales (CDAI in adults and PCDAI in children), in which some of the components are subjective assessments of disease symptoms. In the present study, the fecal calprotectin level, a recognized and non-invasive marker of intestinal inflammation, was used as the main inclusion criteria and primary endpoint [25]. The authors believe that such an analysis will allow a more objective assessment of the effectiveness of nutritional therapy and will be an important addition to the already published results.

## 2. Materials and Methods

The analysis included 48 children diagnosed with Crohn's disease. The main inclusion criterion was active Crohn's disease, defined as a fecal calprotectin level  $\geq 250.00$   $\mu\text{g/g}$ . Patients with a severe clinical disease manifestation (PCDAI  $> 40.00$ ), and in whom any new treatment for Crohn's disease was implemented or the dose of existing medication

was modified later than at least 4 weeks before the start of the nutritional intervention were excluded from the analysis.

The baseline characteristics of the studied group are shown in Table 1.

**Table 1.** Baseline characteristics of the studied group.

Week 0	Total Population (n = 48)
Male	27 (56.00%)
Age at diagnosis, years	From 3 to 16 years (median = 11.98; IQR = 4.78)
Age at week 0, years	From 4 to 17 years (median = 13.43; IQR = 4.00)
Patients with a new diagnosis of the disease	23 (48.00%)
Duration of disease before initiation of nutritional therapy in the group with subsequent exacerbation (N =), years	From 3 months to 7 years (median = 1.21; IQR = 2.35)
Severity of clinical symptoms of disease (baseline PCDAI score):	
Clinical remission (0.00–7.50) M	17 (35.42%)
Mild (10.00–27.50)	27 (56.25%)
Average (30.00–40.00)	3 (6.25%)
No data	1 (2.08%)
Nutritional status (BMI kg/m <sup>2</sup> ):	
Underweight = BMI 3–15 pp	7 (14.58%)
Malnutrition = BMI < 3 pp	6 (12.50%)
Total underweight + malnutrition	13 (27.08%)

PCDAI—pediatric Crohn's disease activity index; pp—percentile; IQR—interquartile range.

The age of patients at the beginning of nutritional therapy ranged from 4 to 17 years, with a median of 12 years. The distribution in terms of the sexes was comparable. Based on the assessment of clinical symptoms (i.e., PCDAI score), most of the patients had mild to moderate exacerbations of Crohn's disease, but one-third of them were in clinical remission at baseline. The distribution between children with a new diagnosis of the disease and those with a subsequent exacerbation was comparable. At baseline, 27.08% of patients were found to be malnourished or underweight based on their BMI score according to the Polish percentile charts.

Nutritional therapy according to rules of the CDED + PEN was implemented in all patients between June 2019 and July 2021. The protocol of CDED + PEN is divided into three phases—including two (lasting 6 weeks each) in the induction stage and a third, the maintenance phase, which should be continued for a minimum of 9 months and optimally considered as the target diet. This study analyzed the therapeutic effects obtained only after the induction stage, i.e., after 12 weeks of nutritional therapy.

According to the principles of the CDED + PEN, within the natural foods that patients could consume during the induction stage, there was a division into obligatory products, i.e., recommended for daily consumption (to ensure adequate nutritional value of the diet and substrates for the production of short-chain fatty acids); neutral (which were intended to add variety to the daily diet but were not required to be consumed daily) and prohibited. In phase 1, due to the most significant restrictions on the products allowed to be eaten, 50% of the daily energy requirements were met with an enteral diet. Phase 2 was a time of re-exposure to selected products that had to be eliminated for the first 6 weeks. Due to the increasing variety of foods allowed, the recommended percentage of the energy provided as formula at this stage has decreased to 25% of the requirement. Meeting part of the nutritional needs with a complete enteral diet was aimed at maintaining/improving nutritional status and preventing nutritional deficiencies during the period of most severe nutritional restriction. The principles of formula selection were the same as those for exclusive enteral nutrition. The standard recommendation was a polymeric, normocaloric



(1 kcal/1 mL) formula for patients with Crohn's disease, i.e., Modulen IBD (Nestlé, Vevey, Switzerland). Exceptions were patients with a history of intolerance to this enteral diet or a confirmed allergy to cow's milk protein, for whom a hydrolyzed protein formula was recommended as an alternative.

The study included 3 visits—baseline (at week 0) and at the end of phase 1 (i.e., after 6 weeks) and phase 2 (i.e., after 12 weeks) of the nutritional therapy. At each visit, nutritional status (weight, body length, and BMI) and clinical disease activity (PCDAI scale) were assessed and inflammatory parameters (CRP, ESR and fecal calprotectin level) were analyzed. All patients received ongoing supervision from a physician and a dietician trained in the rules of the nutritional intervention used. At the baseline visit, the current energy requirements and the resulting recommended supply of enteral diet and obligatory products in the first phase of nutritional therapy were determined depending on age, gender, and nutritional status. All patients and their parents were trained in the rules of the CDED + PEN and received detailed written recommendations, as well as access to the ModuLife application (an application with a database of recipes and menus adapted to each phase of the diet). Ongoing contact with a dietician was provided for them if they had any questions/doubts about following the nutritional treatment. At visits 2 and 3, in addition to the medical consultation after which a decision was made whether to continue the CDED + PEN or to modify the therapy, another dietary consultation was held to assess tolerance and adherence to the diet and to discuss dietary guidelines appropriate for the next phase of treatment. In addition, at visit 2, based on the interview with the patient and on the result of the assessment of nutritional status, the recommended amounts of enteral formula and obligatory products were modified, if necessary.

The analysis of the results was performed according to the intention to treat (ITT).

The primary endpoint was to achieve normalization of fecal calprotectin level (i.e., result < 250.00 µg/g) after 12 weeks of nutritional therapy

Secondary endpoints were defined as obtaining at week 12:

- The normalization of fecal calprotectin level with normal CRP and PCDAI scores;
- A 50% decrease in fecal calprotectin level compared to baseline;
- The statistically significant decrease in PCDAI score and inflammatory parameters (fecal calprotectin, CRP and ESR) after 12 weeks of nutritional therapy in the entire studied population;
- Clinical remission (defined as PCDAI score <10.00 points) and clinical response (defined as a decrease in PCDAI score of at least 12.50 points or a score <10.00 points) in patients who were not in clinical remission at baseline (PCDAI ≥ 10.00);
- Normalization of fecal calprotectin level (i.e., score < 250.00 µg/g) in patients who were (PCDAI < 10.00) and who were not in clinical remission at baseline (PCDAI ≥ 10.00).

Statistical analysis of the results obtained after 12 weeks of nutritional therapy was performed using the Wilcoxon paired observational test. Results with  $p < 0.05$  were considered significant.

### 3. Results

Normalization of fecal calprotectin level was achieved in 17/48 (35.42%) of children and a decrease of at least 50% in 27/48 (56.25%) of them. All 17 patients with normalization of fecal calprotectin at week 12 were in clinical remission, of which 9 (52.94%) were in remission at baseline and remained in remission throughout the study, and 8 (47.06%) achieved remission as a result of the nutritional intervention. Meanwhile, in the group of patients who were in clinical remission at week 12 (29/48), only slightly more than half (17/29; 58.62%) achieved normalization of the fecal calprotectin level at this stage of treatment.

Of the 17 patients who achieved normalization of fecal calprotectin level after 12 weeks of treatment, 16 (94.12%) had a normal CRP result (i.e., <0.50 mg/dL), of which 7 had normal result at baseline and 9 achieved this effect as a result of nutritional intervention.

Overall, after 12 weeks of nutritional therapy, 16/48 patients (33.33%) had normalized fecal calprotectin level with normal CRP and PCDAI scores.

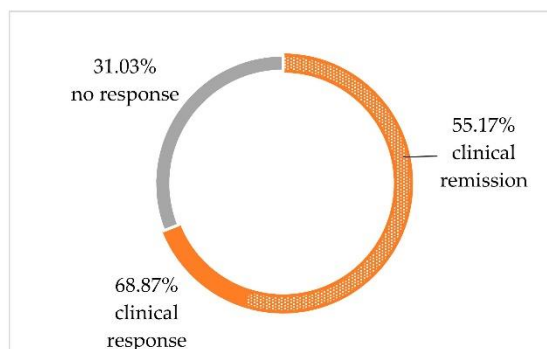
The decrease in fecal calprotectin, other inflammatory parameters (CRP and ESR) and PCDAI score between week 0 and week 12 were statistically significant (Table 2).

**Table 2.** Analysis of changes in disease activity parameters at follow-up visits.

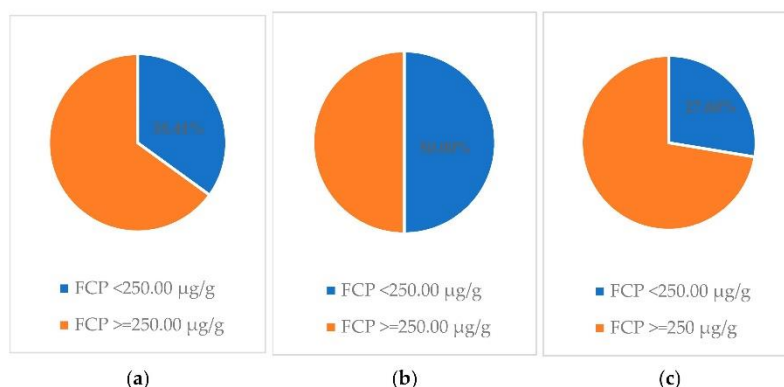
Parameter	Baseline (Week 0)	1st Follow-Up (Week 6)	2nd Follow-Up (Week 12)	p-Value (2nd Follow-Up vs. Week 0)
<b>Entire studied population (n = 48)</b>				
Fecal calprotectin level (µg/g)	1045.00 (IQR = 1188.00)	633.50 (IQR = 1268.00)	363.00 (IQR = 665.00)	0.0002
PCDAI (pt)	12.50 (IQR = 17.50)	5.00 (IQR = 7.5)	5.00 (IQR = 7.50)	0.0002
CRP (mg/dL)	1.00 (IQR = 1.78)	0.20 (IQR = 0.42)	0.19(IQR = 0.25)	0.0002
ESR (mm/h)	21.00 (IQR = 19.50)	10.00 (IQR = 13.00)	11.00 (IQR = 11.00)	0.0014
<b>Population of patients who were not in clinical remission at baseline, PCDAI ≥ 10 (n = 29)</b>				
Fecal calprotectin level (µg/g)	1410.00 (IQR = 1839.00)	655.00 (IQR = 1919.50)	567.00 (IQR = 1147.50)	0.0106
PCDAI (pt)	20.00 (IQR = 7.50)	7.50 (IQR = 5.00)	5.00 (IQR = 5.00)	0.0002
<b>Population of patients who were in clinical remission at baseline, PCDAI &lt; 10 (n = 18)</b>				
Fecal calprotectin level (µg/g)	939.50 (IQR = 989.00)	587.50 (IQR = 1433.50)	133.00 (IQR = 284.50)	0.0132

Results expressed as a median. IQR—interquartile range.

Of the 29 children who were not in clinical remission (PCDAI ≥ 10.00) at baseline, 16/29 (55.17%) achieved clinical remission (PCDAI < 10.00) and 20/29 (68.97%) achieved clinical response after 12 weeks of nutritional therapy (Figure 1). The decrease in PCDAI score and fecal calprotectin level between week 0 and week 12 in this group of patients was also statistically significant (Table 2). However, the percentage of patients who achieved a fecal calprotectin level < 250.00 µg/g was 27.60%, which was definitely lower than in the group of patients in clinical remission at baseline (50.00%) (Figure 2).

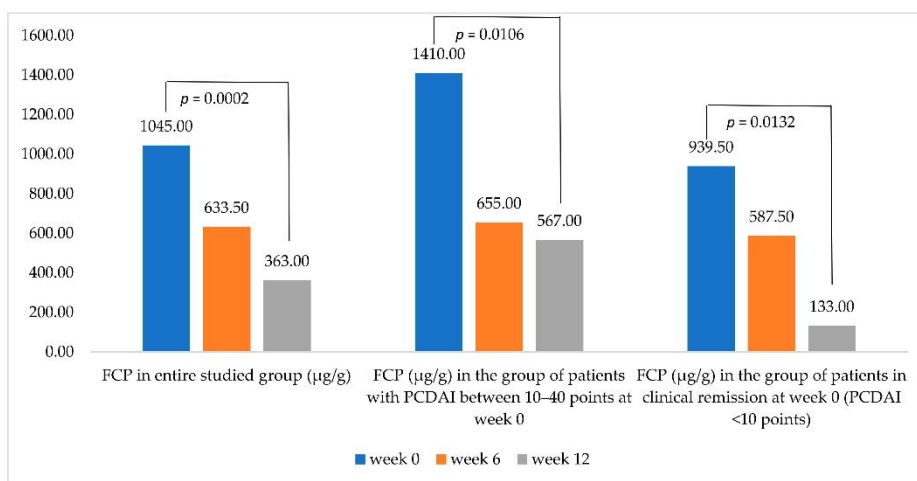


**Figure 1.** Therapeutic effect after week 12 of nutritional intervention in patients with baseline PCDAI ≥ 10.00 (assessment of clinical manifestation of the disease based on the PCDAI score).



**Figure 2.** Percentage of patients in whom normalization of fecal calprotectin level after 12 weeks of nutritional therapy was achieved: (a) total population; (b) patient population with baseline PCDAI <10.00; and (c) population with baseline PCDAI ≥10.00.

Median fecal calprotectin level was higher in the group of patients with baseline PCDAI ≥ 10.00, compared to the general population, as well as to the group initially in clinical remission. This trend continued even after the end of the 12-week cycle of nutritional therapy. However, a statistically significant decrease in fecal calprotectin level between weeks 0 and 12 was obtained in all 3 subgroups of patients (Figure 3).



**Figure 3.** Comparison of changes in fecal calprotectin level at follow-up visits, depending on baseline clinical disease activity (i.e., PCDAI score).

Of the 48 patients included in the study, 44 (91.67%) attended a follow-up in week 6 and 37 (77.08%)—in week 12. The most common reason for premature termination of nutritional therapy was lack of therapeutic efficacy (6/11). In isolated cases, modification of therapy was necessary due to difficulties in adherence to the diet (2/11) or poor tolerance of the enteral formula (1/11). For 1 child, despite good efficacy, their parents made the decision to discontinue nutritional therapy after phase 1.

Among these patients, the alternative treatment implemented included: exclusive enteral nutrition (3/11); steroid therapy (6/11); and biological treatment (1/11).

One patient after the first phase of CDED + PEN completed with good effect was instructed on further dietary management and transferred to the care of an adult center.

Of the 13 patients with underweight/malnutrition at baseline, 9 (69.23%) completed the entire induction treatment cycle. All of them showed improvement in nutritional status, assessed by changes in the body mass index relative to centile charts, of which 5 showed an increase of 1 centile channel.

Throughout the 12-week period, there was no deterioration in nutritional status in any of the patients who received nutritional therapy.

#### 4. Discussion

Dietary treatment with CDED + PEN is a relatively new treatment option in Crohn's disease, hence the number of studies evaluating its effectiveness is small. To date, one publication is available on the pediatric population [32] and two on adult patients [34–35], but their methodology differs from that used in the presented study. In all of them, the main inclusion criterion was clinical disease activity assessed in terms of PCDAI/CDAI scores, and an elevated fecal calprotectin level was one of the additional criteria, not a prerequisite for inclusion in the study. However, according to the current ECCO/ESPGHAN 2020 guidelines for the treatment of Crohn's disease, a score on the clinical disease activity scale alone should not be used as the main criterion for assessing the effect of therapy, as it is not a marker of mucosal inflammation. A recognized and non-invasive marker of mucosal healing is a fecal calprotectin level below 250.00 µg/g. Moreover, according to the available literature, in approximately half of the patients in clinical remission, mucosal inflammation is found to persist. Therefore, it is recommended that fecal calprotectin level should be the basis for therapeutic decisions, even in the absence of clinical symptoms of the disease [25]. According to these guidelines, the increased fecal calprotectin level ( $\geq 250.00$  µg/g) was considered the main criterion for inclusion in our study, unlike in previous published reports. Changes in this parameter provided the basis for evaluating therapeutic effects. Presentation of results in such a way is more objective and enables assessment of the full effect of therapy, i.e., achievement of deep remission along with mucosal healing.

The gold standard for noninvasive assessment of mucosal healing and, thus, the effects of CD treatment is now considered to be the joint analysis of three parameters, i.e., fecal calprotectin level, CRP, and clinical disease activity [25]. In the patients under analysis, a 12-week treatment with CDED + PEN resulted in normalization of fecal calprotectin level in 35%, while 33% achieved such an effect in combination with normal CRP and PCDAI scores. Due to the lack of such data, it is not possible to compare these results with three previous publications concerning this treatment modality [32,34,35]. In the data from the literature on pharmacological treatment, the percentage of patients achieving mucosal healing after the period of induction therapy was several percent for steroids [36] and ranged from several to nearly 40% for biological treatment, according to the molecule used [37]. The findings of this study, especially when taking into account the side effects of corticosteroids, the high cost of biological therapy, and its limited availability in Poland, should be considered as very promising.

The decrease in fecal calprotectin level in the studied group was statistically significant, as in previous publications [32,34,35]. Moreover, the normalization of FCP level achieved 35% of patients and more than half of them obtained a minimum 50% reduction in this parameter. Therefore, it can be concluded that treatment with CDED + PEN can be effective in more than a third of the population of patients with CD. It may be reasonable to consider prolongation of the induction stage of CDED + PEN in those whose FCP level have not been normalized within 12 weeks of nutritional treatment but achieved improvement in this respect and obtained other benefits from the therapy (e.g., achieved clinical remission or normalization of other inflammatory parameters). Experience with pharmacology reveals that some CD patients require a longer duration of a therapy to achieve full remission.

Baseline median fecal calprotectin level was higher in patients with clinical manifestation of Crohn's disease than in those in clinical remission. The same observation applied to therapeutic effects—the percentage of patients who achieved normalization of this parameter after 12 weeks of nutritional therapy was almost halved in patients with clinical remission at baseline compared with a quarter of children who showed clinical signs of CD exacerbation (50.00% vs. 27.60%, respectively). These results confirm the validity of making therapeutic decisions based on the evaluation of the fecal calprotectin level, the rise of which is often the first symptom of disease exacerbation that precedes clinical symptoms. Based on the results in our group of patients, it can be proved that clinical symptoms of disease are associated with more advanced mucosal inflammation, and treatment modification only at this stage is associated with poorer prognosis.

The percentage of patients who achieved clinical remission in the studied population was 55.2%, which was lower compared to previous published reports (75.6%, Levine 2019; 82.1%, Szczubelek 2021). A plausible explanation for the slightly worse efficacy among our patients is that an objective marker of active inflammation, i.e., fecal calprotectin level of  $\geq 250.00$   $\mu\text{g/g}$ , was a condition for inclusion in the study. In the above-mentioned two publications, the primary criterion for inclusion in the analysis was the clinical manifestation of the disease, which was assessed based on the disease activity score (PCDAI/CDAI), i.e., partially subjective interpretation of symptoms by the patient. An elevated score on the clinical disease activity scale does not necessarily correlate with objective markers of mucosal inflammation and, thus, not indicate an actual exacerbation of the disease.

Tolerability of therapy was high (96%) and only two patients discontinued CDED + PEN due to difficulty with dietary compliance. This result is comparable to the previous report on the pediatric population (Levine 2019; 97.5%) and is slightly better compared to the result obtained in adult patients (Szubelek 2021, 87%). As reported in previous publications, nutritional therapy is generally less well tolerated among adult CD patients than in the pediatric population [38]. However, all three publications reveal that the ability of the patients to adhere to the CDED + PEN diet is very high and is not a barrier to the use of this treatment modality.

Levine's 2019 publication, which was the only one concerning the pediatric population, did not analyze the effect of CDED + PEN on nutritional status based on the assessment of BMI scores. The authors only showed that the body weight of patients increased significantly after 6 weeks of nutritional treatment. In our group of patients, all of those with a baseline malnutrition/weight deficiency and in whom nutritional therapy was effective had improved nutritional status. This result proves the added benefit of nutritional therapy over pharmacological therapy in the pediatric population. Moreover, none of the patients who completed a 12-week treatment had nutritional deterioration, which proves that, despite severe restrictions, the combination of CDED and partial enteral nutrition makes this nutritional therapy safe and does not pose a risk of worsening nutritional status.

The main limitation of this study is its observational, open-label nature and the lack of a control group. In view of the efficacy results of CDED + PEN, which were published by Levine in 2019, suggesting alternatively more difficult to apply and less effective, exclusive enteral nutrition was not appropriate for our patients.

Another limitation is that the patients did not have follow-up endoscopy after 12 weeks of treatment. Such management, however, is not used in daily practice and, according to current guidelines, the authoritative marker of mucosal healing is the measurement of fecal calprotectin level. This parameter was used in this analysis as a basis for evaluating therapeutic effects.

It might be interesting to analyze the efficacy of CDED + PEN, according to whether the nutritional therapy was the first treatment or the patients had already been treated with pharmacotherapy. Due to the small group size, providing such a comparison was not possible in this publication. The authors plan to provide such a summary when sufficient group size is available for analysis.

In spite of these limitations, the most important aspect of this publication that brings new conclusions is the presentation of results based on the analysis of changes in an objective marker of mucosal inflammation, i.e., fecal calprotectin level. This helps to evaluate the full therapeutic effect of CDED + PEN, which is the achievement of deep remission along with mucosal healing.

## 5. Conclusions

In summary, we can conclude a 12-week course of induction therapy with CDED + PEN has a beneficial effects on fecal calprotectin level in children with Crohn's disease and increased level of this parameter. In the group under analysis, this nutritional intervention resulted in a significant decrease in FCP level and contributed to normalization of this parameter in one-third of patients, which is a similar or better result compared to pharmacological treatment. We can also state that in patients with baseline clinical manifestation of Crohn's disease the mucosal inflammation is more advanced and the therapeutic effect of CDED + PEN may be worse than in those who are initially in clinical remission. Finally, in our opinion extending the induction period of CDED + PEN is worth considering in patients who benefit from it but do not achieve a full effect after 12 weeks. The results presented in this publication provide further evidence of the good efficacy of CDED + PEN in the treatment of active Crohn's disease in children and thus another step towards changing the recommendation of nutritional therapy in CD.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.M. (Małgorzata Matuszczyk); methodology, M.M. (Małgorzata Matuszczyk) and J.K.; software, M.M. (Małgorzata Matuszczyk) and M.M. (Monika Meglicka); validation, M.M. (Małgorzata Matuszczyk), M.M. (Monika Meglicka), and J.K.; formal analysis, M.M. (Małgorzata Matuszczyk); investigation, M.M. (Małgorzata Matuszczyk), M.M. (Monika Meglicka), A.W., D.J., M.O., M.K.-S. and J.K.; resources, M.M. (Małgorzata Matuszczyk); data curation, M.M. (Małgorzata Matuszczyk); writing—original draft preparation, M.M. (Małgorzata Matuszczyk); writing—review and editing, M.M. (Małgorzata Matuszczyk); visualization, M.M. (Małgorzata Matuszczyk); supervision, J.K.; project administration, M.M. (Małgorzata Matuszczyk). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Bioethics Committee at the "Children's Memorial Health Institute" in Warsaw (protocol code: 52/KBE/2018; approved on 21 November 2018).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to the treatment used in the study was the part of the daily clinical practice.

**Data Availability Statement:** <https://mymodulife.com/experts/> (accessed on 16 Jul 2022).

**Conflicts of Interest:** Małgorzata Matuszczyk—lectures for Nestle. Jarosław Kierkuś—lectures for Nestle. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

## References

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *5*, 17–30. [CrossRef]
2. Ghione, S.; Sarter, H.; Fumery, M.; Armengol-Debeir, L.; Savoye, G.; Ley, D.; Spyckerelle, C.; Pariente, B.; Peyrin-Biroulet, L.; Turck, D.; et al. EPIMAD Group. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease [1988–2011]: A population-based study of French adolescents. *Am. J. Gastroenterol.* **2018**, *113*, 265–272. [CrossRef] [PubMed]
3. Maconi, G.; Armuzzi, A. Beyond remission and mucosal healing in Crohn's disease. Exploring the deep with cross sectional imaging. *Dig. Liver. Dis.* **2017**, *49*, 457–458. [CrossRef] [PubMed]
4. Torres, J.; Bonovas, S.; Doherty, G.; Kucharzik, T.; Gisbert, J.P.; Raine, T.; Adamina, M.; Armuzzi, A.; Bachmann, O.; Bager, P.; et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J. Crohn's Colitis* **2020**, *14*, 4–22. [CrossRef] [PubMed]
5. Adegbola, S.O.; Sahnun, K.; Warusavitarn, J.; Hart, A.; Tozer, P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2244. [CrossRef]


6. Arseneau, K.O.; Cominelli, F. Targeting Leukocyte Trafficking for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2015**, *97*, 22–28. [\[CrossRef\]](#)
7. Brian, G.; Feagan, B.G.; Sandborn, W.J.; Jacobstein, D.; Lang, Y.; Friedman, J.R.; Blank, M.A.; Johanss, J.; Gao, L.-L.; Miao, Y.; et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1946–1960. [\[CrossRef\]](#)
8. Feagan, B.G.; Sandborn, W.J.; D'Haens, G.; Panés, J.; Kaser, A.; Ferrante, M.; Louis, E.; Franchimont, D.; Dewit, O.; Seidler, U.; et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* **2017**, *389*, 1699–1709. [\[CrossRef\]](#)
9. Olen, O.; Askling, J.; Sachs, M.C.; Frumento, P.; Neovius, M.; Smedby, K.E.; Ekblom, A.; Malmberg, P.; Ludvigsson, J.F. Increased mortality of patients with childhood-onset inflammatory bowel diseases, compared with the general population. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 614–622. [\[CrossRef\]](#)
10. Jooose, M.E.; Aardoom, M.A.; Kemos, P.; Turner, D.; Wilson, D.C.; Koletzko, S.; Martin-De-Carpi, J.; Fagerberg, U.L.; Spray, C.; Tzivinikos, C.; et al. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: A 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2018**, *48*, 523–537. [\[CrossRef\]](#)
11. Grover, Z.; Lewindon, P. Two-year outcomes after exclusive enteral nutrition induction are superior to corticosteroids in pediatric Crohn's disease treated early with thiopurines. *Dig. Dis. Sci.* **2015**, *60*, 3069–3074. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Svols, V.; Hansen, R.; Nichols, B.; Quince, C.; Ijaz, U.Z.; Papadopoulou, R.T.; Edwards, C.A.; Watson, D.; Alghamdi, A.; Brejnrod, A.; et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 1354–1367. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Levine, A.; Sigall-Boneh, R.; Wine, E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* **2018**, *67*, 1726–1738. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Charlebois, A.; Rosenfeld, G.; Bressler, B. The impact of dietary interventions on the symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2016**, *56*, 1370–1378. [\[CrossRef\]](#)
15. Khalili, H.; Hakansson, N.; Chan, S.S.; Chen, Y.; Lochhead, P.; Ludvigsson, J.F.; Chan, A.T.; Hart, A.R.; Olén, O.; Wolk, W. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: Results from two large prospective cohort studies. *Gut* **2020**, *69*, 1637–1644. [\[CrossRef\]](#)
16. Roberts, C.L.; Rushworth, S.L.; Richman, E.; Rhodes, J.M. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* **2013**, *7*, 338–341. [\[CrossRef\]](#)
17. Chassaing, B.; Koren, O.; Goodrich, J.K.; Poole, A.C.; Srinivasan, S.; Ley, R.E.; Gewirtz, A.T. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* **2015**, *519*, 92–96. [\[CrossRef\]](#)
18. Chassaing, B.; Van de Wiele, T.; De Bodt, J.; Marzorati, M.; Gewirtz, A.T. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* **2017**, *66*, 1414–1427. [\[CrossRef\]](#)
19. Chassaing, B.; Comper, C.; Bonhomme, B.; Liu, Q.; Tian, Y.; Walters, W.; Nessel, L.; Delaroque, C.; Hao, F.; Gershuni, V.; et al. Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome. *Gastroenterology* **2021**, *162*, 743–756. [\[CrossRef\]](#)
20. Lewis, J.D.; Abreu, M.T. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* **2017**, *152*, 398–414.e6. [\[CrossRef\]](#)
21. Czajkowska, A.; Szponar, B. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza. *Postępy Hig. Med. Dosw. (Online)* **2018**, *72*, 131–142. [\[CrossRef\]](#)
22. Agus, A.; Denizot, J.; Thévenot, J.; Martinez-Medina, M.; Massier, S.; Sauvanet, P.; Bernalier-Donadille, A.; Denis, S.; Hofman, P.; Bonnet, R.; et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive, E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19032. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Swaminath, A.; Feathers, A.; Ananthakrishnan, A.; Falzon, L.; Ferry, S.L. Systematic Review with Meta-Analysis: Enteral Nutrition Therapy for the Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2017**, *46*, 645–656. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Levine, A.; Turner, D.; Pfeffer Gik, T.; Dias, J.A.; Veres, G.; Shaoul, R.; Staiano, A.; Escher, J.C.; Kolho, K.L.; Paerregaard, A.; et al. 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 therapy" (GROWTH CD) study. *Inflamm. Bowel. Dis.* **2014**, *20*, 278–285. [\[CrossRef\]](#)
25. van Rhenen, P.F.; Aloji, M.; Assa, A.; Bronsky, J.; Escher, J.C.; Fagerberg, U.L.; Gasparetto, M.; Gerasimidis, K.; Griffiths, A.; Henderson, P.; et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohn's Colitis* **2020**, 1–24. [\[CrossRef\]](#)
26. Matuszczyk, M.; Gawęcka, A.; Grzybowska-Chlebowczyk, U.; Ksiazyk, J.; Lebensztejn, D.; Popińska, K.; Romanowska, H.; Śladek, M.; Socha, P.; Szlagatys-Sidorkiewicz, A.; et al. Polskie wytyczne leczenia żywieniowego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci. *Stand. Med. Peidatr.* **2017**, *14*, 195–226.
27. Van Limbergen, J.; Haskett, J.; Griffiths, A.M.; Critch, J.; Huynh, H.; Ahmed, N.; Debruyne, J.C.; Issenman, R.; El-Matary, W.; Walters, T.D.; et al. Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: A workshop to identify barriers and enablers. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *29*, 351–356. [\[CrossRef\]](#)

28. Lawley, M.; Wu, J.W.; Navas-Lopez, V.M.; Huynh, H.Q.; Carroll, M.W.; Chen, M.; Medvedev, P.; Day, A.S.; Hussey, S.; Sigall-Boneh, R.; et al. Global variation in use of enteral nutrition for pediatric Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *67*, e22–e29. [[CrossRef](#)]
29. Nakar, I.; Focht, G.; Church, P.; Walters, T.D.; Abitbol, G.; Anupindi, S.; Berteloot, L.; Hulst, J.M.; Ruummele, F.; Lemberg, D.; et al. Associations Among Mucosal and Transmural Healing and Fecal Level of Calprotectin in Children with Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 1089–1097. [[CrossRef](#)]
30. Sigall-Boneh, R.; Pfeffer-Gik, T.; Segal, I.; Zangen, T.; Boaz, M.; Levine, A. Partial enteral nutrition with a Crohn's Disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* **2014**, *20*, 1353–1360. [[CrossRef](#)]
31. Sigall Boneh, R.; Sarbagili Shabat, C.; Yanai, H.; Chermesh, I.; Ben Avraham, S.; Boaz, M.; Levine, A. Dietary therapy with the Crohn's Disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *J. Crohn's Colitis* **2017**, *11*, 1205–1212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Levine, A.; Wine, E.; Assa, A.; Boneh, R.S.; Shaoul, R.; Kori, M.; Cohen, S.; Peleg, S.; Shamaly, H.; On, A.; et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* **2019**, *157*, 440–450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Ghiboub, M.; Penny, S.; Verburgt, C.M.; Sigall Boneh, R.; Wine, E.; Boneh, R.S.; Cohen, A.; Dunn, K.; Pinto, D.; Benninga, M.; et al. Metabolome changes with diet-induced remission in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* **2022**, *6*, S0016-5085(22)00596-0. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Yanai, H.; Levine, A.; Hirsch, A.; Boneh, R.S.; Kopylov, U.; Eran, H.B.; Cohen, N.A.; Ron, Y.; Goren, I.; Leibovitz, H.; et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): An open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *7*, 49–59. [[CrossRef](#)]
35. Szczubetek, M.; Pomorska, K.; Korólczyk-Kowalczyk, M.; Lewandowski, K.; Kaniewska, M.; Rydzewska, G. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients. *Nutrients* **2021**, *13*, 4112. [[CrossRef](#)]
36. Pigneur, B.; Lepage, P.; Mondot, S.; Schmitz, J.; Goulet, O.; Doré, J.; Ruummele, F.M. Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition vs steroid-based induction therapy—a randomised prospective clinical trial in children with Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* **2019**, *13*, 846–855. [[CrossRef](#)]
37. Samaan, M.; Campbell, S.; Cunningham, G.; Tamilarasan, A.G.; Irving, P.; McCartney, S. Biologic therapies for Crohn's disease: Optimising the old and maximising the new. *F1000Res* **2019**, *8*, 1210. [[CrossRef](#)]
38. Wall, C.L.; Day, A.S.; Garry, R.B. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 7652–7660. [[CrossRef](#)]



Review

# Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease—Are We Going to Change the Guidelines?

Malgorzata Matuszczyk \* and Jaroslaw Kierkus 

Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, The Childrens' Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland; j.kierkus@ipczd.pl

\* Correspondence: m.matuszczyk@ipczd.pl; Tel.: +48-508-102-296

**Abstract:** In recent years, there has been a significant increase in the incidence of Crohn's disease. Despite significant medical progress, the treatment options available today do not meet the needs of all patients. Recent reports indicate that external environmental factors, including diet, are key in the pathomechanism of the disease. It was proven that the so-called Western dietary pattern is associated with an increased risk of disease. In the pediatric population, exclusive enteral nutrition is the only nutritional therapy option recommended today with proven high efficacy in inducing remission. Recent publications that indicate at least comparable efficacy and significantly better tolerability of a specialised elimination diet, the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED), provide the basis for a change in recommendations. This article discusses the mechanism of action, principles of use, and scientific evidence evaluating the efficacy of CDED in the treatment of children with Crohn's disease.

**Keywords:** Crohn's disease; guidelines; induction of remission; nutritional treatment; elimination diet



**Citation:** Matuszczyk, M.; Kierkus, J. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease—Are We Going to Change the Guidelines? *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3027. <https://doi.org/10.3390/jcm10143027>

Academic Editors: Andrew Day and Angelo Viscido

Received: 31 May 2021  
Accepted: 2 July 2021  
Published: 7 July 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

The incidence of Crohn's disease (CD), a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract, has increased dramatically over the past two decades [1]. Increasingly, this problem affects children—according to current data, approximately 10% of patients have a diagnosis before the age of 17 [2]. Despite significant progress in the field of pharmacological treatment, its effectiveness is still unsatisfactory—at present, we do not have a drug that would act not only on the effects but also on the causes of the disorders. CD remains an incurable condition that is difficult to control and has a risk of recurrence and complications. The progressive nature of the disease, resistance/loss of response to subsequent drugs, the need for surgical treatment, or the use of steroids and immunosuppressive drugs characterised by a high profile of side effects, further worsen the prognosis [3–5].

Recent data suggest that the development of chronic inflammation in CD may be related to specific external environmental factors. One of the key factors that can negatively impact the delicate immune balance between the microbiome and the intestinal mucosa is diet [6–8]. This concept is supported by the results of studies in cellular and animal models as well as epidemiological studies, which indicate a positive correlation between the so-called “Western” dietary pattern and increased risk of CD [6,9,10]. These reports gave rise to a growing interest in nutritional therapy as an alternative therapeutic option to pharmacological treatment.

The primary goal of treatment for CD is to achieve deep remission, i.e., clinical, biochemical and histopathological remission [11,12]. In the pediatric population, it was proved that exclusive enteral nutrition (EEN) is more effective in inducing deep remission than systemic steroids [13,14]. In addition, this form of treatment has a beneficial effect on the nutritional status and bone mineral density, often impaired by the disease, and is free of side effects. For these reasons, EEN is recommended today as the first-line treatment for active CD in children [5,15,16]. However, nutritional therapy, which consists of a

complete exclusion of the natural diet and feeding solely on a specialised preparation (enteral diet) for 6–8 weeks, is difficult in practical application and lacks the concept of long-term management to maintain the therapeutic effect [17,18].

The mechanism of action of EEN is to exclude ingredients from the diet that negatively affect the homeostasis between the microbiota, the intestinal mucosa and the immune system [6,7]. The lack of a more affordable option for nutritional therapy has, until recently, been a barrier to large-scale use of this treatment. Previously published data on the therapeutic efficacy of specialised elimination diets (e.g., specific carbohydrate diet or autoimmune protocol diet) were not groundbreaking and did not indicate that EEN could be replaced by a diet composed of appropriately selected natural products [16,19]. However, in 2019, results of a multicenter randomised trial were published, indicating comparable efficacy of EEN and a specific elimination diet developed for patients with CD, the CDED, in inducing remission in children with active CD. Importantly, therapy tolerance was significantly higher in the CDED group than in the EEN group [7]. The results of the study and regularly published summaries of subsequent analyses give hope that this modern method of nutritional treatment will soon find its place in official recommendations, replacing or providing an alternative to EEN. The purpose of this article is to discuss the mechanism of action and protocol of the CDED diet as well as the results of scientific reports supporting its efficacy in the treatment of CD in the pediatric population.

## 2. Diet and the Pathogenesis of Crohn's Disease

The etiology of CD is unknown. Currently, interactions between environmental factors and the intestinal microflora and immune system (intestinal barrier) in individuals with a genetic predisposition to develop the disease are considered the most likely pathomechanism (Figure 1) [20]. The critical importance of environmental factors is confirmed by epidemiological data, including incidence rates around the world. Interesting information was provided by observations among people who moved from regions with low incidence to countries with high incidence—it was shown that the offspring of immigrants had the same risk of CD as children coming from families living in regions with high incidence for many generations [21]. One of the best-studied environmental factors in the context of CD pathogenesis is diet. Recent data suggest that as a result of specific dietary factors, the delicate immune balance between the microbiota and the intestinal mucosa is disrupted, leading to chronic inflammation. This hypothesis is supported by research findings that show a correlation between the so-called Western (industrialised) dietary pattern and increased risk of CD [6,9,10].

Epidemiological studies proved the influence of the Western diet on an increased incidence of CD and, conversely, a lower incidence among those following a Mediterranean diet [6,10]. One of the features typical of the Western dietary pattern is the high consumption of processed foods. Meanwhile, a number of adverse consequences resulting from exposure to a variety of food additives were demonstrated in studies in cellular and animal models [6]. For example, the destructive effects of emulsifiers (i.e., carboxymethylcellulose and polysorbate-80) on the mucus layer that protects intestinal epithelial cells was proved [22–24]. Due to their gelling and thickening properties, these additives are commonly used in meat and dairy products, among other things. Another problem specific to the Western diet is low dietary fibre intake. Particularly relevant to the pathogenesis of CD may be a low supply of food that provides substrates for the production of short-chain fatty acids (SCFAs), especially water-soluble dietary fibre and resistant starch [8]. Short-chain fatty acids, which are a metabolic product of the bacteria residing in the intestines, play an important role in maintaining normal intestinal barrier and immune system function in a number of ways, including:

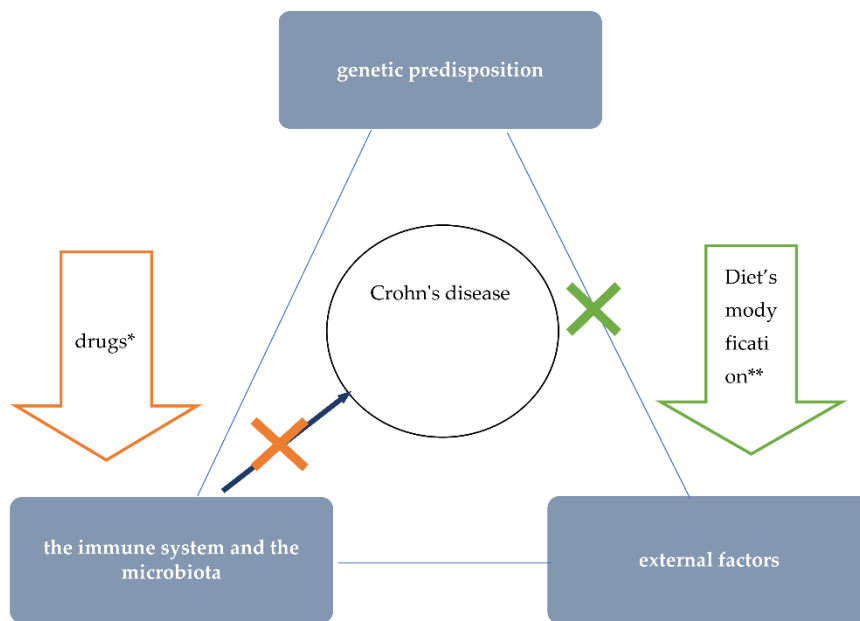
- by influencing the activity of immune cells and their migration to the site of inflammation, they exhibit anti-inflammatory effects;
- by nourishing colonocytes, providing them with a primary source of energy;

- by reducing the pH in the intestine, positively influencing the composition of the intestinal microbiota (stimulating the growth of beneficial strains of bacteria and inhibiting the growth of pathogenic bacteria).

On the other hand, in the absence of sources for SCFA production, the mucus layer that protects intestinal epithelial cells can be used by bacteria as a medium, allowing their translocation through the intestinal mucosa [8,25].

Other features of the Western diet with potential negative effects on CD development include high consumption of red/processed meat, animal fat, and wheat (Figure 2) [6]. For example, studies in animal models proved, among other things, the effect of a diet high in fat and sugars on adverse changes in the composition of the intestinal microbiota and on impaired expression of short-chain fatty acid receptors (GPR43). GPR43 are involved in mechanisms regulating SCFA-mediated immune responses [26].

A summary of Western dietary factors considered as particularly important in the pathomechanism of inflammation in CD is shown in Figure 2.



**Figure 1.** The role of nutritional therapy in the treatment of Crohn’s disease. \* steroids, immunosuppressants, and biologics’ \*\* such as EEN.

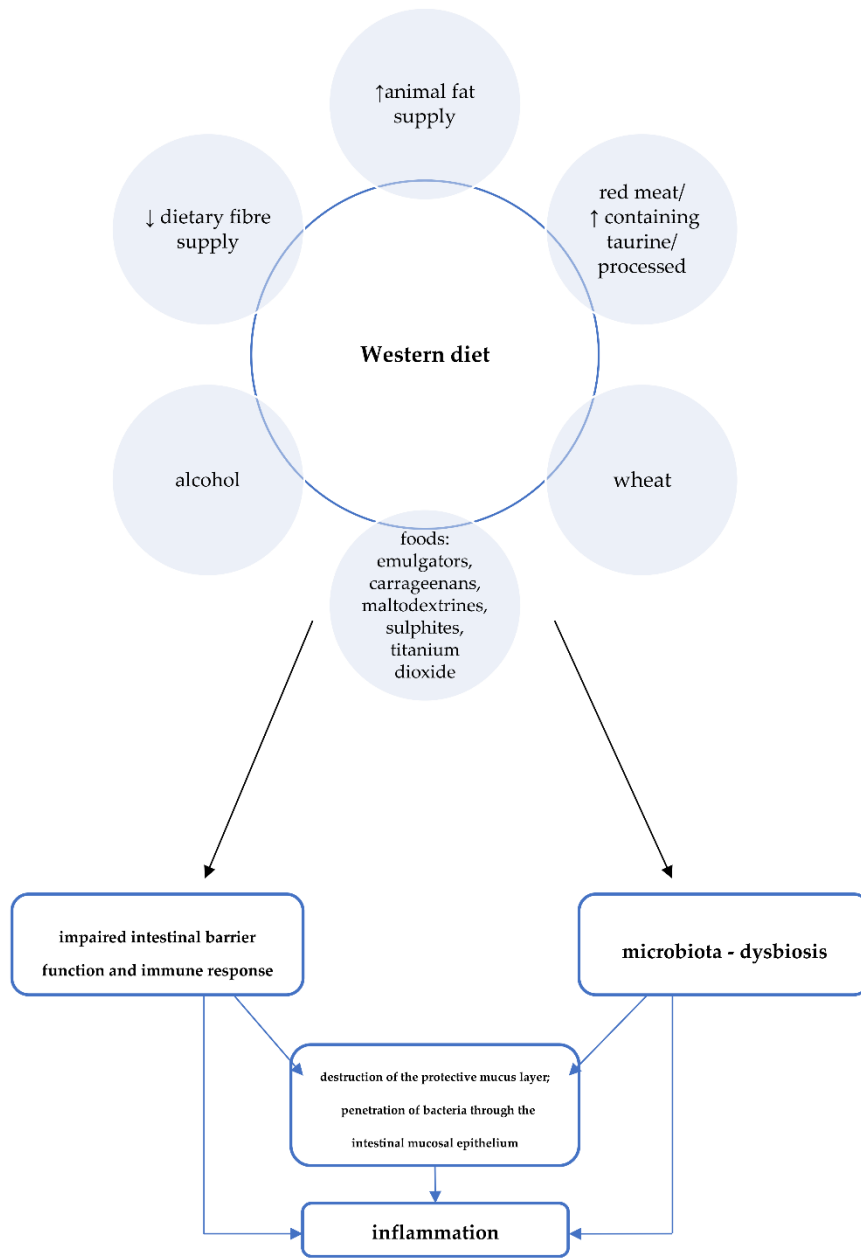


Figure 2. Western diet and the pathogenesis of Crohn's disease [6].

### 3. Why Are the Currently Recommended Nutritional Treatments in the Pediatric Population Not Fully Satisfying for Us?

The achievement of deep remission with healing of the intestinal mucosa has a fundamental impact on long-term treatment outcomes and is an essential goal of CD treatment today [12]. In the pediatric population, the comparable efficacy of EEN and glucocorticosteroids in the treatment of active CD, with a significantly more favorable effect of nutritional therapy on intestinal mucosal healing, was sufficiently proved in high-quality scientific studies [5,27]. Moreover, unlike steroid therapy, nutritional treatment has a positive effect on nutritional status and is devoid of side effects [15]. Therefore, exclusive enteral nutrition is now recommended as the first-line treatment for the active luminal CD in children [16,28]. The implementation of EEN into daily clinical practice enabled a significant reduction in the use of corticosteroids in the pediatric population. However, the therapy, which requires complete exclusion of the natural diet and feeding solely on a specialised formula (enteral diet) for 6–8 weeks, is difficult to implement in practice—it requires high motivation from the patient and parents, and in some cases, it requires the use of a nasogastric tube [17,18]. In addition, this idea of nutritional treatment lacks a management strategy to maintain remission and the rate of disease re-exacerbation after returning to the habitual diet is high [18,28,29].

EEN is a safe, effective, and so far, the only causal treatment concept that achieves clinical and endoscopic remission in the majority of treated children (Figure 1) [5,15,16,27,28]. The previously mentioned limitations of EEN are an obstacle to the large-scale application of this therapeutic method. Until recently, data on the possibility of application of different elimination diets have not been promising and no nutritional treatment concept other than EEN has found its way into the official recommendations of major scientific societies so far [17]. However, over the past few years, further evidence has emerged for the effectiveness of a specialised elimination diet developed for CDED, in treating children with active CD [7,30,31]. These reports are very promising and offer hope for replacing EEN, which is cumbersome to apply, with this innovative method of nutritional treatment.

### 4. CDED—Protocol and Mechanism of Action

The CDED diet is a new generation of nutritional therapy—in its initial stages, aimed at inducing remission, it involves a combination of partial enteral nutrition (PEN) with selected natural diet products. The primary mechanism of action is to exclude or limit exposure to dietary factors with potentially deleterious effects on the pathogenesis and course of CD (Table 1).

**Table 1.** Major food groups eliminated in the Crohn’s Disease Exclusion Diet.

Natural Products—Exclusion or Controlled Exposure	Food Additives—Exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• products high in animal fat;</li> <li>• products rich in taurine, i.e., fish; offal; red meat;</li> <li>• dairy products (rich in animal fat and sulfate-reducing bacteria);</li> <li>• wheat (contains amylase and trypsin inhibitors as well as gluten);</li> <li>• water-insoluble fibre (quantitative limits)</li> <li>• alcohol</li> <li>• yeast (affects dysbiosis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• emulsifiers (dairy products; sauces; spreads; frozen baked goods, low-fat products)</li> <li>• carrageenans (cheese, dairy products; beer)</li> <li>• maltodextrins (breakfast cereals; powdered drinks; artificial sweeteners)</li> <li>• sulfites (dried fruit; wine; wine vinegar; processed fruit; canned fruit; frozen vegetables)</li> <li>• titanium dioxide (chewing gum; powdered sugar, processed tahini paste)</li> </ul>

The direct effect of the elimination diet on restoring eubiosis, normal intestinal barrier function, and immune response, causes the quenching of inflammation and healing of the intestinal mucosa (Figure 3).

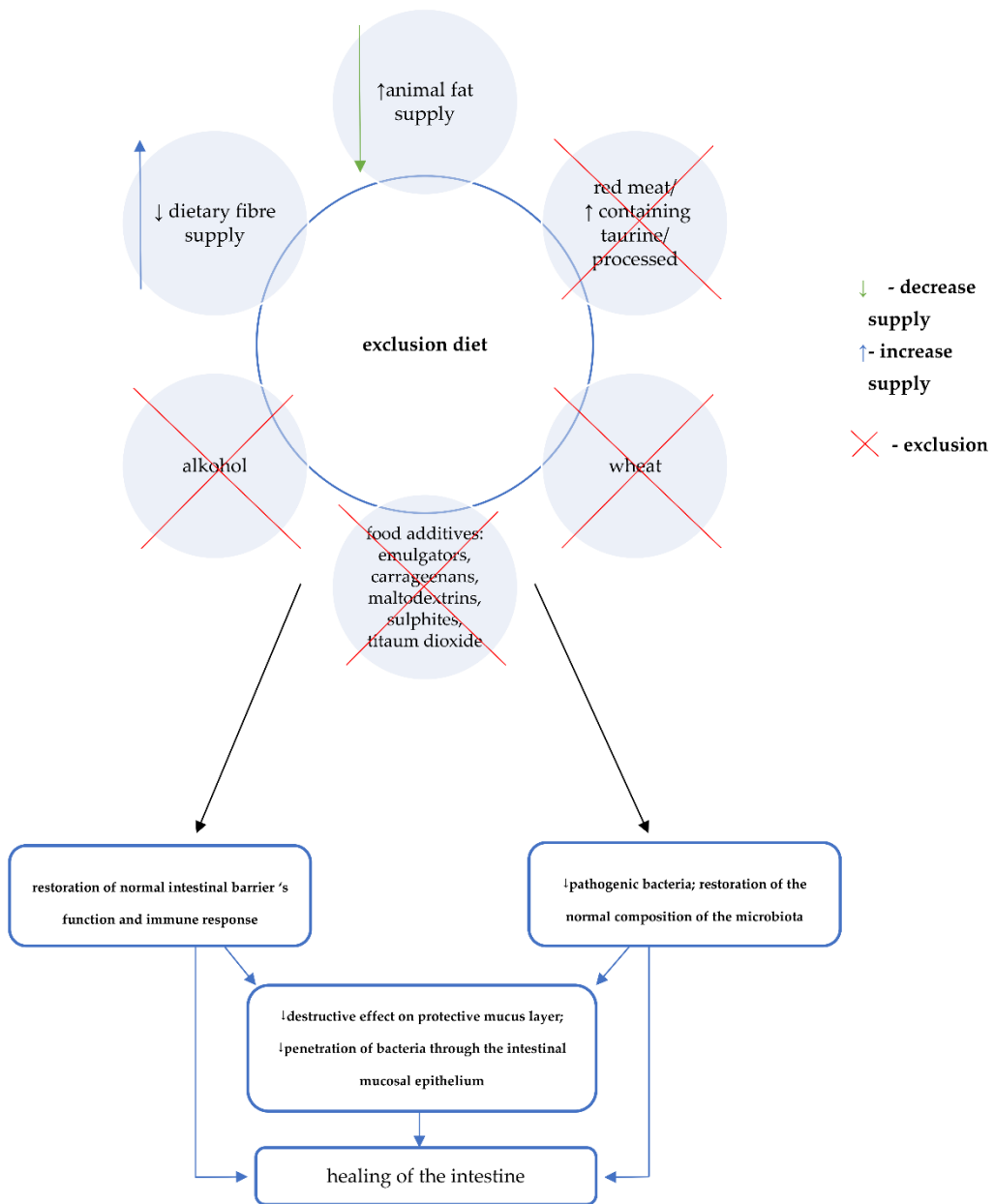


Figure 3. Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) diet and the treatment of Crohn's disease [7,30,31].

The auxiliary mechanism of CDED involves consideration of the supply of specific components that may provide additional benefits [7,30,31]. A key role in this regard is attributed to the effect of increasing the production of short-chain fatty acids. Therefore,

foods that are mandatory in CDED include selected foods rich in water-soluble fibre (e.g., pectin) as well as resistant starch (Table 2) [6,7,30,31].

**Table 2.** Foods mandatory/allowed during the induction phase of CDED (stages 1 and 2).

Mandatory Foods (Stages 1 and 2)		
A balanced diet—source of complete protein with low taurine content		Additional benefits—sources of water-soluble dietary fibre (pectins) and resistant starch
<ul style="list-style-type: none"> <li>chicken breast</li> <li>eggs</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>potatoes * (resistant starch) bananas ** (resistant starch)</li> <li>apples (pectin)</li> </ul>
Group of foods	allowed in stage 1 (weeks 1–6)	Additionally allowed in stage 1 (weeks 1–6) ***
Cereals	white rice, rice flour and rice pasta (in unlimited amounts)	<ul style="list-style-type: none"> <li>quinoa (in unlimited amounts)</li> <li>sweet potato (<math>\frac{1}{2}</math> can replace 1 potato, once a day)</li> <li>oatmeal—<math>\frac{1}{2}</math> cup 1–2 times a week (can be used to make oatmeal or oatmeal cookies)</li> <li>one slice of whole-grain bread/day (without yeast)</li> </ul>
Meat/fish/eggs	instead of chicken breast, a serving of lean white fish once a week.	<ul style="list-style-type: none"> <li>fresh lean beef (lean meat i.e., sirloin) can be eaten once a week instead of chicken breast</li> <li>a serving of tuna in canola oil or olive oil once a week</li> </ul>
Vegetables	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 tomatoes or 6 cherry tomatoes</li> <li>2 peeled cucumbers</li> <li>1 young carrot</li> <li>fresh spinach (a cup once a day)</li> <li>lettuce leaves (3 per day)</li> <li>avocado (1 a day; max. <math>\frac{1}{2}</math>/meal)</li> </ul>	gradual introduction of new vegetables: <ul style="list-style-type: none"> <li>initially those containing lower amounts of dietary fibre (e.g., 1 small zucchini, 2 broccoli or cauliflower florets)</li> <li>starting from week 10 other vegetables can be introduced (except for cabbage, leak, asparagus, artichoke and celery)—e.g., <math>\frac{1}{2}</math> of sweet red bell pepper, beet</li> </ul>
Fruits	<ul style="list-style-type: none"> <li>strawberries (several a day)</li> <li>a slice of melon</li> </ul>	gradual introduction of new fruit: <ul style="list-style-type: none"> <li>in weeks 7–9 1 pear, peach or kiwi/a day can be eaten—instead of a serving of strawberries, 10 bilberries (or a cup) can be eaten</li> <li>from week 10 other fruits can be introduced (which contain more fibre), but in limited quantities—i.e., <math>\frac{1}{2}</math> cup of mango, pineapple cubes or orange slices (except for passion fruit, pomegranate, cactus, kaki)</li> </ul>
Fats	<ul style="list-style-type: none"> <li>olive oil</li> <li>canola oil</li> </ul>	
Sugar and sweets	<ul style="list-style-type: none"> <li>honey (3 teaspoons a day) or</li> <li>sugar (4 teaspoons a day)</li> </ul>	
other		<ul style="list-style-type: none"> <li>legumes (lentils, chickpeas, beans, peas)—<math>\frac{1}{2}</math> cup dry seeds a day)</li> <li>almonds or walnuts (unsalted, unroasted, unprocessed)—8 pieces a day</li> <li>tahini (without emulsifying agents and sulphites)—2 spoons a day</li> </ul>
fluids	<ul style="list-style-type: none"> <li>water (slices of lemon, lime, orange or mint leaves can be added to taste)</li> <li>herbal teas (preferable from fresh leaves)</li> <li>1 glass of freshly squeezed orange juice</li> </ul>	
Spices	<ul style="list-style-type: none"> <li>salt, pepper, paprika, cinnamon, cumin, turmeric</li> <li>fresh herbs i.e.: mint, oregano, cilantro, rosemary, sage, basil, thyme, dill, parsley</li> <li>other spices: onion, garlic, ginger, fresh lemon juice</li> </ul>	

\* preferably boiled and cooled. \*\* preferably medium mature. \*\*\* as well as all foods allowed during stage 1. The protocol of the CDED is divided into three phases, including 2 (lasting 6 weeks each) stages of the induction stage and phase 3—maintenance, which should be continued for at least 9 months, and treated as the target diet. Each subsequent phase is less restrictive and easier.

In the first phase, due to the greatest restrictions regarding the allowed foods, 50% of daily energy demand must be satisfied by enteral diet. Phase 2 is the time of reintroduction of some foods that had to be eliminated during the first 6 weeks. Due to the increasing variety of foods that are allowed, the recommended % of energy provided with the formula is reduced to 25% of the demand. Satisfying some nutritional needs with the use of a complete enteral diet is aimed at preventing deficiencies and maintaining/improving

the nutritional status in the period of the greatest restrictions, i.e., in the first 2 phases of the diet. The principles of formula selection are the same as the guidelines for exclusive enteral nutrition in children. Standard polymeric, normocaloric (1 kcal/1 mL) diets are recommended. In justified cases, that is in patients with food intolerances, allergy to cow's milk proteins or insufficient tolerance of the polymeric preparation, preparations containing hydrolysed protein should be recommended.

Foods that can be consumed in the first two phases of the CDED are divided into foods that are:

- mandatory, i.e., recommended for daily consumption. Their role is to provide adequate nutritional value of the diet as well as substrates for the production of SCFA;
- neutral, which are supposed to add variety to the daily menu, but do not necessarily have to be consumed.
- forbidden.

Table 2 presents the summary of mandatory and neutral products that can be consumed during phases 1 and 2 of the diet. The quantity of enteral feeding and particular supplementing products should be determined individually, in accordance with the state of nutrition stemming from sex, age and activity of the disease as well as energy and nutrient demand.

In phase 3 (maintenance), patients should function according to the principle of controlled exposure to dietary components with potentially negative effects on pathogenesis and the course of the disease. Therefore, for five days a week, they should compose their meals based on products allowed in phase 2 as well as selected additional products. During these days, especially in the case of patients who did not normalise the parameters of their nutritional status despite good treatment effects, it is recommended that supplementation with formula be continued. In addition, on selected consecutive days it is possible to eat two meals composed of products that are not recommended for daily consumption. Patients should still avoid particularly harmful foods, mainly highly processed products, i.e., processed meats, frozen, ready-to-eat foods and sweetened beverages. Table 3 presents a summary of foods/meals that can be consumed additionally during the maintenance phase of CDED.

Table 3. Foods allowed in the maintenance phase of CDED.

Foods Allowed 5 Days a Week *	Examples of Products Allowed 2 Days a Week **	
	Examples of Foods That Can Be Consumed for Breakfast:	Examples of Foods That Can Be Consumed for Lunch (Dinner):
- other parts of chicken (except for skin or giblets) - fresh seafood, salmon (once a week)—1 serving of unprocessed, full-fat natural yoghurt (without additives) a day - 2 slices of whole-grain bread (without yeast), or 1 serving of pasta a day - all vegetables except for leek, celery stalks and large amounts of kale - all fruits (including dried fruits, without sulphites) except for passion fruit, pomegranate, cactus, kaki - 1 cup of black coffee (not instant) or tea	- any kind of bread - milk, cheese - crêpes - jams - 1 bowl of cereal with milk	- steaks, burgers, pork, seafood, fish, i.e., salmon and tuna, - any type of pasta - dairy products, including cheese - 1 serving of home-made dessert (e.g., cake) or one scoop of ice-cream - cocoa/dark chocolate
	- or 1 meal eaten out instead of unrestricted meals prepared at home	

\* as well as all foods allowed in phase 2. \*\* can be eaten for 2 selected meals during the day.

### 5. Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet in Studies

CDED was developed in 2010 by Professor Arie Levine (Wolfson Medical Center, Tel Aviv). The first reports—results of a retrospective analysis of treatment results of CDED followed for 12 weeks by a group of 47 children and young adults with active CD—were published in 2014 [30]. After the end of the first phase of CDED, i.e., after six weeks, clinical



remission was achieved in 33/47 patients (70.2%) in the study group. Intestinal mucosa healed in 11 (70%) out of 15 patients who underwent endoscopic examination before the beginning of the diet and after following it for six weeks. A publication confirming high efficacy of CDED in a group of 21 patients who lost response to biological treatment was published in 2017 [31]. After 6 weeks, 62% of patients were in clinical remission, and in 38% and 43% of patients, respectively, researchers observed normalisation or a decrease in the parameters of inflammatory state. In 2019, Gastroenterology published groundbreaking results of a multicentre randomised study, indicating that the effectiveness of CDED and standard treatment (EEN) in terms of the induction of clinical remission in children with active CD (80% vs. 73.5% in the sixth week of treatment, respectively) was comparable, and that the treatment of significantly better tolerated in the intervention group [7]. However, after 12 weeks of observation, 76.2% of children treated with CDED remained in steroid-free remission, compared to only 45.1% of patients in the EEN group. In addition, patients treated with the new exclusion diet showed better results with regard to reducing intestinal permeability. After 3 weeks of nutritional treatment the intestinal permeability lowered in the CDED group while increased in the EEN group. What is more, both in the CDED and EEN groups the correction of dysbiosis was observed at week 6 (decreased proteobacteria), however, the reduction in proteobacteria was maintained at 12 weeks only in the CDED group, while a major rebound of this tax was observed in EEN group at the same time point. Unlike in EEN, the beneficial effect of CDED on the reduction of the intestinal permeability and on the favorable and persistent modification of microbiota composition may be of key importance for long-term maintenance of treatment effects. In the past year, researchers published a presentation of a case series, suggesting that the range of indications for CDED may potentially be broader [32]. The paper confirmed high effectiveness of CDED, applied not only as monotherapy, but also within the framework of a therapy combined with pharmacological treatment and as a salvage treatment in patients resistant to pharmacological treatment. Further studies are underway or at the stage of data analysis, including a publication presenting the results of a randomised study evaluating the efficacy of CDED compared to standard treatment in adult patients.

## 6. The ModuLife Project and Application

In 2019, the ModuLife software, developed by the creators of CDED in collaboration with Nestle, was made globally available for use. The primary goal of the project is to train CDED specialists and popularise the method among patients. The application for patients contains a recipe/meal database and provides a lot of help in everyday diet. Access to the platform can only be granted by a CDED expert. The training for specialists is available at: <https://modulifexpert.com/> (accessed on 6 July 2021). Apart from lectures, it includes auxiliary materials as well as regularly held seminars that supplement the latest knowledge on CDED [33].

## 7. Summary

As of today, EEN is the sole method of nutritional treatment with proven efficacy in inducing remission in children with active Crohn's disease that is recommended in the official guidelines. This form of dietary treatment, however, has significant limitations that have a negative impact on the possibility of its wide use and long-term maintenance of its positive effects. It seems that the groundbreaking reports concerning CDED, a modern method of dietary treatment, which indicates that it is at least comparable with EEN in terms of its effectiveness in inducing remission and that is much better tolerated by patients, CDED will be included in the latest guidelines of scientific societies.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.M. and J.K.; methodology, M.M.; software, M.M.; validation, M.M., J.K.; formal analysis, M.M.; investigation, M.M.; resources, M.M.; data curation, M.M.; writing—original draft preparation, M.M.; writing—review and editing, M.M.; visualization, M.M.; supervision, J.K.; project administration, J.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Kaplan, G.G. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *12*, 720–727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ghione, S.; Sarter, H.; Fumery, M.; Armengol-Debeir, A.; Savoye, G.; Ley, D.; Spyckerelle, C.; Pariente, B.; Peyrin-Biroulet, L.; Turk, D.; et al. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease [1988–2011]: A population-based study of French adolescents. *Am. J. Gastroenterol.* **2018**, *113*, 265–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Olen, O.; Askling, J.; Sachs, M.C.; Frumento, P.; Neovius, M.; Smedby, K.E.; Ekblom, A.; Malmborg, P.; Ludvigsson, J.F. Increased mortality of patients with childhood-onset inflammatory bowel diseases, compared with the general population. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 614–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Joose, M.E.; Aardoom, M.A.; Kemos, P.; Turner, D.; Wilson, D.C.; Koletzko, S.; Martin-de-Carpi, J.; Fagerbelg, U.L.; Spray, C.; Tzivnikos, C.; et al. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: A 3-year prospective, multi-national study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2018**, *48*, 523–537. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Grover, Z.; Lewindon, P. Two-year outcomes after exclusive enteral nutrition induction are superior to corticosteroids in pediatric Crohn's disease treated early with thiopurines. *Dig. Dis. Sci.* **2015**, *60*, 3069–3074. [[CrossRef](#)]
- Levine, A.; Boneh, R.S.; Wine, E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* **2018**, *67*, 1726–1738. [[CrossRef](#)]
- Levine, A.; Wine, E.; Assa, A.; Sigall Boneh, R.; Shaoul, R.; Kori, M.; Cohen, S.; Peleg, S.; Shamaly, H.; On, A.; et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* **2019**, *157*, 440–450. [[CrossRef](#)]
- Lewis, J.D.; Abreu, M.T. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* **2017**, *152*, 398–414. [[CrossRef](#)]
- Devkota, S.; Wang, Y.; Musch, M.W.; Leone, V.; Fehlner-Peach, H.; Nadimpalli, A.; Antonopoulos, D.A.; Jabri, B.; Chang, E.B. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*<sup>-/-</sup> mice. *Nature* **2012**, *487*, 104–108. [[CrossRef](#)]
- Khalili, H.; Hakansson, N.; Chan, S.S.; Chen, Y.; Lochhead, P.; Ludvigsson, J.F.; Chan, A.T.; Hart, A.R.; Olén, O.; Wolk, W. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: Results from two large prospective cohort studies. *Gut* **2020**, *69*, 1637–1644. [[CrossRef](#)]
- Torres, J.; Bonovas, S.; Doherty, G.; Kucharzik, K.; Gisbert, J.P.; Raine, T.; Adamina, M.; Armuzzi, A.; Bachmann, O.; Bager, P.; et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J. Crohns Colitis* **2020**, *14*, 4–22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Maconi, G.; Armuzzi, A. Beyond remission and mucosal healing in Crohn's disease. Exploring the deep with cross sectional imaging. *Dig. Liver Dis.* **2017**, *49*, 457–458. [[CrossRef](#)]
- Borrelli, O.; Cordischi, L.; Cirulli, M.; Paganelli, M.; Labalestra, V.; Uccini, S.; Russo, P.M.; Cucchiara, S. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: A randomized controlled open-label trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2006**, *4*, 744–753. [[CrossRef](#)]
- Pigneur, B.; Lepage, P.; Mondot, S.; Schmitz, J.; Goulet, O.; Dore, J.; Romuelle, F. Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition vs steroid-based induction therapy—a randomised prospective clinical trial in children with Crohn's disease. *J. Crohns Colitis* **2019**, *13*, 846–855. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Levine, A.; Turner, D.; Gik, T.P.; Dias, J.A.; Veres, G.; Shaoul, R.; Staiano, A.; Escher, J.; Kolho, K.L.; Paerregaard, A.; et al. 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 therapy (GROWTH CD) study. *Inflamm. Bowel Dis.* **2014**, *20*, 278–285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- van Rheenen, P.F.; Aloï, M.; Assa, A.; Bronsky, J.; Escher, J.C.; Fagerberg, U.L.; Gasparetto, M.; Gerasimidis, K.; Griffiths, A.; Henderson, P.; et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohns Colitis* **2020**, *15*, 171–194. [[CrossRef](#)]
- Van Limbergen, J.; Haskett, J.; Griffiths, A.M.; Critch, J.; Huynh, H.; Ahmed, N.; deBruyn, J.C.; Isenman, R.; El-Matary, W.; Walters, T.D.; et al. Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: A workshop to identify barriers and enablers. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *29*, 351–356. [[CrossRef](#)]
- Lawley, M.; Wu, J.W.; Navas-Lopez, V.M.; Huynh, Q.H.; Carroll, M.W.; Chen, M.; Medvedev, P.; Day, A.S.; Hussey, S.; Sigall-Boneh, R.; et al. Global variation in use of enteral nutrition for pediatric Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *67*, e22–e29. [[CrossRef](#)]
- Miele, E.; Shamir, R.; Aloï, M.; Assa, A.; Braegger, C.; Bronsky, J.; de Ridder, L.; Escher, J.C.; Hojsak, I.; Kolaček, S.; et al. Nutrition in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *66*, 687–708. [[CrossRef](#)]

20. Svolos, V.; Hansen, R.; Nichols, B.; Quince, C.; Ijaz, U.Z.; Papadopoulou, R.T.; Edwards, C.A.; Watson, D.; Alghamdi, A.; Brejnrod, A.; et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 1354–1367. [[CrossRef](#)]
21. Charlebois, A.; Rosenfeld, G.; Bressler, B. The impact of dietary interventions on the symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2016**, *56*, 1370–1378. [[CrossRef](#)]
22. Roberts, C.L.; Rushworth, S.L.; Richman, E.; Rhodes, J.M. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J. Crohns Colitis* **2013**, *7*, 338–341. [[CrossRef](#)]
23. Chassaing, B.; Koren, O.; Goodrich, J.K.; Poole, A.C.; Srinivasan, S.; Ley, R.E.; Gewirtz, A.T. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* **2015**, *519*, 92–96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Chassaing, B.; Van de Wiele, T.; De Bodt, J.; Marzorati, M.; Gewirtz, A.T. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* **2017**, *66*, 1414–1427. [[CrossRef](#)]
25. Czajkowska, A.; Szponar, B. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza. *Postepy. Hig. Med. Dosw.* **2018**, *72*, 131–142. [[CrossRef](#)]
26. Agus, A.; Denizot, J.; Thévenot, J.; Martinez-Medina, M.; Massier, S.; Sauvanet, P.; Bernalier-Donadille, A.; Denis, S.; Hofman, P. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive, E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19032. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Swaminath, A.; Feathers, A.; Ananthakrishnan, A.; Falzon, L.; Ferry, S.L. Systematic Review with Meta-Analysis: Enteral Nutrition Therapy for the Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2017**, *46*, 645–656. [[CrossRef](#)]
28. Matuszczyk, M.; Gawecka, A.; Grzybowska-Chlebowczyk, U.; Książyk, J.; Lebensztejn, D.; Popińska, K.; Romanowska, H.; Śladek, M.; Socha, P.; Szlagatys-Sidorkiewicz, A.; et al. Polskie wytyczne leczenia żywieniowego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci. *Stand. Med. Pediatr.* **2017**, *14*, 195–226.
29. Nakar, I.; Focht, G.; Church, P.; Church, P.; Walters, T.D.; Abitbol, G.; Anupindi, S.; Berteloot, L.; Hulst, J.M.; Ruemmele, F.; et al. The association of mucosal healing (MH), transmural healing (TH) and calprotectin in paediatric Crohn's disease: A report from the ImageKids study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 1089–1097. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Sigall-Boneh, R.; Pfeffer-Gik, T.; Segal, I.; Zangen, T.; Boaz, M.; Levine, A. Partial enteral nutrition with a Crohn's Disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2014**, *20*, 1353–1360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Sigall Boneh, R.; Sarbagili Shabat, C.; Yanai, H.; Chermesh, I.; Avraham, S.B.; Mona Boaz, M.; Levine, A. Dietary therapy with the Crohn's Disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *J. Crohns Colitis* **2017**, *11*, 1205–1212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Levine, A.; El-Matary, W.; Van Limbergen, J. A Case-Based Approach to New Directions in Dietary Therapy of Crohn's Disease: Food for Thought. *Nutrients* **2020**, *12*, 880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Available online: <https://modulifexpert.com> (accessed on 6 July 2021).



# Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna

Crohn's Disease Exclusion Diet – an innovative nutritional treatment in Crohn's disease

Małgorzata Matuszczyk, Jarosław Kierkuś

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

## STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwowany jest istotny wzrost zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Mimo znacznego postępu medycyny dostępne na dziś możliwości terapii nie zaspakają potrzeb wszystkich pacjentów. Ostatnie doniesienia wskazują, że kluczowe znaczenie w patomechanizmie choroby mają czynniki środowiska zewnętrznego. Jednym z czynników o najsilniejszym oddziaływaniu jest dieta. Udowodniono, że tzw. zachodni model żywienia związany jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania. Najnowsze publikacje wskazują na wysoką skuteczność specjalistycznej diety eliminacyjnej – Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) – w leczeniu dzieci i dorosłych z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. W niniejszym artykule omówiono mechanizm działania, zasady stosowania oraz dowody naukowe oceniające skuteczność tej metody terapeutycznej.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2021 ■ T. 18 ■ 233-241

**SŁOWA KLUCZOWE:** ■ CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA ■ INDUKCJA REMISJI ■ LECZENIE ŻYWIENIOWE ■ DIETA ELIMINACYJNA

## ABSTRACT

Recent years a significant increase in the incidence of Crohn's disease has been observed. Despite the big progress in medicine, the available treatment options do not meet the needs of all patients. Recent publications indicate that the environmental factors are of key importance in the pathomechanism of the disease. One of the most potent factors is diet. It has been proven that the western diet is associated with an increased risk of developing the disease. Recent studies indicate the high effectiveness of the specialized elimination diet – Crohn's Disease Exclusion Diet – in the treatment of children and adults with active Crohn's disease. This article discusses the mechanism of action, principles of use and scientific evidence for the effectiveness of this therapeutic approach.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2021 ■ T. 18 ■ 233-241

**KEY WORDS:** ■ CROHN'S DISEASE ■ INDUCTION OF REMISSION ■ NUTRITIONAL THERAPY ■ EXCLUSION DIET

## GLÓWNE TEZY

Leczenie żywieniowe choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease*, CD) zyskuje coraz więcej zwolenników wśród specjalistów. Pacjenci, zniechęceni brakiem skuteczności bądź działaniami niepożądanymi leczenia farmakologicznego, coraz częściej poszukują takiej możliwości terapii. W ostatnich latach zostały opublikowane obiecujące doniesienia, wskazujące na wysoką skuteczność specjalistycznej diety eliminacyjnej (ang. *Crohn's Disease Exclusion Diet*, CDED), w leczeniu dzieci i dorosłych z aktywną postacią CD. Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IPCZD jest pierwszym ośrodkiem w Polsce, który wdrożył CDED do codziennej praktyki klinicznej i od ponad 1,5 roku z powodzeniem stosuje tę metodę terapeutyczną w leczeniu dzieci z zaostrzeniem CD.

- Sposób żywienia stanowi istotny czynnik w patomechanizmie choroby Leśniowskiego-Crohna, dlatego leczenie żywieniowe powinno być nieodłącznym elementem postępowania terapeutycznego.
- Wykazano, że w wyniku niekorzystnego oddziaływania na skład mikrobioty jelitowej oraz na integralność bariery jelitowej i odpowiedź immunologiczną, tzw. zachodni model żywienia może zwiększać ryzyko zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Modyfikacja diety, uwzględniająca eliminację elementów typowych dla diety zachodniej, może stanowić skuteczną metodę leczenia w tej grupie pacjentów.
- Dieta Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED), która uwzględnia najnowszą wiedzę na temat wpływu diety na rozwój choroby Leśniowskiego-Crohna, stanowi leczenie żywieniowe „uszyte na miarę” dla tej populacji chorych.



Celem autorów niniejszego artykułu jest omówienie mechanizmu działania i protokołu diety CDED oraz prezentacja dostępnych wyników badań, w których oceniono jej skuteczność w leczeniu pacjentów z aktywną postacią CD.

### **Dlaczego terapia żywieniowa jest potrzebna w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna?**

Częstotliwość występowania CD – nieuleczalnej choroby zapalnej przewodu pokarmowego – dramatycznie wzrosła w ciągu ostatnich dwóch dekad<sup>1</sup>. Problem coraz częściej dotyka dzieci – według aktualnych danych ok. 10% pacjentów ma postawioną diagnozę przed ukończeniem 17. roku życia<sup>2</sup>. Ze względu na brak leczenia przyczynowego, nawracający charakter oraz towarzyszące powikłania przebieg CD jest trudny do kontroli. Konieczność przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych i steroidów systemowych wiąże się z wysokim ryzykiem działań niepożądanych. U wielu pacjentów obserwowana jest oporność/utrata odpowiedzi na kolejne leki, część wymaga ostatecznie interwencji chirurgicznej, co dodatkowo pogarsza rokowanie<sup>3,5</sup>. Z drugiej strony – największa zapadalność na CD w krajach wysokorozwiniętych oraz lawinowo narastająca liczba chorych w krajach nowo uprzemysłowionych wskazują na potrzebę poszukiwania czynników zewnętrznych odpowiedzialnych za rozwój i postęp choroby<sup>1</sup>. Ostatnie dane sugerują, że stan zapalny w CD może być efektem oddziaływania określonych czynników żywieniowych. Koncepcja ta ma potwierdzenie w wynikach badań *in vitro* i *in vivo* oraz badań epidemiologicznych, które wskazują na korelację między tzw. zachodnim modelem żywienia a wzrostem ryzyka zachorowania na CD<sup>6-8</sup>. Doniesienia te oraz dowody na wysoką skuteczność wyłącznego żywienia enteralnego (ang. *Exclusive Enteral Nutrition*, EEN) w leczeniu dzieci stały się podstawą do rosnącego zainteresowania leczeniem żywieniowym, jako alternatywną opcją terapeutyczną dla leczenia farmakologicznego.

### **Dieta a patogeneza choroby Leśniowskiego-Crohna**

Etiologia CD nie jest znana. Aktualnie za najbardziej prawdopodobny patomechanizm uważa się interakcję między czynnikami środowiskowymi a mikrobiotą jelitową i układem immunologicznym (barierą jelitową) u osób z predyspozycją genetyczną do rozwoju choroby<sup>9</sup>. Kluczowe znaczenie czynników środowiskowych potwierdzają dane epidemiologiczne, w tym częstotliwość zachorowań na mapie świata. Ciekawych informacji dostarczyły m.in. obserwacje wśród osób, które przeprowadziły się z regionów o niskim współczynniku zachorowań do kra-

jów z wysoką zapadalnością – wykazano, że wśród potomstwa imigrantów występowało takie samo ryzyko zachorowania na CD jak u dzieci wywodzących się z rodzin zamieszkujących regiony o wysokim wskaźniku zachorowalności od wielu pokoleń<sup>10</sup>. Jednym z najlepiej poznanych czynników środowiskowych w kontekście patogenyzy CD jest dieta. Ostatnie dane sugerują, że w wyniku oddziaływania określonych czynników żywieniowych dochodzi do zaburzenia delikatnej równowagi immunologicznej między mikrobiotą i błoną śluzową jelita, czego konsekwencją jest powstanie przewlekłego stanu zapalnego. Hipoteza ta ma potwierdzenie w wynikach badań naukowych, które wskazują na korelację między tzw. zachodnim (uprzemysłowionym) modelem żywienia, a wzrostem ryzyka zachorowania na CD<sup>6-8</sup>. W badaniach epidemiologicznych udowodniono wpływ diety zachodniej na wzrost zapadalności na CD i przeciwnie – mniejszą częstotliwość zachorowań wśród osób stosujących dietę śródziemnomorską<sup>6,8</sup>. Jedną z cech charakterystycznych dla zachodniego modelu żywienia jest wysokie spożycie produktów przetworzonych. Według raportu Najwyższej Izby Kontroli (2019) w Polsce, podobnie jak w innych krajach wysokorozwiniętych, 70% żywności stanowią produkty przetworzone. Obecnie dopuszczonych do stosowania w przemyśle spożywczym jest 330 dodatków, które pełnią 27 różnych funkcji technologicznych. Statystyczny Polak spożywa ok. 2 kg dodatków do żywności rocznie. Obowiązujące przepisy prawa unijnego obligują do zapewnienia bezpieczeństwa jedynie każdego z dodatków użytych osobno – nie odnoszą się do zagrożenia wynikającego z kumulacji różnych dodatków w jednym produkcie czy też ich kumulacji z różnych źródeł. Brakuje także regulacji dotyczących zasad przekazywania przez producenta informacji o poziomie poszczególnych dodatków użytych w danym produkcie<sup>11</sup>. W badaniach na modelach komórkowych i zwierzęcych udowodniono szereg niekorzystnych konsekwencji wynikających z ekspozycji na różnorodne dodatki do żywności<sup>6</sup>. Przykładowo – wykazano destrukcyjny wpływ emulgatorów (takich jak karboksymetyloceluloza i polisorb-80) na warstwę śluzu chroniącą komórki nabłonka jelitowego<sup>12-14</sup>. Dodatki te są powszechnie stosowane ze względu na właściwości żelujące i zagęszczające, np. w przetworach mlecznych i mięsnych. Kolejnym typowym dla diety zachodniej problemem jest niskie spożycie błonnika pokarmowego. Szczególnie istotna w kontekście patogenyzy CD może być niska podaż żywności, która dostarcza substratów do produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short chain fatty acids*, SCFA), w szczególności błonnika pokarmowego rozpuszczalnego w wodzie oraz skrobi opornej<sup>15</sup>. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe,

będące produktem metabolizmu bakterii bytujących w jelicie, odgrywają istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej funkcji bariery jelitowej i układu odpornościowego na wiele sposobów, m.in.:

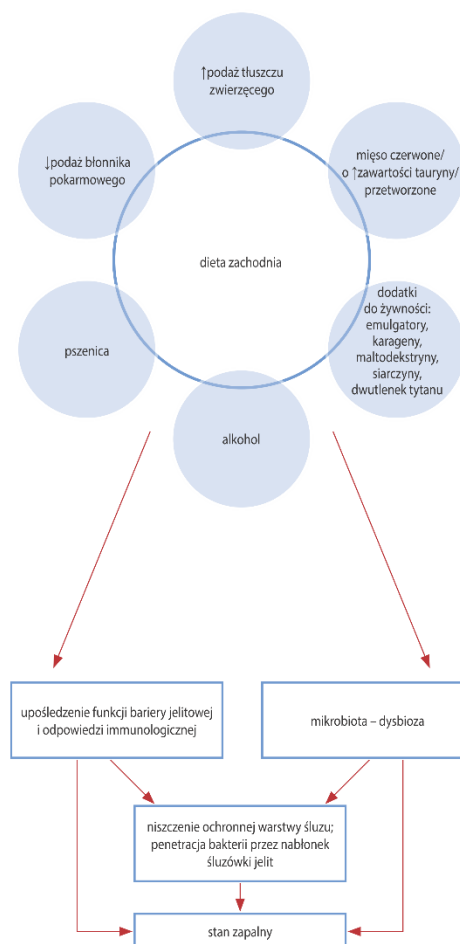
- odżywiają kolonocyty, stanowiąc dla nich podstawowe źródło energii;
- wykazują działanie przeciwzapalne poprzez wpływ na aktywność komórek układu immunologicznego oraz na ich migrację do miejsca zapalenia;
- obniżają pH w jelicie, wpływając korzystnie na skład mikrobioty jelitowej (stymulują wzrost korzystnych szczepów bakterii oraz hamują wzrost bakterii patogennych).

Z drugiej strony, przy braku źródeł do produkcji SCFA warstwa śluzu chroniąca komórki nabłonka jelitowego może być wykorzystywana przez bakterie jako pożywka, w efekcie umożliwiając ich translokację przez śluzówkę jelita<sup>15,16</sup>. Wśród innych cech diety zachodniej o potencjalnie negatywnym wpływie na rozwój CD wymienia się m.in.: wysokie spożycie mięsa czerwonego/przetworzonego, tłuszczu zwierzęcego oraz pszenicy (**Rycina 1**)<sup>6</sup>. W badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono np. wpływ diety o wysokiej zawartości tłuszczu i cukrów prostych na niekorzystne zmiany składu mikrobioty jelitowej oraz na zaburzenie ekspresji GPR43 – receptorów krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. GPR43 są zaangażowane w mechanizmy regulujące odpowiedź immunologiczną za pośrednictwem SCFA<sup>17</sup>.

Zestawienie czynników diety zachodniej, uważanych za szczególnie istotne w patomechanizmie stanu zapalnego w CD, przedstawiono na **Rycinie 1**. Podstawowa wiedza na temat wpływu diety na rozwój CD jest niezbędna dla zrozumienia mechanizmu terapeutycznego działania CDED, szerokie omówienie tego zagadnienia nie stanowi jednak przedmiotu niniejszego artykułu.

### Dlaczego aktualnie dostępne metody leczenia CD nie w pełni nas satysfakcjonują?

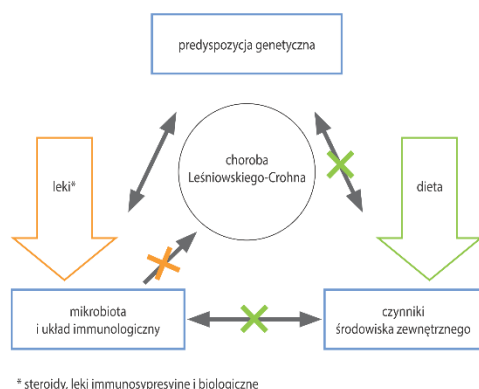
Uzyskanie tzw. głębokiej remisji z wygojeniem śluzówki jelita (ze względu na fundamentalny wpływ na odległe wyniki leczenia) jest dzisiaj zasadniczym celem leczenia CD<sup>18</sup>. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczeniem pierwszego wyboru w indukcji remisji u pacjentów dorosłych z aktywną postacią CD pozostaje steroidoterapia systemowa. Jak pokazują najnowsze dane, glikokortykosteroidy nie są skuteczne w indukowaniu gojenia śluzówkowego, a sze-roka lista ich potencjalnych działań niepożądanych jest nam dobrze znana (m.in. zespół Cushinga, trądzik, infekcje, nadciśnienie, cukrzyca, osteoporoza, choroby oczu i wiele innych)<sup>19</sup>. Nadejście ery leków biologicznych znacznie poprawiło rokowanie w grupie pacjentów z CD. Ostatnie doniesienia pokazu-



**RYCINA 1.** Dieta zachodnia a patogeneza choroby Leśniowskiego-Crohna<sup>6</sup>

ją jednak, że ogromne nadzieje, jakie wiązano z tą metodą terapii, nie zostały w pełni urzeczywistnione. Według badań odsetek chorych, którzy są w remisji po 52 tygodniach leczenia, waha się od kilkunastu do niespełna 40%, zależnie od zastosowanej cząsteczki<sup>20-23</sup>. Koszt terapii biologicznej jest wysoki, a w Polsce jej dostępność na dzień dzisiejszy pozostaje ograniczona.

W populacji pediatrycznej zasady postępowania terapeutycznego są inne. Udowodniono porównywalną skuteczność wyłącznego żywienia enteralnego oraz glikokortykosteroidów w leczeniu aktywnej postaci CD, przy istotnie korzystniejszym efekcie tera-



**RYCINA 2.** Rola leczenia żywieniowego w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna

pii żywieniowej na gojenie śluzówki jelita<sup>24,25</sup>. Leczenie żywieniowe, w przeciwieństwie do steroidoterapii, ma pozytywny wpływ na stan odżywienia oraz jest pozbawione efektów ubocznych<sup>26</sup>. Z tych względów wyłączenie żywienia enteralnego jest dzisiaj rekomendowane jako metoda pierwszego wyboru w leczeniu aktywnej, zapalnej postaci CD u dzieci<sup>27,28</sup>. Wdrożenie EEN do codziennej praktyki klinicznej pozwoliło na istotne ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów w populacji pediatrycznej. Terapia, która obciąża do całkowitego wykluczenia diety naturalnej i żywienia wyłącznie specjalistycznym preparatem (dieta enteralna) przez okres 6-8 tygodni, jest jednak trudna w praktycznym zastosowaniu – wymaga wysokiej motywacji od pacjenta i rodziców, a w niektórych przypadkach konieczności założenia sondy nosowo-żołądkowej<sup>29,30</sup>. Dodatkowo ta idea leczenia żywieniowego pozbawiona jest strategii postępowania w celu podtrzymania remisji, a odsetek ponownego zaostrzenia choroby po powrocie do diety zwykłej jest wysoki<sup>28,30,31</sup>.

Wyłączenie żywienia enteralnego to bezpieczna, skuteczna i jak dotąd jedyna koncepcja leczenia przyczynowego, która pozwala osiągnąć remisję kliniczną i endoskopową u większości leczonych dzieci (**Rycina 2**)<sup>24-28</sup>. Wspomniane wcześniej ograniczenia EEN oraz brak dostatecznych dowodów na skuteczność u pacjentów dorosłych stanowią przeszkodę w stosowaniu tej metody terapeutycznej na szeroką skalę. Na przestrzeni ostatnich lat pojawiały się kolejne dowody na skuteczność specjalistycznej diety eliminacyjnej – CDED w leczeniu dzieci i dorosłych z aktywną postacią CD<sup>32-34</sup>. Doniesienia te są bardzo obiecujące i dają nadzieję na zastąpienie EEN (które jest uciążliwe w stosowaniu) tą innowacyjną metodą leczenia żywieniowego oraz na ograniczenie konieczności stosowania farmakoterapii (która jest kosztowna i/lub obciążona działaniami niepożądanymi).

### Crohn's Disease Exclusion Diet – protokół diety i mechanizm działania

Dieta CDED to leczenie żywieniowe nowej generacji – w fazie indukcji zakłada połączenie częściowego żywienia enteralnego (ang. *Partial Enteral Nutrition*, PEN) z wybranymi produktami diety naturalnej. Podstawowy mechanizm działania polega na wykluczeniu lub ograniczonej ekspozycji na czynniki żywieniowe o potencjalnie szkodliwym wpływie na patogenezę i przebieg CD (**Tabela 1**). W efekcie bezpośredniego oddziaływania diety eliminacyjnej na przywrócenie eubiozy, prawidłowej funkcji bariery jelitowej oraz odpowiedzi immunologicznej dochodzi do wygaszenia stanu zapalnego i wygojenia śluzówki jelita (**Rycina 3**). Pomocniczy mechanizm działania CDED zakłada uwzględnienie podaży składników, które mogą dać dodatkowe korzyści<sup>32-34</sup>. Kluczowe znaczenie w tym względzie przypisuje się oddziaływaniu na zwiększenie produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Dlatego do żywności obowiązkowej w CDED należą wybrane produkty bogate w błonnik rozpuszczalny w wodzie (m.in. pektyny) oraz skrobię oporną (**Tabela 2**)<sup>5,32-34</sup>.

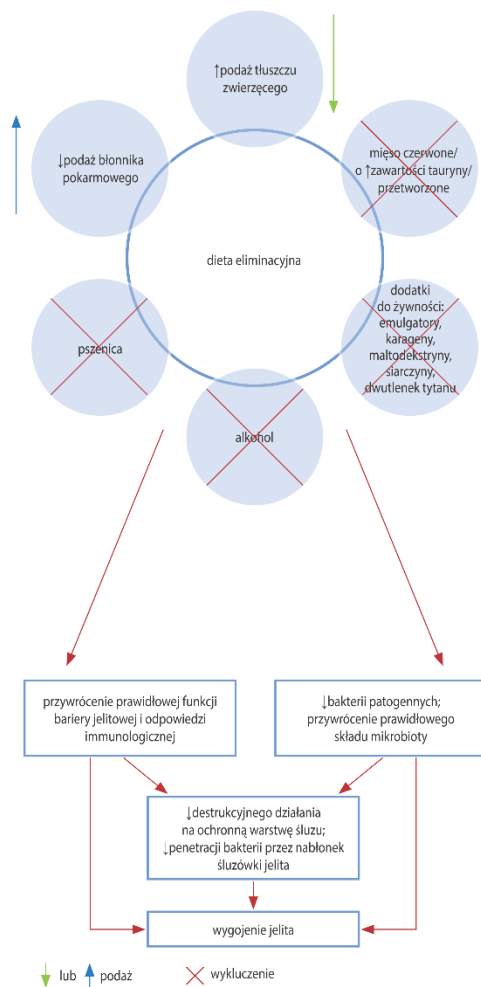
**Tabela 1.** Główne grupy produktów eliminowanych w diecie CDED

Produkty naturalne – wykluczenie lub kontrolowana ekspozycja	Dodatki do żywności – wykluczenie (przykładowe źródła)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• produkty o wysokiej zawartości tłuszczu zwierzęcego</li> <li>• produkty bogate w taurynę (np. podroby, mięso czerwone, niektóre gatunki ryb)</li> <li>• produkty mleczne (bogate w tłuszcz zwierzęcy oraz bakterie redukujące siarczany)</li> <li>• pszenica (zawiera inhibitory amylazy i trypsyny oraz gluten)</li> <li>• błonnik nierozpuszczalny w wodzie (ograniczenia ilościowe)</li> <li>• alkohol</li> <li>• drożdże (wpływają na dysbiozę)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• emulgatory (produkty mleczne, sosy, pasty do smarowania, mrożone wypieki, produkty o obniżonej zawartości tłuszczu)</li> <li>• karageny (sery, produkty mleczne, piwo)</li> <li>• maltodekstryny (płatki śniadaniowe, napoje w proszku, sztuczne słodziki)</li> <li>• siarczyny (suszone owoce, wino, ocet winny, przetworzone owoce, owoce w puszkach, mrożone warzywa)</li> <li>• dwutlenek tytanu (gumy do żucia, cukier puder, przetworzona pasta tahini)</li> </ul>



Tabela 2. Produkty obowiązkowe/dozwolone w fazie indukcji CDED (etap 1 i 2)		
Produkty obowiązkowe (etap 1 i 2)		
Zbilansowana dieta – źródła pełnowartościowego białka o niskiej zawartości tauryny		Dodatkowe korzyści – źródła błonnika pokarmowego rozpuszczalnego w wodzie (pektyny) i skrobi opornej
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierś z kurczaka</li> <li>• jaja</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ziemniaki* (skrobia oporna), banany (skrobia oporna)**</li> <li>• jabłka (pektyna)</li> </ul>
Grupa produktów	Dozwolone na 1. etapie (tydz. 1-6)	Dozwolone na 2. etapie (tydz. 7-12)***
Zbożowe	biały ryż, mąka ryżowa i makaron ryżowy (w nieograniczonych ilościach)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• komosa ryżowa (w nieograniczonych ilościach)</li> <li>• słodki ziemniak (½ może zastąpić 1 ziemniaka 1 raz dziennie)</li> <li>• płatki owsiane – ½ filiżanki 1-2 razy w tygodniu (można wykorzystać do przygotowania owsianki lub ciastek owsianych)</li> <li>• 1 kromka pełnoziarnistego pieczywa dziennie (bez drożdży)</li> </ul>
Mięso/ryby/jaja	zamiennie za pierś kurczaka – porcja świeżej, chudej, białej ryby 1 raz w tygodniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świeża, chuda wołowina (np. polędwica) może zastąpić pierś kurczaka 1 raz w tygodniu</li> <li>• porcja tuńczyka w oleju rzepakowym lub oliwie z oliwek 1 raz w tygodniu</li> </ul>
Warzywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 pomidory lub 6 pomidorów koktajlowych</li> <li>• 2 obrane ogórki</li> <li>• 1 młoda marchew</li> <li>• świeży szpinak (1 filiżanka dziennie)</li> <li>• liście sałaty (3 dziennie)</li> <li>• awokado (1 dziennie; max ½ sztuki/posiłek)</li> </ul>	stopniowe wprowadzanie nowych warzyw: <ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowo tych zawierających mniejsze ilości błonnika pokarmowego (np. 1 mała cukinia, 2 różyczki brokuła lub kalafiora)</li> <li>• od 10. tygodnia można wprowadzać pozostałe warzywa (z wyjątkiem kapusty, pora, szparagów, karczocha i selera) – np. ½ słodkiej czerwonej papryki, buraka</li> </ul>
Owoce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• truskawki (kilkana sztuk dziennie)</li> <li>• plaster melona</li> </ul>	stopniowe wprowadzanie nowych owoców: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w 7-9. tyg. można spożywać 1 gruszkę, brzoskwinie lub kiwi dziennie</li> <li>• 10 jagód (lub filiżanka) może zastąpić porcję truskawek</li> <li>• od 10. tyg. można wprowadzać inne owoce (które zawierają więcej błonnika), ale w ograniczonej ilości – np. ½ filiżanki mango, kostek ananasa lub plasterków pomarańczy (z wyjątkiem: marakuji, granatu, kaktusa, kaki)</li> </ul>
Tłuszcze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oliwa z oliwek</li> <li>• olej rzepakowy</li> </ul>	
Cukier i słodocze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miód (3 łyżeczki dziennie) lub</li> <li>• cukier (4 łyżeczki dziennie)</li> </ul>	
Inne		<ul style="list-style-type: none"> <li>• rośliny strączkowe (soczewica, ciecierzycza, fasolka, groch) – ½ filiżanki suchych nasion dziennie</li> <li>• migdały lub orzechy włoskie (niesolone, nieprażone, nieprzetworzone) – 8 sztuk dziennie</li> <li>• tahini (bez emulgatorów i siarczynów) – 2 łyżki dziennie</li> </ul>
Płyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• woda (do smaku można dodać plasterki cytryny, limonki, pomarańczy lub liście mięty)</li> <li>• napary ziołowe (optymalnie ze świeżych liści)</li> <li>• 1 szklanka świeżo wyciśniętego soku z pomarańczy</li> </ul>	
Przyprawy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sól, pieprz, papryka, cynamon, kumin, kurkuma</li> <li>• świeże zioła: mięta, oregano, kolendra, rozmaryn, szalwia, bazylija, tymianek, koper, pietruszka</li> <li>• inne przyprawy: cebula, czosnek, imbir, świeży sok cytrynowy</li> </ul>	
<p>* optymalnie ugotowane i wystudzone  ** optymalnie średnio dojrzałe  *** oraz wszystkie produkty dozwolone w 1 etapie</p>		





**RYCINA 3.** Dieta CDED a leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna<sup>32-34</sup>

Protokół diety CDED jest podzielony na 3 etapy – w tym 2 etapy (trwające po 6 tygodni każdy) w fazie indukcji oraz etap 3. – fazę podtrzymującą, którą należy kontynuować minimum przez 9 miesięcy, a optymalnie traktować jako docelowy sposób żywienia. Każdy z następujących po sobie etapów jest mniej restrykcyjny i łatwiejszy w zastosowaniu. W 1. etapie, ze względu na największe ograniczenia w zakresie produktów dozwolonych do spożycia, 50% codziennego zapotrzebowania energetycznego jest zaspokajane dietą enteral-

ną. Etap 2. to czas reintrodukcji wybranych produktów, które przez pierwszych 6 tygodni musiały być wyeliminowane. Ze względu na rosnącą różnorodność żywności dozwolonej, zalecany % energii dostarczanej w postaci preparatu zmniejsza się na tym etapie do 25% zapotrzebowania. Zaspokojenie części potrzeb żywieniowych pełnowartościową dietą enteralną ma na celu utrzymanie/poprawę stanu odżywienia oraz zapobieganie niedoborom pokarmowym w okresie największych restrykcji żywieniowych, tj. w 2 pierwszych etapach diety. Zasady doboru preparatu są takie same, jak w przypadku EEN. Zalecane jest stosowanie standardowych diet polimerycznych, normokalorycznych (1 kcal/1 ml). W uzasadnionych przypadkach, tj. u chorych z alergią na białko mleka krowiego, nietolerancją pokarmową lub niedostateczną tolerancją preparatu polimerycznego, należy zalecić preparat zawierający białko w postaci zhydrolizowanej.

W obrębie żywności naturalnej, która może być spożywana w fazie indukcji CDED, funkcjonuje podział na produkty:

- obowiązkowe, tj. rekomendowane do codziennego spożycia, w celu zapewnienia odpowiedniej wartości odżywczej diety oraz substratów do produkcji SCFA;
- neutralne, których zadaniem jest urozmaicenie codziennego jadłospisu, ale nie ma obowiązku ich codziennego spożywania;
- zabronione.

Zestawienie produktów obowiązkowych i neutralnych, które są dozwolone na 1. i 2. etapie diety, podano w **Tabeli 2**. Ilość preparatu oraz poszczególnych produktów uzupełniających powinna być ustalana indywidualnie – zgodnie z wynikającym z wieku, płci, aktywności fizycznej, stanu odżywienia oraz aktywności choroby zapotrzebowaniem na energię i składniki odżywcze.

W fazie 3. (podtrzymującej) pacjent powinien funkcjonować według zasady kontrolowanej ekspozycji na składniki diety o potencjalnie negatywnym wpływie na patogenezę i przebieg CD. Dlatego przez 5 dni w tygodniu zalecane jest komponowanie posiłków głównie w oparciu o produkty, które były dozwolone na 2. etapie oraz o wybrane produkty dodatkowe. W tych dniach, szczególnie w przypadku pacjentów, którzy mimo dobrych efektów leczenia nie znormalizowali parametrów stanu odżywienia, wskazana jest kontynuacja suplementacji diety preparatem enteralnym. Dodatkowo w wybrane 2 następujące po sobie dni w tygodniu możliwe jest spożycie dwóch posiłków dowolnych, tj. skomponowanych z produktów na co dzień nierekomendowanych. Nadal obowiązuje jednak zasada unikania żywności szczególnie nie-



korzystnej, głównie produktów wysoko przetworzonych, np. przetworzonego mięsa, potraw mrożonych/gotowych do spożycia, słodzonych napojów. Zestawienie produktów/posiłków, które mogą być spożywane dodatkowo w fazie podtrzymującej CDED, podano w **Tabeli 3**.

### Skuteczność Crohn's Disease Exclusion Diet w badaniach naukowych

Dieta CDED została opracowana 10 lat temu przez profesora Arie Levine (Wolfson Medical Center, Tel Aviv). Pierwsze doniesienia – wyniki retrospektywnej analizy efektów terapeutycznych CDED, stosowanej przez 12 tygodni w grupie 47 dzieci i młodych dorosłych z aktywną postacią CD – zostały opublikowane w 2014 roku. W badanej grupie po ukończeniu 1. etapu CDED, tj. po 6 tygodniach, remisję kliniczną uzyskało 33/47 chorych (70,2%). Wśród 15 pacjentów, u których wykonano badanie endoskopowe przed rozpoczęciem i po 6 tygodniach stosowania diety, u 11 (70%) stwierdzono wygojenie śluzówki jelita<sup>32</sup>. W 2017 roku ukazała się publikacja, wskazująca na dobrą skuteczność CDED stosowanej w grupie 21 pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie biologiczne. Po 6 tygodniach od wdrożenia diety eliminacyjnej, 62% chorych uzyskało remisję kliniczną, a normalizację lub spadek parametrów stanu zapalnego stwierdzono odpowiednio u 38% i 43% z nich<sup>33</sup>. W 2019 roku opublikowano przełomowe wyniki wieloośrodkowego badania z randomizacją, wskazujące na porównywalną skuteczność CDED i leczenia standardowego (EEN) w indukcji remisji klinicznej u dzieci z zaostreniem CD (odpowiednio – 80 % vs 73,5% w 6. tygodniu leczenia), a tolerancja terapii była istotnie wyższa w gru-

pie interwencyjnej. Po 12 tygodniach obserwacji 76,2% dzieci leczonych CDED pozostawało w remisji wolnej od sterydów – w stosunku do 45,1% pacjentów w grupie EEN. Dodatkowo w grupie leczonej dietą CDED stwierdzono lepsze rezultaty w zakresie zmniejszenia przepuszczalności jelitowej oraz zmiany składu mikrobioty, co może mieć istotne znaczenie w długofalowej perspektywie utrzymania efektów leczenia<sup>34</sup>. W minionym roku została opublikowana prezentacja serii przypadków, wskazująca na potencjalnie szerszy wachlarz wskazań do stosowania CDED. W pracy przedstawiono dobrą skuteczność CDED – stosowanej nie tylko w monoterapii, ale także w terapii skojarzonej z leczeniem farmakologicznym oraz jako terapii ratunkowej u pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne<sup>35</sup>. Kolejne badania są w toku lub na etapie analizy danych, m.in. w najbliższym czasie ma się ukazać publikacja wyników badania z randomizacją, oceniającego skuteczność CDED w stosunku do leczenia standardowego u pacjentów dorosłych.

### Projekt ModuLife i aplikacja dla pacjenta

W 2019 roku został udostępniony do globalnego użytku program ModuLife, opracowany przez twórców CDED we współpracy z firmą Nestlé. Podstawowym celem przedsięwzięcia jest wyszkolenie specjalistów z zakresu CDED oraz rozpowszechnienie tej metody leczenia wśród pacjentów. Aplikacja dla pacjenta zawiera bazę przepisów/jadłospisów i stanowi istotną pomoc w codziennym stosowaniu diety. Od kilku miesięcy dostępna jest również w polskiej wersji językowej. Chory może uzyskać dostęp do platformy wyłącznie od eksperta CDED. Szkolenie dla specjalistów jest dostępne pod adresem

Tabela 3. Produkty dozwolone w fazie podtrzymującej CDED

Produkty dozwolone 5 dni w tygodniu*	Przykładowe produkty dozwolone 2 dni w tygodniu**	
	Na śniadanie można spożyć np.:	Na obiad (lub kolację) można spożyć np.:
<ul style="list-style-type: none"> <li>inne części kurczaka (z wyjątkiem skóry i podrobów)</li> <li>świeże owoce morza, łosoś (1 raz/tydzień)</li> <li>1 porcja nieprzetworzonego, pełnotłustego jogurtu naturalnego (bez dodatków) dziennie</li> <li>2 kromki pełnoziarnistego pieczywa (bez drożdży) lub w zamian 1 porcja makaronu dziennie</li> <li>wszystkie warzywa, z wyjątkiem pora, selera naciowego i dużych ilości jarmużu</li> <li>wszystkie owoce (w tym owoce suszone bez siarczynów), z wyjątkiem marakuji, granatu, kaktusa, kaki</li> <li>1 filiżanka czarnej kawy (nie rozpuszczalnej) lub herbaty dziennie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dowolny rodzaj pieczywa</li> <li>mleko, sery żółte</li> <li>naleśniki</li> <li>dżemy</li> <li>1 miskę płatków śniadaniowych z mlekiem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>steaki, burgery, mięso wieprzowe, owoce morza, ryby (np. łosoś i tuńczyk)</li> <li>dowolny rodzaj makaronu</li> <li>produkty mleczne, w tym sery żółte</li> <li>1 porcję domowego deseru (np. ciasta) lub jedną gałkę lodów</li> <li>kakao/gorzka czekolada</li> </ul>
lub 1 posiłek spożyty poza domem w zamian za 2 dowolne posiłki przygotowane w domu		

\* oraz wszystkie produkty dozwolone na 2 etapie

\*\* można je spożywać na 2 wybrane posiłki w ciągu dnia

**DO ZAPAMIĘTANIA**

- Etiologia choroby Leśniowskiego-Crohna (CD) jest ściśle związana z oddziaływaniem czynników środowiska zewnętrznego, wśród których istotne miejsce zajmuje sposób żywienia.
- Istnieje szereg doniesień naukowych potwierdzających związek między dietą zachodnią a ryzykiem zachorowania na CD.
- Dieta Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) stanowi nowoczesny, długofalowy, oparty na faktach program leczenia żywieniowego CD.
- Podstawowy mechanizm działania diety CDED zakłada eliminację wszystkich czynników diety o potencjalnie negatywnym wpływie na rozwój i przebieg CD.
- Mechanizm pomocniczy CDED obejmuje dostarczenie z diety źródeł do produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, których rola w utrzymaniu homeostazy między mikrobiotą a śluzówką jelita i układem immunologicznym jest nieoceniona.
- Udowodniono bardzo wysoką skuteczność CDED stosowanej w monoterapii u dzieci z aktywną postacią CD.
- Obiecujące są doniesienia wskazujące na dobre efekty CDED stosowanej u pacjentów dorosłych, w połączeniu ze standardową terapią farmakologiczną oraz u chorych opornych na leczenie farmakologiczne.

<https://modulifexpert.com/> – poza wykładami dostępne są tutaj materiały pomocnicze oraz cyklicznie organizowane webinaria, uzupełniające najnowszą wiedzę z zakresu CDED.

**Podsumowanie**

Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) stanowi nowoczesne podejście do leczenia żywieniowego choroby Leśniowskiego-Crohna. Dostępne dane potwierdzają jej wysoką skuteczność w leczeniu dzieci z aktywną postacią CD oraz wskazują na szeroki zakres zastosowania, w tym u pacjentów dorosłych, opornych na leczenie farmakologiczne czy w terapii skojarzonej z leczeniem farmakologicznym. Na dzień dzisiejszy CDED nie jest wymieniana w międzynarodowych wytycznych jako jedna z opcji leczenia CD. Jednak – biorąc pod uwagę znaczenie diety w patomechanizmie choroby, założenia CDED oraz najnowsze wyniki badań – wydaje się, że ta metoda leczenia zajmie istotne miejsce wśród możliwości terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

**mgr inż. Małgorzata Matuszczyk**

✉ *Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”  
04-730 Warszawa, al. Dzieci Polskich 20*

**m.matuszczyk@ipczd.pl**

**Autorstwo manuskryptu:**

**Małgorzata Matuszczyk** – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

**Jarosław Kierkuś** – merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

**PIŚMIENNICTWO**

- 1 GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators: The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:17-30.
- 2 Ghione S, Sarter H, Fumery M i wsp.; EPIMAD Group. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988-2011): a population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol* 2018;113:265-272.
- 3 Olen O, Askling J, Sachs MC i wsp. Increased mortality of patients with childhood-onset inflammatory bowel diseases, compared with the general population. *Gastroenterology* 2019;156:614-622.
- 4 Joosse ME, Aardoom MA, Kemos P i wsp. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: a 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:523-537.
- 5 Grover Z, Lewindon P. Two-year outcomes after exclusive enteral nutrition induction are superior to corticosteroids in pediatric Crohn's disease treated early with thiopurines. *Dig Dis Sci* 2015;60:3069-3074.
- 6 Levine A, Boneh RS, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2018;67:1726-1738.
- 7 Devkota S, Wang Y, Musch MW i wsp. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10<sup>-/-</sup> mice. *Nature* 2012;487:104-108.
- 8 Khalili H, Hakansson N, Chan SS i wsp. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: Results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020;69:1637-1644.
- 9 Svolos V, Hansen R, Nichols B i wsp. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology* 2019;156:1354-1367.
- 10 Charlebois A, Rosenfeld G, Bressler B. The impact of dietary interventions on the symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:1370-1378.
- 11 <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/e-w-zywnosci-bez-kontroli.html>
- 12 Roberts CL, Rushworth SL, Richman E i wsp. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:338-341.
- 13 Chassaing B, Koren O, Goodrich JK i wsp. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015;519:92-96.
- 14 Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J i wsp. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017;66:1414-1427.
- 15 Lewis DJ, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017;152:398-414.
- 16 Czajkowska A, Szponar B. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza. *Postępy Hig Med Dośw (online)*, 2018;72:131-142.



- <sup>17</sup> Agus A, Denizot J, Thévenot J i wsp. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep* 2016;6:19032.
- <sup>18</sup> Maconi G, Armuzzi A. Beyond remission and mucosal healing in Crohn's disease. Exploring the deep with cross sectional imaging. *Dig Liver Dis* 2017;49:457-458.
- <sup>19</sup> Torres J, Bonovas S, Doherty G i wsp. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020;4-22.
- <sup>20</sup> Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarnae J i wsp. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci* 2018;19:2244.
- <sup>21</sup> Arseneau KO, Cominelli F. Targeting Leukocyte Trafficking for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:22-28.
- <sup>22</sup> Brian G, Feagan BG, Sandborn WJ i wsp. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
- <sup>23</sup> Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G i wsp. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;389:1699-1709.
- <sup>24</sup> Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan A i wsp. Systematic Review with Meta-Analysis: Enteral Nutrition Therapy for the Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:645-656.
- <sup>25</sup> Grover Z, Lewindon P. Two-year outcomes after exclusive enteral nutrition induction are superior to corticosteroids in pediatric Crohn's disease treated early with thiopurines. *Dig Dis Sci* 2015;60:3069-3074.
- <sup>26</sup> Levine A, Turner D, Pfeffer Gik T i wsp. 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 therapy" (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:278-285.
- <sup>27</sup> van Rhenen PF, Aloï M, Assa A i wsp. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020;1-24.
- <sup>28</sup> Matuszczyk M, Gawecka A, Grzybowska-Chlebowczyk U i wsp. Polskie wytyczne leczenia żywieniowego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci. *Stand Med Pediatr* 2017;14:195-226.
- <sup>29</sup> Van Limbergen J, Haskett J, Griffiths AM i wsp. Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: a workshop to identify barriers and enablers. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:351-356.
- <sup>30</sup> Lawley M, Wu JW, Navas-Lopez VM i wsp. Global variation in use of enteral nutrition for pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:22-29.
- <sup>31</sup> Nakar I, Focht G, Church P i wsp. The association of mucosal healing (MH), transmural healing (TH) and calprotectin in paediatric Crohn's disease: a report from the ImageKids study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017.
- <sup>32</sup> Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I i wsp. Partial enteral nutrition with a Crohn's Disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1353-1360.
- <sup>33</sup> Sigall Boneh R, Sarbagili Shabat C, Yanai H i wsp. Dietary therapy with the Crohn's Disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *J Crohns Colitis* 2017;11:1205-1212.
- <sup>34</sup> Levine A, Wine E, Assa A i wsp. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:440-450.
- <sup>35</sup> Levine A, El-Matary W, Van Limbergen J. A Case-Based Approach to New Directions in Dietary Therapy of Crohn's Disease: Food for Thought. *Nutrients* 2020;12:1-8.

## Spis tabel i rycin

**Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkus J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicentre trial.** *Prz. Gastroenterol.* 2021 Vol. 16(4) s.346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483.

Strona 348:

Table I. Patients' baseline characteristics (n = 20).

Figure 1. Decrease in PCDAI score following nutritional therapy with EEN.

Strona 349:

Figure 2. Decline in faecal calprotectin levels after EEN commencement.

Table II. Markers of disease activity at baseline and after nutritional treatment with EEN (n = 20).

Table III. Patients' anthropometric characteristics (body mass, height, and BMI) at baseline and after EEN commencement (n = 20).

**Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J.: Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease.** *J. Clin. Med.* 2022 Vol. 11(14):4146 s. 1-11. doi: 10.3390/jcm11144146.

Strona 3:

Table 1. Baseline characteristics of the studied group.

Strona 5:

Table 2. Analysis of changes in disease activity parameters at follow-up visits.

Figure 1. Therapeutic effect after week 12 of nutritional intervention in patients with baseline PCDAI  $\geq 10.00$  (assessment of clinical manifestation of the disease based on the PCDAI score).

Strona 6:

Figure 2. Percentage of patients in whom normalization of fecal calprotectin level after 12 weeks of nutritional therapy was achieved: (a) total population; (b) patient population with baseline PCDAI.

Figure 3. Comparison of changes in fecal calprotectin level at follow-up visits, depending on baseline clinical disease activity (i.e., PCDAI score).

**Matuszczyk M, Kierkus J. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease-Are We Going to Change the Guidelines?** J. Clin. Med. 2021;10(14):3027 s. 1-11. doi: 10.3390/jcm10143027

Strona 3:

Figure 1. The role of nutritional therapy in the treatment of Crohn's disease.

Strona 4:

Figure 2. Western diet and the pathogenesis of Crohn's disease.

Strona 5:

Table 1. Major food groups eliminated in the Crohn's Disease Exclusion Diet.

Strona 6:

Figure 3. Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) and the treatment of Crohn's disease.

Strona 7:

Table 2. Foods mandatory/allowed during the induction phase of CDED (stages 1 and 2).

Strona 8:

Table 3. Foods allowed in the maintenance phase of CDED.

**Matuszczyk M, Kierkus J. Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna.** Stand. Med. Ped. 2021 T. 18 s. 233-241.

Strona 235:

RYCINA 1. Dieta zachodnia a patogeneza choroby Leśniowskiego - Crohna.

Strona 236:

RYCINA 2. Rola leczenia żywieniowego w terapii choroby Leśniowskiego - Crohna.

Tabela 1. Główne grupy produktów eliminowanych w diecie CDED.

Strona 237:

Tabela 2. Produkty obowiązkowe/dozwolone w fazie indukcji CDED (etap 1 i 2).

Strona 238:

RYCINA 3. Dieta CDED a leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna.

Strona 239:

Tabela 3. Produkty dozwolone w fazie podtrzymującej CDED.

## Załączniki

Ankieta wykorzystana do przeprowadzenia badania „Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicentre trial.

„Wpływ całkowitego żywienia enteralnego (TEN) na stężenie kalprotektyny w kale u dzieci z zaostrzeniem choroby Crohna.”

### ANKIETA OTWIERAJĄCA

Inicjały: .....

Data urodzenia: .....

#### I. Historia choroby

1. Data rozpoznania choroby L-C : .....

2. Klasyfikacja paryska

A:	
L:	
B (p):	
G:	

3. Leki stosowane na CLC ( kiedyś I aktualnie)

Lek	nie	tak*	Jeżeli tak, i aktualnie, dawka dobowa?
Antybiotyki			
5ASA			
Budezonid			
Prednizolon			
Azatiopryna			
6-Mercaptopuryna			
Metotreksat			
Infliximab			
Adalimumab			

## II. Rozpoczęcie leczenia TEN

Data: .....

Od kiedy zaostrenie: .....

Suma punktów PCDAI: .....pkt.

Endoskopia dolnego i górnego odcinka przewodu pokarmowego

- lokalizacja zmian

jelito kręte  okrężnica  jelito kręte i okrężnica  górny odcinek p.p.

- klasyfikacja

Kalprotektyna: ..... mg/l

Zalecona dieta MODULEN

ilość: .....ml/dobę; podawana w porcjach .....

sposób podaży

- wyłącznie doustnie  wyłącznie przez sondę n-ż  doustnie + sonda n-ż

6. Antropometria

masa ciała:.....kg .....c

wzrost:.....cm .....c

## III. Ocena po zakończeniu terapii (tydzień 10)

1. Ocena realizacji zaleceń odnośnie diety

1a. Czy zrealizowano zaleconą podaż diety przez 6 tygodni? tak  nie\*

\* z jakiego powodu?.....

1b. Czy w trakcie terapii pojawiły się dolegliwości związane z zaleconym sposobem żywienia?

nie  tak , jakie?

bóle brzucha  nudności  wymioty  zaparcia  biegunki  inne\*



\*jakie?.....

2. Suma punktów PCDAI: ..... pkt.

3. Kalprotektyna.....mg/l

4. Czy były zmiany leków? nie  tak\*

\*jakie?.....

.....

5. Antropometria

masa ciała:.....kg .....c

wzrost:.....cm .....c

## **Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład w powstanie pracy**

### **Publikacja 1**

Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkus J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicentre trial. *Prz. Gastroenterol.* 2021 Vol. 16(4) s.346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483.

Impact Factor = 0; MNiSW = 40 pkt.

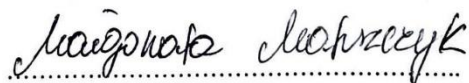
Warszawa, dn. 17.07.2023

mgr inż. Małgorzata Matuszczyk  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. Prz Gastroenterol. 2021; 16(4): 346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji i założeń pracy badawczej oraz jej metodologii, wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów, gromadzenie danych klinicznych i zabezpieczenie materiału biologicznego), zgromadzeniu wyników i ich analizie, wykonaniu przeglądu piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu oraz korespondencji z wydawnictwem.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



.....  
podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

lek. Monika Meglicka  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. Prz Gastroenterol. 2021; 16(4): 346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (gromadzenie danych klinicznych i zabezpieczenie materiału biologicznego), wykonaniu analizy statystycznej wyników oraz merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



.....

podpis

Gdańsk, dn. 10.08.2023..

dr n. med. Piotr Landowski  
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,  
Alergologii i Żywienia Dzieci  
Gdański Uniwersytet Medyczny

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. Prz Gastroenterol. 2021; 16(4): 346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów, gromadzenie danych klinicznych i zabezpieczenie materiału biologicznego).

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



podpis

**Dr n. med. Piotr Landowski**  
Specjalista gastroenterolog  
Specjalista gastroenterolog dziecięcy  
Nr ZUS 2735415

Warszawa, dn. ....

Łódź dn. 12.07.2023

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Czkwianianc  
Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii  
Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. Prz Gastroenterol. 2021; 16(4): 346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów) oraz na merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

*Elżbieta Czkwianianc*

.....  
podpis

Warszawa, dn. ....18.07.2023

dr n. med. Beata Sordyl  
Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii  
Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. Prz Gastroenterol. 2021; 16(4): 346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów, gromadzenie danych klinicznych i zabezpieczenie materiału biologicznego).

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

.....Beate Sordyl.....

podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

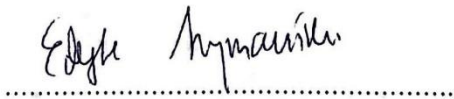
dr n. med. Edyta Szymańska  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. Prz Gastroenterol. 2021; 16(4): 346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483 mój udział polegał na merytorycznej oraz językowej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



.....  
podpis



Warszawa, dn. 17.07.2023

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J. Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. Prz Gastroenterol. 2021; 16(4): 346-351. doi: 10.5114/pg.2021.111483 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji i założeń pracy badawczej oraz jej metodologii, wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów) oraz merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



podpis

## **Publikacja 2**

Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. *J. Clin. Med.* 2022 Vol. 11(14):4146 s. 1-11. doi: 10.3390/jcm11144146.

Impact Factor = 4.964; MNiSW = 140 pkt.

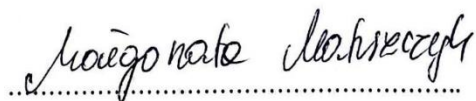
Warszawa, dn. 17.07.2023

mgr inż. Małgorzata Matuszczyk  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. J Clin Med. 2022; 11(14): 4146 (1-11). DOI: 10.3390/jcm11144146 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji i założeń pracy badawczej oraz jej metodologii, wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów i gromadzenie danych klinicznych), zgromadzeniu wyników i ich analizie, wykonaniu przeglądu piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu oraz korespondencji z wydawnictwem.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



.....  
podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

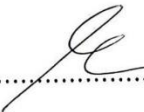
lek. Monika Meglicka  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J.: Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. J Clin Med. 2022; 11(14): 4146 (1-11). DOI: 10.3390/jcm11144146 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów), wykonaniu analizy statystycznej wyników oraz merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

.....  
  
podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

dr n. med. Anna Wiernicka  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. J Clin Med. 2022; 11(14): 4146 (1-11). DOI: 10.3390/jcm11144146 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów) oraz merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

.....*Wiernicka*.....

podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

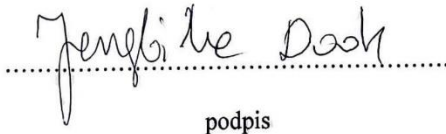
dr n. med. Dorota Jarzębicka  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. J Clin Med. 2022; 11(14): 4146 (1-11). DOI: 10.3390/jcm11144146 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów).

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

  
.....  
podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023


dr n. med. Marcin Osiecki  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. J Clin Med. 2022; 11(14): 4146 (1-11). DOI: 10.3390/jcm11144146 mój udział polegał na wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów) oraz merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

  
.....

podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

mgr Marta Kotkowicz-Szczur  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. J Clin Med. 2022; 11(14): 4146 (1-11). DOI: 10.3390/jcm11144146 mój udział polegał na merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

.....  
*M. Kotkowicz-Szczur*

podpis



Warszawa, dn. 17.07.2023


Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, Kierkuś J. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. J Clin Med. 2022; 11(14): 4146 (1-11). DOI: 10.3390/jcm11144146 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji i założeń pracy badawczej oraz jej metodologii, wkładzie w część eksperymentalną (rekrutacja pacjentów) oraz merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.

  
.....  
podpis

### **Publikacja 3**

Matuszczyk M, Kierkus J. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease-Are We Going to Change the Guidelines? J. Clin. Med. 2021;10(14):3027 s. 1-11. doi: 10.3390/jcm10143027

Impact Factor = 4.241; MNiSW = 140 pkt.

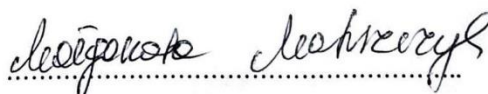
Warszawa, dn. 17.07.2023

mgr inż. Małgorzata Matuszczyk  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Kierkus J. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease-Are We Going to Change the Guidelines? J Clin Med 2021; 10(14): 3027 (1-11). doi: 10.3390/jcm10143027 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji i założeń pracy poglądowej, wykonaniu przeglądu piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu oraz korespondencji z wydawnictwem.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Kierkus J. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease-Are We Going to Change the Guidelines? J Clin Med 2021; 10(14): 3027 (1-11). doi: 10.3390/jcm10143027 mój udział polegał na merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



.....  
podpis

#### **Publikacja 4**

Matuszczyk M, Kierkus J. Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Stand. Med. Ped. 2021 T. 18 s. 233-241.

Impact Factor = 0; MNiSW = 5 pkt.

Warszawa, dn. 17.07.2023

mgr inż. Małgorzata Matuszczyk  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Kierkus J. Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Stand Med Ped. 2021; 18:233-241 mój udział polegał na opracowaniu koncepcji i założeń pracy pogładowej, wykonaniu przeglądu piśmiennictwa, opracowaniu manuskryptu oraz korespondencji z wydawnictwem.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



podpis

Warszawa, dn. 17.07.2023

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii,  
Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy Matuszczyk M, Kierkus J. Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Stand Med Ped. 2021; 18:233-241 mój udział polegał na merytorycznej recenzji i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na włączenie przez mgr inż. Małgorzatę Matuszczyk w/w publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych.

Oświadczam, że powyższa publikacja nie została wykorzystana w innym postępowaniu w sprawie nadania stopnia lub tytułu naukowego.



podpis

## Zgody komisji bioetycznej

**KOMISJA BIOETYCZNA**  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20  
fax/tel. +48 22 8157571; tel. +48 22 8157572  
e-mail: komisja.bioetyczna@czd.pl

### UCHWAŁA nr 138/KBE/2014

#### OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ przy INTYTUCIE „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”

Komisja Bioetyczna przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” na posiedzeniu w dniu 23.04.2014 r. rozpatrzyła badanie pt.: **Wpływ całkowitego żywienia enteralnego (TEN) na stężenie kalprotektyny w kale u dzieci z zaostrzeniem choroby Crohna.**  
Główny Badacz: dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

Badanie [o nr rej. Komisji: 06/P-IN/14] będzie przeprowadzone jako badanie własne w ramach działalności klinicznej Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

Wykonawcy:

Dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

Mgr inż. Małgorzata Matuszczyk

Lek. Michał Szczepański

#### Protokół badania:

Badanie zgłaszane jest jako badanie własne w ramach działalności klinicznej, dotyczy metody diagnostycznej i przewidywany okres badania wynosi jeden rok. Do badania zostanie włączonych 20 pacjentów: dzieci od 6 r.ż. do 11 r.ż. oraz młodzieży od 12 r.ż. do 18 r.ż.

Cel badania:

Celem badania jest ocena całkowitego żywienia enteralnego na stężenie kalprotektyny w kale u pacjentów z zaostrzeniem choroby Crohna. Pacjenci będą otrzymywać standardowo stosowany w żywieniu enteralnym preparat Modulen drogą doustną lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy przez okres 6 tygodni. Kwalifikacja do leczenia żywieniowego zostanie dokonana po wykonaniu badania endoskopowego dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Ocena stężenia kalprotektyny będzie wykonana:

1. przed rozpoczęciem żywienia enteralnego
  2. 4 tygodnie po zakończeniu żywienia enteralnego, tj. w 10 tygodniu od rozpoczęcia badania.
  3. co 8 tygodni do kolejnego zaostrzenia objawów choroby, wymagającego zmiany leczenia.
- Badania laboratoryjne będą wykonywane standardowo, bez żadnych dodatkowych badań. Preparat Modulen będzie podawany zgodnie z rejestracją.
- Kalprotektyna jest białkiem produkowanym m.in. przez granulocyty obojętnochłonne i wydzielana do płynów ustrojowych i do kału przy występowaniu stanu zapalnego. Oznaczanie tego białka pozwala na nieinwazyjne rozróżnianie zaburzeń funkcjonalnych jelit od chorób o podłożu organicznym z zapaleniem błony śluzowej, w tym nieswoistego zapalenia jelit.
- Kryteria włączenia (wiek 6-17 lat, PCDAI > 10 pkt, zmiany zapalne w ileum terminale) i wyłączenia (aktualne leczenie sterydami, zwężenie przewodu pokarmowego powodujące upośledzenie jego drożności, brak zgody pacjenta na całkowite żywienie enteralne przez 6 tygodni) są jasno określone.

#### Korzyści i ryzyko wynikające z prowadzonego badania

Potwierdzenie oceny gojenia i regeneracji błony śluzowej jelita za pomocą stężenia kalprotektyny może zastąpić wykonywanie badania endoskopowego. Badanie stężenia kalprotektyny mogłoby być wykorzystane do monitorowania efektów terapii.

#### Przedłożone dokumenty:

1. Wniosek do Komisji Bioetycznej o wydanie opinii o projekcie z dnia 14.04.2014 r.
2. Streszczenie protokołu badania
3. Informacja dla uczestnika badania (powyżej 16 lat) i rodziców/ przedstawicieli ustawowych dziecka
4. Informacja pisemna dla dziecka (w wieku 12 – 16 lat) – uczestnika badania
5. Deklaracja świadomej zgody na badanie i przechowywanie danych osobowych w związku z udziałem w badaniu.

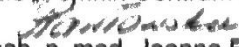


- 2 -

Na podstawie przedłożonej dokumentacji, prezentacji dr hab. n. med. Jarosława Kierkusia oraz dyskusji i wyniku tajnego głosowania Komisja Bioetyczna przy IPCZD wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania.

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.  
Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

PRZEWODNICZĄCA KOMISJI BIOETYCZNEJ  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

  
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska

Warszawa, dnia 28.04.2014 r.

**KOMISJA BIOETYCZNA**  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20  
fax/tel. +48 22 8157571; tel. +48 22 8157572  
e-mail: komisja.bioetyczna@czd.pl

## Aneks nr 1

### do Uchwały nr 138/KBE/2014

dot. projektu badawczego pt.: **Wpływ całkowitego żywienia enteralnego (TEN) na stężenie kalprotektyny w kale u dzieci z zaostrzeniem choroby Crohna.**  
Główny Badacz/Koordinator: dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

Komisja Bioetyczna na posiedzeniu w dniu 25.06.2014 r. uwzględniając wniosek Głównego Badacza zaakceptowała udział w badaniu 3 dodatkowych ośrodków:

1. Klinika Gastroenterologii, Alergologii i Pediatrii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, ul. Rzgowska 281/289.  
Badacz: dr hab. n. med., prof. ICMP Elżbieta Czkwianianc
2. Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, ul. Nowe Ogrody 1-6.  
Badacz: dr hab. n. med., prof. GUMed Barbara Kamińska
3. Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM, Warszawa, ul. Działdowska 1.  
Badacz: dr hab. n. med. Piotr Albrecht

**PRZEWODNICZĄCA KOMISJI BIOETYCZNEJ**  
przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

*Joanna Pawłowska*  
Prof. dr hab. n. med. Joanna Pawłowska

Warszawa, dnia 02.07.2014 r.

**KOMISJA BIOETYCZNA**  
**przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”**  
Al. Dzieci Polskich 20  
04-730 Warszawa-Międzylesie  
T. (22) 815-16-03

**UCHWAŁA nr 52 /KBE/2018**  
**OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ**  
**przy INSTYTUCIE „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”**

Komisja Bioetyczna przy Instytucie Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” na posiedzeniu w dniu **21.11.2018** rozpatrzyła badanie pt: **Ocena wpływu indywidualnie dobranej diety eliminacyjnej specyficznej dla NZJ na przepuszczalność bariery jelitowej oraz aktywność choroby u dzieci z zaostrzeniem choroby Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego**

Gł. Badacz: prof. dr hab. n med. Jarosław Kierkuś

Do oceny przesłano projekt badania klinicznego, będący grantem statutowym, analizującym zaproponowaną metodę terapeutyczną. Badanie będzie dotyczyło 20 dzieci od 5 do 18 lat z nowo rozpoznany nieswoistym zapaleniem jelit (NZJ). Połowa uczestników będzie dotkniętych chorobą Crohna, a druga połowa wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG).

Celem badania jest ocena wpływu indywidualnie dobranej diety eliminacyjnej na przepuszczalność bariery jelitowej, na rozwój remisji choroby i przywrócenie równowagi kwasowo-zasadowej.

Opis badania zawiera aktualne dane dotyczące żywieniowego leczenia dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit, z wymienieniem różnorodnych, modyfikowanych diet stosowanych do uzyskania remisji u chorych dzieci. Zawiera też wyniki skuteczności tego typu postępowania.

Do rozpoznania nieswoistego zapalenia jelit stosowane będzie rutynowe postępowanie diagnostyczne. Większość dodatkowych zaplanowanych badań w czasie trwania próby klinicznej ma charakter nieinwazyjny, z których część wchodzi w skład standardowej opieki nad pacjentem. Wyjściowo wykonywane będą:

- wypełnienie kwestionariusza oceniającego aktualnie spożywaną dietę,
- badania antropometryczne,
- pobranie krwi na morfologię, OB, CRP, test na nietolerancje pokarmowe z oceną swoistych IgG,
- pobranie kału na kalprotektynę,
- pobranie moczu na oznaczenie jego pH,
- dobowa zbiórka moczu do oceny przepuszczalności bariery jelitowej.

Następnie zaplanowano postępowanie dietetyczne trwające 3 miesiące.

Po tym czasie wykonana zostanie ponowna ocena przy pomocy:

- kwestionariusza aktualnej diety,
- badań antropometrycznych,
- pobrania kału na kalprotektynę,
- pobrania moczu na oznaczenie jego pH,
- dobowej zbiórki moczu do oceny przepuszczalności bariery jelitowej,
- sigmoidoskopii u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zaplanowane badania nie stanowią zagrożenia dla badanych dzieci. Większość z ich ma charakter nieinwazyjny. Natomiast pobranie krwi do oceny morfologii, OB, CRP stanowi standardowy element

oceny przebiegu NZJ. Zaplanowane po 3 miesiącach leczenia badanie endoskopowe u chorych z WZJG też jest elementem standardowej oceny przebiegu choroby. Brakuje jedynie informacji, czy badanie to będzie wykonywane w znieczuleniu ogólnym. Ocena swoistych IgG przeciw alergenom pokarmowym jest postępowaniem ponadstandardowym lecz jest to jednorazowe pobranie próbki krwi, nie zmieniające oceny badania klinicznego.

Badanie jest ciekawe i wartościowe, biorąc pod uwagę, że istniejące publikacje o stosowaniu leczniczego postępowania żywieniowego dotyczy niewielkich grup chorych. Zaplanowano je, jako badanie pilotażowe przed rozpoczęciem wielośrodkowej próby klinicznej.

Do zespołu badaczy należą:

Mgr inż. Małgorzata Matuszczyk

Lek med. Anna Wiernicka

Lek med. Monika Meglicka

Mgr Marta Kotkowicz -Szczur

Przedłożone dokumenty:

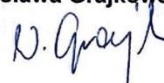
1. Wniosek o wydanie opinii o projekcie z dnia 07.11.2018
2. Informacja o badaniu dla rodzica /opiekuna dziecka
3. Świadoma zgoda rodzica /opiekuna dziecka na udział w badaniu
4. Protokół badania –streszczenie projektu
5. Opinia Eksperta

Na podstawie przedłożonej dokumentacji, dodatkowych wyjaśnień przedstawionych przez prof. dr hab. n med. Jarosława Kierkusia oraz w dyskusji i wyniku tajnego głosowania Komisja Bioetyczna przy IPCZD wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania. Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi. Tekst uchwały został sporządzony w 2 jednobrzmiących egz. po jednym dla wnioskodawcy i Komisji Bioetycznej. Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

**PRZEWODNICZĄCA KOMISJI BIOETYCZNEJ**

przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

**Prof. nadzw dr hab. n. med. Wiesława Grajkowska**



**KOMISJA BIOETYCZNA**

Przy Instytucie „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”  
 Al. Dzieci Polskich 20  
 04-730 Warszawa- Międzylesie  
 e-mail : komisja.bioetyczna@ipczd.pl  
 Tel:(22)815-16-03

posiedzenie w dniu... 21 XI 2018

**LISTA OBECNOŚCI**

Lp.	Imię, nazwisko, zawód /specjalność, funkcja	podpis
1.	<b>Prof. dr hab Jacek Hołówka</b> Filozof	
2.	<b>Mgr praw. Marcjanna Dębska</b> Adwokat	
3.	<b>Ks. Paweł Śmierchalski</b> Teolog, Duszpasterstwo Służby Zdrowia	<i>x Paweł Śmierchalski</i>
4.	<b>Dr hab., prof. APS Irena Jelonkiewicz-Sterianos</b> psycholog	<i>I. Jelonkiewicz</i>
5.	<b>Prof. dr hab. n. med. Rafał Paluszkiwicz</b> Lekarz ( chirurg, transplantolog Kliniczny)- WUM, Okręgowa Rada Lekarska w Warszawie	<i>Rafał Paluszkiwicz</i>
6.	<b>Mgr. Piel Ewa Szkiela</b> Pielęgniarka	<i>E. Szkiela</i>
7.	<b>Mgr. farm. Bożena Tondys</b>	<i>Bożena Tondys</i>
8.	<b>Dr n. med. Ludmiła Bacewicz</b> Lekarz chirurg- IPCZD	<i>L. Bacewicz</i>
9.	<b>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska</b> Lekarz ( pediatra, genetyk Kliniczny) - IPCZD	
10.	<b>Prof. Dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak</b> Lekarz (neurolog, neurolog dziecięcy)- IPCZD	
11.	<b>Prof. nadzw dr hab. n. med. Katarzyna Dzierzanowska-Fangrat</b> IPCZD	<i>K. D. Fangrat</i>
12.	<b>Dr n. med. Małgorzata Łyszkowska</b> Lekarz ( pediatra, transplantolog Kliniczny) - IPCZD	<i>M. Łyszkowska</i>
13.	<b>Prof. nadzw dr hab. n. med. Wiesława Grajkowska</b> IPCZD	<i>W. Grajkowska</i>
14.	<b>Dr hab. n. med. Sylwester Prokurat, prof. nadzw</b> Lekarz ( pediatra, nefrolog, transplantolog Kliniczny)- IPCZD	<i>S. Prokurat</i>
15.	<b>Prof. zw dr hab. n. med Andrzej Piotrowski</b> IPCZD	<i>A. Piotrowski</i>

## Piśmiennictwo

1. Adegbola, S.O., Sahnan, K., Warusavitarne, J., Hart A. i wsp.: Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 2244 (1-12).
2. Afzal N. A., Van Der Zaag-Loonen H. J., Arnaud-Battandier F., Davies S. i wsp.: 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 Ther.* 2004; 20: 167-72.
3. Agus, A., Denizot, J., Thévenot, J., Martinez-Medina, M. i wsp.: Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive, E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2016; 6: 19032 (1-14).
4. Arseneau K. O., Cominelli F.: Targeting Leukocyte Trafficking for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97: 22-28.
5. Available online: <https://modulifexpert.com> (accessed on 6 July 2021).
6. Bannerjee K., Camacho-Hubner C., Babinska K., Dryhurst K. M. i wsp.: Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 270-275.
7. Berni Canani R., Terrin G., Borrelli O., Romano M. T. i wsp.: Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 381-387.
8. Bischoff S. C., Bager P., Escher J., Forbes A. i wsp.: ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2023; 42: 352-379.
9. Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M., Paganelli M. i wsp.: Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: A randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 744–753.
10. Brian, G., Feagan B. G., Sandborn W. J., Jacobstein D. i wsp.: Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1946–1960.
11. Charlebois A., Rosenfeld G., Bressler B.: The impact of dietary interventions on the symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016; 56: 1370–1378.
12. Chassaing B., Comper C., Bonhomme B., Liu Q. i wsp.: Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome. *Gastroenterology.* 2021; 162: 743–756.

13. Chassaing B., Koren O., Goodrich J. K., Poole A. C. i wsp.: Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015; 519: 92–96.
14. Chassaing B., Van de Wiele T., De Bodt J., Marzorati M. i wsp.: Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. 2017; 66: 1414–1427.
15. Czajkowska A., Szponar B.: Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza. *Postępy Hig Med Dośw.* 2018; 72: 131–142.
16. Day A. S., Whitten K. E., Sidler M.I., Lemberg D.A.: Systematic review: nutritional therapy in Paediatric Crohn’s Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 27: 293-307.
17. Devkota S., Wang Y., Musch M. W., Leone V. i wsp.: Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10<sup>-/-</sup>* mice. *Nature*. 2012; 487: 104–108.
18. Dziechciarz P., Horvarth A., Shamir R., Szajewska H.: Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn’s disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 795-806.
19. Feagan B. G., Sandborn, W. J., D’Haens G., Panés, J. i wsp.: Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017; 389: 1699–1709.
20. Fell J. M., Paintin M., Arnaud-Battandier F., Beattie R. M. i wsp.: Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 281-289.
21. Fell J.M.: Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr.* 2005; 29: S126-128.
22. Forbes A., Escher J., Hébuterne X., Kłęk S. i wsp.: ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017; 36: 321-347.
23. Freeman H. J.: Natural history of Crohn’s disease: com-parison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 953-961.
24. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators: The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 17-30.

25. Ghione S., Sarter H., Fumery M., Armengol-Debeir A. i wsp.: Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease [1988–2011]: A population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 265–272.
26. Grover Z., Lewindon P.: Two-year outcomes after exclusive enteral nutrition induction are superior to corticosteroids in pediatric Crohn's disease treated early with thiopurines. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 3069-3074.
27. Hartman C., Berkowitz D., Weiss B., Shaoul R. i wsp.: Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 503-507.
28. Heuschkel R. B., Menache C. C., Megerian J. T., Baird A. E.: Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31: 8-15
29. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/e-w-zywnosci-bez-kontroli.html>
30. Joosse M. E., Aardoom M.A., Kemos P., Turner, D. i wsp.: Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: A 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48: 523–537.
31. Kaplan G. G.: The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 720–727.
32. Khalili H., Hakansson N., Chan S. S., Chen Y. i wsp.: Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: Results from two large prospective cohort studies. *Gut.* 2020; 69: 1637–1644.
33. Lawley M., Wu J. W., Navas-Lopez V. M., Huynh Q. H. i wsp.: Global variation in use of enteral nutrition for pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67, e22–e29.
34. Leach S. T., Mitchell H. M., Eng W. R., Zhang L. i wsp.: Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 724-733.
35. Levine A., Boneh R. S., Wine E.: Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2018; 67: 1726-1738.
36. Levine A., El-Matary W., Van Limbergen J.: A Case-Based Approach to New Directions in Dietary Therapy of Crohn's Disease: Food for Thought. *Nutrients.* 2020; 12: 880 (1-8).



37. Levine A., Turner D., Gik T. P., Dias J. A. i wsp.: 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 therapy" (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 278-285.
38. Levine A., Wine E., Assa, A., Sigall-Boneh R. i wsp.: Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019; 157: 440–450.
39. Lewis J. D., Abreu M. T.: Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152: 398–414.
40. Limketkai B. N., Wolf A., Parian A. M.: Nutritional interventions in the patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018; 47: 155-177.
41. Lionetti P., Callegari M. L., Ferrari S., Cavicchi M. C. i wsp.: Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr.* 2005; 29: S173-S175.
42. Maconi G., Armuzzi A.: Beyond remission and mucosal healing in Crohn's disease. Exploring the deep with cross sectional imaging. *Dig Liver Dis.* 2017; 49: 457–458.
43. Matuszczyk M., Gawecka A., Grzybowska-Chlebowczyk U., Książek J. i wsp.: Polskie wytyczne leczenia żywieniowego w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci oraz Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci. *Stand Med Pediatr.* 2017; 14: 195–226.
44. Miele E., Shamir R., Aloï M., Assa, A. i wsp.: Nutrition in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 687–708.
45. Morikawa M., Derynck R., Miyazono K.: TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  family: context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Harb Perspect Biol.* 2016; 8: a021873 (1-24).
46. Nakar I., Focht G., Church P., Church, P. i wsp.: The association of mucosal healing (MH), transmural healing (TH) and calprotectin in paediatric Crohn's disease: A report from the ImageKids study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16: 1089–1097.
47. Navas López V. M., Blasco Alonso J., Sierra Salinas C., Barco Gálvez A. i wsp.: Efficacy of exclusive enteral feeding as primary therapy for paediatric Crohn's disease. *An Pediatr.* 2008; 69: 506-514.

48. Olen O., Askling J., Sachs M. C., Frumento P., i wsp.: Increased mortality of patients with childhood-onset inflammatory bowel diseases, compared with the general population. *Gastroenterology*. 2019; 156: 614–622.
49. Pigneur B., Lepage P., Mondot S., Schmitz J. i wsp.: Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition vs steroid-based induction therapy—a randomised prospective clinical trial in children with Crohn’s disease. *J Crohns Colitis*. 2019; 13: 846–855.
50. Roberts C. L., Rushworth S. L., Richman E., Rhodes J. M.: Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn’s disease. *J Crohn’s Colitis*. 2013; 7: 338–341.
51. Rubio A., Pigneur B., Garnier-Lengline H., Talbotec C. i wsp.: The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn’s disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 1332-1339.
52. Ruemmele F. M., Veres G., Kolho K. L., Griffiths A. i wsp.: Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical Management of Pediatric Crohn’s Disease. *Crohns Colitis*. 2014; 8: 1179-1207.
53. Sanderson I. R., Boulton P., Menzies I., Walker-Smith J. A.: Improvement of abnormal lactulose/rhamnose permeability in active Crohn’s disease of the small bowel by an elemental diet. *Gut*. 1987; 28: 1073-1076.
54. Sanderson I. R.: Growth problems in children with IBD. *Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 601-610.
55. Sigall Boneh R., Sarbagili Shabat C., Yanai H., Chermesh I. i wsp.: Dietary therapy with the Crohn’s Disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *J. Crohns Colitis*. 2017; 11: 1205–1212.
56. Sigall-Boneh R., Pfeffer-Gik T., Segal I., Zangen T. i wsp.: Partial enteral nutrition with a Crohn’s Disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2014; 20: 1353–1360.
57. Sigall-Boneh R., Westoby C., Oseran I. i wsp.: The Crohn’s Disease Exclusion Diet: A Comprehensive Review of Evidence, Implementation Strategies, Practical Guidance, and Future Directions. *Inflamm Bowel Dis*, 2023; XX: 1–15
58. Sipponen T., Kolho K. L.: Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50: 74-80.

59. Svolos V., Hansen R., Nichols B., Quince C. i wsp.: Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology*. 2019; 156: 1354–1367.
60. Swaminath ,A., Feathers A. Ananthkrishnan A., Falzon L. i wsp.: Systematic Review with Meta-Analysis: Enteral Nutrition Therapy for the Induction of Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46,: 645–656.
61. Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik K. i wsp.: ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020; 14: 4–22.
62. Van Limbergen J., Russell R. K., Drummond H. E., Aldhous M. C. i wsp.: Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1114-1122.
63. Van Limbergen J., Haskett J., Griffiths A. M., Critch J. i wsp.: Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: A workshop to identify barriers and enablers. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 29: 351–356.
64. van Rheenen P. F., Aloï M., Assa A., Bronsky J. i wsp.: The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020l 15: 171–194.
65. Vasseur F., Gower-Rousseau C., Vernier-Massouille G., Dupas J. L. i wsp.: Nutritional status and growth in Pediatric Crohn's Disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1893-1900.
66. Veauthier B., Hornecker J. R.: Crohn's disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2018; 98: 661-669.
67. Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J., Turck D. i wsp.: et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1106-1113.
68. Yamamoto T., Shimoyama T., Kuriyama M.: Dietary and enteral interventions for Crohn's disease. *Opin Biotechnol*. 2017; 44: 69-73.
69. Zachos M., Tondeur M., Griffiths A. M.: Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 1: Cd000542 (1-68).